



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Aurélien CARE

Le 14 octobre 2004



L'angioplastie facilitée par l'administration préhospitalière
d'abciximab dans la prise en charge de l'infarctus du
myocarde au SAMU 54

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
M. Nicolas SADOUL	Professeur	}
M. Bruno LEVY	Professeur	} Juges
M. Mickaël ANGIOI	Docteur	}
M. Tahar CHOUIHED	Docteur	Directeur



18 NOV. 2004



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Aurélien CARE

Le 14 octobre 2004

L'angioplastie facilitée par l'administration préhospitalière
d'abciximab dans la prise en charge de l'infarctus du
myocarde au SAMU 54

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
M. Nicolas SADOUL	Professeur	}
M. Bruno LEVY	Professeur	} Juges
M. Mickaël ANGIOI	Docteur	}
M. Tahar CHOUIHED	Docteur	Directeur

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Mais PIERQUIN – Etienne LEGAÏT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

-

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE

Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT

Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Université de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur de Réanimation médicale

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre
jury et lui témoignons notre respectueuse reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET JUGE
Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL
Professeur de cardiologie et maladies vasculaires
Il nous fait l'honneur d'être de nos juges
Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET JUGE
Monsieur le Professeur Bruno LEVY
Professeur de Réanimation médicale
Il a accepté très spontanément de faire partie de notre jury
Nous lui sommes très reconnaissant de porter intérêt à ce travail

A NOTRE JUGE
Monsieur le Docteur Mickaël ANGIOI
Cardiologue
Nous connaissons sa grande compétence
Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR

Monsieur le Docteur Tahar CHOUIHED

Médecin urgentiste

Nous sommes honoré de s'être vu confié ce sujet

Il a su nous encourager et nous guider tout au long de ce travail

Nous l'assurons de notre fidèle amitié

A Monsieur le Docteur Lionel NACE
Directeur médical du SAMU 54

A Monsieur le Docteur ALBIZZATI
Médecin urgentiste
Pour son implication dans la formation des Résidents

Aux médecins du SMUR de Nancy

Vous avez éveillé en moi le goût de la Médecine d'urgence
J'ai l'honneur d'intégrer votre équipe
J'espère me montrer digne de vos conseils et enseignements

A Mireille
Pour son soutien et son aide
A Mathis
Pour ses sourires qui m'ont réconforté dans les moments difficiles

A ma Mère

A toute ma famille

Je dédie cette thèse.

A mes professeurs de collège et lycée
Qui m'ont donné l'envie d'étudier.

A tous mes amis

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois dés honoré et méprisé si j'y manque".

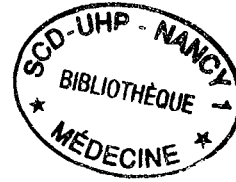


Table des matières

I.	Introduction.....	19
II.	Epidémiologie.....	22
A.	Introduction.....	22
B.	L'enquête de population MONICA-France.....	23
1.	Matériel et méthode.....	23
2.	Résultats.....	24
3.	Conclusions.....	25
C.	STIM SAMU.....	25
1.	Matériel et méthode.....	25
2.	Résultats.....	26
3.	Conclusions.....	30
D.	L'initiative ESTIM.....	30
1.	Les centres concernés.....	30
2.	Les résultats.....	31
E.	E-MUST Ile-de-France.....	36
1.	Matériel et méthode.....	36
2.	Résultats.....	37
3.	Conclusions.....	47
F.	Conclusion générale.....	48
III.	Physiopathologie.....	50
A.	Introduction.....	50
B.	La plaque d'athérome.....	51
1.	Structure de la paroi vasculaire.....	51
2.	L'athérosclérose.....	54
C.	Physiopathologie de l'hémostase.....	60
1.	La phase plaquettaire.....	61
2.	La cascade de l'hémostase.....	64
3.	Schéma synthétique.....	65
D.	Pharmacologie de l'abciximab.....	65
1.	Mode d'action.....	66
2.	Pharmacocinétique.....	66

3.	Pharmacodynamie.....	66
4.	L'abciximab comparé aux autres antiagrégants plaquettaires	67
5.	Les indications de l'abciximab	67
6.	Les effets secondaires	67
E.	Le myocarde ischémiq...ue	69
1.	Les déterminants de la taille de l'infarctus	69
2.	Le « wavefront phenomenon ».....	71
3.	Les conséquences sur la fonction contractile.....	72
4.	La sidération myocardique.....	73
5.	L'hibernation myocardique.....	74
6.	Le pré conditionnement : un facteur de protection du myocarde	74
7.	Conclusion : Les bénéfices de la reperfusion.....	75
IV.	Méthodologie	77
A.	Les critères d'inclusion.....	78
1.	Diagnostic d'infarctus du myocarde à la phase aiguë.....	78
2.	Les délais.....	80
B.	Les critères d'exclusion	81
1.	Délais	81
2.	Indisponibilité des salles de cathétérisme	81
3.	Les contre-indications à l'emploi de l'abciximab.....	81
4.	Le registre de Non-inclusion.....	82
C.	Les contraintes de conservation de l'abciximab	82
D.	L'accès au plateau technique	83
E.	La validation de la procédure opérationnelle.....	83
F.	Répartir stratégiquement l'abciximab.....	84
G.	La formation des équipes	84
H.	Conclusion de la méthodologie.....	85
V.	Résultats.....	86
A.	Recueil des données et résultats.....	86
1.	Collecte des résultats.....	86
B.	Résultats de la procédure « abciximab en préhospitalier »	87
1.	Données démographiques	87
2.	Données anatomo-pathologiques	89



3. Les délais.....	90
4. Résultats de la reperfusion.....	93
5. Complications.....	99
6. Evaluation de l'efficacité clinique et du devenir.....	100
7. Le registre de non-inclusion.....	103
VI. Discussion.....	104
A. Analyse démographique.....	104
B. Territoires de l'infarctus.....	104
C. Les délais constatés.....	105
1. Le délai Douleur/Appel.....	105
2. Délai Douleur/Ponction fémorale.....	107
3. Délai d'accès en salle de cathétérisme.....	108
D. Choix d'une stratégie de reperfusion.....	109
E. Thrombolyse préhospitalière ou angioplastie primaire ?.....	110
1. Revue des études ayant comparé ces deux stratégies.....	110
2. Comment optimiser la stratégie d'angioplastie primaire ?.....	115
F. Abciximab en préhospitalier : faisabilité et complications.....	119
1. Faisabilité.....	119
2. Complications et sécurité de l'emploi d'abciximab.....	120
G. Nos résultats.....	122
1. Les critères de jugement du flux coronaire.....	122
2. Analyse de nos résultats.....	123
VII. Conclusion.....	127

Abréviations

- ADP Adénosine diphosphate
- Anti-Gp IIb/IIIa Inhibiteurs de la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa
- CTFC TIMI frame count corrigé
- ECG Electrocardiogramme
- ESC Société européenne de cardiologie
- Gp IIb/IIIa Glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa
- HTA Hypertension artérielle
- IDM Infarctus du myocarde
- PAS Pression artérielle systolique
- POS Procédure opérationnelle standardisée
- SAU Service d'accueil des urgences
- SAMU Service d'aide médicale urgente
- SMUR Service mobile d'urgence et de réanimation
- ST+ Sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme
- USIC Unité de soins intensifs cardiologiques

I. Introduction

L'infarctus du myocarde est une manifestation d'insuffisance coronarienne aiguë. Il survient le plus souvent à la faveur de l'occlusion thrombotique d'une artère coronaire épicaudique. Il entraîne une nécrose ischémique d'une partie du myocarde et à ce titre une amputation du potentiel contractile du ventricule gauche.¹

Le diagnostic d'infarctus du myocarde repose, à la phase préhospitalière, sur l'association de deux critères : la douleur thoracique prolongée, résistante à la trinitrine, et les anomalies de l'électrocardiogramme témoignant d'une nécrose évolutive (sus-décalage du segment ST dans plusieurs dérivations d'un même territoire myocardique).

La vascularisation du myocarde (vasa privata) est assurée par deux troncs coronaires (droit et gauche) donnant naissance à trois artères coronaires : droite, interventriculaire antérieure et circonflexe. Les territoires myocardiques vascularisés par chaque coronaire sont sujets à de nombreuses variations anatomiques. Les anastomoses entre les artères ne suffisent généralement pas à assurer une suppléance suffisante lors d'une oblitération vasculaire.²

L'infarctus du myocarde reste une pathologie grave, potentiellement mortelle. Cette sévérité est liée à plusieurs raisons : le myocarde nécessite d'importants apports en oxygène (5% de la circulation générale) ce qui le rend vulnérable à l'ischémie ; la nécrose de territoires étendus entraîne une dysfonction contractile avec retentissement circulatoire ; enfin, l'extension des lésions peut compromettre l'équilibre électrique du cœur et provoquer une mort subite.

Depuis le début des années 80, la reperfusion précoce de l'artère occluse par un traitement thrombolytique ou par angioplastie a modifié le pronostic de l'infarctus du myocarde et a permis d'en réduire la mortalité et les complications aussi bien à la phase aiguë qu'à distance. Cette reperfusion doit intervenir dans des délais les plus courts afin d'assurer le meilleur pronostic aux patients.³ Malgré tout, l'infarctus du myocarde demeure un problème majeur de santé publique en France et dans les pays industrialisés.

La prise en charge en urgence de ces patients repose, en France, sur les SAMU qui disposent d'équipes SMUR capables de prendre en charge de façon extrêmement précoce les syndromes coronariens aigus permettant ainsi aux patients de bénéficier d'une stratégie de reperfusion la plus adaptée et la plus rapide possible.

Jusqu'à présent, le traitement de référence à la disposition du médecin SMUR était la thrombolyse préhospitalière. Cependant, le développement des salles de cathétérisme et de nombreux travaux et recommandations définissent l'angioplastie primaire comme la stratégie de reperfusion myocardique préférentielle si elle est réalisée dans les délais envisagés et validés par les sociétés savantes (90 minutes après ECG qualifiant).⁴

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy dispose d'un plateau technique important (salle de cathétérisme) et d'une équipe médicale de cardiologie interventionnelle accessibles 24 h / 24 h, dans des délais particulièrement courts. La répartition des véhicules SMUR, permettant l'accès à la salle de cathétérisme en moins de 90 minutes après le diagnostic médical dans 94% des cas d'infarctus du myocarde, explique l'avènement de l'angioplastie primaire comme stratégie de reperfusion de choix pour le SMUR de Nancy. Le reste des patients pris en charge par le SMUR (6%) bénéficient d'une thrombolyse préhospitalière et sont orientés vers l'Unité de Soins Intensifs de Cardiologie (USIC).

A l'occasion d'une revue rétrospective des dossiers médicaux des patients atteints d'infarctus du myocarde pris en charge par le SAMU 54, et en collaboration avec les cardiologues, nous avons constatés que ces patients bénéficiaient très souvent, en salle de cathétérisme, d'un traitement antiagrégant plaquettaire par anti-GP IIb/IIIa.

Dans le but d'essayer d'améliorer encore la prise en charge de ces patients, une revue exhaustive de la littérature a été effectuée et a montré l'intérêt des anti-GP IIb/IIIa dans la prise en charge de l'IDM traité par angioplastie primaire. Après plusieurs réunions pluridisciplinaires, une Procédure Opérationnelle Standardisée tenant compte des contraintes locales et des données de la littérature concernant le syndrome coronarien aigu ST+ a été validée et mise en place en Mars 2002. Cette procédure consiste en l'administration préhospitalière d'aspirine, d'héparine, et d'abciximab afin de faciliter la reperfusion mécanique (angioplastie ou stenting direct) en salle de cathétérisme.

Au cours de ce travail, nous analyserons dans un premier temps quelques données épidémiologiques tirées des différents registres existants. Puis, nous évoquerons la cascade d'événements physiopathologiques survenant lors d'un infarctus du myocarde et qui ont une incidence sur la prise en charge des patients. Nous présenterons ensuite les différents éléments de la POS élaborée pour les urgentistes et les cardiologues. Dans un second temps, les résultats de cette stratégie d'angioplastie « facilitée » seront présentés et discutés.

II. Epidémiologie

A. Introduction

L'infarctus du myocarde constitue une urgence cardiologique absolue dont l'incidence reste encore élevée avec 120 000 (100 à 150 000) cas par an en France.¹ Selon des données OMS, sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de décès avec 7,2 millions de décès d'origine coronaire.

En France, l'infarctus du myocarde reste responsable de 10% de la mortalité annuelle totale chez l'adulte, soit 47000 décès par an. Il faut y ajouter une morbidité importante, difficilement chiffrable, et le retentissement socio-économique qu'elle représente.

Au delà de ces chiffres globaux, il était essentiel de s'intéresser aux réalités de la prise en charge de l'infarctus du myocarde à sa phase aiguë, par les SAMU/SMUR. En effet, la prise en charge précoce de ces patients reste l'un des facteurs essentiels de leur devenir à court et long terme. L'un des moyens de réaliser une évaluation objective de la prise en charge globale du syndrome coronarien ST+ est le registre.

En effet, le registre répond à différents objectifs :

- satisfaire un besoin d'information,
- recueillir des données représentatives et exhaustives reflétant la réalité de la pratique,
- permettre une gestion scientifique des données,
- aboutir à une analyse des données, pour les confronter aux recommandations afin d'améliorer les pratiques des équipes.

La place d'un registre est située à l'interface entre les études expérimentales et les pratiques cliniques quotidiennes.⁵ Les recommandations reposent essentiellement sur les grandes études cliniques et guident le praticien dans la prise en charge des patients. Ces grandes études ont toujours un biais : elles sélectionnent les patients. Le registre correspond à une illustration de la « vraie vie » et intègre tous les patients. La difficulté essentielle avec cet outil (le registre) est d'atteindre l'exhaustivité concernant ses différentes données.

Ce sont toutes ces raisons qui font des registres des outils de l'analyse de la prise en charge de l'infarctus du myocarde en France. Afin de cibler au mieux la problématique de la prise en charge de l'infarctus du myocarde, il nous paraissait nécessaire d'analyser les données épidémiologiques et thérapeutiques des derniers registres initiés.

En France, trois registres ont recueilli et analysé les données de mortalité et de morbidité coronaire dès 1985, dans les départements du Bas-Rhin et de la Haute-Garonne, et la Communauté Urbaine de Lille. Ces trois centres ont travaillé dans le cadre du projet MONICA.

Il existe également des initiatives plus récentes, regroupées sous un nom commun, ESTIM (Evaluation des Stratégies Thérapeutiques de l'Infarctus du Myocarde). Il existe des registres ESTIM dans différentes régions et leur but est de permettre une comparaison entre les différentes zones géographiques mais aussi une confrontation par rapport aux bonnes pratiques cliniques. L'apport majeur des registres ESTIM, c'est leur approche pré-hospitalière de la prise en charge de l'infarctus du myocarde et cet aspect nous concerne particulièrement.

B. L'enquête de population MONICA-France

1. Matériel et méthode

Comme nous l'avons vu précédemment, trois registres accueillent et analysent les données de mortalité et de morbidité coronaire depuis 1985, dans les départements du Bas-Rhin, de la Haute-Garonne et la Communauté Urbaine de Lille.

Le projet MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease)⁶ est une étude coordonnée et planifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé ayant pour objectif de mesurer les tendances et les déterminants de la morbidité et de la mortalité par maladies cardio-vasculaires et d'étudier les facteurs de risque de ces mêmes maladies. Au total, 39 centres dans 27 pays ont participé, dont 3 en France.

Des enquêtes de population ont été menées entre 1995 et 1997 parallèlement dans les trois registres français. Les sujets sélectionnés constituent un échantillon de population tiré au sort sur les listes électorales.

Les résultats exploités ici concernent les centres français pour la période 1995-97.

2. Résultats

<u>Taux annuel d'infarctus du myocarde en 1993</u>		
Par sexe		
	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
	233/100 000	37/100 000

Par registre et par sexe		
	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
<u>Lille</u>	260/100 000	45/100 000
<u>Strasbourg</u>	245/100 000	42/100 000
<u>Toulouse</u>	193/100 000	23/100 000

3. Conclusions

Il existe des disparités régionales de mortalité et morbidité par infarctus du myocarde dans les trois régions étudiées. L'enquête MONICA a également étudié les facteurs de risque cardiovasculaire et la répartition des risques est cohérente avec l'incidence de l'infarctus du myocarde.⁶

Il n'existe actuellement pas de données pour la Lorraine et les résultats ne sont pas directement transposables d'une région à l'autre même si un gradient géographique Nord/Sud semble apparaître.

Par ailleurs, MONICA n'apporte de données ni sur le nombre d'infarctus du myocarde gérés par les SAMU, ni sur les stratégies de reperfusion éventuellement mises en œuvre par leurs équipes ; il s'agit d'une étude « d'épidémiologie générale ».

C. STIM SAMU

1. Matériel et méthode

Ce travail a consisté en un recueil prospectif de données auprès d'un groupe important de SAMU-SMUR, sollicités pour être représentatifs des pratiques et des différentes conditions d'exercice rencontrées en France.

Les patients ont été inclus entre le 15 septembre et le 15 décembre 1997.

Ce travail prend en compte les délais d'intervention, les antécédents et facteurs de risque du patient, mais surtout la stratégie de prise en charge et la technique de reperfusion éventuellement choisie, ce qui constitue un intérêt certain.

Les données ont été recueillies en continu pendant la durée de l'étude, par un dossier Minitel, et la qualité de ce recueil a été contrôlée. L'analyse statistique a utilisé le test du X^2 ou le test exact de Fischer pour les données qualitatives et le test t de Student, Wilcoxon ou Krukall Wallis pour les données quantitatives.⁷

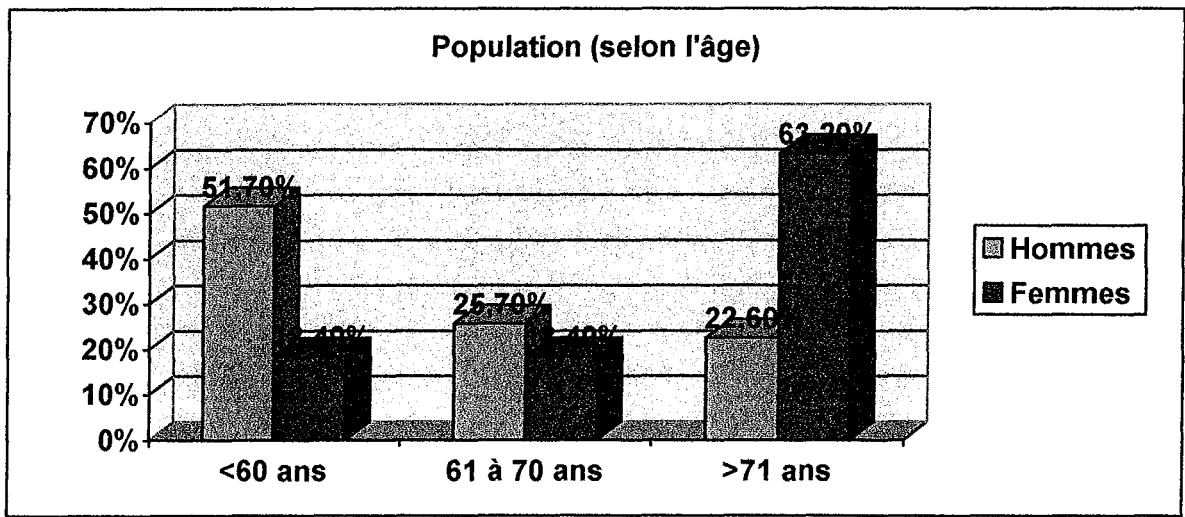
2. Résultats

108 SMUR ont participé (il existe 350 SMUR en France) et représentent une population couverte de 22 millions d'habitants. Près de la moitié des centres correspondent à des villes de plus de 100 000 habitants et l'autre moitié à des villes plus petites ou des zones semi-rurales.

Une cohorte de 1 143 patients atteints d'infarctus du myocarde a été étudiée. Elle était constituée de 882 hommes d'âge moyen 60 ans et de 261 femmes d'âge moyen 72,5 ans.

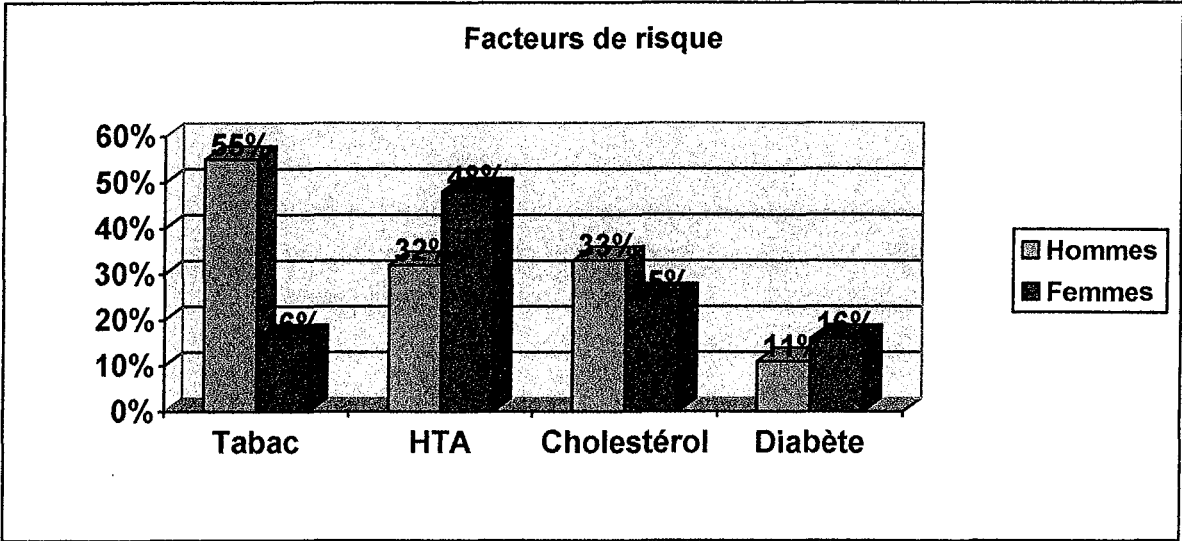
La majorité des patients avait des antécédents cardiovasculaires, mais pour 31% d'entre eux l'épisode étudié était la première manifestation d'insuffisance coronarienne.

a) Données démographiques



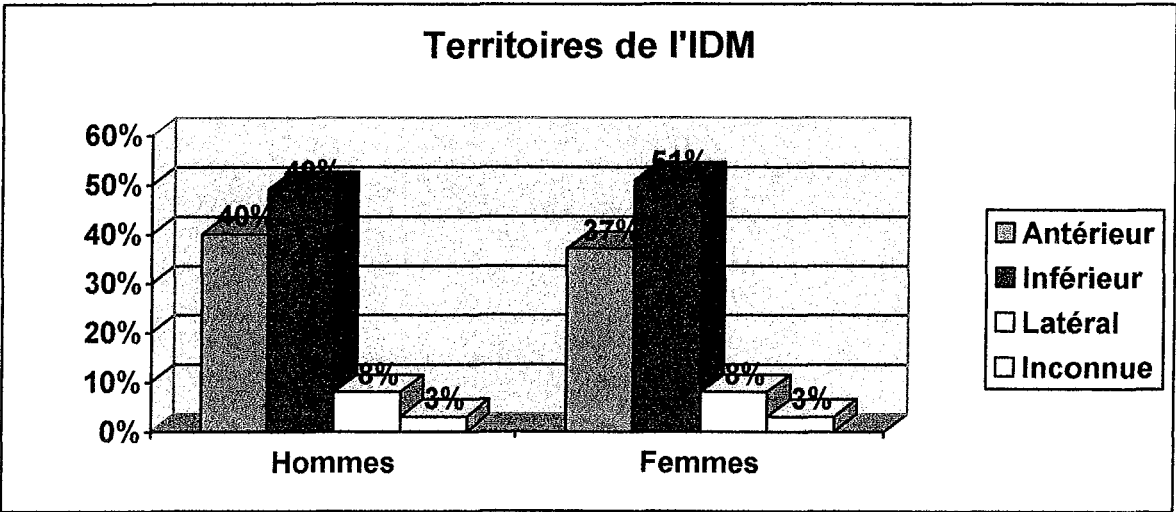
L'incidence de l'infarctus du myocarde est supérieure chez l'homme (77 % d'hommes). On observe par ailleurs une inversion des courbes de fréquence selon l'âge, en fonction du sexe des patients : tandis que l'infarctus du myocarde est plus fréquent chez les hommes jeunes, on retrouve un pic de fréquence chez les femmes les plus âgées. Une explication classiquement admise pour ces résultats est la protection cardiovasculaire hormonale chez la femme jeune, perdue lors de la ménopause.

b) Facteurs de risque cardiovasculaire



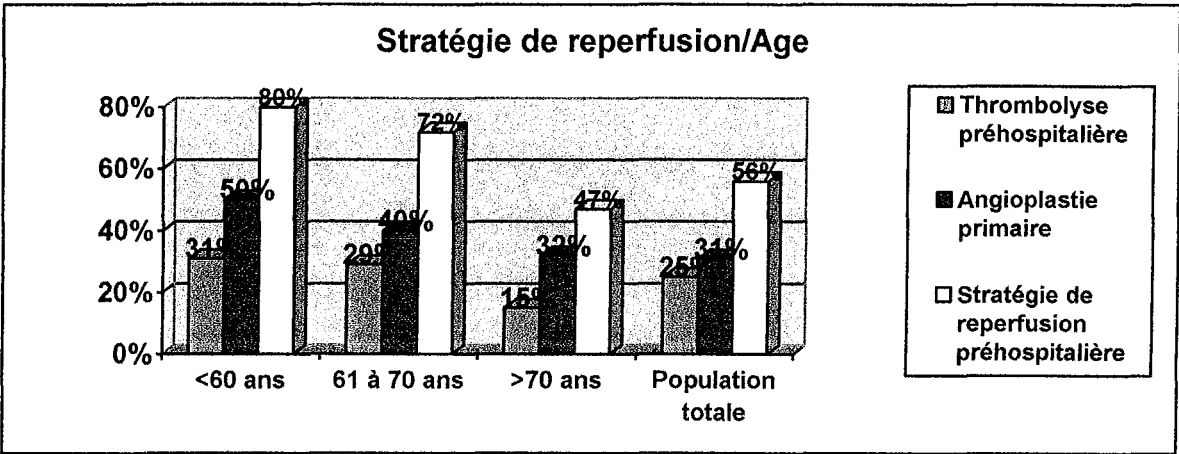
Le tabagisme reste le facteur de risque principal et son incidence encore faible chez les femmes explique en partie la moindre incidence de l'infarctus du myocarde au sein de la population féminine.

c) Territoire de l'infarctus du myocarde



Les caractéristiques des patients inclus se révèlent très comparables à celles des patients de l'étude EMIP de 1993 - en terme de sex-ratio, de localisation de l'infarctus, de facteurs de risque cardiovasculaire.⁸

d) Incidence de l'âge sur la reperfusion

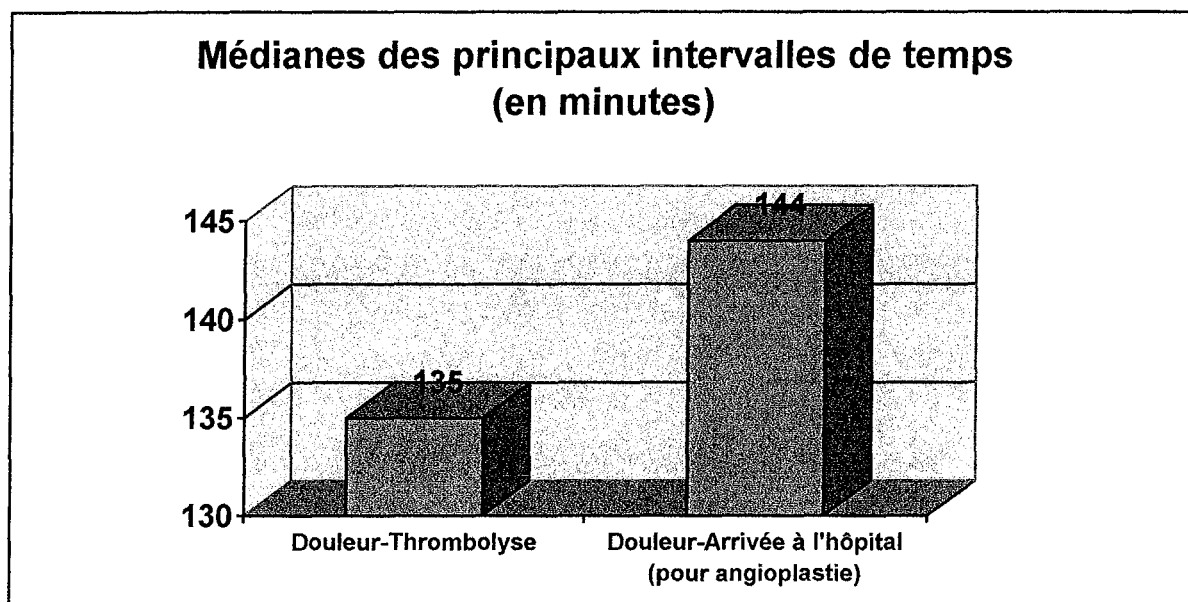


Avant d'interpréter ces chiffres, il convient de rappeler que le registre STIM-SAMU date de 1997. On observe que la thrombolyse préhospitalière est une pratique courante, en France, tout comme l'angioplastie primaire.⁷ Cependant, on constate déjà en 1997, que l'angioplastie primaire est la technique la plus fréquemment choisie pour la reperfusion coronaire des syndromes coronariens aigus ST+.

Toutefois, il convient de souligner l'absence de stratégie de reperfusion à la phase préhospitalière pour 44% des patients pris en charge par un SMUR. La conséquence prévisible est l'allongement des délais de traitement (reperfusion) avec pour conséquence une dégradation du pronostic vital et fonctionnel comme cela a été démontré dans des études majeures.⁹

On insistera également sur le faible taux de stratégie de reperfusion chez les patients de plus de 70 ans (47%), alors que ces patients en tirent un bénéfice.¹⁰ De plus, même si l'angioplastie primaire semble être la thérapeutique de choix pour cette population, la thrombolyse préhospitalière doit être proposée quand la précédente n'est pas disponible.^{10 11}

e) Les délais en fonction de la technique de reperfusion



L'analyse des délais montre une équivalence avec les résultats de l'étude EMIP (130 minutes environ entre douleur et thrombolyse).⁸ De manière plus surprenante, on constate que l'angioplastie primaire n'apporte pas de gain de temps sur la phase préhospitalière, comme le montre le graphique ci-dessus. Il est important de noter qu'en 1997 il n'existait pas de « facilitation » préhospitalière de l'angioplastie.

Il est cependant difficile de comparer ces délais car le début de la thrombolyse ne correspond pas à la reperfusion myocardique (l'efficacité de la thrombolyse est jugée 90 minutes après son début) alors que celle-ci est obtenue à l'insufflation du ballon avec l'angioplastie primaire.

On notera également que le temps de référence initial est ici le début de la douleur mais de plus en plus ce référentiel devient le premier contact médical (appel au 15 ou diagnostic SMUR) quand on lit les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.⁴

3. Conclusions

Bien que 80% des patients les plus jeunes (<60 ans) bénéficient d'une stratégie de reperfusion, les chiffres globaux montrent que 44% de l'ensemble des patients ne bénéficiaient pas, en 1997, d'une prise en charge optimisée. Lorsque l'on se penche sur les causes, il apparaît que 25% de ces patients ne présentaient aucune contre-indication à une reperfusion. Ce nombre important de patients pour lesquels aucune stratégie claire de reperfusion n'est décidée est alarmant. Ces patients perdent un des avantages principaux du système préhospitalier français, à savoir une régulation médicale assurant l'orientation la plus adaptée et il est probable que nombre d'entre eux sont reperfusés à l'hôpital, après un temps d'ischémie plus long (et donc une perte de chance).

D. L'initiative ESTIM

1. Les centres concernés

- ESTIM MIDI-PYRENEES¹²

Il est important de préciser qu'il s'agit d'une vaste région et que Toulouse est un centre d'angioplastie dynamique. Le but avoué des auteurs est d'observer la répartition entre Thrombolyse préhospitalière, thrombolyse hospitalière et angioplastie. Une autre particularité est l'implication des cardiologues qui a permis d'inclure tous les IDM, y compris ceux qui ne sont pas passés par la filière SAMU ou SAU. Par ailleurs, le recueil des données est assuré par un assistant de recherche clinique, garantissant un suivi régulier et une certaine uniformité.

- ESTIM PAYS-DE-LOIRE¹³

Il s'agit d'un registre inhomogène avec des disparités dans le recueil parmi les 5 départements.

- ESTIM NORD-PAS-DE-CALAIS¹⁴

C'est une base de données couvrant une vaste population de 4 millions d'habitants. Les résultats sont limités aux SMUR et SAU après échec de la mise en commun avec les cardiologues pour les patients n'ayant pas suivi la filière « urgences ». Lors de l'analyse, les résultats ont été axés sur une présentation par filière de soins.

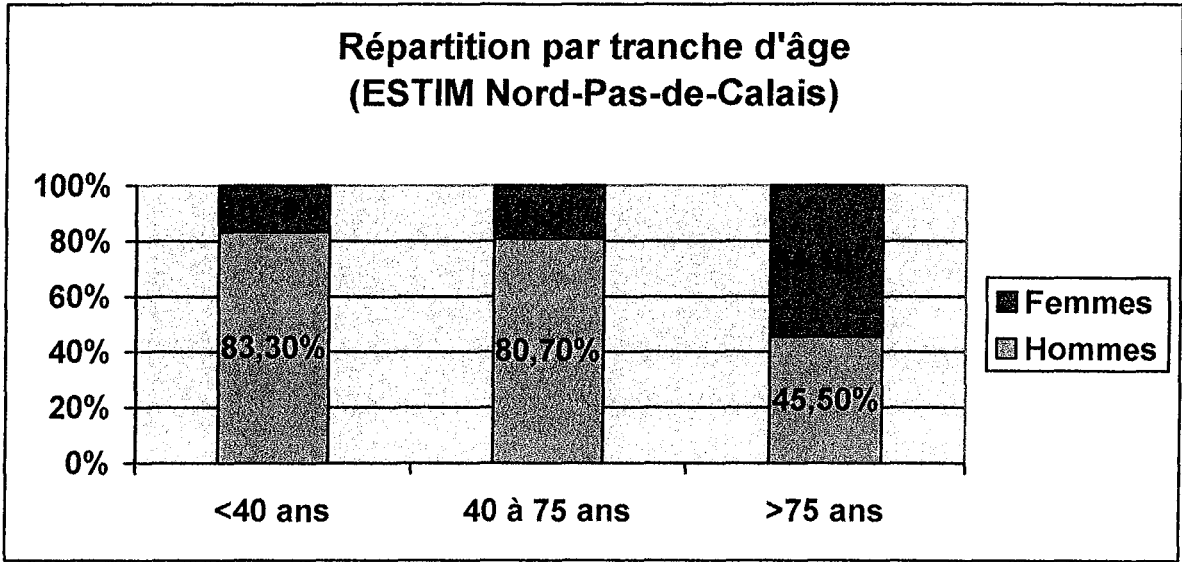
• ESTIM LIMOUSIN¹⁵

Il s'agit d'un travail dont les résultats ont été individualisés entre les filières (SAMU, SAU, Cardiologie) pour pouvoir être confrontés.

2. Les résultats

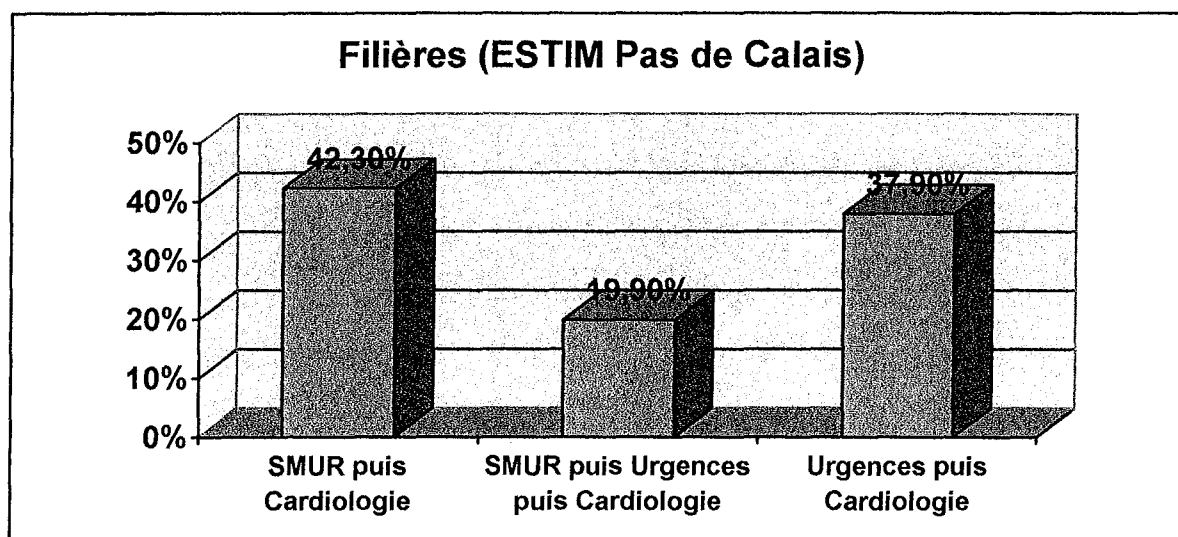
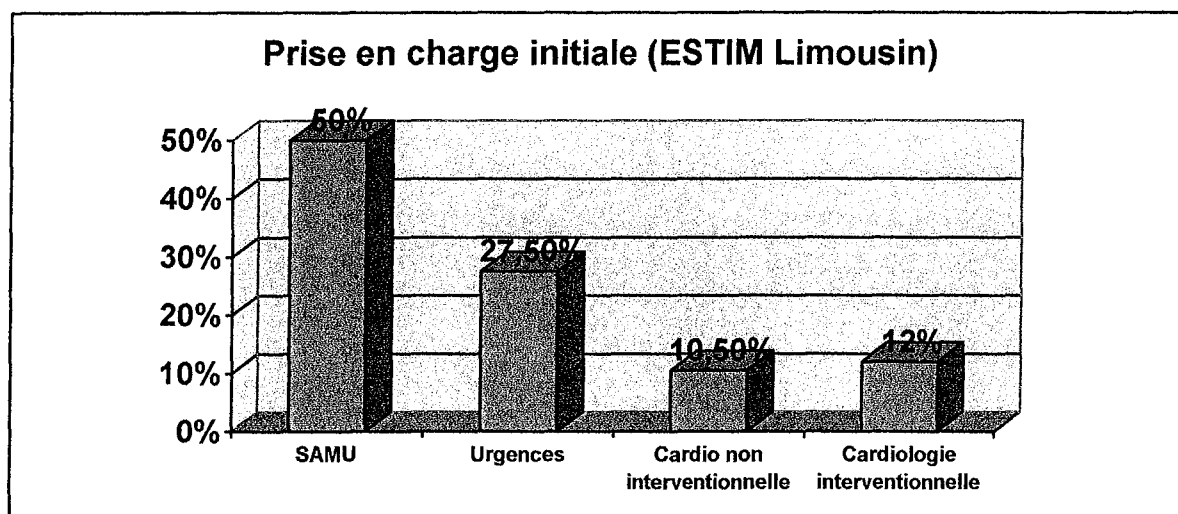
L'ensemble de ces registres a permis d'obtenir de nombreuses données sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë. Nous allons donc nous attacher à exploiter les spécificités de chaque registre, avant de réaliser une synthèse globale de l'initiative ESTIM.

a) Données démographiques



On constate une inversion du rapport « hommes/femmes » au delà de 75 ans, comme dans le registre STIM étudié précédemment.

b) Filières de prise en charge



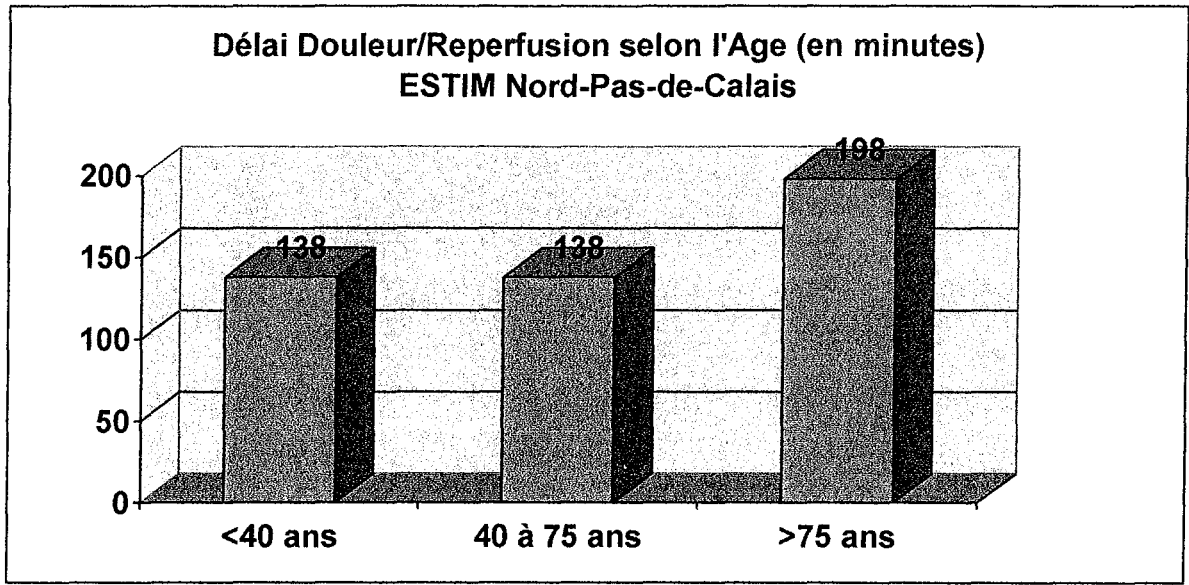
La première conclusion, c'est que 50 à 60% des infarctus du myocarde sont pris en charge par les SMUR ; ce qui démontre encore l'important travail d'information du grand public qui reste à réaliser car la filière SMUR est celle qui fait gagner du temps, ce qui sera argumenté par la suite.

Le deuxième élément remarquable est la place encore importante (20% des patients) de la filière SMUR puis Urgences puis Cardiologie. Elle inclut probablement des patients pour

lesquels le diagnostic d'infarctus du myocarde évolutif n'a pu être affirmé à la phase préhospitalière, mais aussi des patients probablement mal orientés. Là encore, on constate que les filières directes font gagner du temps.

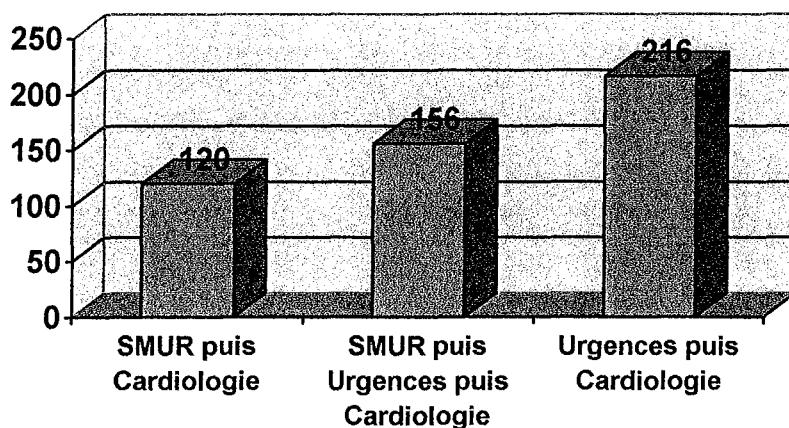
Enfin, on notera, grâce à ESTIM Limousin, que 20% des patients ne passent pas par une filière « urgente » et qu'ils sont pour moitié (10%) hospitalisés en secteur classique (sans perspective de reperfusion).

c) Les délais

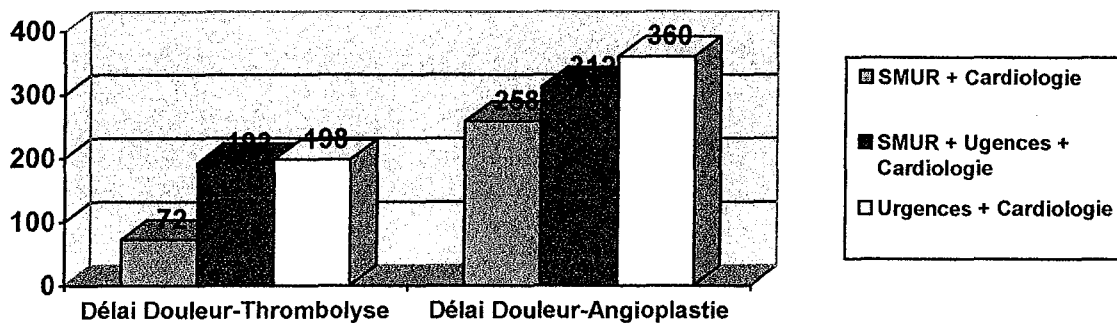


Ces résultats montrent clairement un allongement des délais de reperfusion chez les sujets les plus âgés. Ils peuvent être expliqués par soit une prise en charge moins invasive, soit des délais d'appel plus longs.

**Délai Douleur/Reperfusion selon la Filière (en minutes)
ESTIM Nord-Pas-de-Calais**



**Délai Douleur-Reperfusion /Stratégie /Filière (minutes)
ESTIM NORD pas de Calais**



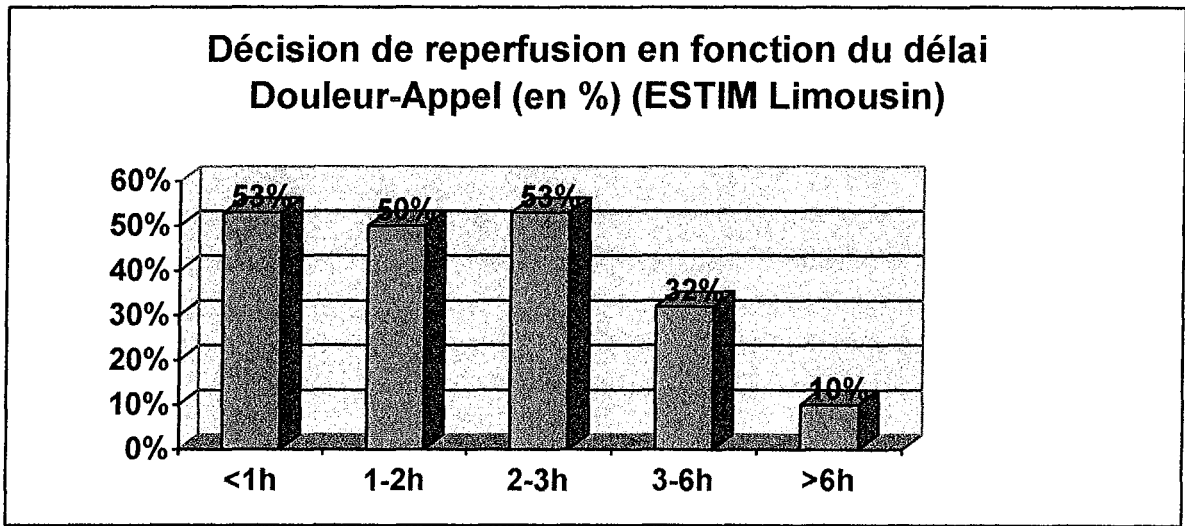
Ces graphiques suscitent de nombreux commentaires :

Dans le Nord-Pas-de-Calais, les délais de la filière angioplastie primaire sont importants et en tout cas nettement supérieurs à ceux de la filière thrombolyse préhospitalière. Ceci est surprenant, d'autant plus que dans l'étude STIM SAMU détaillée précédemment, les délais médians étaient voisins, même si en faveur de la thrombolyse (135 minutes contre 144 pour la thrombolyse préhospitalière). Ces délais longs peuvent trouver une explication dans les difficultés d'accès en urgence à une salle de cathétérisme dans la région lilloise.

Comme précédemment, il convient à ce stade d'ajouter que l'heure d'injection d'un thrombolytique ne peut être considérée comme l'heure de reperfusion (délai d'action) alors que l'heure de TIMI 3 signe la reperfusion lors d'une angioplastie.

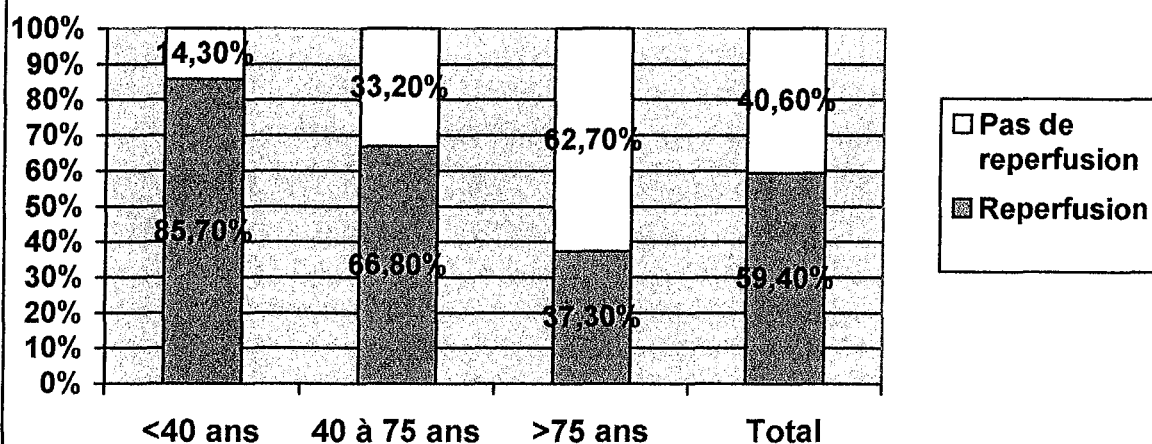
Comme nous l'avions déjà constaté, une filière préhospitalière définissant le traitement (puis l'initiant) et l'orientation fait gagner du temps.

d) Les décisions de reperfusion



La conclusion de ce graphique est relativement claire : plus l'appel au 15 est précoce, plus le patient a de chances de se voir proposer une thérapeutique de reperfusion salvatrice.

Décision de Reperfusion en fonction de l'âge (ESTIM Nord-Pas-de-Calais)



Les constatations sont identiques au précédent registre : les sujets les plus âgés (75 ans et plus) ne bénéficient pas assez souvent d'une stratégie de recanalisation (< 40% de ces patients) ; on sait pourtant que cette population en tire un réel bénéfice.

E. E-MUST Ile-de-France

1. Matériel et méthode

Il s'agit du registre francilien de prise en charge de l'infarctus du myocarde. Ce registre est ancien et a été initié en 1995. Une des forces de ce registre, c'est sa qualité ; il a été l'objet de contrôles de qualité (audits extérieurs), dispose d'une organisation sérieuse (comité de pilotage, comité scientifique), et affiche maintenant une exhaustivité satisfaisante. Rappelons que l'exhaustivité est un critère fondamental de qualité d'un registre. Il inclut 2941 patients, tous pris en charge par des équipes SMUR, et les données exploitées ici concernent donc essentiellement les syndromes coronariens aigus ST+ pris en charge en préhospitalier.

2. Résultats

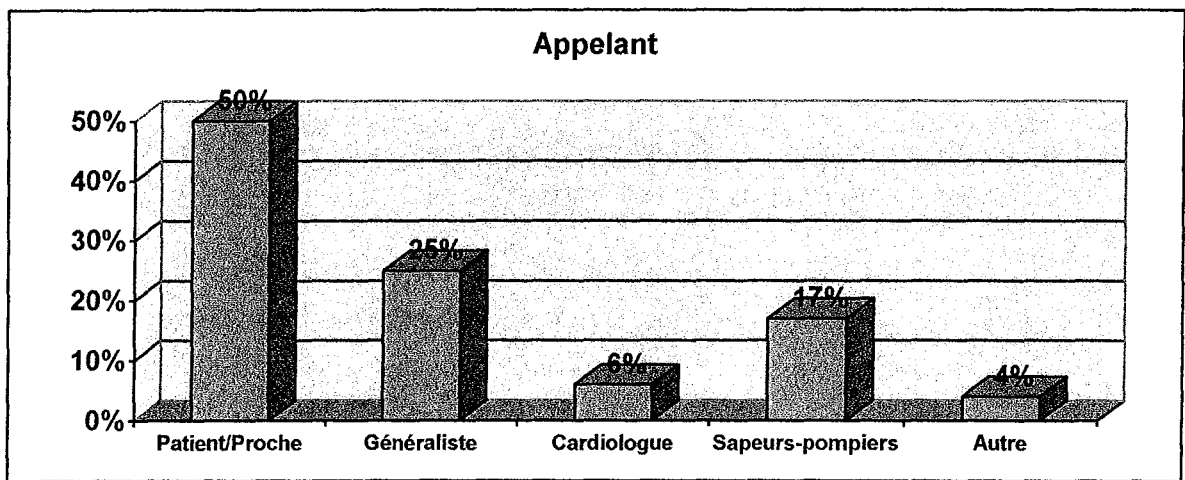
a) Données démographiques

- 1740 patients pris en charge en intervention primaire pour infarctus du myocarde aigu.
- L'âge moyen global est de 61,4 ans.
- Les hommes sont majoritaires (78%) avec un âge moyen de 59 ans.
- Les femmes (22%) sont beaucoup plus âgées avec un âge moyen 70,9 ans.
- Les moins de 40 ans sont quasi exclusivement des hommes.

Ces résultats démographiques sont superposables aux registres précédents, avec une majorité d'hommes, plus jeunes et un pic de fréquence chez les femmes âgées.

b) Modalités d'appel urgent

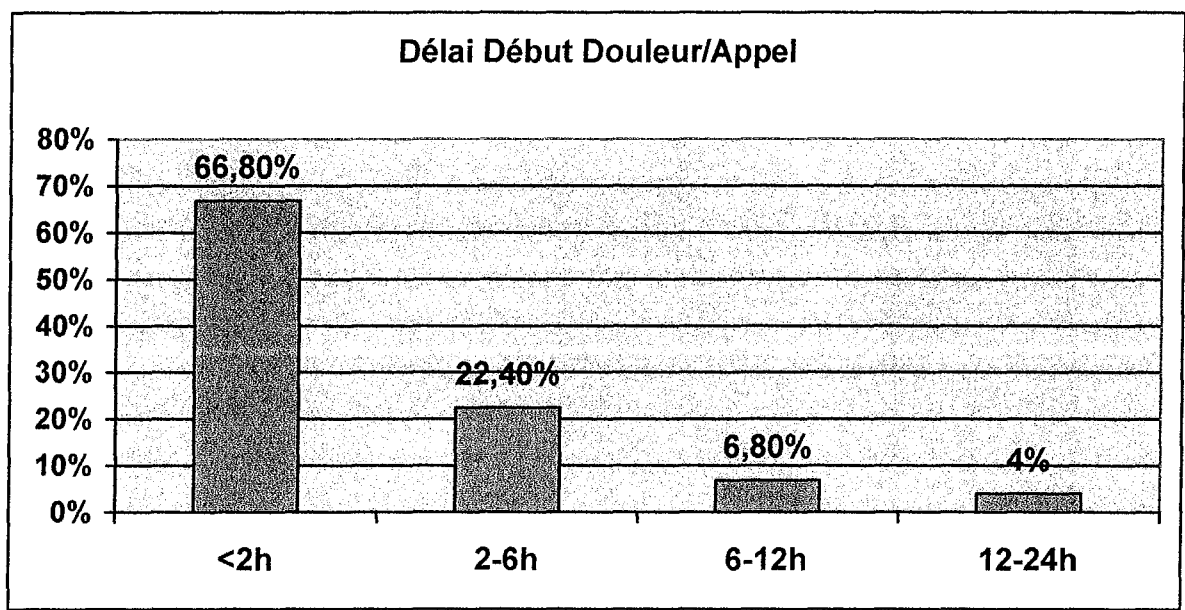
Ce sont des données importantes car elles permettent d'optimiser les futures campagnes d'information du grand public.



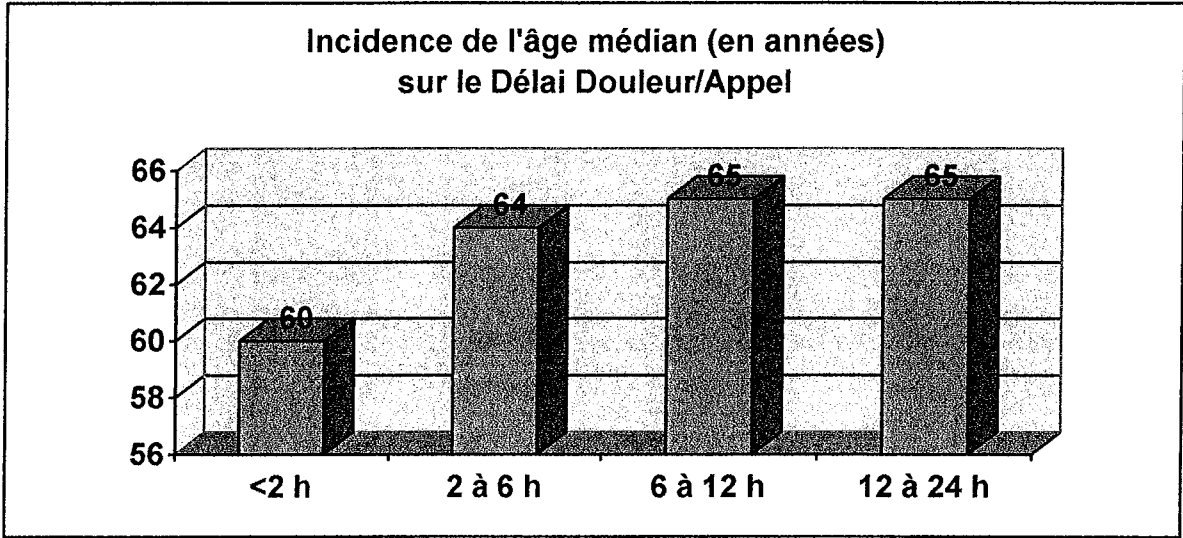
Moins de 50% des patients appellent directement le 15 lorsqu'ils présentent des symptômes d'infarctus du myocarde. Le passage par le médecin traitant représente plus de 25% des appels sur l'ensemble de la population et ce taux atteint 30% environ chez les plus âgés. L'appel passe par les sapeurs-pompiers dans 17% des cas encore, selon les départements.

Plus le délai « douleur/appeal » s'allonge, plus la proportion d'appels par le médecin traitant augmente, cette douleur persistante n'étant alors pas perçue par le patient comme une urgence.

c) Les délais

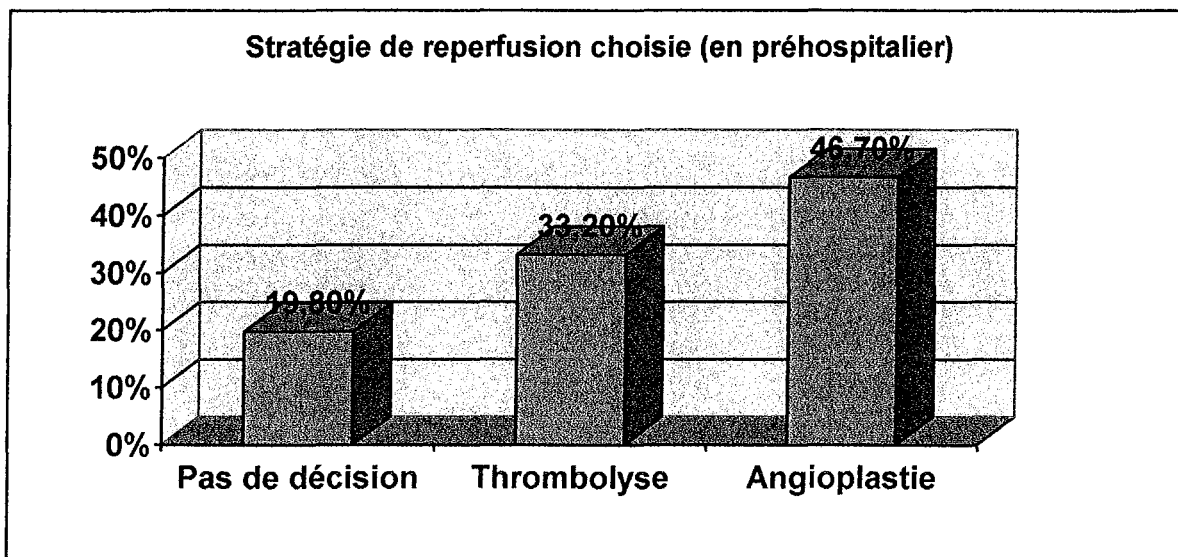


On retrouve 90% des patients qui appellent dans les 6 premières heures suivant l'apparition de la douleur, mais seulement 6 patients sur 10 qui appellent dans les 2 heures. Pour mémoire, en 2001, dans ce même registre, 80% des patients appelaient dans les 6 premières heures. Toutefois, il est important de signaler que ces résultats sont ceux du registre E-MUST, un registre limité à la région parisienne, exclusivement urbaine et à grande densité de population, dont les résultats ne sont probablement pas transposables aux autres régions françaises.



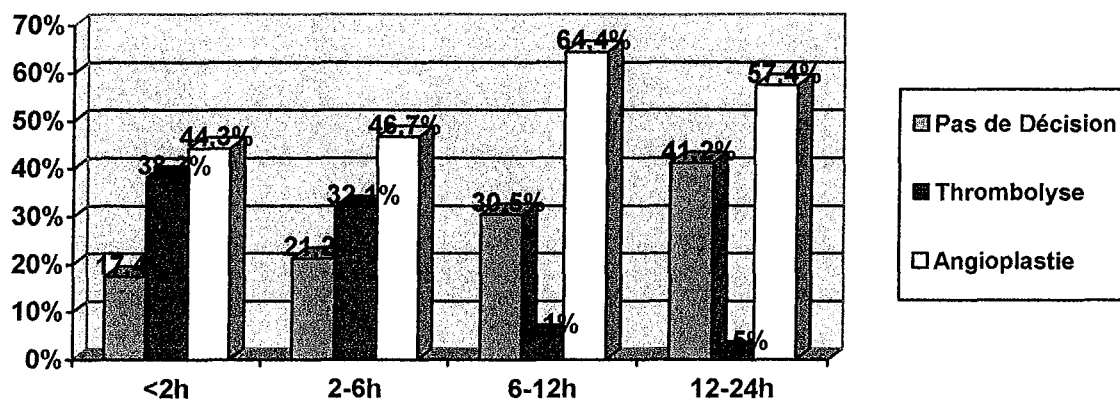
Ce graphique souligne la moindre qualité de prise en charge des sujets âgés. Les patients les plus âgés sont ceux qui appellent le plus tardivement. Le registre ESTIM précédemment étudié soulignait également un allongement des délais de reperfusion chez les sujets les plus âgés et ces notions nous amènent à rappeler l'importance de la reperfusion précoce et donc de la sensibilisation du grand public (y compris les plus âgés).

d) Modalités de désobstruction et leurs déterminants



Les résultats de ce graphique sont intéressants : près de 80% des patients pris en charge en préhospitalier bénéficient d'une stratégie de reperfusion (thrombolyse ou angioplastie primaire). Il est en revanche licite de s'interroger sur les motifs de non reperfusion de 20% des patients. Les deux graphiques suivants illustrent les deux facteurs principaux d'abstention de reperfusion en Ile-de-France.

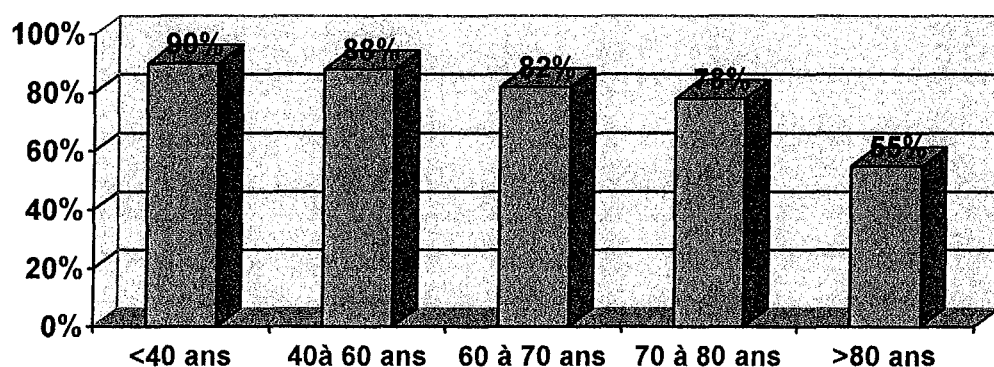
Stratégie de reperfusion choisie en fonction du Délai Douleur/Appel



Les chiffres ci-dessus amènent plusieurs remarques :

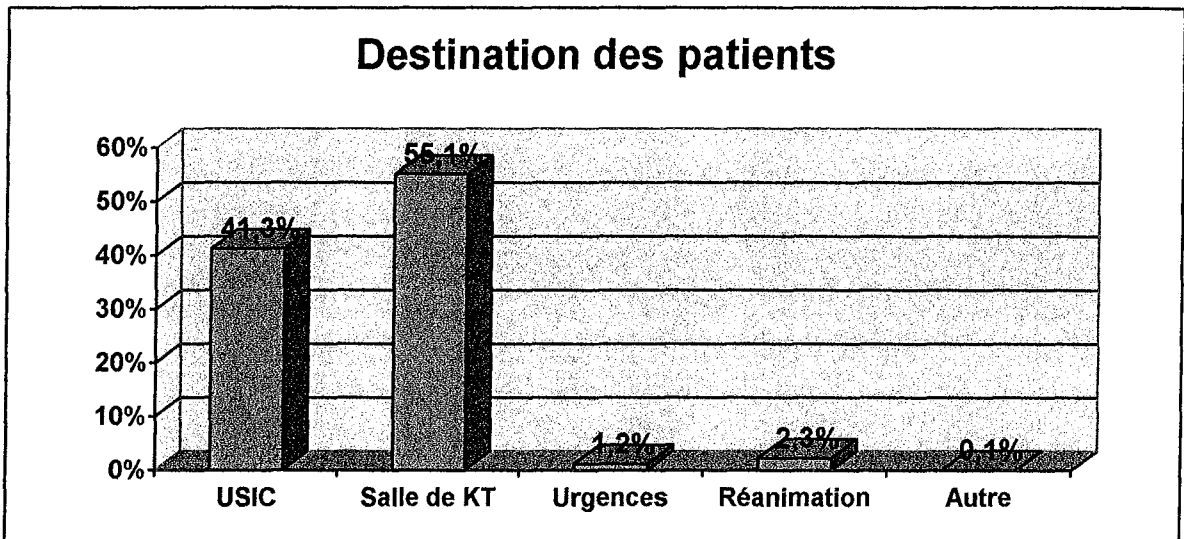
- Quels que soient les délais, l'angioplastie primaire représente environ 50% des stratégies de reperfusion. Elle est même choisie dans plus de 60% des cas entre 6 et 12 heures.
- Au delà de 12 heures, c'est l'absence de décision qui progresse fortement ; pourtant, des études laissent envisager un bénéfice à la reperfusion des syndromes coronariens aigus ST+ entre 12 et 24 heures.¹⁶
- On note qu'au delà de la 6^{ème} heure, la proportion de thrombolyse diminue nettement en raison du rapport « risques/bénéfices » (hémorragie).

Décision de desobstruction en fonction de l'âge



Ce graphique illustre à nouveau l'incidence de l'âge sur la décision de reperfusion ; plus de 40% des patients de plus de 80 ans ne bénéficient pas d'une décision de désobstruction alors que l'on sait que l'absence de reperfusion coronaire reste un critère d'évolution péjoratif chez ces patients. A titre de comparaison, les résultats de l'étude STIM SAMU, datant de 1995 et détaillée précédemment, étaient de 47% de décisions de reperfusion ; en gardant à l'esprit les différences entre les 2 populations, on peut remarquer l'absence de progrès nets dans la prise en charge des plus de 80 ans.

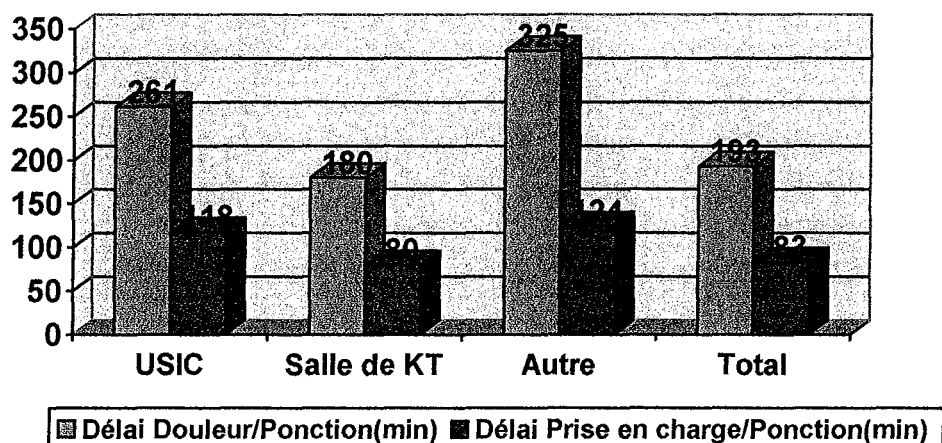
e) Destination des patients, implications et déterminants



Ces résultats appellent plusieurs commentaires :

- Le registre ESTIM avait observé l'allongement des délais de reperfusion dans les filières indirectes (SMUR puis Urgences puis Cardiologie). Il est intéressant de constater que les filières allongeant les délais sont ici très peu utilisées.
- La deuxième remarque est suscitée par une comparaison des résultats au sein même du registre E-MUST : 33% environ des patients sont thrombolysés, mais on observe ci-dessus que plus de 41% d'entre eux vont en USIC. On peut donc s'étonner de voir presque 10% des patients ne pas bénéficier d'une thrombolyse préhospitalière. Toutes les études ont prouvé la supériorité de la thrombolyse préhospitalière sur la thrombolyse intrahospitalière.¹⁷

**Délais des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire
en fonction du service receveur**



Ces résultats illustrent la nécessité d'une décision préhospitalière de reperfusion : parmi les patients non thrombolysés, on constate un délai « douleur/ponction » de 180 minutes dans le cas d'une admission directe en salle de cathétérisme pour angioplastie primaire. Une admission dans tout autre service aboutit à un allongement du délai de reperfusion et donc à une perte de chance. Ceci montre l'intérêt d'une procédure écrite résumant les stratégies de reperfusion (choix du traitement et orientation des malades) et tenant compte des recommandations scientifiques, de leurs mises à jour et des contraintes locales (salle de cathétérisme).

Le schéma suivant réalise une synthèse intéressante des divers délais médians dans la prise en charge des infarctus du myocarde en Ile-de-France, en tenant compte des filières :

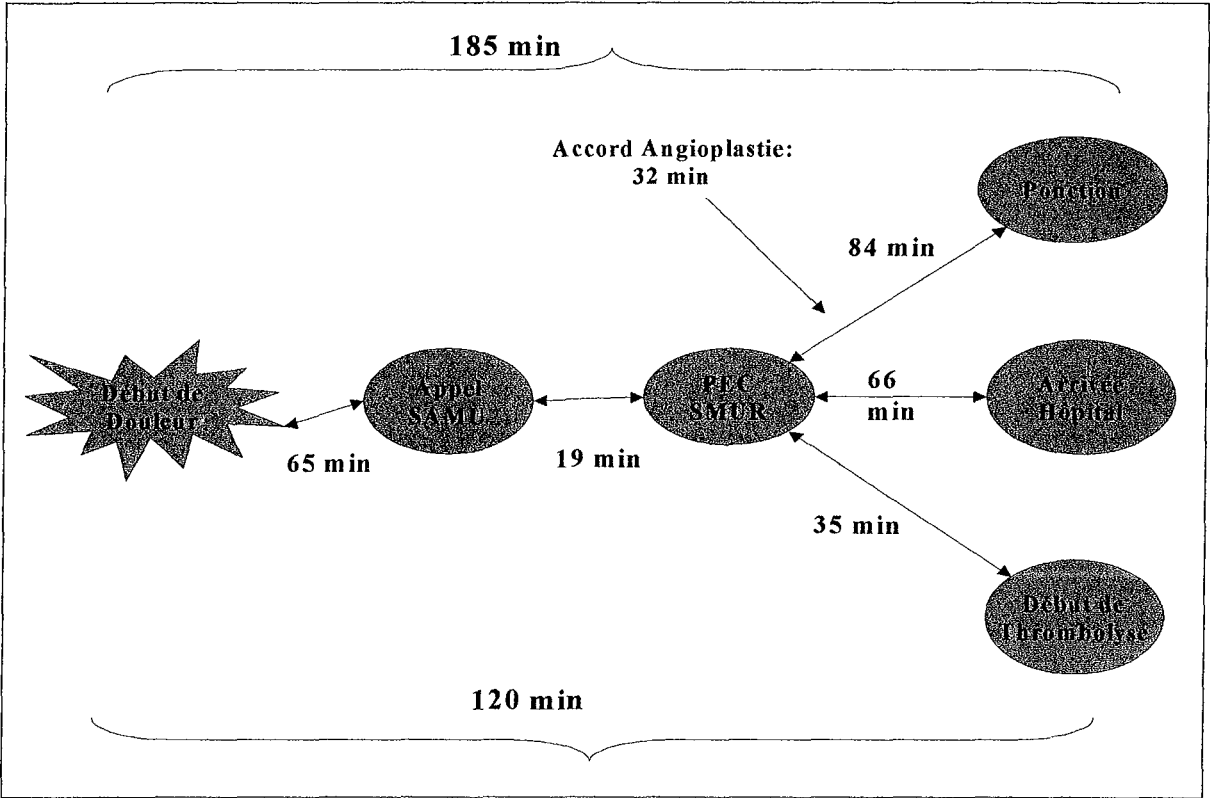


Figure II-1 Délais médians avant reperfusion, en Ile-de-France.¹⁸

Les enseignements de ce schéma de synthèse sont les suivants :

- Un délai médian « douleur/appel » particulièrement court (65 min),
- Un temps d’alerte satisfaisant (19 min),
- Un temps de conditionnement et transport de 1 heure environ (66 min),
- Enfin, un délai de 32 minutes environ pour obtenir l’accord d’admission pour angioplastie.

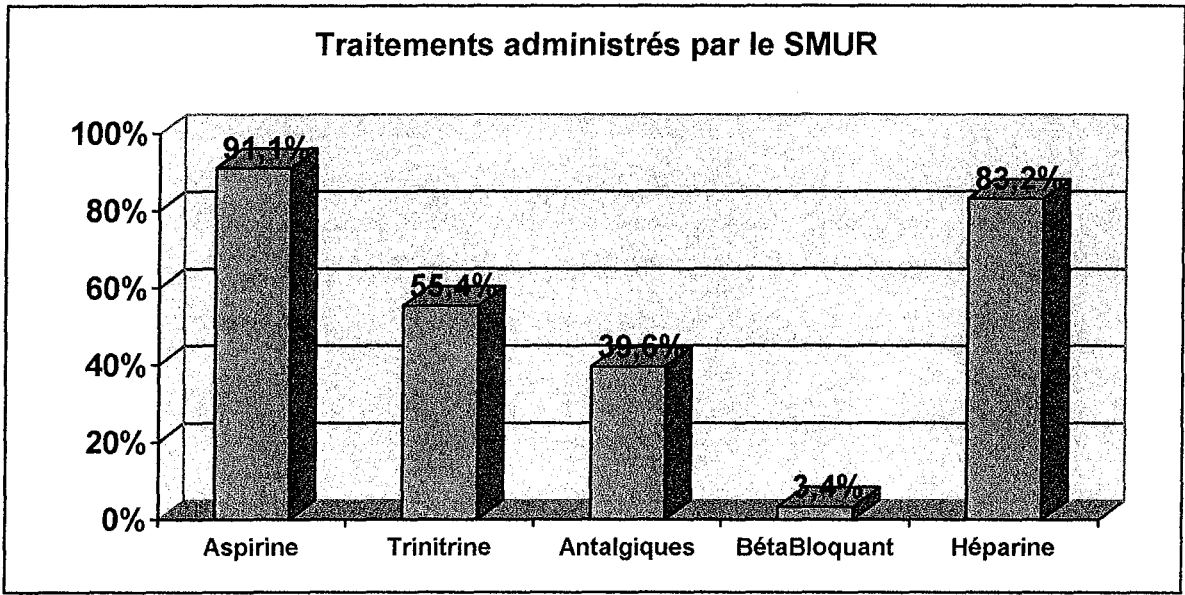
Ces délais seront particulièrement utiles lors de la discussion et pourront être confrontés aux résultats de la stratégie exposée dans ce travail.

On remarque immédiatement la nécessité d’une étroite collaboration entre cardiologues et médecins urgentistes afin d’optimiser les délais, en particulier si l’on choisit l’angioplastie primaire comme technique de reperfusion.

On rappellera toutefois à ce stade la difficulté d’une comparaison des délais « douleur/dilatation » et « douleur/injection du thrombolytique » : le second n’est pas le délai de reperfusion.

f) Les traitements adjuvants

Un autre apport de ce registre est d’avoir étudié les molécules reçues par les patients, en dehors des thrombolytiques.



- Il est surprenant de voir le pourcentage élevé (55%) de prescriptions de dérivés nitrés alors que les études ISIS 3 et GISSI 2 n’ont rapporté aucun bénéfice en terme de mortalité.^{19 20}
- On s’étonnera également du faible emploi des antalgiques, la douleur pouvant être délétère dans ce contexte (tachycardie, anxiété, agitation), sans faire abstraction de la nécessité de l’analgésie pour le confort du patient.

3. Conclusions

Le registre E-MUST est riche d'enseignements pour plusieurs raisons :

- il est « ancien » avec une première phase datant de 1995 et une relative exhaustivité depuis 2000.
- Il inclut 3000 patients environ, ce qui permet d'obtenir des résultats exploitables en termes de statistiques.

Il est en revanche essentiel, avant de tirer des conclusions, de rappeler que la région Ile-de-France est spécifique de par sa densité de population et son caractère quasi exclusivement urbain. Cette observation faite, voyons ce que révèle E-MUST :

- Des délais « douleur/appeal » courts (67% dans les 2 heures ; 90% dans les 6 heures).
- 50% seulement des patients appellent directement le 15, ce qui participe à l'augmentation des délais.
- 80% des patients bénéficient d'une stratégie de reperfusion, mais ce résultat ne doit pas masquer l'absence de stratégie pour encore 20% des syndromes coronariens aigus ST+, dont 10% arrivent en USIC sans décision.
- Plus de 50% des patients bénéficient d'une angioplastie primaire et celle-ci est réalisable quels que soient les délais de prise en charge.
- 50% des patients de plus de 80 ans ne bénéficient pas d'une reperfusion alors que l'on sait que l'absence de désobstruction est un facteur pronostique péjoratif.
- Enfin, même si l'angioplastie semble allonger le délai « douleur/reperfusion » (avec toutes les réserves précédemment émises), on constate une « perte » médiane de 32 minutes pour obtenir l'accord d'entrée en salle de cathétérisme, traduisant la nécessité d'une coopération encore plus étroite avec les cardiologues et la mise en place d'une procédure écrite claire et validée.

F. Conclusion générale

Les cardiopathies ischémiques restent la première cause de décès dans le monde et notre pays, comme tous les pays industrialisés, est particulièrement concerné. Cependant, on constate que les registres d'infarctus du myocarde sont rares (quelques départements) et ont été mis en place récemment (1985 pour MONICA, mais 1997 pour STIM SAMU qui s'intéresse à la gestion préhospitalière de l'urgence coronarienne). Une initiative similaire est en cours de mise en place en Lorraine avec une étroite collaboration entre cardiologues et urgentistes.

Ces registres nous montrent qu'il faut proposer aux patients une stratégie de reperfusion coronaire, et on constate que la thrombolyse préhospitalière et l'angioplastie primaire sont mises en oeuvre précocement à condition que le patient soit pris en charge par une équipe SMUR.

Pour autant, trop de patients ne bénéficient toujours pas d'une reperfusion ; les causes sont constantes dans les différents registres : délais importants, âge avancé, pas de décision prise à la phase préhospitalière. Ces raisons ne sont cependant pas toujours justifiées : l'angioplastie peut être utilisée au delà de 12 heures et les patients âgés tirent eux aussi profit d'une reperfusion la plus précoce possible.

Le médecin SMUR (et le médecin régulateur) se doivent, en collaboration avec les cardiologues, de faire bénéficier le patient atteint d'infarctus du myocarde aigu d'une filière de prise en charge répondant aux recommandations scientifiques et tenant compte des contraintes locales.

En résumé, quatre points semblent importants à souligner :

- Informer le public permettrait de diminuer le délai « douleur/appel » et d'augmenter la proportion d'infarctus du myocarde aigus pris en charge par un SMUR.
- Médecins urgentistes et cardiologues doivent poursuivre leur collaboration pour proposer à tout patient une stratégie de reperfusion adaptée aux délais et aux contraintes locales.
- Lorsque l'angioplastie primaire est choisie, il est essentiel qu'elle ne constitue pas un facteur d'allongement des délais de reperfusion, notamment pour des difficultés d'accès aux salles de cathétérisme.

- Enfin, la mise en place d'une procédure écrite de prise en charge du syndrome coronarien aigu ST+, en accord avec les cardiologues, permet d'homogénéiser les attitudes du personnel médical et de définir une stratégie de reperfusion adaptée à chaque patient.

III. Physiopathologie

A. Introduction

La survenue de l'infarctus du myocarde est liée, dans la très grande majorité des cas, à une fissuration ou à une rupture de plaque d'athérome coronaire entraînant la formation d'une thrombose occlusive de façon plus ou moins durable.¹

Les autres étiologies, nettement moins fréquentes sont constituées par : infarctus du myocarde sur coronaires saines (spasme), embolie coronaire, cause congénitale (anomalies anatomiques et/ou de cheminement d'une artère coronaire), atteintes inflammatoires des coronaires, traumatismes coronaires...

L'occlusion d'une artère coronaire entraîne une ischémie des cellules myocardiques qu'elle irrigue, avec des conséquences parfois irréversibles et proportionnelles à la durée de l'ischémie. Lors d'un infarctus du myocarde, l'ampleur des troubles hémodynamiques dépend de l'étendue de l'ischémie (puis de la nécrose) mais également de l'état du myocarde restant.

Il a été démontré que la reperfusion précoce améliorait la survie des patients victimes d'infarctus du myocarde. Cette reperfusion consiste en une lyse du thrombus qui occlut l'artère coronaire. Cette reperfusion peut être obtenue par des techniques médicamenteuses (thrombolyse), mécaniques (angioplastie) ou bien encore mixtes (angioplastie facilitée, combothérapie).

Après avoir exposé ces différents points, il semblait important d'aborder la physiopathologie de l'infarctus du myocarde selon les 4 axes suivants :

- L'histoire naturelle de la plaque d'athérome,
- La physiopathologie de l'hémostase (en particulier le clou plaquettaire),
- La pharmacologie de l'abciximab,
- Le myocarde ischémique.

L'objectif de cette approche est de montrer les bénéfices sur le myocarde d'une reperfusion précoce et d'étayer les choix thérapeutiques médicamenteux en confrontant leurs mécanismes d'action à la physiopathologie.

B. La plaque d'athérome

1. Structure de la paroi vasculaire

Comprendre la physiopathologie de l'athérosclérose requiert dans un premier temps une bonne connaissance de la structure et de la biologie d'une artère normale. Rappelons dès maintenant que l'athérome se développe au niveau de l'intima.

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation.²¹ Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur sont : l'intima, la media et l'adventice.

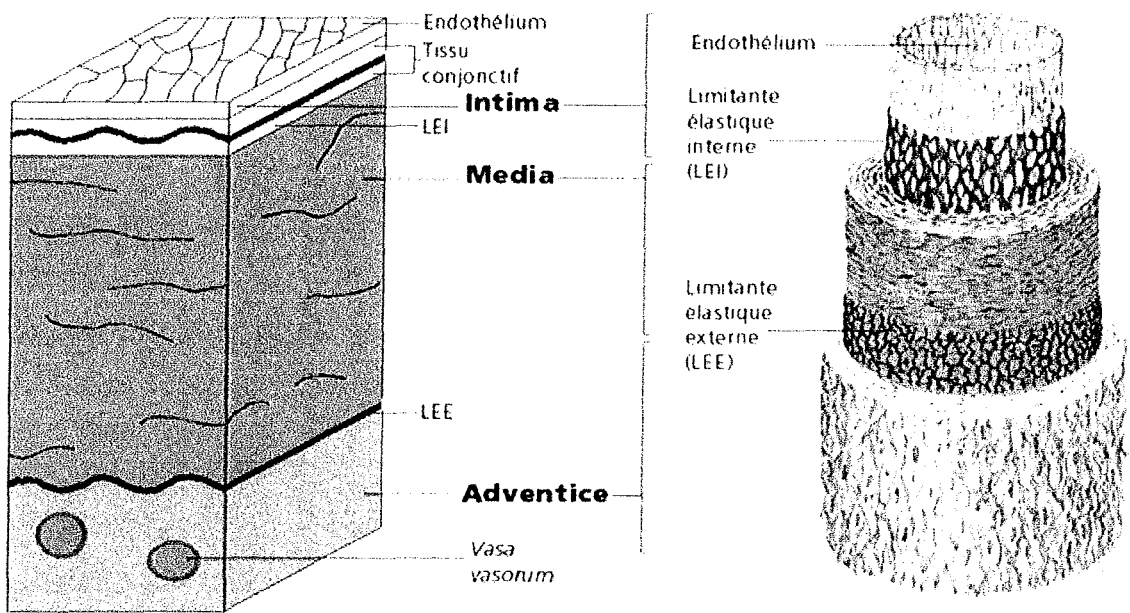


Figure III-1 Structure de la paroi artérielle

a) L'intima

L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine et c'est à ce niveau que se développe l'athérome. Elle est constituée :

- d'une couche unique de cellules endothéliales formant une couverture étanche ; cet endothélium possède différentes propriétés :²²
 - des activités métaboliques : synthèse de substances vasoactives (EDRF, endothéline), conversion de l'angiotensine
 - thromborésistance : synthèse de prostaglandine I₂, anti-thrombine III, alpha₂-macroglobuline, activateur tissulaire du plasminogène
 - fonction immunitaire : synthèse d'interleukine-1
- d'une couche de tissu conjonctif fibro-élastique ;
- d'une lame de fibres élastiques constituées d'élastine, la limitante élastique interne ;
- parfois on observe un épaississement de la zone sous-intimale formant un « coussinet intimal » constitué de cellules musculaires lisses et de macrophages. Ces épaississements sont observés dès la naissance et leur nombre augmente avec l'âge.²³

La couche sous-endothéliale de tissu conjonctif (où se forme la plaque d'athérome) contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes (en particulier des héparane-sulfates), du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; elle renferme également un grand nombre de cellules du système immunitaire.²⁴

La cellule endothéliale fournit l'une des seules surfaces (naturelles ou synthétiques) capables de maintenir le sang à l'état liquide lors de sa circulation.²⁵ Cette capacité remarquable à être en contact avec le sang (et à permettre sa circulation) provient en partie de l'expression à la surface des cellules endothéliales de protéoglycanes. Ces molécules, tout comme l'héparine, servent de cofacteur à l'anti-thrombine III et permettent l'inactivation de la thrombine ; nous approfondirons ce sujet dans le chapitre consacré à la physiopathologie de l'hémostase.

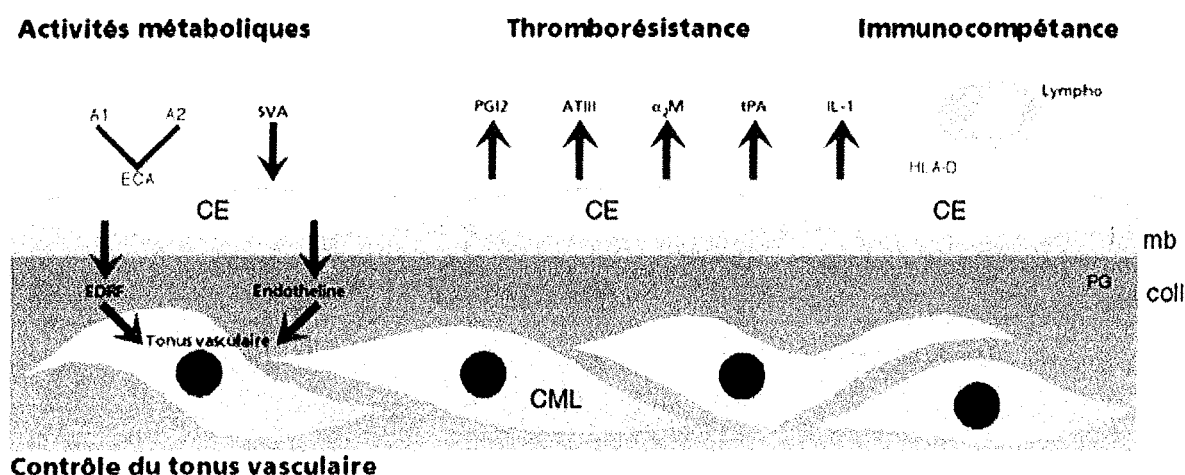


Figure III-2 Résumé des propriétés des cellules endothéliales

A1 : angiotensine 1 ; A2 : angiotensine 2 ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; SVA : substances vaso-actives ; CE : cellule endothéliale ; EDRF : endothelial derived relaxing factor ; PGI₂ : prostaglandine I₂ ; A-T III : anti-thrombine III ; alpha2M : alpha2macroglobuline ; tPA : activateur tissulaire du plasminogène ; IL-1 : interleukine 1 ; CML : cellules musculaires lisses ; HLA-D : antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité ; Lympho : lymphocyte ; mb : membrane basale ; coll : collagène ; PG : protéoglycanes.²²

b) La media

La media est la tunique moyenne et la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est constituée essentiellement de cellules musculaires lisses, empilées de façon concentrique en couches appelées unités lamellaires. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, à plusieurs couches, pour les artères élastiques de gros calibre. Chaque unité lamellaire est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extra-cellulaire constituée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides. Hormis dans l'aorte thoracique, la media est avasculaire, sauf dans sa partie externe qui reçoit l'irrigation des vasa vasorum de l'adventice. Il faut toutefois souligner que cette organisation stéréotypée est constante dans les gros troncs, permettant au vaisseau d'emmagasiner l'énergie cinétique du ventricule gauche, mais moins bien structurée dans les artères de calibre moyen ; les cellules musculaires sont entourées d'une matrice collagène, mais ne sont pas structurées en couches concentriques.

c) L'adventice constitue la tunique externe

On lui a longtemps consacré peu d'intérêt dans l'étude de la pathologie artérielle, mais ceci change actuellement.

2. L'athérosclérose

Elle semble être une transformation progressive et lente de l'intima artérielle.²⁶

a) La plaque et ses stades évolutifs

H. C. STARY a proposé en 1994 une séquence des différentes étapes évolutives de la plaque d'athérome en 6 stades.²⁷

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation	
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre>graph TD; I((I)) --> II((II)); II --> III((III)); III --> IV((IV)); IV --> V((V)); V --> VI((VI)); V --> IV; VI --> V;</pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent	
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade		
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools					
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt	
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic					
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma			

Figure III-3 Stades évolutifs de la plaque d'athérome

- Un épaississement de l'intima, présent dès la vie fœtale, se charge durant l'adolescence de cellules spumeuses, c'est le STADE 1.
- Il devient alors une strie graisseuse, c'est le STADE 2.
- Chez le jeune adulte, on parle de pré-athérome, STADE 3.
- Arrive la plaque fibro-lipidique, STADES 4 et 5.
- C'est alors que des accidents de rupture avec thrombose et infiltration hémorragique peuvent survenir, c'est la plaque compliquée, STADE 6.

Le cœur du problème médical est représenté par les va-et-vient entre les stades 5 et 6, ou cycles évolutifs de la plaque.²⁸

Ceux-ci peuvent occasionner des accidents aigus thrombotiques (comme les syndromes coronariens aigus, au niveau coronaire) et contribuer à la progression de la plaque qui pourra alors se déstabiliser à nouveau, entraînant un nouvel épisode aigu.

b) Les lésions préathéroscléreuses

- Coussinet intimal

Dès les premières années de la vie, des macrophages s'accumulent au niveau du sous-endothélium. Certains de ces macrophages se transforment en cellules spumeuses en se chargeant de vésicules lipidiques. A ce stade également, existe une prolifération des cellules musculaires lisses ainsi qu'une activation plaquettaire (qui reste physiologique) et la lumière vasculaire reste morphologiquement normale.²⁹ La transformation en plaque athéroscléreuse résultera d'un déséquilibre entre agressions de la paroi vasculaire et capacités de régénération.

- Les stries lipidiques

Ce sont des lésions précoces et fréquentes, rencontrées dès l'enfance. Elles se présentent comme des élévations linéaires, jaunâtres, de la paroi artérielle. Constituées de cellules spumeuses et de cellules musculaires, elles peuvent évoluer en plaque athéromateuse.

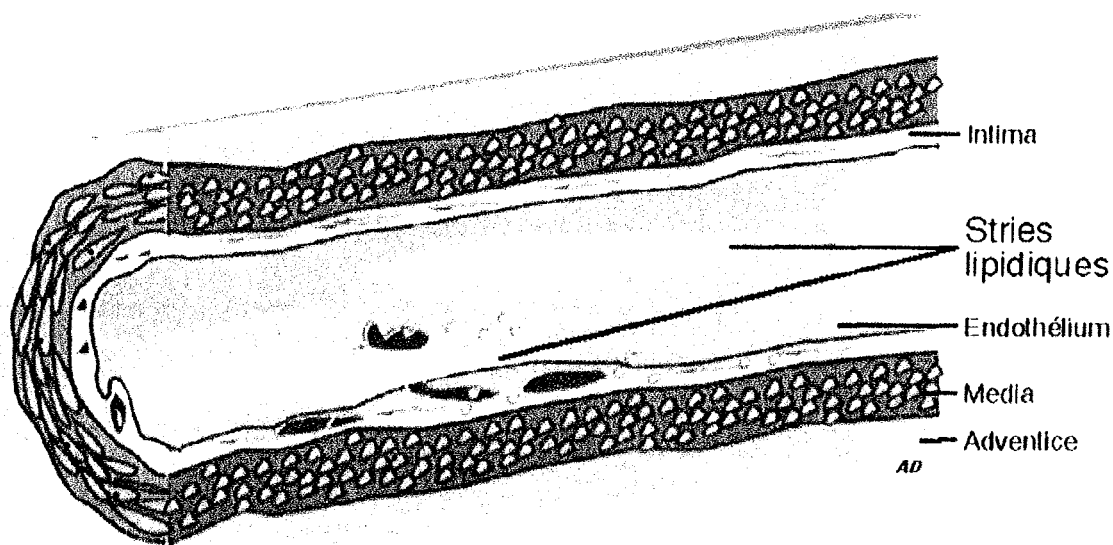


Figure III-4 Strie lipidique (graisseuse) apparaissant sous l'endothélium artériel.³⁰

c) La plaque d'athérome non compliquée

On peut également parler de plaque stable et elle correspond aux stades 4 et 5 de la classification de STARY.²⁷ Elle se présente comme une élévation régulière, de couleur blanche ou jaune, qui fait saillie dans la lumière artérielle. Elle est recouverte par une couche de cellules endothéliales saines. Sa taille est de 3 à 15 millimètres.

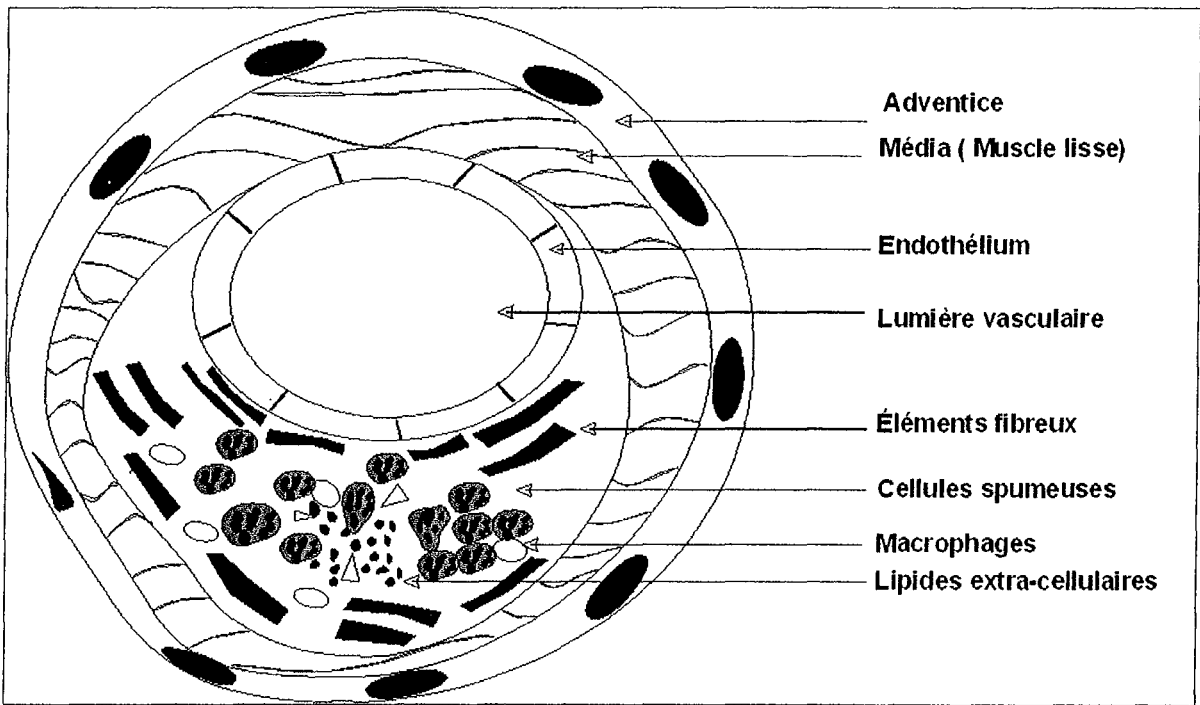


Figure III-5 La plaque d'athérome stable (pas de copyright)

Sur ce schéma, on relève la présence de tissu fibreux, périphérique, tandis que le centre de la plaque est lipidique. La plaque fibreuse est toujours présente et en général domine largement la composante lipidique en proportion. Le centre athéromateux est constitué principalement de lipides libérés par la lyse des cellules spumeuses. Ainsi, on y retrouve :²¹

- des esters de cholestérol (50%),
- du cholestérol (25%),
- des phospholipides (25%).

Après avoir étudié la constitution de la plaque d'athérome, il semblait utile d'aborder son histoire naturelle, c'est à dire l'athérogénèse.

d) Approche simplifiée de l'athérogénèse

A ce jour, tous les mécanismes de l'athérogénèse ne sont pas encore élucidés ; certains sont par contre mieux connus et vont être exposés. L'évolution des concepts concernant la physiopathologie de l'athérosclérose est remarquable au cours du siècle dernier. Au début du 20^{ème} siècle, les artères étaient perçues comme des « tuyaux » inertes et l'athérosclérose comme un processus dégénératif inévitable, par dépôt sur leurs parois ; mais depuis, bien des choses ont changé...

1. Les premières étapes de l'athérogénèse sont fortement dépendantes du mode de vie. Sous l'influence d'un régime alimentaire riche en cholestérol et acides gras saturés, l'un des premiers événements est l'accumulation de lipoprotéines de faible densité (LDL) dans l'intima artérielle. Ces lipoprotéines tendent à s'agréger au cœur de l'intima artérielle et y sont retenues par les protéoglycanes. Ces lipoprotéines, au sein de l'intima, subissent une oxydation intense, des processus enzymatiques et une glycation.²⁵
2. Le second événement notable, sur le plan morphologique est le recrutement des leucocytes. Alors que l'endothélium artériel sain est résistant aux phénomènes d'adhésion des leucocytes, on constate que peu de temps après l'apparition d'une hypercholestérolémie, ils adhèrent à la paroi et pénètrent l'intima par des phénomènes de diapédèse. Ils accumulent alors des lipides et se transforment en cellules spumeuses.
3. Le caractère focal des lésions athéromateuses est plus difficile à expliquer, alors que toutes les artères sont exposées aux mêmes agressions (cholestérol, fumée de cigarette). Il semble que le type de flux sanguin intervienne, le flux laminaire étant plus « protecteur » . Cette hypothèse est confortée par la présence des plaques d'athéromes dans les sections artérielles situées immédiatement après une bifurcation.
4. La formation des cellules spumeuses est médiée, à la surface des monocytes, par l'expression de molécules de surface de type « scavenger ». Une fois installés dans l'intima et transformés en cellules spumeuses, les macrophages se répliquent.
5. Si l'initiation de l'athérome implique principalement les cellules endothéliales et les macrophages, l'organisation en plaques athéromateuses structurées repose essentiellement sur les cellules musculaires. Les cellules musculaires retrouvées dans la

plaque d'athérome diffèrent fondamentalement des cellules musculaires de la media. Elles peuvent notamment se multiplier, non pas de façon linéaire, mais plutôt en fonction des agressions, en particulier les ruptures de plaque, qui exposent le sous-endothélium au flux circulatoire et aux facteurs de coagulation.

e) La déstabilisation de la plaque d'athérome

La lente évolution naturelle de la plaque peut aboutir à une occlusion complète de l'artère, mais ne cause en général pas d'accident aigu (infarctus du myocarde), probablement grâce au développement d'un important réseau collatéral au cours du temps. Par contre, l'évolution naturelle des plaques d'athérosclérose, en particulier celles riches en lipides, peut être émaillée par des événements aigus et potentiellement catastrophiques appelés ruptures de plaque.

Les mécanismes de rupture de la plaque athéromateuse font l'objet de nombreuses recherches actuellement et dépendent de multiples facteurs. Dans les plaques d'athérome proches de la rupture, on sait que le taux des enzymes dégradant la matrice interstitielle protectrice est plus élevé que dans les plaques stables. Ces protéinases sont sécrétées par les macrophages activés qui s'accumulent au cœur des plaques. Ainsi, chez les patients décédés d'infarctus du myocarde, la concentration des plaques en macrophages est supérieure à celle rencontrée chez les patients angineux stables.

De nombreux facteurs physiologiques influent sur la rupture des plaques, parmi eux on peut citer :

- Les facteurs intrinsèques comme
 - la taille du noyau lipidique (au-delà de 40% du volume total de la plaque, les risques de rupture sont très importants),
 - la qualité de la chape fibreuse, qui conditionne la résistance de la plaque aux contraintes mécaniques.
- Les facteurs extrinsèques représentés par
 - la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque,

- la viscosité sanguine et l'activité du t-PA,
- les taux de cortisol plasmatique et de catécholamines plasmatiques, ceci expliquant en partie les variations saisonnières et nycthémérales du nombre d'infarctus.

Lorsqu'une fissure de plaque se produit, il y a mise à nu des composants de la plaque, qui ne sont plus isolés du flux sanguin par l'endothélium vasculaire. Le contact brutal de ces composants avec le sang entraîne immédiatement l'activation des facteurs de coagulation et la constitution d'un thrombus, pouvant être complètement occlusif.

Afin de mieux comprendre les mécanismes de l'hémostase mis en jeu et donc le mode d'action des thérapeutiques employées, le chapitre suivant sera dédié à la physiopathologie de l'hémostase dans les syndromes coronariens aigus.

C. Physiopathologie de l'hémostase

Les conséquences de la rupture de plaque sur le myocarde sont liées à la thrombose de l'artère coronaire irriguant le territoire de myocarde concerné. La formation du thrombus repose sur deux systèmes : la mise en route du système de la coagulation d'une part et l'activation plaquettaire d'autre part. Il est cependant nécessaire qu'une quantité suffisante de substances thrombogènes soient exposées lors de la rupture de plaque. Cette rupture de plaque, par le biais du thrombus formé, peut mener à une occlusion complète de l'artère coronaire concernée. Cependant, les conséquences sur le myocarde ne dépendront pas uniquement de la sévérité de l'occlusion, mais en grande partie de la préexistence d'un réseau collatéral.

L'activation de l'un ou de l'autre des systèmes se fait selon des conditions environnementales différentes. Les flux sanguins lents favorisent la coagulation plasmatique, alors que les flux sanguins rapides favorisent l'activation plaquettaire.

Au cours de l'athérothrombose, c'est l'activation plaquettaire qui prédomine, la coagulation venant ensuite renforcer le thrombus formé. Quelques conséquences thérapeutiques peuvent déjà être tirées de cette constatation, pour la prise en charge de l'infarctus du myocarde : incontestablement, il faut agir tôt. Il apparaît alors essentiel que les thérapeutiques mises en œuvre agissent sur l'activation plaquettaire, phase initiale et prédominante de l'athérothrombose.

1. La phase plaquettaire

a) Chronologie des événements :

La rupture de la plaque entraîne la mise à nu du tissu conjonctif de la paroi artérielle et l'exposition d'éléments thrombogènes, notamment le facteur tissulaire.

C'est alors qu'intervient la vitesse d'écoulement sanguin. En effet, le flux sanguin est quasi nul au contact de la paroi et la toute première réponse emprunte la voie de la coagulation. Un réseau de fibrine se forme au sein de la paroi rompue.

La réaction thrombotique gagne la lumière artérielle où le flux est rapide et le thrombus qui se constitue est alors composé essentiellement de plaquettes.

Si le thrombus est suffisamment occlusif, le flux sanguin ralentit et la cascade de la coagulation vient alors stabiliser le thrombus.³¹

b) L'adhésion plaquettaire

L'endothélium vasculaire sain est le lieu d'un équilibre permanent entre les facteurs antithrombotiques, d'une part et les facteurs thrombogènes, d'autre part. Bien que le schéma suivant montre une balance à l'état d'équilibre, les facteurs antithrombotiques dominent dans les conditions physiologiques.²⁵

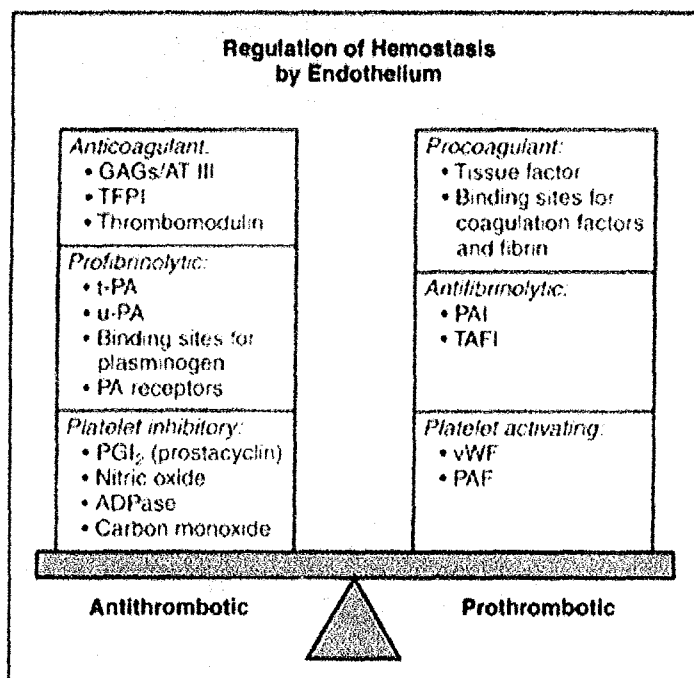


Figure III-6 Régulation de l'hémostase par l'endothélium.²⁵

GAGs = glycosaminoglycanes ; A-T III = anti-thrombine III ; t-PA = activateur plasminogène tissulaire ; u-PA = activateur plasminogène urokinase ; PAI = inhibiteur de l'activation du plasminogène ; vWF = facteur von Willebrand ; PAF = activateur des plaquettes

Lorsqu'il existe une rupture dans l'endothélium vasculaire, les substances thrombogènes du sous-endothélium (collagène) sont exposées au flux sanguin. Puis les plaquettes circulantes adhèrent au site de la rupture endothéliale. Il se forme alors une couche simple de plaquettes qui adhèrent aux éléments du sous-endothélium dénudé.

Le médiateur principal de l'adhésion est le facteur von Willebrand. Il est synthétisé à la fois par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes). La liaison créée entre le sous-endothélium et les plaquettes par le facteur von Willebrand est suffisamment forte pour résister au flux sanguin.²⁵

A la surface des plaquettes, le facteur von Willebrand se fixe aux glycoprotéines Ib, partie du complexe de membrane Gp Ib/IX-V. L'adhésion des plaquettes est facilitée également par des récepteurs au collagène assurant une liaison directe « sous-endothélium/plaquettes ».³²

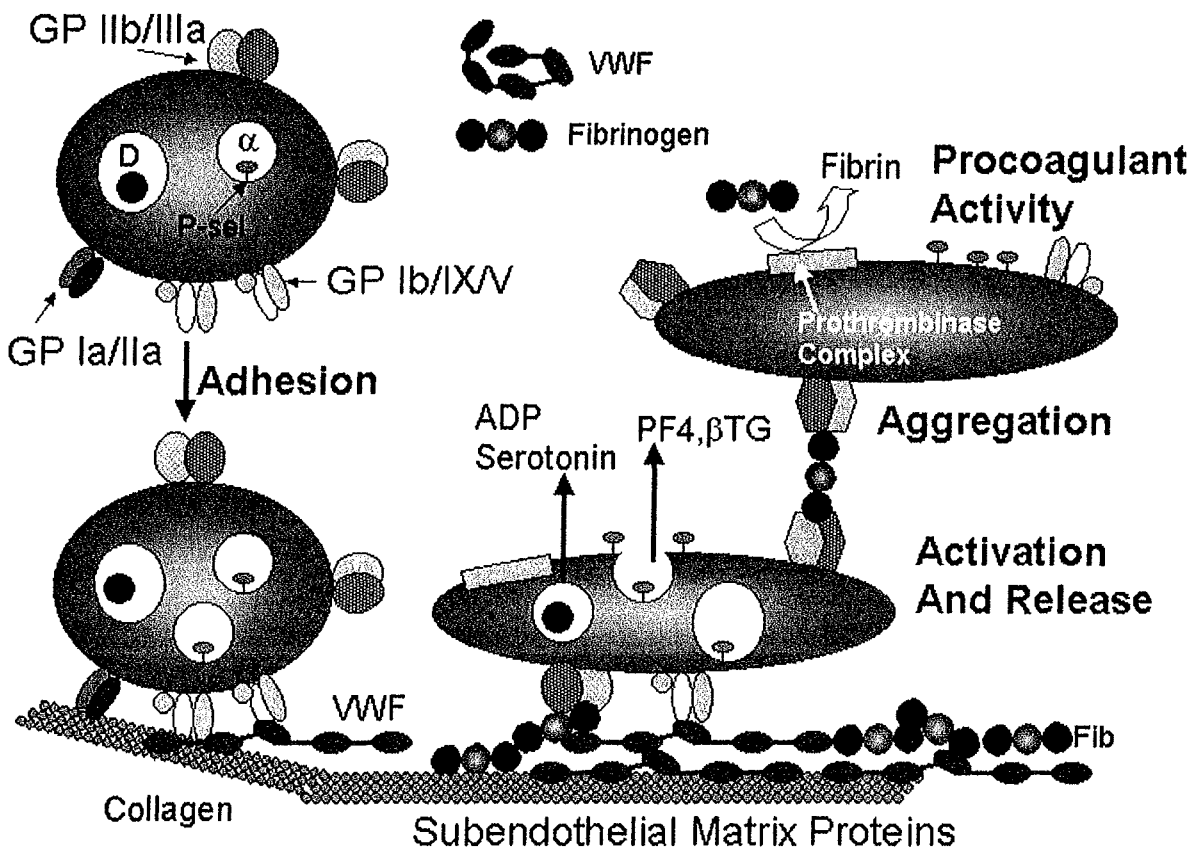


Figure III-7 L'adhésion plaquettaire et ses médiateurs (pas de copyright)

c) L'activation plaquettaire

Les plaquettes adhérentes vont s'activer. Elles s'étalent alors et secrètent des granules de réserve contenant de l'ADP (adénosine diphosphate) et de la sérotonine ; elles synthétisent également du thromboxane A₂. Ces produits vont agir de concert pour recruter et activer d'autres plaquettes circulantes.²⁵

A ce stade, on peut faire un nouveau parallèle avec la pharmacologie en rappelant que le thromboxane A₂ est un produit résultant du métabolisme plaquettaire de l'acide arachidonique, sous l'action de la cyclooxygénase. Or, l'aspirine est un inhibiteur de la cyclooxygénase et par ce mécanisme s'oppose à l'activation et au recrutement plaquettaire.

d) L'agrégation

C'est la phase finale du processus d'activation et elle constitue en fait une interaction « plaquette/plaquette ». Elle mène à la constitution d'un thrombus potentiellement occlusif par le recrutement de plaquettes circulantes qui viennent se fixer aux plaquettes déjà déposées.

Le médiateur moléculaire de l'agrégation est le fibrinogène, présent à la fois dans les plaquettes (et libéré à la phase d'activation) et dans le plasma ; le facteur von Willebrand peut jouer ce rôle dans une moindre mesure.

Les récepteurs membranaires servant de liaison sont situés au niveau des complexes IIb-IIIa, qui sont les récepteurs membranaires les plus abondants de la membrane plaquettaire.

2. La cascade de l'hémostase

La voie de la coagulation intervient au cours de l'athéromatose, d'abord à la phase initiale, pour créer un réseau de fibrine au contact des facteurs thrombogènes mis à nu, puis après la phase plaquettaire, pour consolider le thrombus constitué.

La finalité reste, à chacune de ces étapes, la constitution d'un réseau de fibrine.

Les facteurs de la coagulation circulent dans le plasma sous forme de proenzymes, inactifs. Lorsque l'équilibre entre thromborésistance (qui domine) et thrombose est rompu au niveau de l'endothélium vasculaire (par une rupture de plaque) la coagulation est activée.

La succession des événements moléculaires qui conduisent à la constitution de fibrine est complexe et parfaitement coordonnée ce qui lui donne ce nom de « cascade ».²⁵ Chaque étape constitue une transformation d'un proenzyme en protéine activée qui catalysera la réaction suivante. Une des finalités de cette activation en cascade est l'amplification : un facteur déclenchant minime conduira à la création de taux élevés de fibrine permettant une hémostase correcte. Il est important de signaler que cette réaction en chaîne nécessite une surface (la plaquette) permettant l'assemblage des différents constituants.³³

3. Schéma synthétique

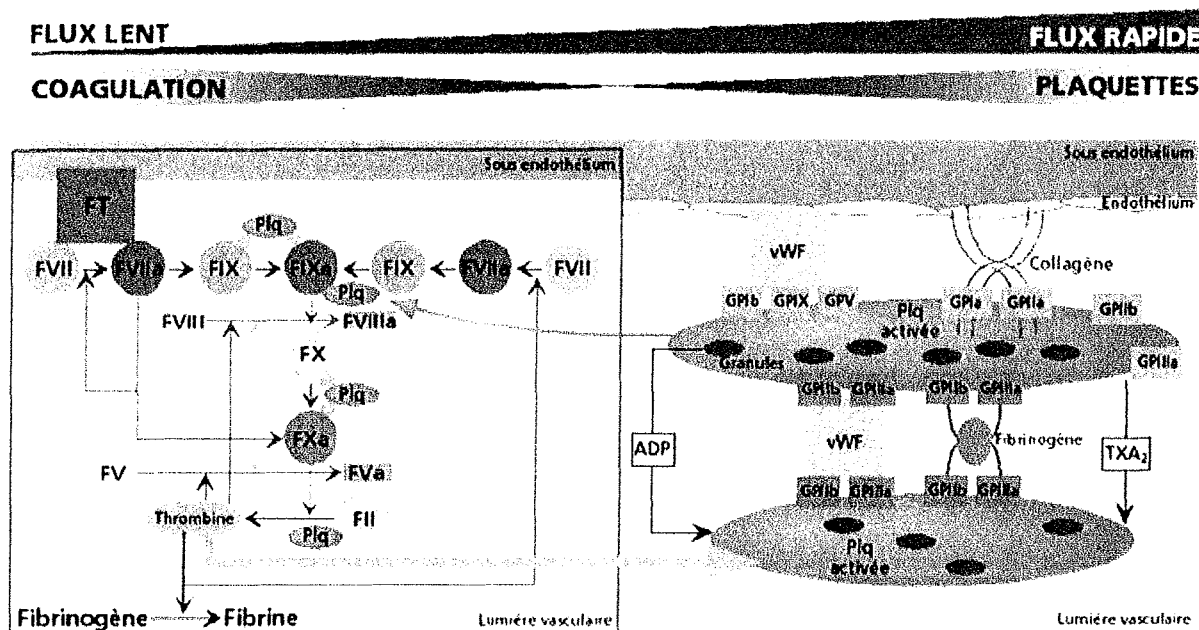


Figure III-8 Coagulation et activation plaquettaire

ADP : Adénosine diphosphate ; **FII à FX** : Facteurs II à X de la coagulation ; **FIIa à FXa** : Facteurs II à X activés de la coagulation ; **FT** : Facteur tissulaire ; **GP** : Glycoprotéine ; **Plq** : Plaquettes ; **TXA₂** : Thromboxane A₂ ; **vWF** : Facteur von Willebrand.³¹

Ce schéma illustre bien la complexité des mécanismes mis en jeu, de la rupture de la plaque athéromateuse jusqu'à la constitution d'un thrombus potentiellement occlusif. Les mécanismes décrits dans ce chapitre s'appliquent à tous les troncs artériels de l'organisme. Par contre les manifestations cliniques et les conséquences fonctionnelles diffèrent selon la nature des tissus irrigués par les artères subissant des ruptures de plaque. Ainsi, nous nous intéresserons plus tard aux conséquences myocardiques de l'athérothrombose.

D. Pharmacologie de l'abciximab

L'abciximab est un anticorps monoclonal chimérique murin humanisé, de type FAB (Fragment Antigen Binding), qui inhibe l'agrégation plaquettaire en se fixant spécifiquement à la glycoprotéine IIb/IIIa, dont elle est le récepteur membranaire principal.³⁴

1. Mode d'action

En se liant aux glycoprotéines IIb/IIIa, l'abciximab empêche la fixation du facteur von Willebrand, de la fibronectine et d'autres ligands, inhibant de ce fait l'agrégation plaquettaire. Cette inhibition est dépendante de la dose et repose plus sur un effet conformationnel, bloquant la fixation des grosses molécules, que sur une fixation directe au site de liaison Arginine-Glycine-Acide aspartique de la glycoprotéine IIb/IIIa.³⁵

2. Pharmacocinétique

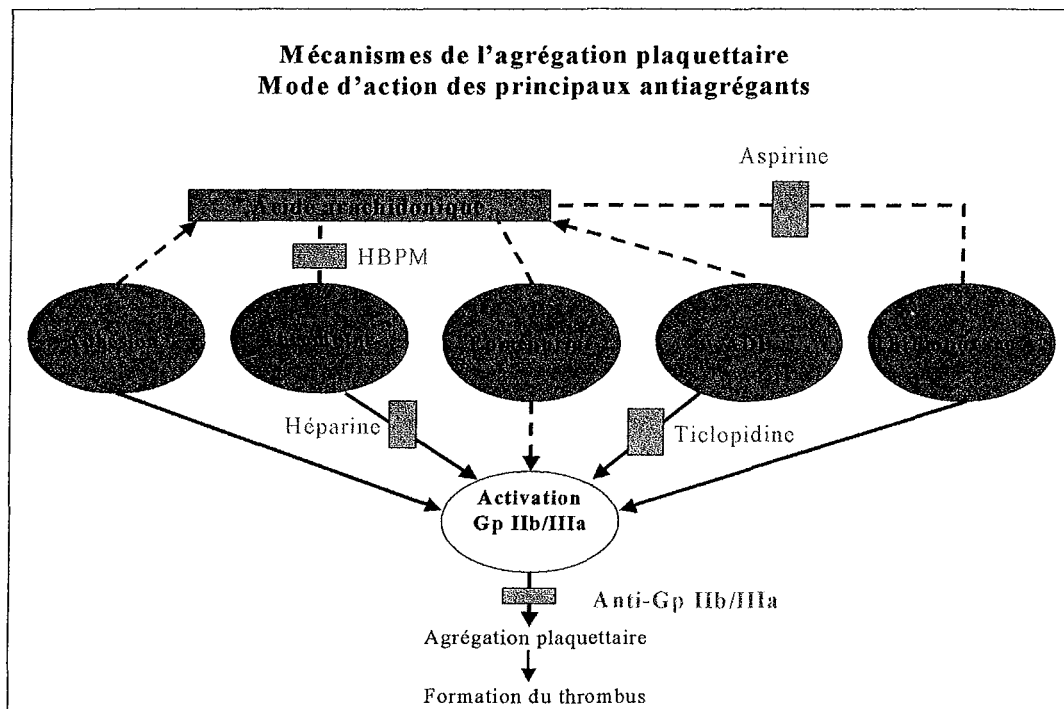
Après l'administration d'un bolus intraveineux, les concentrations plasmatiques chutent rapidement avec une demi-vie de 10 minutes dans un premier temps, puis de 30 minutes. Ces demi-vies plasmatiques sont très courtes, probablement liées à la fixation rapide aux récepteurs IIb/IIIa. Bien que la demi-vie sérique de l'abciximab soit courte, sa demi-vie de fixation est longue et les plaquettes recouvrent leur faculté d'agrégation après 48 heures environ (l'abciximab est présent dans l'organisme sous forme liée pendant plus de 15 jours). C'est pourquoi, en cas de syndrome hémorragique, une transfusion plaquettaire est le traitement de choix. Le taux sérique d'abciximab est maintenu constant et efficace par un bolus de 0,25 mg/kg puis une perfusion continue de 0,125 µg/kg/min. L'élimination de l'abciximab est urinaire.³⁶

3. Pharmacodynamie

L'efficacité thérapeutique maximale est obtenue quand plus de 80 % des récepteurs IIb/IIIa sont bloqués. L'injection d'un bolus de 0,25mg/kg permet généralement d'obtenir un taux de fixation >80% et donc d'inhiber totalement l'agrégation plaquettaire. Cette inhibition est temporaire, mais peut être maintenue au-delà de 80% par une perfusion continue d'abciximab de 0,125 µg/kg/min. L'efficacité se mesure par le taux d'agrégation plaquettaire (mesuré in-vitro) et le temps de saignement (allongé de 30 minutes). Après arrêt du traitement, le temps de saignement est normalisé (<12 minutes) en 12 heures chez 75% des patients (90% en 24 heures).

4. L'abciximab comparé aux autres antiagrégants plaquettaires

L'intérêt majeur de l'abciximab est de bloquer complètement l'agrégation plaquettaire en agissant sur la voie finale, comme l'illustre le schéma suivant. Il nous permet également de comprendre l'action partielle des autres médicaments antiagrégants.



5. Les indications de l'abciximab

Un traitement par abciximab est indiqué, en association avec l'aspirine et l'héparine, pour prévenir les complications ischémiques aiguës chez les patients :

- bénéficiant d'une coronarographie ;
- présentant un angor instable résistant au traitement conventionnel et pour lesquels une coronarographie est envisagée sous 24 heures.

6. Les effets secondaires

- Il existe un risque de développement d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) dans les suites d'un traitement par abciximab.³⁷ Une synthèse des études EPIC, CAPTURE, EPILOG révèle l'apparition de HACA chez 5,8% des patients traités, sans noter de réactions immunoallergiques délétères. En revanche, les spécifications du produit

signalent le risque théorique de manifestations allergiques avec d'autres anticorps monoclonaux à visée diagnostique ou thérapeutique après développement de HACA.³⁸ Les conséquences de cette hypothèse n'ont pas été explorées, mais cette évaluation sera de toute façon difficile.

- Le risque hémorragique. Dans l'étude EPIC, le risque hémorragique était majoré chez les patients ne bénéficiant pas d'un ajustement de la dose d'héparine.³⁸ Les patients qui présentaient un saignement grave (intracrânien ou baisse du taux d'hémoglobine de plus de 5g/dl) présentaient à 70 % un saignement au niveau du site de ponction artérielle. Les taux de saignements furent réduits dans CAPTURE et EPILOG, notamment grâce à une optimisation du protocole de cardiologie interventionnelle et une diminution des doses d'héparine utilisées avec l'abciximab.
- Hypotension artérielle (le plus souvent liée à des complications hémorragiques)
- Thrombopénies : dans l'essai EPIC, une thrombopénie (<100000 plaquettes) et une thrombopénie sévère (<50000 plaquettes) ont été notées respectivement chez 5,2% et 1,6% des patients traités par abciximab. Les thrombopénies et transfusions plaquettaires furent moins nombreuses dans les essais suivants (CAPTURE et EPILOG).
- De nombreux autres effets secondaires sont rapportés mais ils sont rares, ou très rares, et n'ont pas d'implications thérapeutiques.

E. Le myocarde ischémique

La rupture de plaques d'athérome est maintenant considérée comme la première cause de syndromes coronariens aigus. Lorsque la rupture d'une plaque expose une quantité suffisante de substances thrombogènes au flux sanguin, la lumière artérielle peut être complètement occluse par un thrombus constitué de fibrine, plaquettes et globules rouges.³⁹

Classiquement, un thrombus totalement occlusif entraîne une nécrose transmurale du territoire myocardique vascularisé par l'artère coronaire atteinte. L'atteinte myocardique altère la cinétique de la dépolarisation des cellules myocardiques, se manifestant classiquement sur l'électrocardiogramme par un sus décalage du segment ST.

Nous allons maintenant nous intéresser au comportement du muscle myocardique soumis à une ischémie tant sur le plan cellulaire que sur le plan fonctionnel.

1. Les déterminants de la taille de l'infarctus

- Le premier déterminant de la taille de l'infarctus est l'étendue du territoire myocardique vascularisé par l'artère occluse. Ainsi, plus une artère coronaire aura sous sa dépendance exclusive une zone de myocarde étendue, plus les conséquences d'une ischémie seront importantes en terme de surface myocardique nécrosée.
- Le second déterminant capital est la durée de l'occlusion de l'artère coronaire.

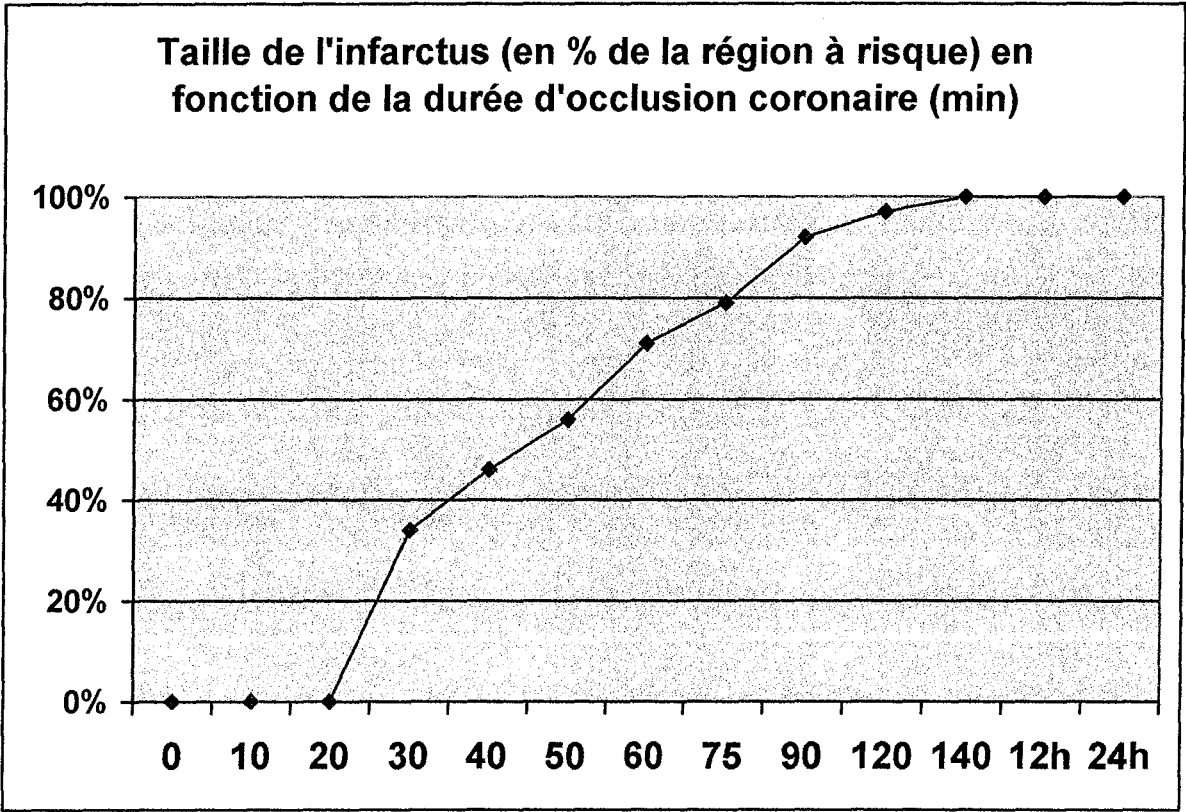


Figure III-9 Taille de l'infarctus en fonction de la durée d'occlusion.⁴⁰

Comme on peut le constater sur cette courbe, réalisée sur modèle animal, il existe une corrélation entre la durée de l'ischémie et l'étendue de la nécrose au sein du territoire vascularisé par l'artère coronaire thrombosée (ou zone à risque). Deux points de cette courbe semblent fondamentaux : en dessous de 20 minutes d'ischémie, il n'y a pas de nécrose des cellules musculaires myocardiques ; par contre, au-delà de 140 minutes, la totalité des cellules de la zone à risque sont détruites.

Ce schéma illustre parfaitement la nécessité d'une reperfusion la plus précoce possible qui seule permettra de sauver du myocarde. En effet, toute reperfusion avant le délai de destruction totale des cellules myocardiques permet de stopper la progression de la nécrose. Ainsi, si l'on se réfère à ce schéma, une reperfusion à 60 minutes d'ischémie permet de préserver environ 50% du myocarde de la zone cible.

2. Le « wavefront phenomenon »

L'extension de l'infarctus n'est pas homogène au sein du myocarde et progresse de l'endocarde vers l'épicode.⁴⁰

Les raisons de cette progression sont multiples :

- Les cellules musculaires constituant le sous-endocarde diffèrent de celles constituant le sous-épicode, notamment au niveau des canaux ioniques, et les cardiocytes du sous-endocarde sont plus sensibles aux variations métaboliques liées à l'ischémie.⁴⁰
- Le réseau collatéral de suppléance est moins développé dans le sous-endocarde, au sein d'une même zone à risque, tandis que le travail musculaire et donc l'extraction d'oxygène y sont plus élevés.²⁵
- Les contraintes mécaniques sont nettement supérieures au sein du sous-endocarde.

Au final, on peut dire qu'au niveau du sous-endocarde les apports en oxygène sont moindres tandis que l'activité métabolique et l'extraction d'O₂ sont franchement supérieures.⁴¹

La conséquence directe de ces observations est la précocité de l'atteinte des cardiocytes sous-endocardiques qui subissent une nécrose seulement 15 à 20 minutes après la constitution du thrombus. Ensuite, la nécrose poursuit sa progression à travers la paroi myocardique jusqu'à atteindre l'épicode, comme illustré sur le schéma suivant.

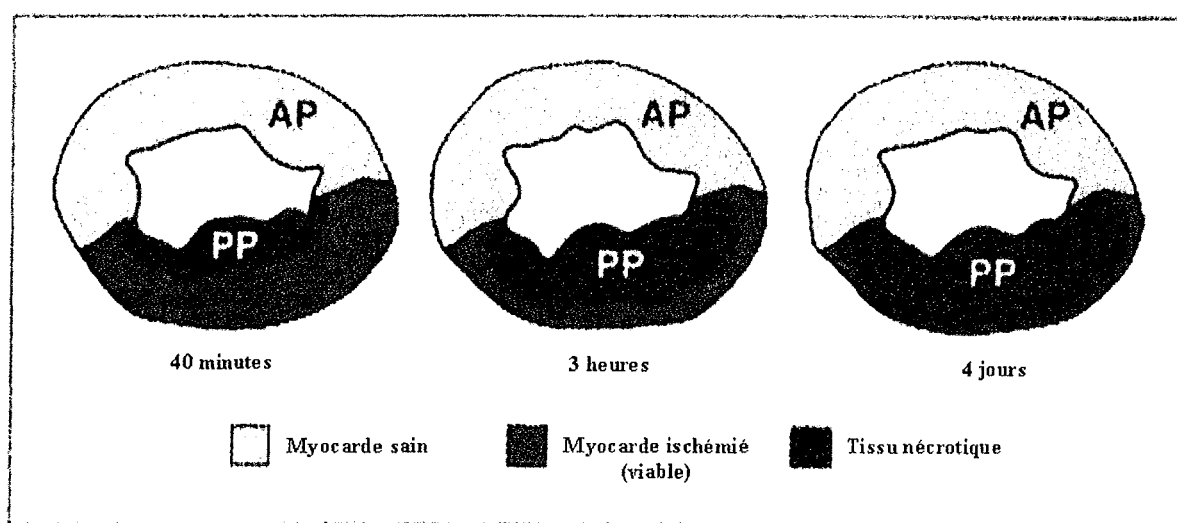


Figure III-10 "Wavefront phenomenon" ⁴²

3. Les conséquences sur la fonction contractile

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les conséquences hémodynamiques d'un infarctus ne sont pas strictement proportionnelles à la masse de myocarde infarcté, en particulier, ce n'est pas parce qu'un infarctus du myocarde n'est pas transmural qu'il n'est pas grave. Le schéma suivant illustre un travail ancien qui montre nettement les conséquences hémodynamiques importantes d'un infarctus limité au sous-endocarde.

Ainsi, on constate que le premier tiers de la paroi (épaisseur) participe pour plus de 50% à la fonction contractile, illustrant bien la sévérité d'un infarctus de la région sous-endocardique. L'extension d'un infarctus au sous-épicaire aggraverait la dysfonction ventriculaire, mais dans une proportion moindre.

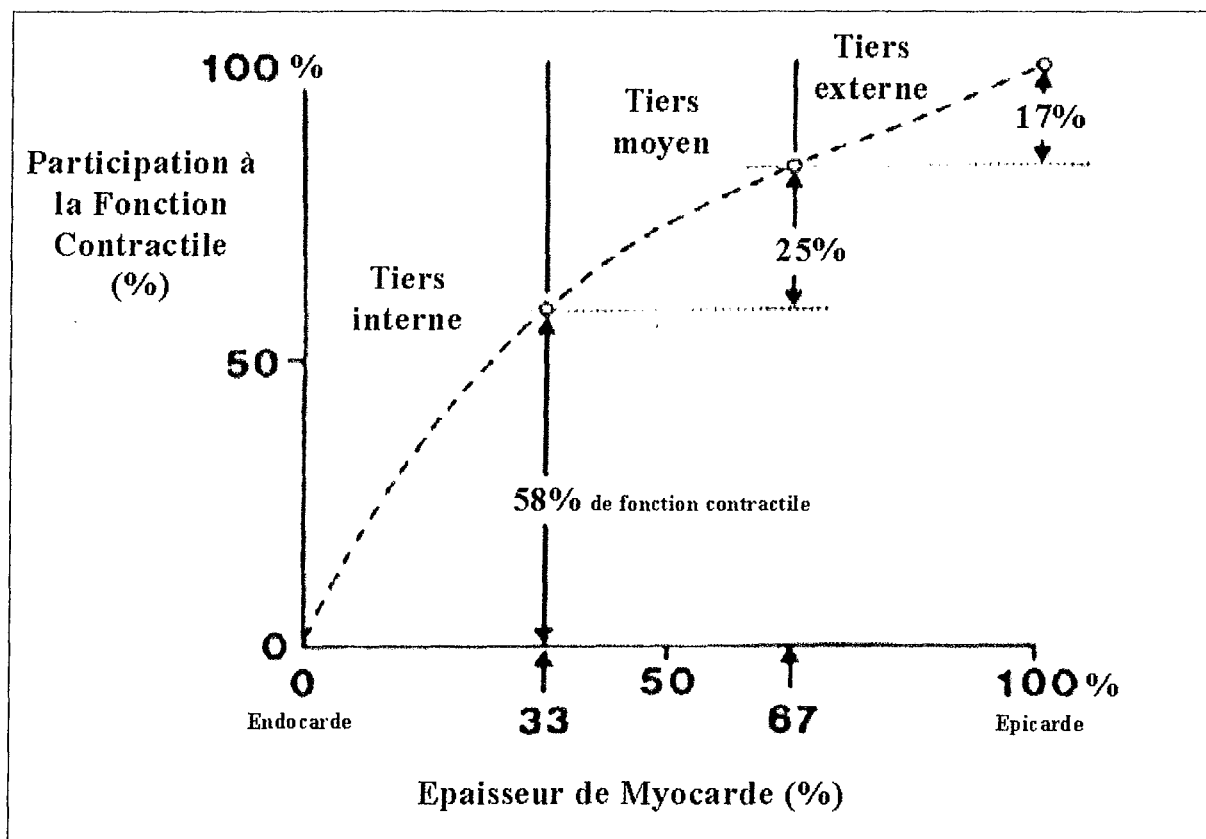


Figure III-11 Participation du myocarde à la fonction contractile en fonction de l'épaisseur.⁴³

A l'échelle cellulaire, il est important de se souvenir de l'absence de réserves d'oxygène au niveau du myocarde et du métabolisme quasi exclusivement aérobie des cardiocytes.²⁵ Les conséquences sur les fonctions systolique et diastolique de l'ischémie résultent

principalement d’une altération du métabolisme du calcium qui est le principal régulateur de ces fonctions.

4. La sidération myocardique

Dans les années 70, Heyndrickx montra que la fonction contractile d’un territoire myocardique soumis à une occlusion coronaire de cinq minutes restait abaissée pendant plus de trois heures. Jusqu’alors, on considérait qu’une ischémie, même si elle ne conduisait pas à la constitution d’un infarctus du myocarde, créait des lésions myocardiques irréversibles. Il devenait alors clair qu’après une ischémie profonde mais brève persistait un dysfonctionnement du muscle cardiaque avec retour progressif à une fonction contractile normale.²⁵ Ce phénomène reçut le nom de sidération myocardique (Myocardial Stunning). Il s’agit donc bien d’une dysfonction transitoire, persistant après la reperfusion, malgré l’absence de toute lésion irréversible.⁴⁰

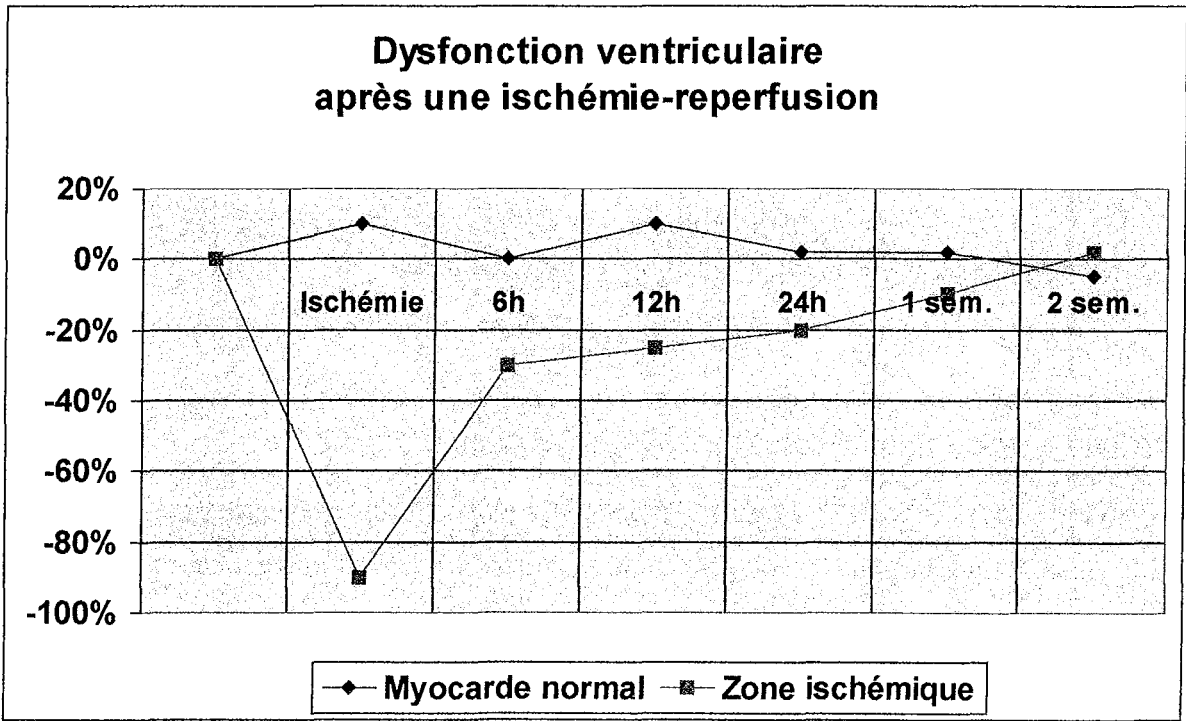


Figure III-12 Persistance de la dysfonction ventriculaire après une ischémie-reperfusion⁴⁴

Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la sidération sont essentiellement :

- la surcharge calcique,

- l'altération de la sensibilité des fibrilles musculaires à l'action des ions calcium,
- la formation de radicaux libres.

La formation de ces radicaux libres est liée à la séquence ischémie-reperfusion et a lieu dans les instants qui suivent la reperfusion et peut être diminuée par l'injection précoce d'antioxydants.

La sidération myocardique a un grand retentissement en pratique quotidienne car elle participe aux dysfonctions ventriculaires à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Aucune thérapeutique n'a démontré son efficacité pour la prévenir ; par contre, ses effets peuvent être contrés par l'emploi de substances inotropes.

5. L'hibernation myocardique

C'est un concept plus complexe, qui décrit la capacité d'une partie du myocarde à « entrer en sommeil », chez des patients coronariens chroniques, pour s'adapter à des conditions de perfusion altérées. Le myocarde abaisse ainsi sa consommation d'oxygène et dégrade sa fonction ventriculaire en devenant hypokinétique.⁴⁵

En revanche, en cas de reperfusion de ces territoires hibernants, on peut observer une lente récupération de la fonction contractile de ces zones de myocarde. Il existe également une intrication complexe avec le phénomène de sidérations myocardiques itératives, ne laissant pas au myocarde la possibilité de « récupérer », abaissant progressivement sa fonction contractile sans aboutir à une destruction cellulaire.

6. Le pré conditionnement : un facteur de protection du myocarde

C'est un mécanisme endogène de tolérance à l'ischémie.⁴⁰ Il a été décrit en 1986 par Murry qui a prouvé que le pré conditionnement myocardique pouvait diminuer la taille de l'infarctus lors d'une occlusion coronaire prolongée. Il s'agit d'un concept expérimental qui a consisté à soumettre le myocarde (animal) à des périodes courtes mais répétées d'ischémie-reperfusion, avant de le soumettre à une ischémie suffisamment prolongée pour induire un infarctus du myocarde. Murry a démontré que la taille de l'infarctus résultant d'une ischémie de 90 minutes était moindre chez les animaux pré conditionnés.

Le pré conditionnement ne sauve pas le myocarde ischémique et ne remplace pas la reperfusion. Si l'on se remémore la courbe présentée dans le chapitre sur les déterminants de l'infarctus du myocarde, il faut concevoir le pré conditionnement comme un décalage de cette courbe vers la droite. Ainsi, dans un myocarde non pré conditionné, une ischémie de 90 minutes aboutit à la destruction de 90% des cardiocytes, alors que cette destruction ne touchera que 15% des cellules d'un muscle pré conditionné.⁴⁶

7. Conclusion : Les bénéfices de la reperfusion

L'objet de ce chapitre est de résumer les bénéfices que l'on peut attendre d'une reperfusion précoce, en gardant à l'esprit que l'objectif poursuivi en débutant l'abciximab à la phase préhospitalière est de faciliter l'angioplastie primaire qui, in fine, est une méthode de reperfusion.

- Il a été rappelé précédemment que le pourcentage de myocarde infarci, au sein de la zone cible, est proportionnel à la durée de l'ischémie. On sait que la reperfusion ne permettra pas de « récupérer » les cardiocytes infarcis, par contre elle va stopper l'extension de l'infarctus, préservant les zones sidérées mais non infarcies.
- Un infarctus, même s'il n'est pas transmural, peut fortement retentir sur la contractilité du myocarde, qui dépend pour plus de 50% de la région sous-endocardique. Cependant, la reperfusion stoppe la nécrose et permet de conserver la contractilité des cardiocytes préservés. Ainsi, reperfusion pour éviter un infarctus trans-mural et préserver le sous-épicaire revient à conserver 25% des capacités contractiles du territoire vascularisé par la coronaire thrombosée. On peut espérer que la préservation de la contractilité se traduise par un gain sur la fraction d'éjection et sur la morbi-mortalité.
- Des données récentes montrent que la reperfusion peut améliorer la qualité de la mort cellulaire.⁴⁰ On sait maintenant que la nécrose n'est pas la seule manière de mourir pour un cardiocyte, au cours de l'infarctus du myocarde. Les cellules musculaires qui ont subi des lésions irréversibles peuvent également mourir par apoptose (mort cellulaire programmée). Si la machinerie cellulaire est complètement privée d'ATP par l'ischémie, alors la cellule se nécrose, sa membrane se rompt, libérant des enzymes favorisant l'inflammation, particulièrement délétère au sein du myocarde infarci. Par contre, si l'ischémie-reperfusion peut activer la voie de l'apoptose, la mort cellulaire qui en résulte

est « plus propre » et permet de limiter l'inflammation et préserver la structure du tissu. Toutefois, les mécanismes et bénéfices de l'apoptose au sein du myocarde ne sont à ce jour pas clairement élucidés.

IV. Méthodologie

Depuis mars 2002, les patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ pris en charge par le SAMU 54 bénéficient d'une reperfusion par angioplastie primaire, facilitée par l'administration préhospitalière d'abciximab. Cette stratégie s'est appuyée essentiellement sur deux éléments :

- Le contexte local avec :
 - L'existence de salles de cathétérisme disponibles 24 h/24 h.
- Les résultats des essais cliniques et en particulier de l'étude ADMIRAL :⁴⁷
 - 300 patients victimes de syndrome coronarien ST+ ont été inclus.
 - Ils étaient randomisés en 2 groupes : abciximab ou placebo, avant angioplastie primaire.
 - Le critère de jugement principal incluait : décès, récurrence d'infarctus, angioplastie en urgence.
 - Les résultats à 30 jours et 6 mois montraient une différence statistiquement significative en faveur du groupe abciximab sur le critère de jugement principal.
 - Parmi tous les sous-groupes, le bénéfice de l'abciximab était le plus élevé chez les patients inclus en préhospitalier.

La mise en place de cette stratégie de reperfusion a été possible grâce à une étroite collaboration avec les cardiologues, en particulier interventionnels, et fait l'objet d'une évaluation avec des réunions pluridisciplinaires régulières.

Il a donc fallu :

- Définir les critères d'inclusion (et d'exclusion) des patients.
- Stocker l'abciximab dans les SMUR en tenant compte des contraintes inhérentes à cette molécule (conservation notamment) imposant l'installation de réfrigérateurs.

- Assurer la formation initiale des médecins et infirmiers SMUR pour garantir le respect de l'utilisation de l'abciximab (mode d'action, mode d'emploi, manipulation d'un matériel spécifique), puis conserver ces compétences par une formation continue.
- Rédiger une procédure opérationnelle standardisée (POS) SCA ST+ validée.
- Mettre en place un cahier spécifique dans chaque effecteur, reprenant la POS et les alternatives thérapeutiques pour les patients ne pouvant bénéficier d'abciximab.
- Répartir l'abciximab dans les SMUR (Nancy et ses antennes).
- Organiser l'évaluation de cette stratégie.

A. Les critères d'inclusion

1. Diagnostic d'infarctus du myocarde à la phase aiguë

Le diagnostic d'infarctus du myocarde repose sur des signes cliniques, électriques et biologiques.⁴ Toutefois, pour ce protocole, les dosages biologiques préhospitaliers ne sont pas utilisés, et les critères définissant l'infarctus du myocarde aigu évolutif sont donc cliniques et électriques.

Concernant l'ECG, les signes électriques touchant le segment ST et l'onde T sont des signes d'ischémie myocardique, tandis que les modifications du QRS témoignent d'une nécrose myocardique.

a) Les signes cliniques

- La douleur thoracique domine le tableau : elle est de début brutal, spontanée, survenant typiquement la nuit ou au réveil au “ petit matin ”. Elle est caractérisée par :¹
 - son siège: médian, rétrosternal ou précordial, irradiant largement vers les épaules, les bras, les poignets, les mâchoires et l'épigastre;
 - son type: constrictif (sensation de “ thorax pris dans un étau ”);
 - son intensité: importante, angoissante, souvent beaucoup plus intense que la douleur angineuse simple;
 - sa durée: prolongée, pouvant atteindre plusieurs heures;

- sa résistance à la trinitrine ; cette résistance à la trinitrine fait partie du diagnostic et doit être testée après réalisation de l'électrocardiogramme par l'équipe SMUR ;
- Les signes cliniques fréquemment associés à la douleur sont des sueurs profuses, une dyspnée et des troubles digestifs à type de nausées, éructations et vomissements.
- Tachycardie et hypotension (plus rare) : cette chute de la pression artérielle touche principalement la pression artérielle systolique et peut être précédée d'une poussée hypertensive. La tachycardie est classique, sauf si le patient est traité par β bloquants.

b) L'examen clinique

Dans la forme non compliquée, l'examen clinique est normal en dehors parfois d'une tachycardie régulière et des bruits du cœur souvent assourdis.

L'examen du patient recherchera également :

- des signes de défaillance ventriculaire gauche: râles crépitants, galop gauche;
- des signes de choc hémodynamique: marbrures cutanées, hypotension artérielle (PAS < 80 mm Hg), froideur des extrémités, agitation;
- des complications mécaniques comme un souffle d'insuffisance mitrale ou de communication interventriculaire;
- des signes cardiaques droits en cas de suspicion d'extension d'un IDM inférieur au ventricule droit ;
- des contre-indications au traitement médical par thrombolytiques ou anti-GPIIb/IIIa.
- des signes cliniques en faveur d'un autre diagnostic que celui d'infarctus du myocarde (péricardite, dissection avec ou sans IDM associé, embolie pulmonaire, pathologie pleurale, pathologie extra-thoracique) ;

c) Les signes électrocardiographiques

L'ECG 18 dérivation est un examen indispensable pour confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde évolutif. Classiquement, on décrit trois types de signes électrocardiographiques signant une souffrance ischémique du muscle myocardique : ischémie, lésion, nécrose. Ces

signes directs sont situés en regard du territoire infarcté et ont une valeur localisatrice ; les signes « en miroir » sont opposés à la nécrose.¹

- Ces signes suivent une séquence dépendant de la durée de l'ischémie :
 - une grande onde T ample, pointue, positive et symétrique d'ischémie sous-endocardique. C'est le signe le plus précoce (après quelques minutes) mais il est fugace (moins d'une heure) et est donc rarement mis en évidence.
 - un sus-décalage du segment ST englobant l'onde T de type lésion sous-épicaire; c'est la classique onde de Pardee qui apparaît rapidement et dure plusieurs heures.
 - une onde Q de nécrose transmurale large (> 0.04 sec) et profonde ($> 1/3$ de l'onde R). Elle apparaît entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure et persiste classiquement comme une cicatrice de la nécrose.
 - Si le tableau clinique fait suspecter un IDM devant une douleur thoracique typique et prolongée et si l'ECG révèle l'apparition récente d'un bloc de branche gauche complet, le traitement de reperfusion est indiqué. On rappellera ici l'importance de mettre à disposition des patients coronariens un ECG de référence.
- Les critères diagnostiques retenus pour l'administration de l'abciximab préhospitalier sont ceux de la société européenne de cardiologie, actualisés en 2003 :⁴
 - En présence de signes cliniques appropriés, l'infarctus du myocarde aigu évolutif est défini par un sus-décalage du segment ST répondant aux caractéristiques suivantes : sus-décalage $>0,2$ mV dans les dérivations V1 à V3 ou $>0,1$ mV dans les autres dérivations.
 - Les patients présentant des modifications à type de sous-décalages ou modifications isolées de l'onde T ne sont pas inclus ; les blocs de branche gauche paroxystiques, dans un contexte clinique typique et avec un ECG de référence antérieur bénéficient d'une reperfusion.

2. Les délais

Pour pouvoir bénéficier d'une angioplastie facilitée, les patients susceptibles d'être inclus (c'est à dire présentant un infarctus du myocarde à la phase aiguë, en l'absence de contre-indication au traitement) doivent être pris en charge dans des délais définis par la POS.

Ces délais ont fait l'objet d'une recommandation par la Société Européenne de Cardiologie : l'angioplastie primaire est la stratégie de choix si elle peut être réalisée dans les 90 minutes suivant le premier contact médical (donc le diagnostic ECG réalisé par le médecin SMUR). Il s'agit d'une recommandation de niveau 1 avec un niveau de preuve A, ce qui constitue le plus haut niveau de preuve. Cela implique bien entendu de disposer d'un plateau technique adapté et d'opérateurs entraînés 24 h/24 h. L'utilisation d'un anti-Gp IIb/IIIa couplé à l'angioplastie primaire bénéficie également d'un niveau de preuve A.⁴

B. Les critères d'exclusion

1. Délais

Si le médecin SMUR estime que le délai pour parvenir en salle de cathétérisme est supérieur à 90 minutes, le patient doit bénéficier d'une thrombolyse débutée en préhospitalier. Les recommandations ne privilégient plus cette technique de reperfusion qu'au-delà de ce délai.

2. Indisponibilité des salles de cathétérisme

Il s'agit également d'un critère d'exclusion, mais qui est rarissime compte tenu du plateau technique disponible au CHU de Nancy. A titre d'information, ceci ne s'est jamais produit sur la durée de ce travail.

3. Les contre-indications à l'emploi de l'abciximab

Elles sont principalement liées aux propriétés anti-agrégantes de l'abciximab et représentent les situations à risque hémorragique élevé. Les voici en détail : (d'après le dictionnaire VIDAL)

- Les allergies : l'abciximab ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité connue à l'abciximab, à l'un des composants du produit ou aux anticorps monoclonaux murins ; l'abciximab contient des résidus de papaïne et est contre-indiqué en cas de sensibilité connue à la papaïne ;
- présence d'une hémorragie interne ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des deux années précédentes ;

- chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien récent (moins de deux mois) ;
- chirurgie majeure récente (moins de deux mois) ;
- tumeur, malformation ou anévrisme artérioveineux intracrânien ;
- anomalie connue de la coagulation ou hypertension sévère non contrôlée ;
- thrombocytopénie préexistante ;
- vascularite ;
- rétinopathie hypertensive ou diabétique ;
- insuffisance hépatique ou rénale sévère.

4. Le registre de Non-inclusion

Les patients ne pouvant bénéficier d'une angioplastie facilitée sont inclus dans un registre qui recueille la cause de non-inclusion. L'objectif de ce registre est bien entendu de réaliser une évaluation statistique de ces critères, mais il sert surtout à optimiser la prise en charge par les équipes SMUR.

C. Les contraintes de conservation de l'abciximab

Lorsque l'on consulte le dictionnaire VIDAL, il est précisé que l'abciximab se conserve au réfrigérateur, à une température de 2° à 8° Celsius ; il ne doit pas être congelé. Jusqu'à présent, l'abciximab était utilisé en salle de cathétérisme et en service de soins intensifs cardiologiques, donc en structure hospitalière.

L'utilisation de l'abciximab en situation préhospitalière pose fort logiquement un important problème de conservation, les véhicules SMUR étant confrontés à d'importants écarts thermiques tout au long de l'année.

Dans un premier temps, des kits comprenant 3 flacons d'abciximab et un dispositif de filtration étaient stockés dans un réfrigérateur, au sein du service. Lorsque le motif de l'intervention évoquait un infarctus du myocarde, ce kit était placé dans une poche isotherme (avec une recharge de froid évitant le réchauffement de l'abciximab) et emporté par le

médecin SMUR. Il s'agissait d'une solution provisoire en attendant la mise en place rapide de réfrigérateurs adaptés aux véhicules SMUR.

Dans un souci de contrôle qualité, une surveillance régulière des températures dans les réfrigérateurs embarqués est réalisée à l'aide d'un thermomètre digital avec monitoring informatique.

D. L'accès au plateau technique

Dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, il est maintenant établi que l'angioplastie primaire est l'option de choix, à condition d'être réalisée dans un délai de 90 minutes après le premier contact médical.⁴ Il est important de souligner également que la mortalité est inférieure lorsque ce geste est réalisé dans un hôpital pratiquant un nombre important de coronarographies.⁴⁸

Le plateau technique de coronarographie du CHU de Nancy dispose de 3 salles de cathétérisme accessibles 24 h/24 h. Pour proposer ce protocole de prise en charge aux patients tout en restant conforme aux données actuelles des études (c'est à dire en respectant un délai de 90 minutes) il était indispensable d'établir une étroite collaboration entre cardiologues et médecins urgentistes. Ceci est possible au CHU de Nancy grâce à une équipe de cardiologie interventionnelle (cardiologue, infirmière, manipulateur en radiologie) assurant une astreinte opérationnelle 24 h/24 h avec des délais de disponibilité courts.

Dès que le médecin SMUR pose le diagnostic d'infarctus du myocarde et ne retrouve pas de contre-indication au protocole d'angioplastie facilitée, il informe le médecin régulateur qui prévient l'équipe d'angioplastie et évalue le délai d'arrivée sur le site du CHU Brabois. L'équipe de cardiologie peut alors organiser l'accueil du patient, en particulier la nuit pendant laquelle il est nécessaire d'ouvrir et préparer complètement la salle de cathétérisme.

E. La validation de la procédure opérationnelle

Comme les éléments exposés précédemment le montrent, ce protocole d'angioplastie facilitée a imposé d'importantes contraintes pour sa mise en place, tant sur le plan du respect des délais, de la conservation du principe actif ou de la disponibilité du plateau technique.

Pour limiter les dysfonctionnements de cette stratégie de reperfusion et simplifier la communication entre les différents interlocuteurs (cardiologues et médecins urgentistes), une réunion de validation commune a été organisée. Elle a notamment débouché sur la rédaction d'une procédure opérationnelle standardisée (POS) qui permet une attitude consensuelle, réfléchie à l'avance, pour une prise en charge optimale des patients. (en annexe, la dernière version de cette POS)

Afin de rendre exploitable cette POS, elle a été présentée sous la forme d'un cahier disponible dans chaque vecteur. Ce cahier inclut le questionnaire initial de suivi des patients. Il intègre également des tables de dilution de l'abciximab et de l'héparine standard non fractionnée en fonction du poids du patient.

F. Répartir stratégiquement l'abciximab

Cette stratégie de prise en charge n'est appliquée que dans le sud du département et concerne le SMUR de Nancy et ses trois antennes (Lunéville, Toul, Pont-à-Mousson).

Parmi les 3 antennes SMUR, on signalera la spécificité de Lunéville qui dispose d'une Unité de Soins Intensifs Cardiologiques sans plateau de cathétérisme. La POS tient compte de cette spécificité et les patients qui souhaiteraient explicitement être dirigés sur l'USIC de Lunéville, tout en ne présentant pas de contre-indication à l'angioplastie primaire, bénéficient d'une thrombolyse préhospitalière.

G. La formation des équipes

L'utilisation de l'abciximab en préhospitalier nécessite une formation spécifique des médecins, infirmiers et ambulanciers. Cette formation a été axée ainsi :

- Les médecins SMUR ont bénéficié d'un rappel sur les critères diagnostiques de l'infarctus du myocarde et ont été sensibilisés aux contre-indications de l'abciximab. L'évaluation et le respect des horaires ont constitué un autre axe de la formation car tout patient susceptible de dépasser le délai de 90 minutes avant la coronarographie devait être thrombolysé. Une information complète concernant le mode d'action et l'utilisation de l'abciximab a été délivrée.

- Les infirmiers SMUR ont été formés à la manipulation du Kit de reconstitution de l'abciximab (en annexe, le cahier avec le schéma de reconstitution) qui comprend notamment un filtre pour éliminer les particules en suspension dans le produit. Leur rôle est également essentiel pour le conditionnement du patient permettant au médecin une meilleure prise en charge de l'entourage.
- Les ambulanciers SMUR participent à la préparation du produit en intervention et veillent à l'approvisionnement des véhicules et au bon fonctionnement des réfrigérateurs.

La formation initiale assurée, il a fallu entretenir les compétences des personnels et les informer des évolutions du protocole ; la principale évolution a été l'emploi d'énoxaparine, administrée en bolus sur la même voie veineuse que l'abciximab.

H. Conclusion de la méthodologie

La mise en place d'une stratégie de reperfusion des syndromes coronariens aigus ST+ par angioplastie facilitée est devenue possible au SMUR de Nancy grâce à une grande collaboration entre cardiologues et médecins urgentistes. Pour aboutir à une procédure opérationnelle standardisée applicable efficacement en situation clinique, il a fallu :

- S'assurer de la disponibilité de salles de cathétérisme 24 h/ 24 h.
- Faire une revue de la littérature pour colliger les résultats des travaux antérieurs.
- Définir les critères d'inclusion et d'exclusion des patients victimes d'infarctus du myocarde aigu.
- Sensibiliser les médecins SMUR au respect fondamental du délai de 90 minutes, à la place de la thrombolyse dans les autres cas et au maniement de l'abciximab.
- Assurer la conservation de l'abciximab en situation extrahospitalière.
- Rédiger avec les cardiologues une procédure opérationnelle standardisée autorisant une attitude consensuelle et assurant une prise en charge optimale des patients.
- Suivre le devenir des patients inclus et tenir un registre de non-inclusion, outils fondamentaux d'optimisation de la prise en charge des patients.

V. Résultats

A. Recueil des données et résultats

1. Collecte des résultats

Le recueil des données concernant les patients débute dès l'inclusion. La fiche initiale de recueil est un élément du cahier de procédure « Syndrome coronarien aigu ST+ » présent dans chaque véhicule SMUR. Sur cette première fiche, on recueille l'état civil du patient, son âge, son sexe et les horaires qui permettront ensuite de calculer les délais. La feuille de recueil des données permet également de détailler les complications aiguës et les critères de non-inclusion dans la procédure. (cf feuilles de recueil en annexes)

L'étape suivante a permis d'étudier le devenir à court terme des patients : succès ou échec de l'angioplastie primaire, fraction d'éjection à la phase aiguë, évolution clinique en unité de soins intensifs cardiologiques. Ce suivi était facilité par l'orientation systématique des patients vers le plateau de coronarographie du CHU, sur le site de Brabois. Les patients en choc cardiogénique étaient pris en charge par les réanimateurs dès leur arrivée en salle de cathétérisme, puis transférés en réanimation médicale après angioplastie.

Par la suite, le suivi des patients était assuré par des appels réguliers aux médecins généralistes et cardiologues traitants. Le devenir était évalué selon des critères reconnus dans les études réalisées à plus grande échelle : décès, récurrence d'infarctus du myocarde, coronarographie en urgence, angor instable, accident vasculaire hémorragique et autres complications hémorragiques majeures. Les fractions d'éjection du ventricule gauche étaient également recueillies à la phase aiguë et à un an ; quand les données existaient, les fractions d'éjection intermédiaires (un mois, trois mois, six mois) et antérieure étaient notées.

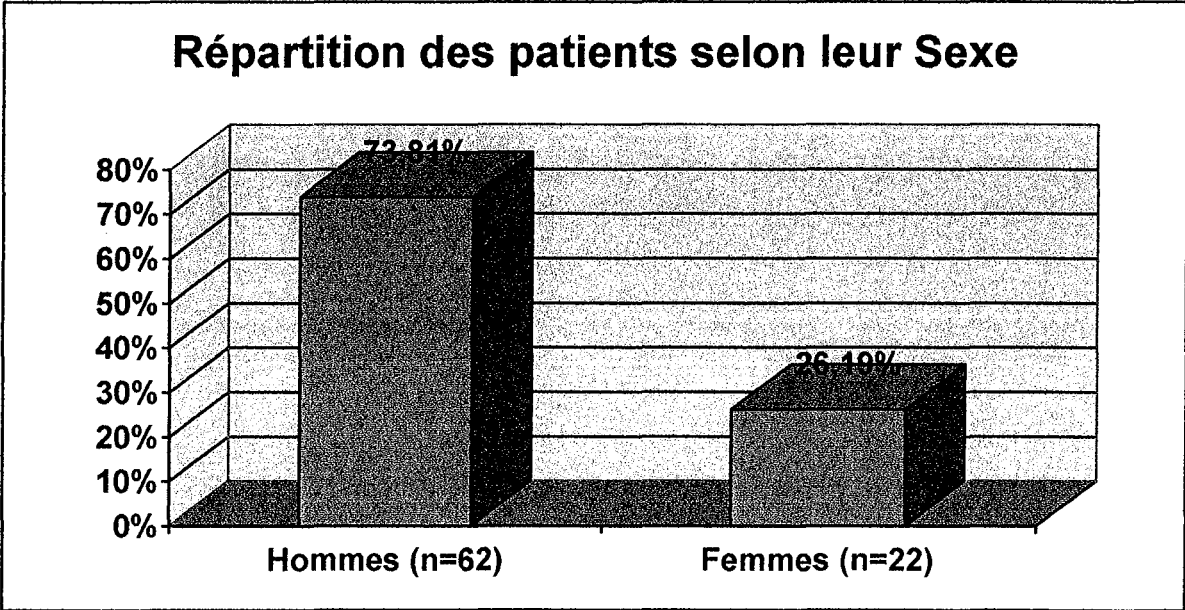
B. Résultats de la procédure « abciximab en préhospitalier »

84 patients ont été inclus sur une période de 1 an, de mars 2002 à mars 2003.

1. Données démographiques

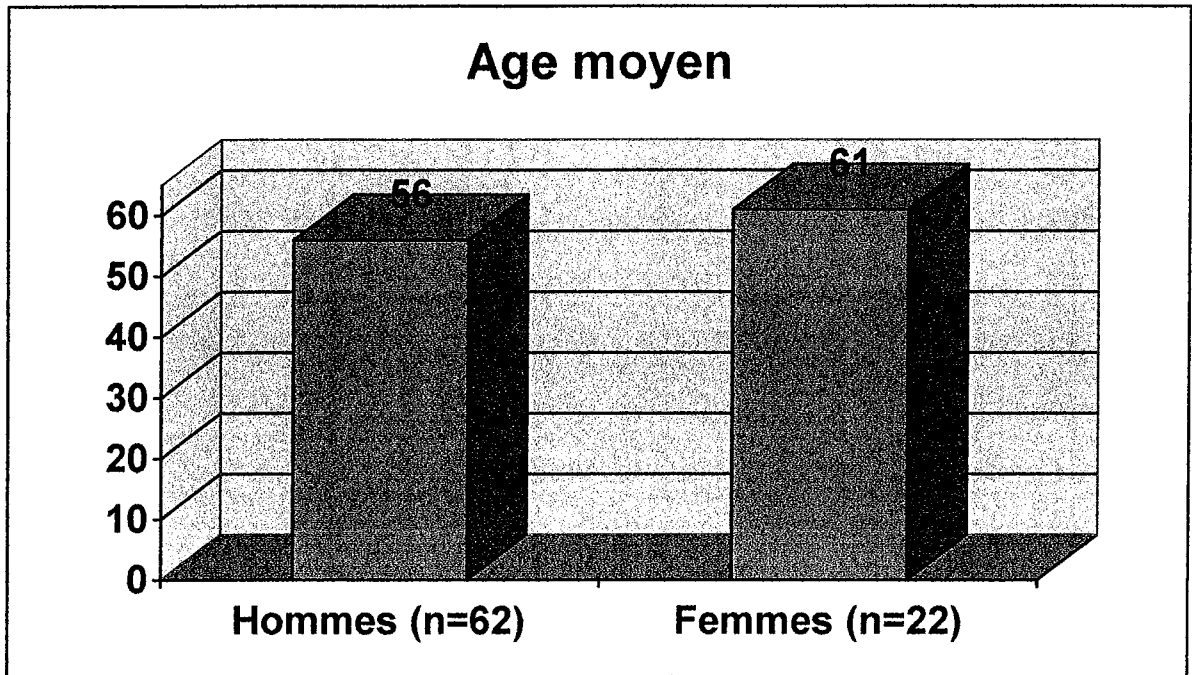
a) Sexe

Dans notre population, le sex-ratio est de 3/1.



b) Age

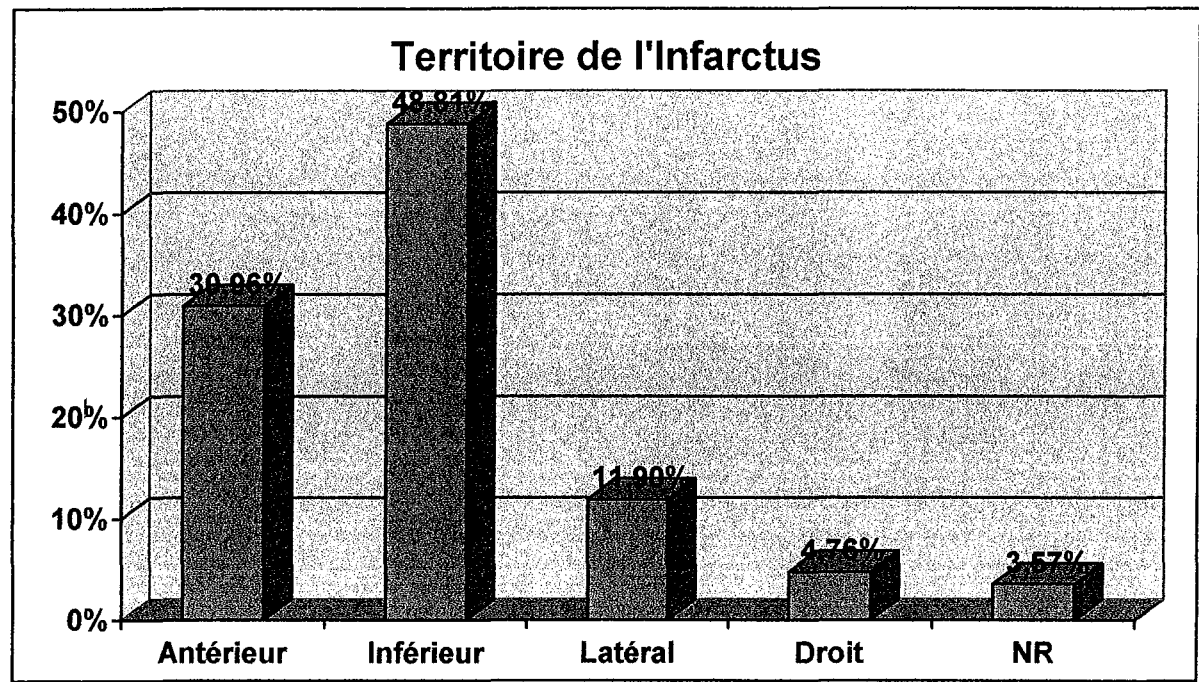
Au sein de notre cohorte, les femmes présentant un syndrome coronarien aigu sont plus âgées que les hommes, mais les valeurs sont proches.



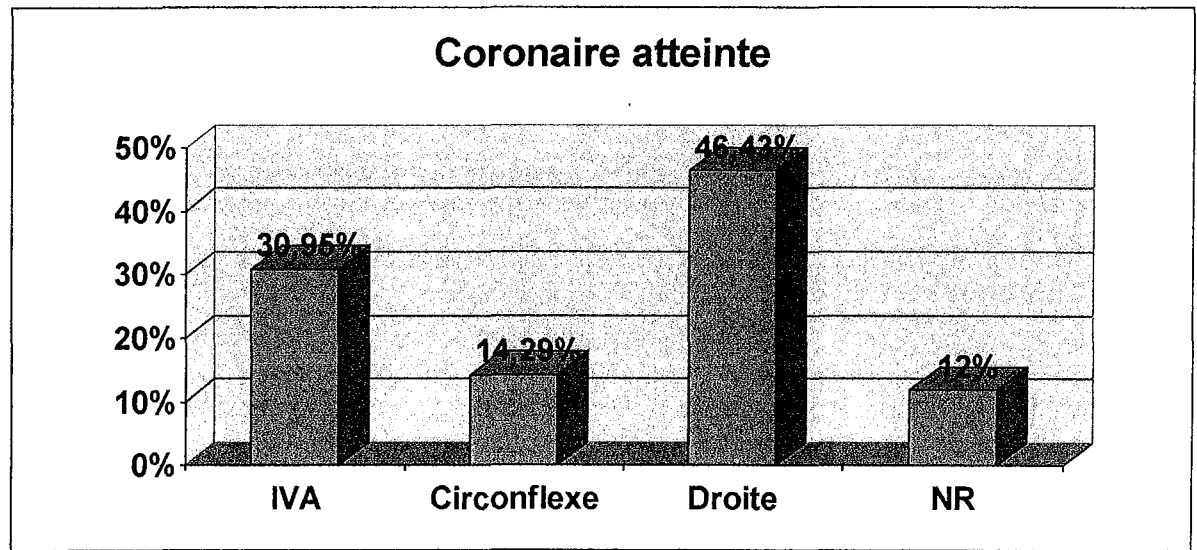
2. Données anatomo-pathologiques

a) Territoire de l'infarctus

Environ 50% des patients de notre population présentent un infarctus inférieur.



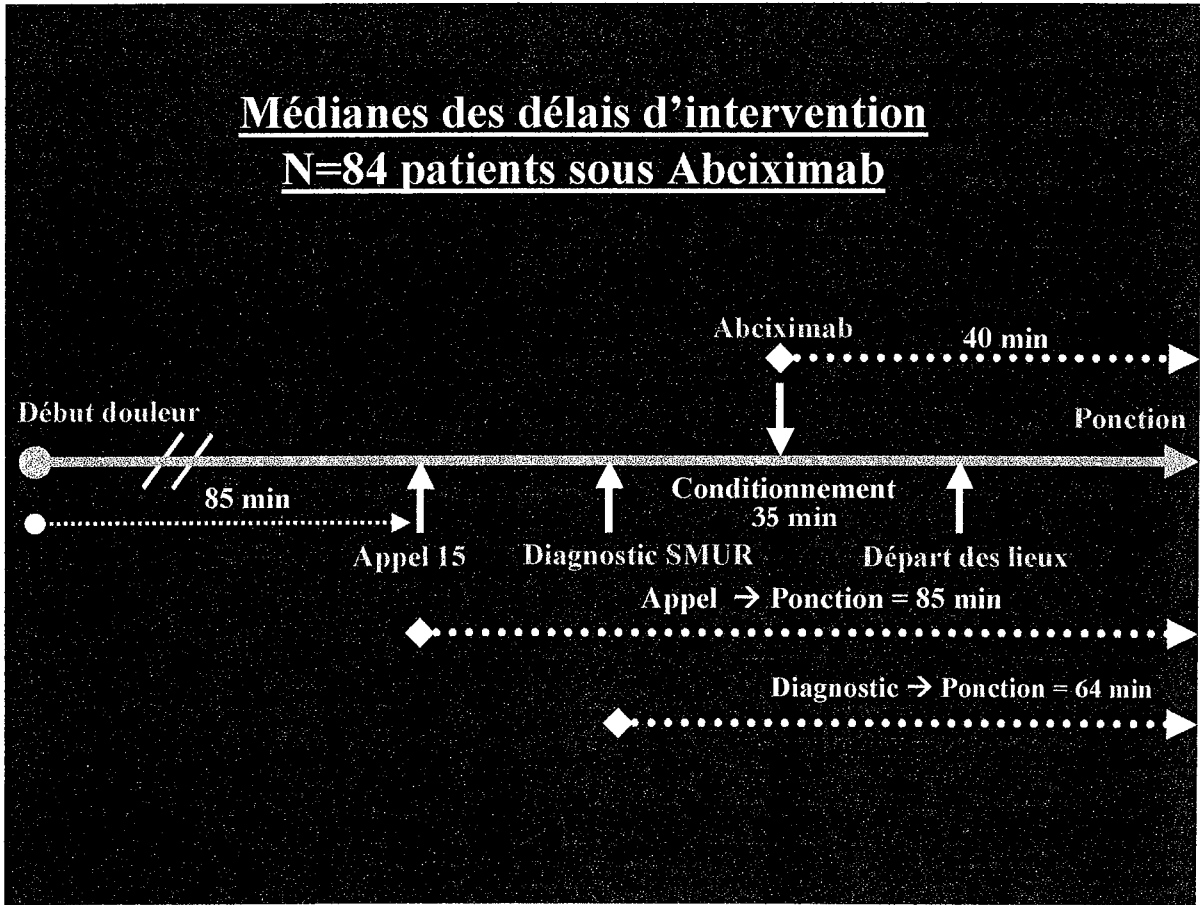
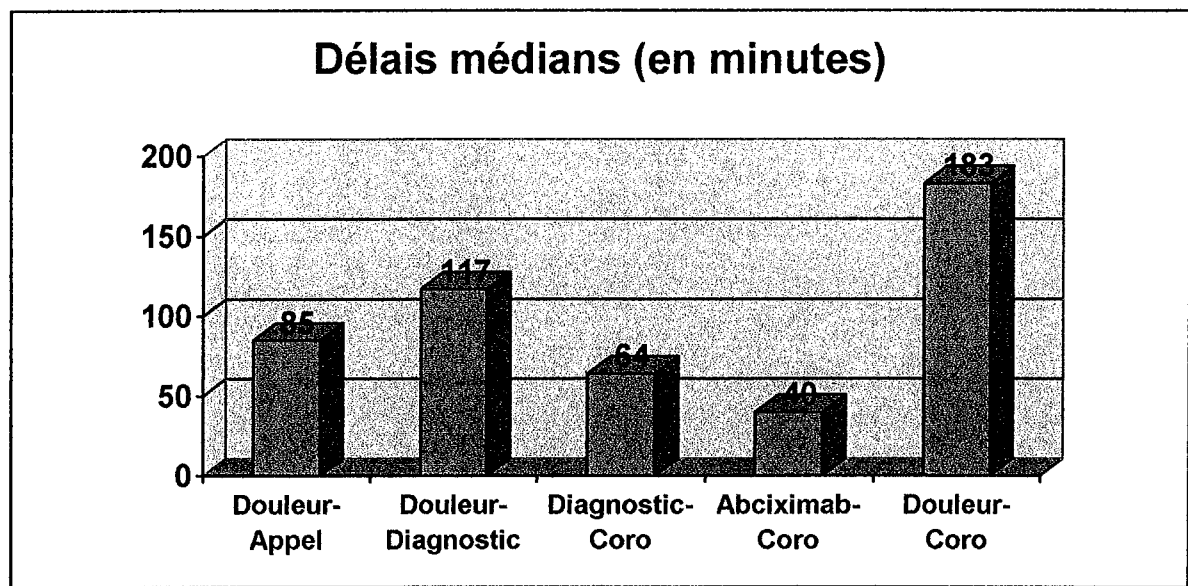
b) Artère coronaire impliquée



Le total est supérieur à 100% car certains patients présentaient une atteinte pluritronculaire.

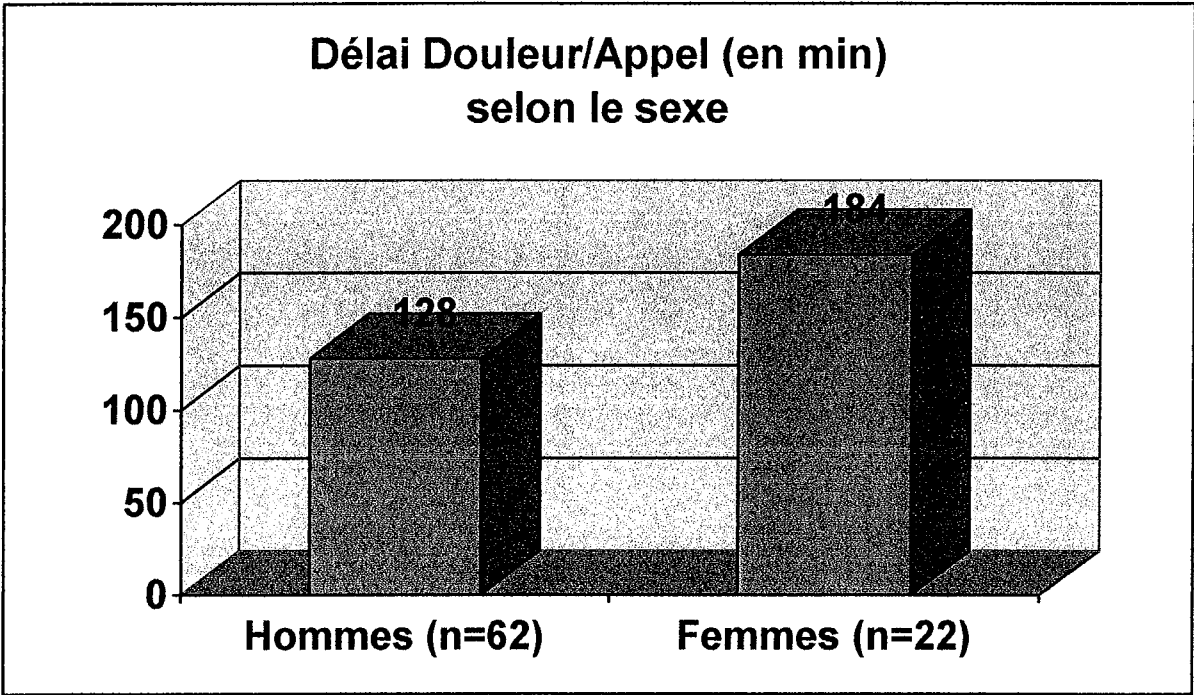
3. Les délais

Nous vous présentons ici les différents délais médians recueillis lors de la prise en charge des patients. On note un délai « douleur/appel au centre 15 » élevé, de 85 minutes.

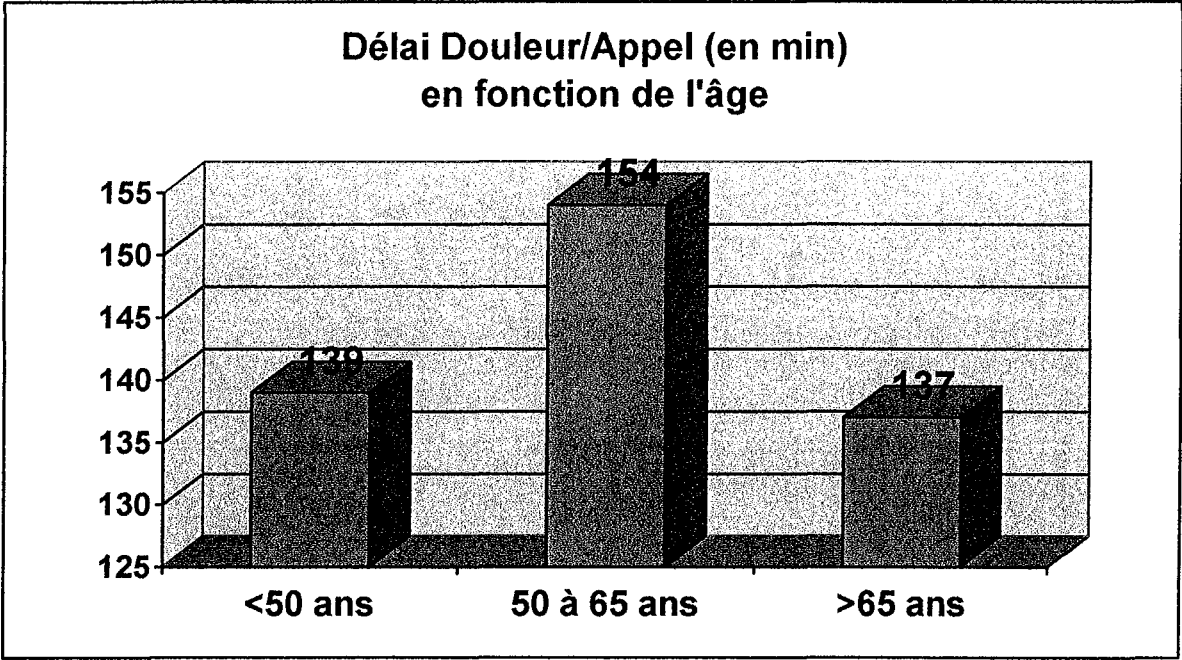


Lors de l'analyse plus précise des délais, nous avons cherché à isoler les déterminants de ce retard à « l'appel au 15 ».

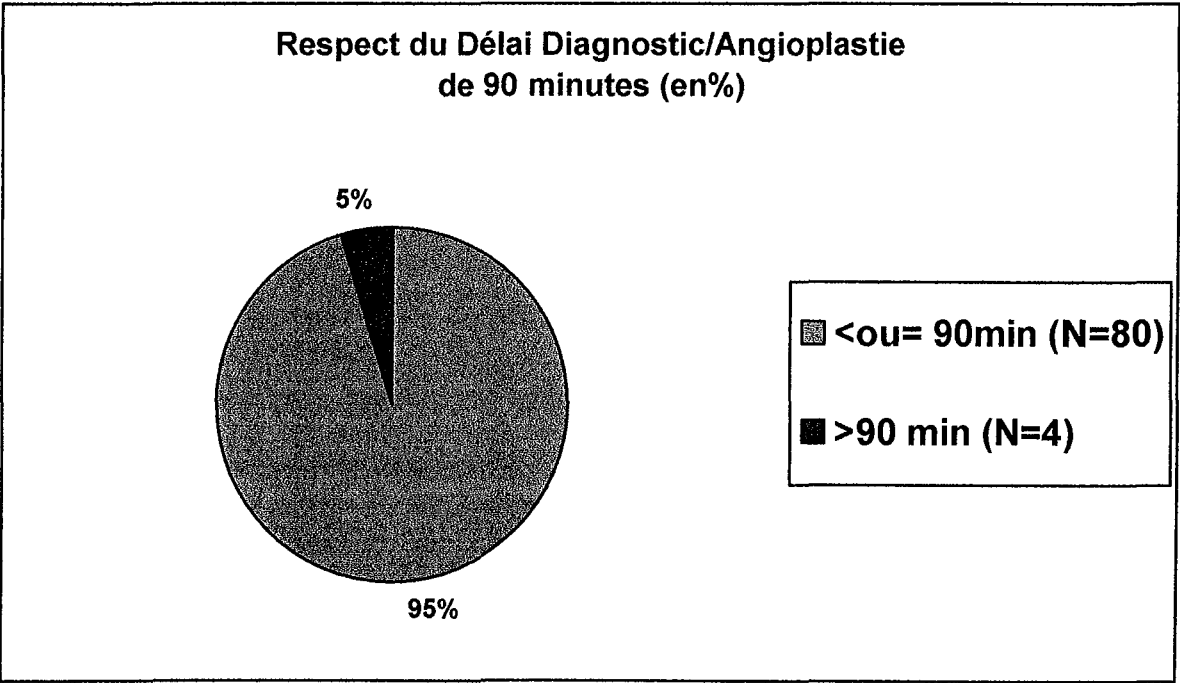
Nous avons constaté dans un premier temps que les femmes appellent plus tard que les hommes. La différence est significative ($p<0,001$)



Ensuite, nous avons constaté un retard à l'appel dans la tranche d'âge des patients de 50 à 65 ans.



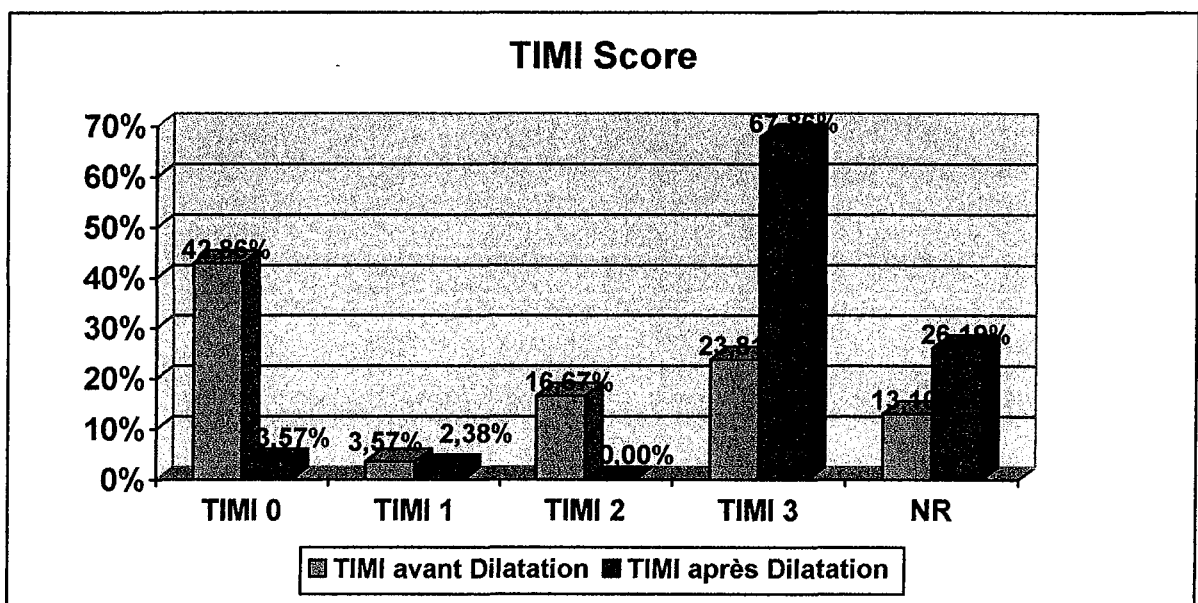
Nous avons également observé le délai de reperfusion des patients pris en charge en SMUR. Ce graphique montre que 5% des patients sont arrivés en angioplastie au delà du délai de 90 minutes recommandé par l'ESC.



4. Résultats de la reperfusion

a) Evaluation par le TIMI score

Après avoir détaillé les délais de prise en charge des patients, il nous semblait important d'observer les résultats angiographiques avant et après dilatation (ou Stenting direct). Ainsi, sur le graphique suivant on constate que 40,48% des patients sont reperfusés avant tout geste de revascularisation mécanique. Le taux d'échec d'angioplastie est faible (3,57%).

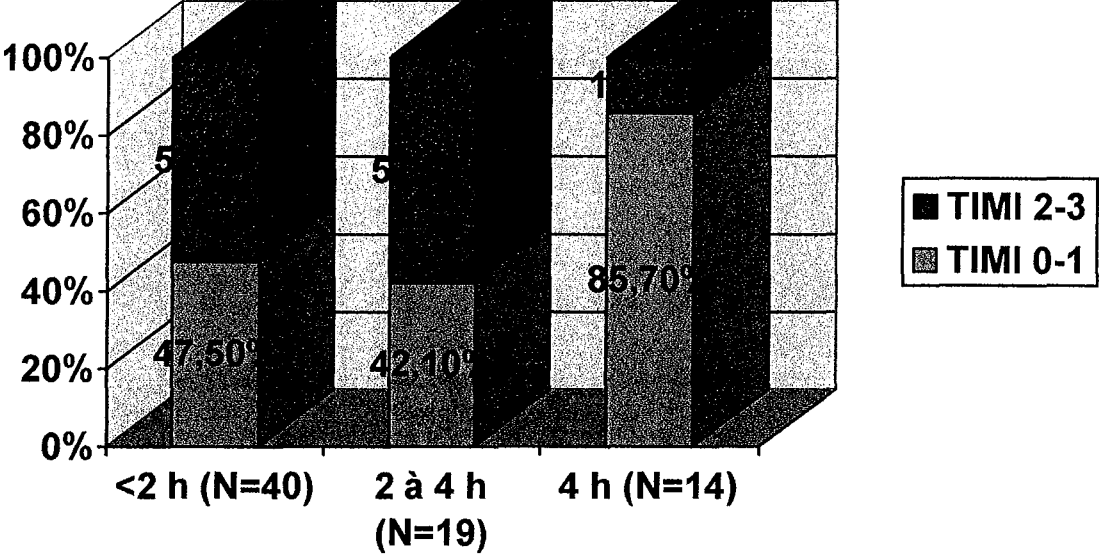


Nous nous sommes également intéressés au score de reperfusion myocardique en fonction de la durée de l'ischémie. C'est ainsi que nous avons distingué les infarctus du myocarde de moins de 2 heures, de plus de 4 heures et ceux compris entre 2 et 4 heures (notre cohorte ne comportait pas assez de patients avec des infarctus de plus de 6 heures pour que ce délai puisse être utilisé ; l'effectif aurait été trop faible : <10 patients).

Il est intéressant de constater que, pour les infarctus du myocarde pris en charge tôt, on retrouve 21 patients (>50%) sous abciximab débuté en préhospitalier qui sont reperfusés (TIMI 2/3) avant tout geste mécanique de revascularisation. Ce chiffre est de seulement 14% quand le délai dépasse 4 heures ($X^2=7,4$; DDL=2 ; $p<0,05$), la différence observée est significative.

TIMI Score en fonction du Délai Douleur/Diagnostic					
Délai Douleur/Diagnostic		TIMI avant Dilatation			
Fréquence					
% en fonction du délai		0	1	■	■
0 à 2 h		17	2	10	11
		42.50%	5.00%	25.00%	27.50%
2 à 4 h		8	0	4	7
		42.11%	0.00%	21.05%	36.84%
> 4h		11	1	0	2
		78.57%	7.14%	0.00%	14.29%
Total		36	3	14	20
Non renseigné = 11					

**TIMI avant Dilatation en fonction du Délai
Douleur/Diagnostic
(graphique de synthèse)**



Sur le tableau suivant, on constate que le taux de réussite de l'angioplastie sous abciximab est de l'ordre de 90%, quel que soit le délai de prise en charge des patients ($X^2=0,548$; DDL=2 ; $p<0,9$; non significatif).

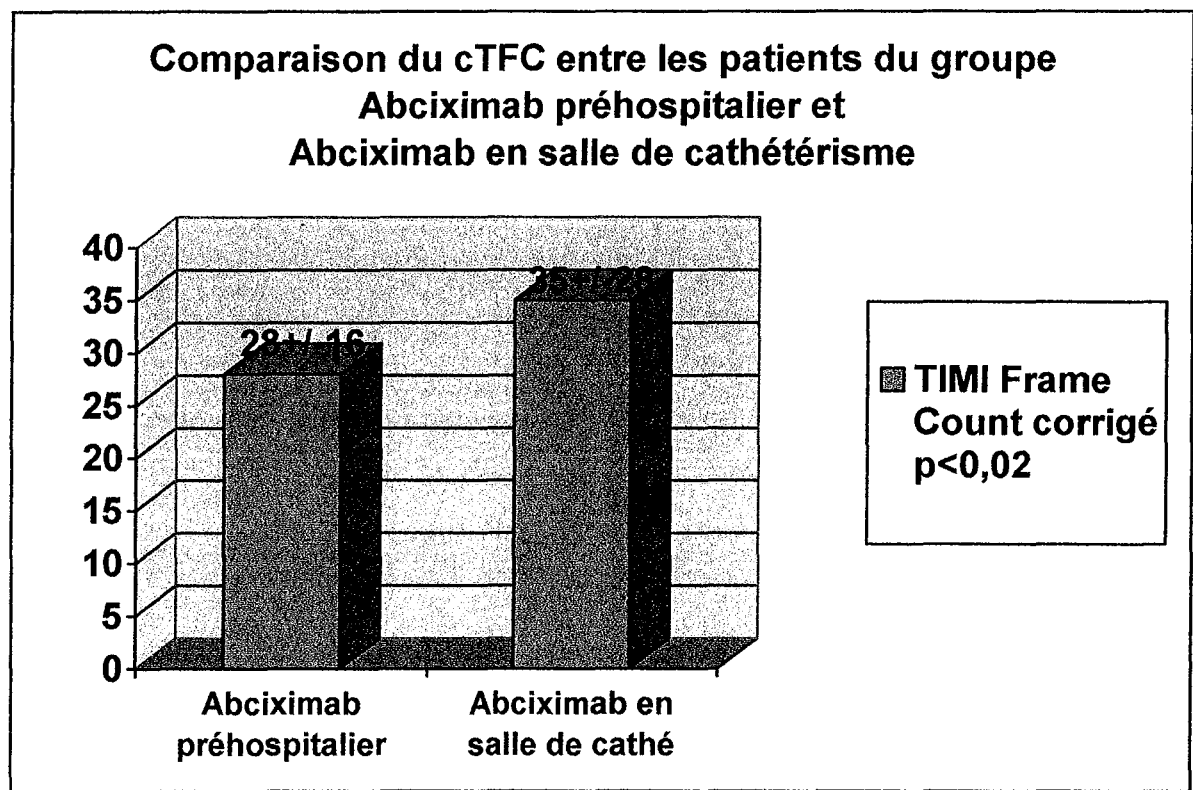
TIMI score en fonction du délai Douleur/Diagnostic					
Délai Douleur/Lieu		TIMI après dilatation			
Fréquence					
% en fonction du délai		0	1	3	Total
	0 à 2 h	1 2.94%	1 2.94%	32 94.12%	34 100%
	2 à 4 h	1 5.88%	1 5.88%	15 88.24%	17 100%
	> 4h	1 9.09%	0 0.00%	10 90.91%	11 100%
	Total	3	2	57	62
Non renseigné = 22					

b) Evaluation par le TIMI Frame Count corrigé

L'originalité de cette procédure de prise en charge de l'infarctus du myocarde reposait sur l'administration d'abciximab en préhospitalier. L'étude ADMIRAL nous a prouvé que cette hypothèse était réalisable, sûre et que le patient pouvait en tirer profit.⁴⁷ Nous avons essayé, sur la population étudiée, de comparer 244 patients consécutifs atteints d'infarctus du myocarde, traité par angioplastie primaire, sous abciximab administré soit en préhospitalier (N=84), soit en salle de cathétérisme (N=160). L'outil choisi pour réaliser cette comparaison a été le TIMI Frame Count corrigé (cTFC). Il s'agit d'un compte de séquence angiographique

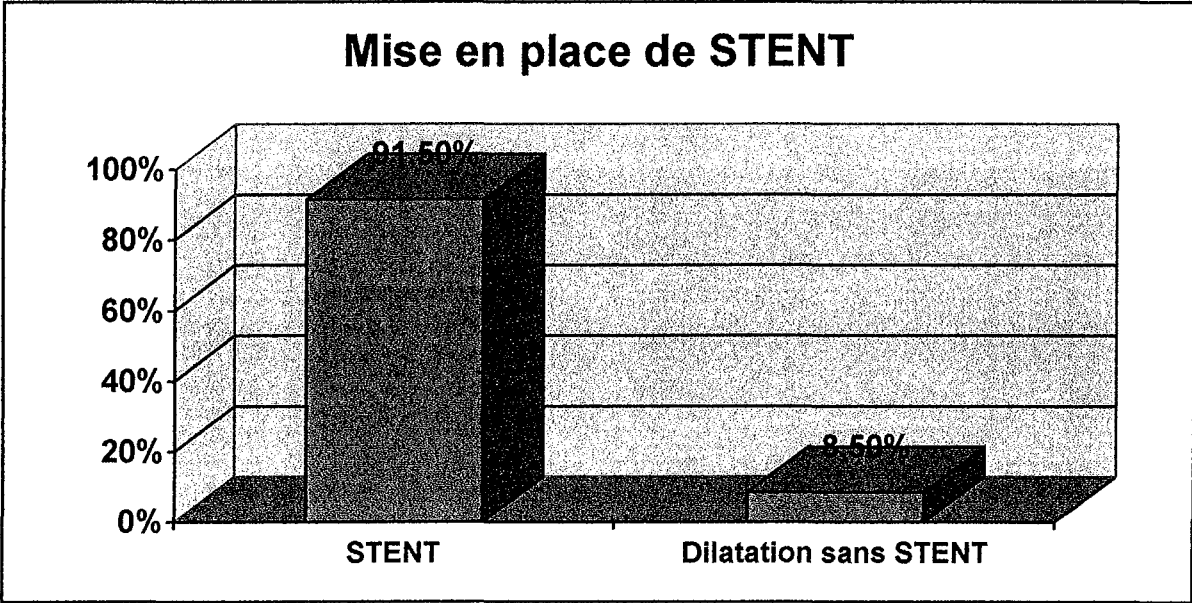
qui débute de l’occlusion de l’artère responsable jusqu’à sa visualisation complète. C’est un score angiographique validé, objectif , reproductible et corrélé à la mortalité.⁴⁹

Lors de notre analyse, nous constatons une différence statistiquement significative en faveur de l’administration précoce d’abciximab (en préhospitalier).



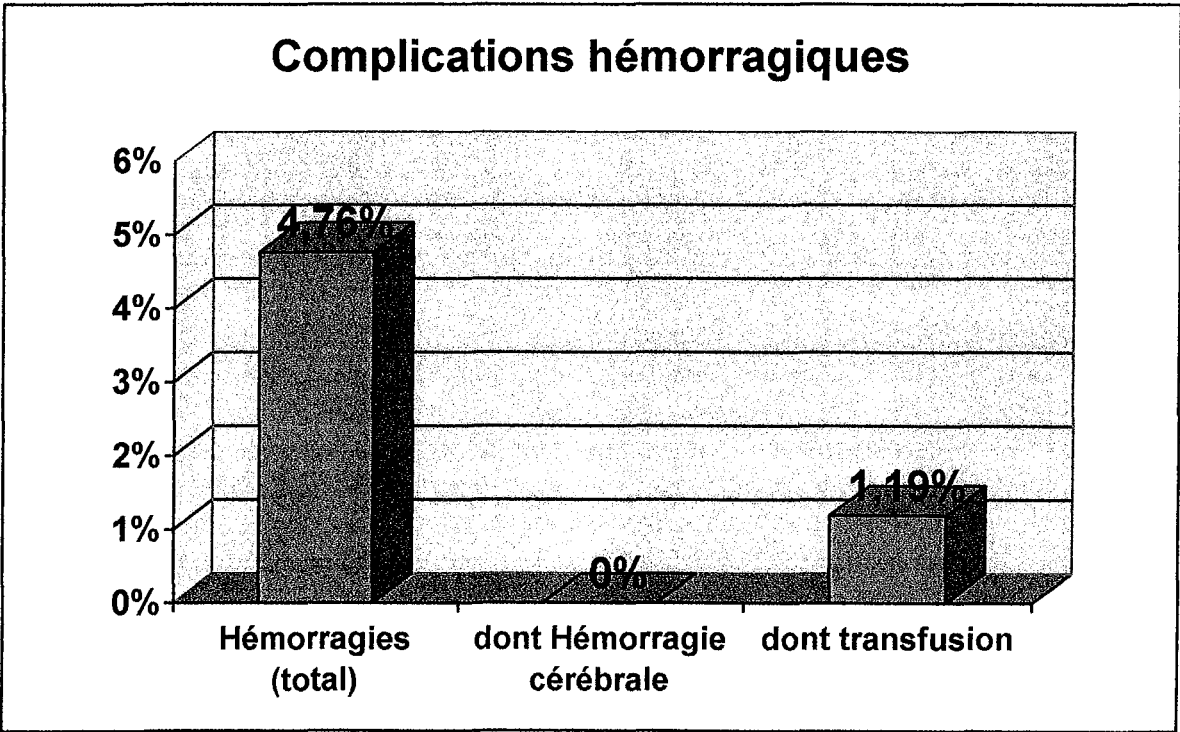
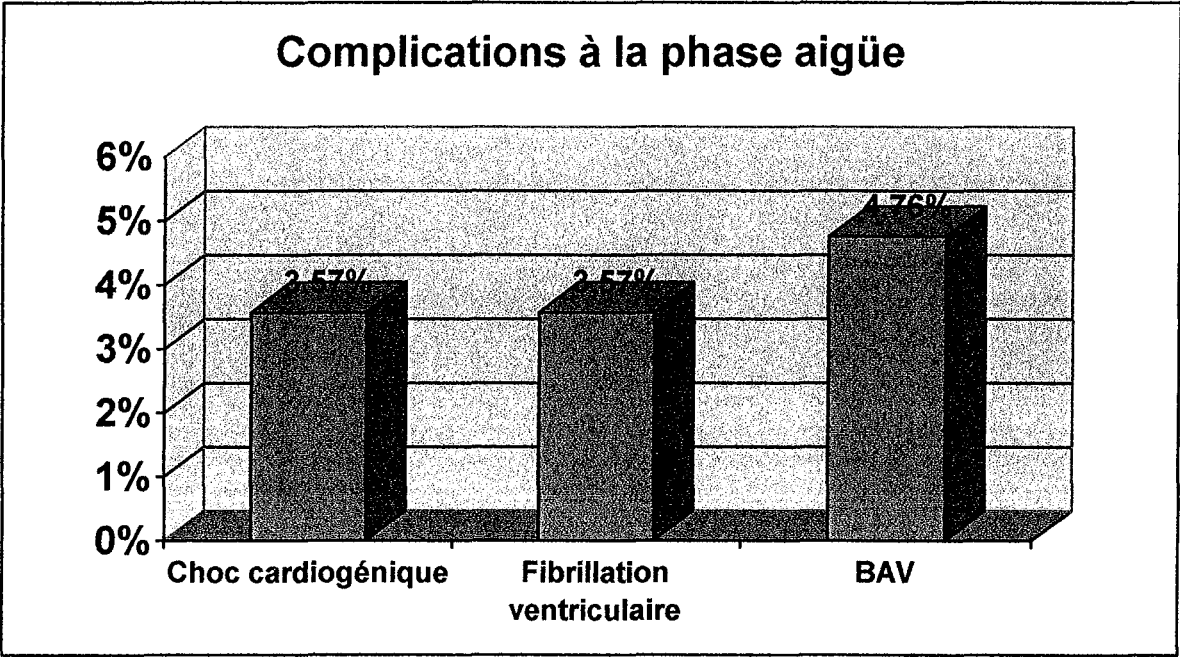
c) Patients ayant bénéficié d’une mise en place de STENT

Concernant la technique d’angioplastie, on note que plus de 90% des patients bénéficient de la pose d’un STENT, soit directement, soit après dilatation.



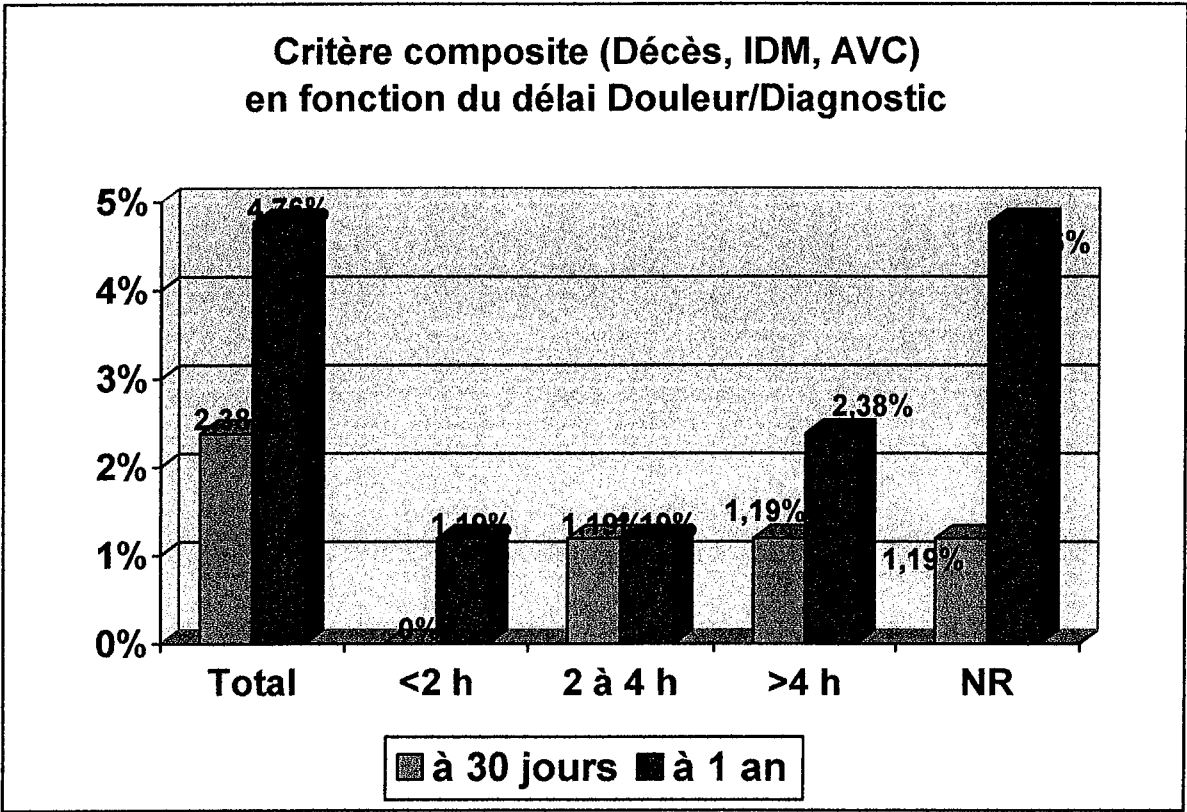
5. Complications

Nous avons ensuite relevé les complications liées à la fois à l'évolution naturelle de l'infarctus du myocarde, mais également à l'utilisation d'abciximab. On remarque un faible taux de complications à la phase aigüe (préhospitalière et séjour en USIC). On notera également l'absence d'hémorragie intracrânienne et 1 seul cas de transfusion.

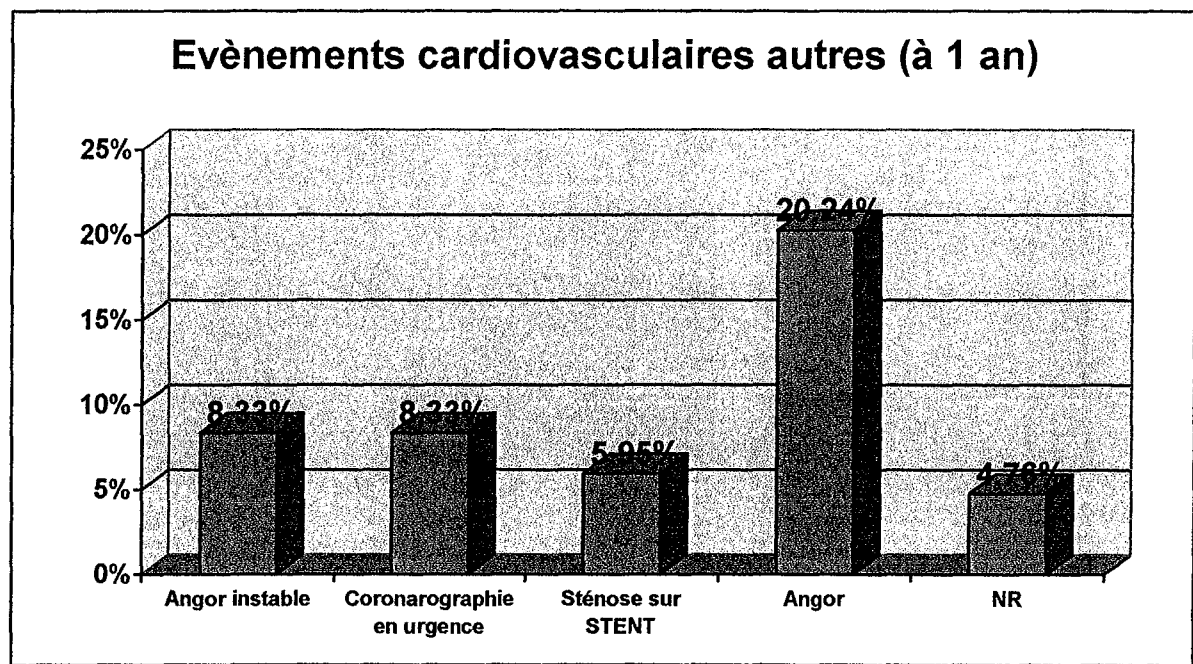


6. Evaluation de l'efficacité clinique et du devenir

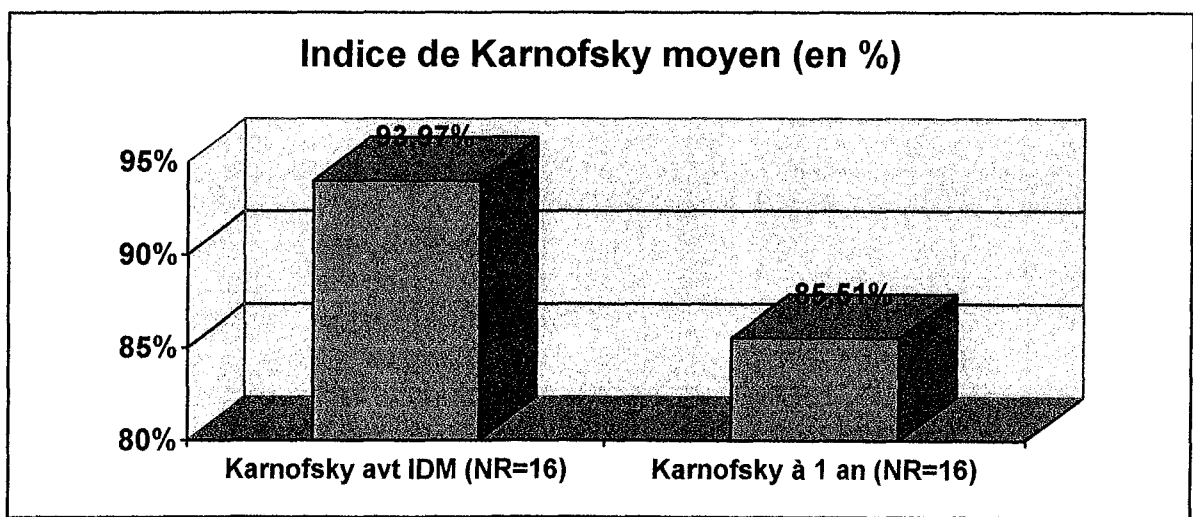
Nous avons suivi les patients à 30 jours et à 1 an. On note moins de 5% d'événements graves au cours de la 1^{ère} année après l'infarctus du myocarde.



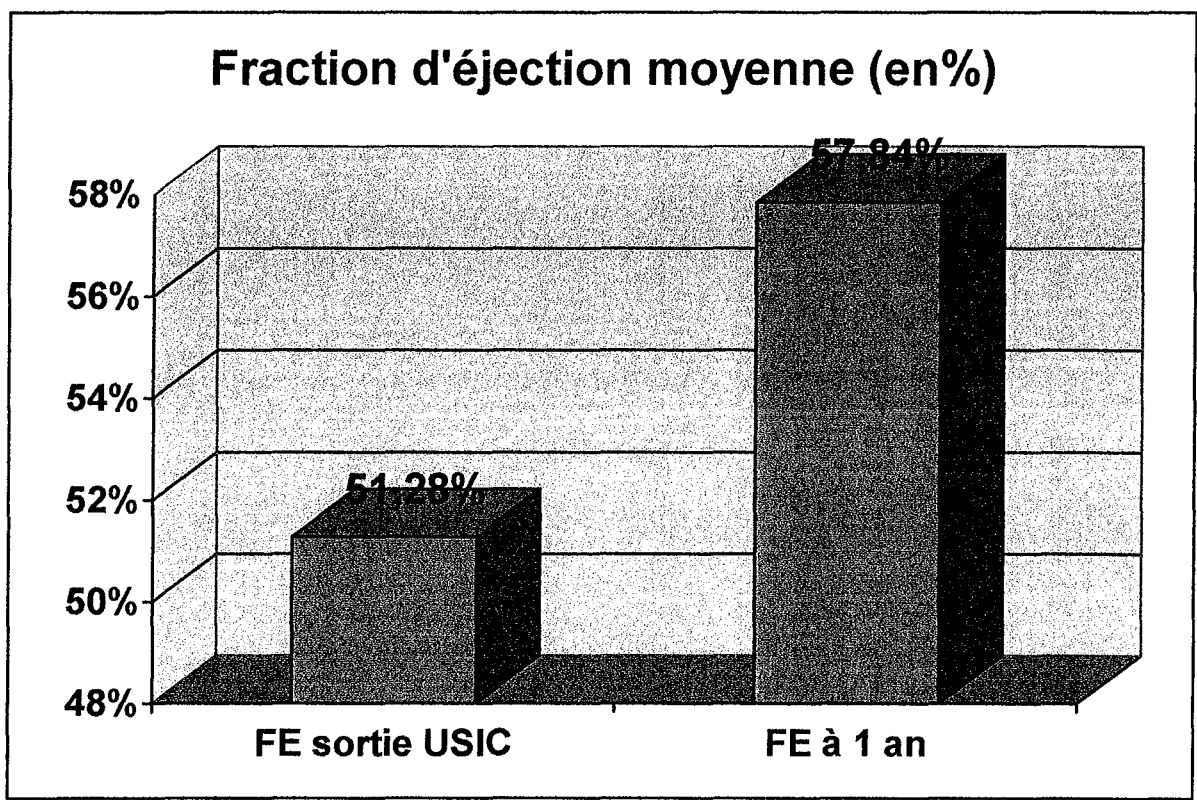
Sur le graphique suivant, on remarquera que 8 patients sur 10 n'ont plus de manifestations angineuses dans l'année qui suit leur infarctus du myocarde. Moins de 10% d'entre eux ont nécessité une coronarographie en urgence au cours de la 1^{ère} année post IDM.



L'évaluation de l'autonomie des patients a été réalisée avec l'échelle de Karnofsky, dont l'usage est validé et courant, et dont la mise en œuvre pratique est simple. L'indice de Karnofsky était évalué avant l'infarctus, puis 1 an après, en collaboration avec le médecin traitant. La différence observée dans le graphique n'est pas significative. On précisera que la médiane était identique (100%) avant et après l'infarctus.

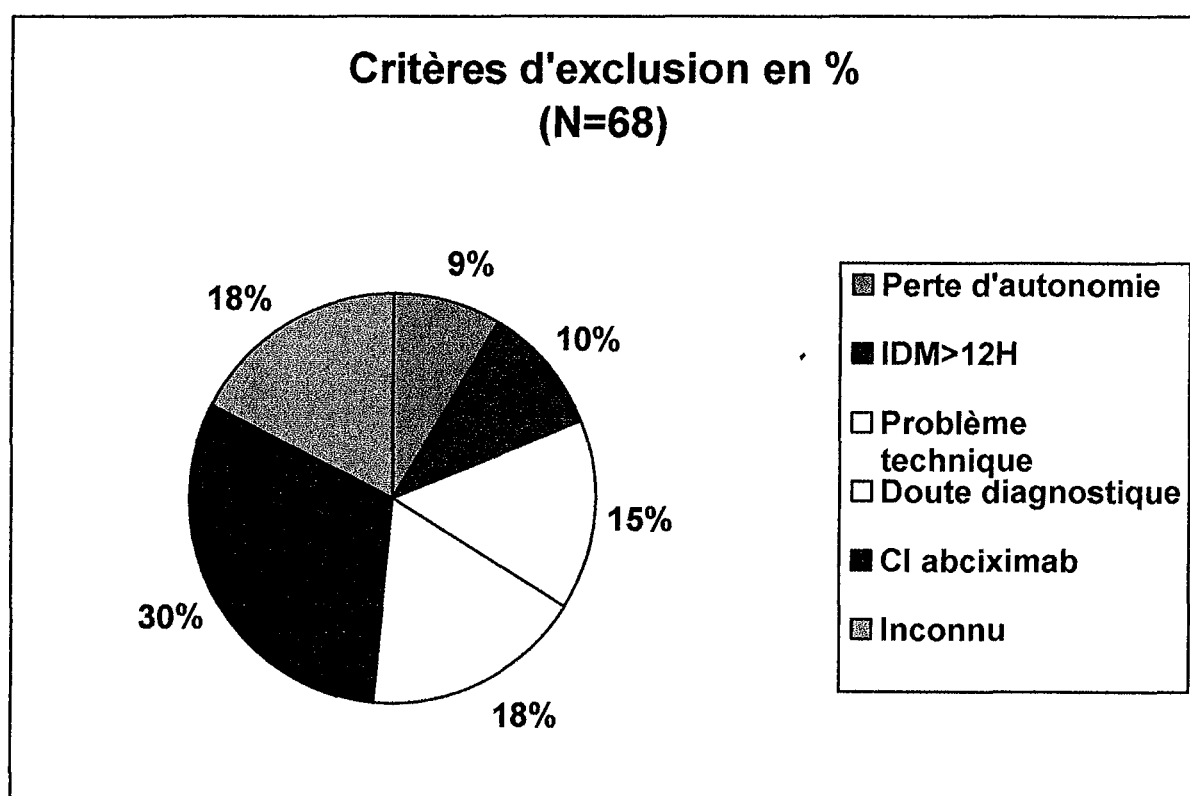


Après cette approche globale des patients, la fonction cardiaque a été évaluée par la fraction d'éjection du ventricule gauche. Les résultats présentés sont ceux obtenus en sortie d'USIC et à un an. Nous ne disposons pas de données suffisantes concernant la fraction d'éjection antérieure (pas de suivi antérieur pour la majorité des inclus, par exemple infarctus « de novo ») et la fraction d'éjection à 30 jours (pas toujours mesurée si évolution favorable). Il est utile de préciser que la fraction d'éjection est un examen opérateur dépendant. La différence observée dans le graphique suivant n'est pas statistiquement significative.



7. Le registre de non-inclusion

Il est important de noter que les résultats ci après correspondent à une période plus longue (mars 2002 à novembre 2003), période au cours de laquelle 119 patients (63,6%) ont bénéficié d'abciximab préhospitalier, tandis que 68 autres ne bénéficiaient pas de ce traitement. L'item « problème technique » correspond essentiellement à une impossibilité de mettre en place un double abord veineux et cet obstacle a pu être partiellement résolu par l'emploi d'un bolus d'énoxaparine, sur la même voie veineuse, en lieu et place de la seringue électrique d'héparine standard non fractionnée. Cet exemple illustre l'intérêt d'un tel registre pour l'évaluation et l'amélioration permanentes de la procédure.



Après cet exposé des résultats de notre procédure, nous allons les discuter tout en reprenant les données des travaux scientifiques qui nous ont conduits à mettre en place cette procédure d'angioplastie facilitée.

VI. Discussion

A. Analyse démographique

La population étudiée est composée majoritairement d'hommes (73,8% ; N=62), l'âge moyen des hommes est 56 ans $\pm$ 13 ans , celui des femmes est 61 ans $\pm$ 16 ans.

Le sex-ratio est superposable aux résultats de l'étude STIM-SAMU (77% d'hommes, 33% de femmes).

On constate en revanche une différence entre les 2 sexes concernant l'âge moyen de survenue de l'infarctus du myocarde. Les femmes victimes d'infarctus du myocarde ont en moyenne 5 ans de plus que les hommes. Cette différence apparaît dans plusieurs registres français d'infarctus du myocarde :

- Dans le registre STIM-SAMU, 51% des hommes ont moins de 60 ans, mais on ne retrouve que 18% des femmes dans cette tranche d'âge. Concernant la population des plus de 71 ans, on retrouve 22% des hommes et 63% des femmes.
- Dans le registre ESTIM Nord-Pas-de-Calais, 83% des patients de moins de 40 ans sont des hommes, mais ils ne représentent plus que 45% des infarctus de plus de 75 ans.

Cette différence d'âge de survenue de l'infarctus du myocarde en fonction du sexe est connue et usuellement expliquée par la disparition de la protection cardiovasculaire liée aux oestrogènes lors de la ménopause. On pourra aussi invoquer les autres facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabagisme, qui est plus répandu chez les hommes, même si le sex-ratio des patients fumeurs évolue actuellement.

B. Territoires de l'infarctus

Au sein de notre population, le territoire de myocarde le plus fréquemment atteint est le territoire inférieur (49%), puis viennent les territoires antérieur (31%) et latéral (12%).

Nous allons maintenant comparer ces résultats à ceux constatés dans différents registres et études sur l'infarctus du myocarde.

- Cette répartition est proche des résultats relevés dans le registre STIM-SAMU (50% d'infarctus inférieurs, 38% d'infarctus antérieurs, 8% d'infarctus latéraux). Les différences peuvent s'expliquer en partie par la non-distinction des infarctus droits au sein de ce registre.
- Lors de l'étude randomisée ADMIRAL publiée en 2001 dans le New England Journal of Medicine, les territoires d'infarctus du myocarde observés étaient les suivants : antérieur (35,8% à 41% selon les groupes) ; inférieur (46,4% à 50,7%) ; autres (13% environ).⁴⁷
- Enfin, on pourra aussi citer les résultats de ASSENT-3, une étude sur la thrombolyse incluant plus de 6000 patients victimes d'infarctus du myocarde aigu. Les territoires relevés sont les suivants : Inférieur (55%) ; Antérieur (36%) ; autres (5%)

On observe dans les grandes séries la même tendance que dans notre population, c'est à dire une prédominance des infarctus inférieurs. Une hypothèse évoquée pour expliquer cette proportion importante d'infarctus inférieurs est la symptomatologie plus parlante de ce type d'infarctus qui se manifestent fréquemment par des signes digestifs ou vaso-vagaux.

C. Les délais constatés

1. Le délai Douleur/Appel

La médiane du délai « douleur/appel au 15 » est de 85 minutes pour notre série. Ce délai est supérieur à celui observé dans le registre E-MUST, en Ile-de-France, où il descend à 65 minutes, ce qui est particulièrement court. Il est essentiel d'optimiser ce délai, car il correspond à du temps perdu puisque le patient ne bénéficie d'aucune thérapeutique active. Les équipes SMUR ne peuvent influencer directement ce délai, leur rôle commence en salle de régulation, à la prise de l'appel. Les arguments qui peuvent nous inciter à sensibiliser les populations à la douleur thoracique sont forts. Boersma a démontré dans une méta analyse incluant plus de 50000 patients thrombolysés que la survie des patients victimes d'infarctus du myocarde est inversement proportionnelle au temps séparant la douleur du traitement.⁵⁰

Pour espérer obtenir un gain conséquent sur la survie, il faudrait envisager d'abaisser le plus possible le délai de prise en charge.

Le premier enseignement de ce travail est la nécessité d'information des populations de la région nancéenne sur l'infarctus du myocarde et la douleur thoracique, son principal symptôme (du moins identifiable par le grand public). Un appel plus précoce permettrait de prendre en charge les patients plus tôt et devrait améliorer leur pronostic.

Nous allons maintenant rechercher s'il existe des sous-groupes allongeant le délai « douleur/appel » au sein de notre population.

a) Délai Douleur/Appel en fonction du sexe

Le délai « douleur/appel au 15 » est plus important chez les femmes (184 min) que chez les hommes (128 min) ; cette différence est significative ($p < 0,001$). On peut expliquer ce retard à l'appel par le manque de sensibilisation de la population féminine à la pathologie cardiovasculaire, chez laquelle elle est plus rare. Une autre explication habituellement retrouvée pour justifier cette différence est l'âge plus élevé des femmes victimes d'infarctus du myocarde. Cette hypothèse repose sur la notion d'un retard d'appel au centre 15 chez les patients les plus âgés et nous allons maintenant vérifier si cette tendance est retrouvée au sein de notre cohorte.

b) Délai Douleur/Appel en fonction de l'âge

Sur notre échantillon, le délai moyen entre la douleur et l'appel est quasiment similaire chez les patients de moins de 50 ans (139 min) et chez les patients de plus de 65 ans (137 min). En revanche, on constate un délai de 154 minutes chez les patients dont l'âge est compris entre 50 et 65 ans (différence non significative). Dans d'autres registres, on retrouve un retard à l'appel lié à l'âge.

Ainsi, dans E-MUST, l'âge médian des patients appelant dans les 2 premières heures suivant la douleur est de 60 ans ; il passe à 64 ans pour un appel entre 2 et 6 heures puis 65 ans au delà de 6 heures.

Il s'agit d'une discordance avec les données de certains registres, mais il faut cependant rappeler que notre effectif est faible et ne permet pas de conclure sur une relation entre l'âge des patients et le délai d'appel urgent.

2. Délai Douleur/Ponction fémorale

Le délai médian « douleur/ponction fémorale » de notre cohorte est de 183 minutes ; le délai médian « diagnostic/ponction fémorale » est de 64 minutes. Afin de comparer ces résultats, nous nous intéresserons aux données de plusieurs registres et études :

- Dans E-MUST, les délais médians des patients entrant directement en salle de cathétérisme sont : 180 minutes pour le délai « douleur/ponction » et 80 minutes pour le délai « diagnostic/ponction ». On peut considérer ces résultats comme très proches de ceux que nous avons obtenus. Cependant, une analyse plus précise révèle des différences : le délai médian « douleur/appel » est de 65 min en région parisienne, alors que nous sommes à 85 minutes dans notre série. En revanche, le délai médian nécessaire à l'accord du cardiologue pour l'entrée en salle de cathétérisme est de 32 minutes en région parisienne, se traduisant par un délai « diagnostic/ponction » de 84 min (nos patients ont bénéficié d'un délai médian « diagnostic/ponction » de 64 minutes seulement). Ces résultats illustrent les bénéfices d'une procédure opérationnelle standardisée comme celle que nous avons mise en place au SAMU 54. Chaque intervenant applique la procédure et le gain de temps pour le patient semble réel. De plus, cette comparaison aux résultats d'autres équipes peut nous aider à optimiser notre procédure en ciblant ses faiblesses : une campagne d'information du grand public sera probablement une étape importante de l'optimisation des délais.
- Si l'on s'intéresse aux résultats d'ESTIM Nord-Pas-de-Calais, le délai « douleur/ponction fémorale » est de 258 minutes pour les patients admis en salle de cathétérisme pour angioplastie primaire. Ce délai est long, mais nous avons déjà évoqué une probable difficulté d'accès aux salles de cathétérisme dans la région lilloise qui fait de l'angioplastie primaire une technique peu adaptée au contexte régional. Dans ce contexte, on précisera également que les équipes SMUR du Nord-Pas-de-Calais privilégient la thrombolyse préhospitalière comme stratégie de reperfusion avec un délai « douleur/bolus

de thrombolytique » de 72 minutes. A titre comparatif, la reperfusion après thrombolyse se jugeant 90 minutes après le bolus, le délai « douleur/reperfusion » évalué passe à 162 minutes. Ce délai court témoigne d'une bonne sensibilisation de la population à l'appel précoce en cas de douleur thoracique du fait d'une campagne d'information massive du grand public et des médecins libéraux initiée dès 2000. De plus, l'accès à priori difficile aux salles de cathétérisme explique et justifie le choix d'une thrombolyse préhospitalière qui a démontré sa supériorité par rapport à la thrombolyse intrahospitalière.⁵¹

- Dans l'étude CAPTIM, qui comparait angioplastie primaire et thrombolyse préhospitalière, le délai médian « douleur/ponction fémorale » était de 190 minutes.⁵² Les résultats de cette étude sont intéressants puisqu'elle s'est déroulée en France, coordonnée par les Hospices de Lyon, et confirme que les délais observés dans notre cohorte sont conformes à ceux observés dans la littérature.

3. Délai d'accès en salle de cathétérisme

Pour comparer nos délais d'accès en salle de cathétérisme aux recommandations scientifiques et aux travaux existants, il convient de définir la notion de « premier contact médical » (first medical contact). En effet, les référentiels de l'ESC privilégient une reperfusion par angioplastie primaire si le délai entre le « premier contact médical » et la ponction fémorale est inférieur à 90 minutes. Cependant, le système de régulation des appels urgents par les SAMU posait un problème de définition du « premier contact médical » : devait-on prendre en compte l'appel au 15 ou bien le diagnostic réalisé par le médecin SMUR envoyé sur toute suspicion d'infarctus du myocarde ? Une relecture des recommandations nous a fait considérer l'ECG qualifiant réalisé par le médecin SMUR comme référence, puisque c'est à ce moment qu'est affirmé le diagnostic positif de syndrome coronarien aigu ST+.

Les résultats de notre cohorte montrent que 5% des patients (N=4) sont arrivés en salle de cathétérisme au delà du délai de 90 minutes, délai validé par les recommandations scientifiques de l'ESC.⁴ Ces patients auraient du bénéficier d'une thrombolyse préhospitalière car il a été démontré que les bénéfices de l'angioplastie comme technique de reperfusion sont liés aux délais : plus l'angioplastie primaire est précoce, meilleur sera le pronostic.

- Nous pouvons étayer cette affirmation par les résultats d'un article publiée par CANNON en 2000, dans le JAMA, et qui étudie la relation entre la mortalité et les délais

« douleur/angioplastie » et « arrivée à l'hôpital/angioplastie ».⁵³ Ce travail a étudié les données du second registre américain d'infarctus du myocarde (NRM12, 1994-1998) et a inclus 27080 patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ traité par angioplastie primaire. Les résultats de ce registre démontrent une relation entre le délai « arrivée à l'hôpital/angioplastie » et la mortalité : elle est la plus faible si ce délai est inférieur à 60 minutes, mais très peu de patients en bénéficient ; elle est 20% plus élevée si ce délai est de 90 minutes $\pm$ 30 minutes ; elle est de 40% plus élevée si ce délai dépasse 120 minutes. Même si l'organisation des soins urgents diffère fortement entre les Etats-Unis (pas de médicalisation préhospitalière, premier contact médical à la porte de l'hôpital) et la France, les données du registre NRM1 2 ont montré une surmortalité liée à l'allongement des délais avant angioplastie primaire.

- Nous nous appuyons également sur les résultats de l'étude GUSTO publiée en 1993.⁵⁴ Elle incluait 2431 patients et comparait l'efficacité clinique et angiographique de la streptokinase, du t-PA ou de leur association dans l'infarctus du myocarde aigu. Une des sous-études de GUSTO s'est intéressée aux délais de restauration d'un flux TIMI 3 dans la coronaire occluse et a démontré que la récupération d'un TIMI 3 avant 90 minutes améliorait le devenir clinique des patients ; une fois le délai de 90 minutes dépassé, ce bénéfice disparaissait.

Ces résultats nous amènent à constater que la reperfusion doit être la plus précoce possible. les 4 patients qui n'ont pu bénéficier d'une angioplastie primaire dans les 90 minutes suivant le diagnostic de syndrome coronarien ST+ relevaient d'une thrombolyse préhospitalière. Celle-ci, une fois décidée, doit être instaurée le plus tôt possible après le diagnostic posé et l'angioplastie refusée (en accord avec le médecin régulateur).

D. Choix d'une stratégie de reperfusion

Comme nous l'avons rappelé précédemment, l'angioplastie primaire est le traitement de choix des syndromes coronariens aigus ST+ si elle est réalisée dans les 90 minutes après le premier contact médical.⁴ Ces recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sont des recommandations de niveau I, avec un niveau de preuve A. Ces recommandations ont donc une valeur forte car elles sont validées par de grandes études scientifiques randomisées ayant

conclu à une différence statistiquement significative (conditions d'obtention d'un niveau de preuve A).

Les résultats concernant les délais de prise en charge de nos patients, exposés précédemment, ont montré que 95% des patients pris en charge par le SMUR de Nancy et ses antennes arrivent en salle de cathétérisme dans le délai de 90 minutes. Il était donc licite de mettre en place une stratégie de reperfusion proposant aux patients victimes d'infarctus du myocarde aigu une reperfusion coronaire par angioplastie primaire en première intention.

Par ailleurs, selon les recommandations, le bénéfice d'une reperfusion précoce par angioplastie est dépendant du niveau de compétence des équipes qui vont pratiquer ce geste.⁴⁸

Le CHU de Nancy dispose de 3 salles de cathétérisme accessibles 24 h/24 h et d'une équipe de cardiologie interventionnelle (cardiologue, Infirmière, manipulateur en radiologie) assurant une astreinte opérationnelle avec des délais de disponibilité courts. De par son statut de centre hospitalier régional et universitaire, le service de cardiologie du CHU de Nancy offrait les conditions requises en terme de volume d'angioplasties réalisées (1400/an environ) pour proposer une reperfusion mécanique à tous les patients victimes d'infarctus du myocarde pris en charge en préhospitalier.

E. Thrombolyse préhospitalière ou angioplastie primaire ?

1. Revue des études ayant comparé ces deux stratégies

Nous allons ici passer en revue les résultats des grandes études qui ont comparé l'angioplastie primaire à la thrombolyse pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus ST+. Les études qui ont confronté thrombolyse et angioplastie primaire ont été motivées par les limites de la thrombolyse : un flux TIMI 3 restauré chez seulement 50 à 60% des patients à 90 minutes, 0,9% d'hémorragies intracérébrales et une récurrence d'infarctus du myocarde ou d'ischémie sévère chez 3 à 5% des patients.^{55 56}

- Une étude de 1993, publiée dans le New England Journal of Medicine par le groupe PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), randomisait 395 patients victimes d'infarctus du myocarde aigu de moins de 12 heures en 2 groupes ; après avoir reçu de l'héparine et de l'aspirine, les patients bénéficiaient d'une thrombolyse par t-PA ou d'une

angioplastie primaire. Le taux de réussite de l'angioplastie primaire fut de 97%. La mortalité intrahospitalière était comparable dans les 2 groupes, mais le critère composite incluant décès et récurrence d'infarctus du myocarde pendant l'hospitalisation était de 12% pour le groupe t-PA et 5,1% pour le groupe angioplastie ($p<0,02$). A 6 mois, le bénéfice sur le critère composite persistait (16,8% pour le groupe t-PA vs 8,5% pour le groupe angioplastie; $p<0,02$). On releva 2% d'hémorragies intracérébrales dans le bras t-PA et 0% dans le bras angioplastie ($p<0,05^*$). Une évaluation de la fonction ventriculaire gauche ne mettait pas en avant de différence. Cette étude concluait à un bénéfice de l'angioplastie primaire sur la thrombolyse, en particulier en diminuant les récurrences d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence sur la fonction ventriculaire gauche, mais on nota moins d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques qui sont corrélés à la mortalité.⁵⁷ Dans cet essai, la thrombolyse était intrahospitalière et l'utilisation des anti-GpIIb/IIIa n'était pas une pratique courante, mais montre une tendance favorable à l'angioplastie.

- La seconde étude que nous citerons date également de 1993 et a été publiée dans le New England Journal of Medicine.⁵⁸ Elle inclua 142 patients présentant un infarctus du myocarde aigu de moins de 6 heures randomisés en 2 groupes bénéficiant soit d'une angioplastie primaire, soit d'une thrombolyse par streptokinase. La fonction ventriculaire gauche (évaluée par une technique scintigraphique) et la perméabilité coronaire (en angiographie) constituaient les critères de jugement. Les résultats obtenus furent les suivants : 9 patients présentèrent une récurrence d'IDM dans le groupe thrombolyse, aucun dans le groupe angioplastie ($p<0,003$) ; l'artère coronaire impliquée dans l'infarctus était perméable chez 68% des patients traités par streptokinase contre 91% pour l'angioplastie ($p=0,001$) ; il existait un net bénéfice sur la fraction d'éjection dans le groupe angioplastie ($p=0,004$). Comme l'étude précédente, ces résultats doivent être pondérés par le fait que la thrombolyse est tardive.
- L'angioplastie primaire semble apporter un bénéfice à court et moyen termes sur la perméabilité coronaire, la fonction ventriculaire, les récurrences ischémiques et la survie. Il est intéressant à ce stade de noter les résultats d'une étude de survie à long terme publiée dans le New England Journal of Medicine en 1999 par ZIJLSTRA.⁵⁹ Cette étude a réalisé le suivi à long terme des patients inclus dans le premier essai que nous avons détaillé ci-dessus.⁵⁷ Les résultats furent les suivants : moins de décès dans le groupe angioplastie

primaire (13% vs 24%, risque relatif = 0,54) ; récurrence d'infarctus du myocarde non mortel (6% pour le bras angioplastie, 22% pour le bras streptokinase, risque relatif = 0,27). Le coût médical total au bout de 5 ans était inférieur dans le groupe angioplastie primaire avec une différence statistiquement significative. Cette étude semble apporter la preuve du maintien dans le temps du bénéfice de l'angioplastie primaire pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus ST+.

- Cependant, certaines études comme GUSTOIIb n'ont pas démontré de bénéfice aussi net en faveur de l'angioplastie primaire.⁶⁰ Cet essai a incorporé 1138 patients présentant un infarctus du myocarde aigu de moins de 12 heures répartis dans 2 groupes et traités soit par perfusion accélérée de t-PA, soit par angioplastie primaire. Le critère de jugement à 30 jours était un critère composite incluant les décès, les récurrences d'infarctus du myocarde et les AVC invalidants non mortels. Les résultats de GUSTOIIb montrèrent une différence statistiquement significative sur le critère composite à 30 jours (odds ratio, 0.67; intervalle de confiance de 95%, 0.47 à 0.97; P=0.033). Chaque critère pris isolément ne permettait pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative, en particulier on ne retrouvait pas de bénéfice de l'angioplastie sur le critère « récurrence d'IDM » ni même sur l'incidence des AVC hémorragiques, ce qui diffère des résultats de l'étude PAMI que nous avons commentée précédemment. De plus, le bénéfice sur le critère composite à J30 n'était plus statistiquement significatif à 6 mois. Les auteurs de GUSTOIIb expliquaient en premier lieu les différences observées dans les précédents essais par la sélection de centre très spécialisés. De plus, ils ont souligné la probable surestimation du taux de flux TIMI 3 dans les études précédentes puisque les angioplasties réalisées dans GUSTOIIb ont été revues par un comité indépendant qui ne retrouva que 73 % de flux TIMI 3 post procédure. L'excès minime de saignements intracrâniens dans le groupe thrombolyse peut, d'après les auteurs, être contrôlé en définissant des groupes à risque hémorragique élevé qui pourront bénéficier d'une angioplastie de première intention.
- Une étude plus récente dont les données sont utiles est l'étude DANAMI 2 (1572 patients) publiée en 2003 dans le New England Journal of Medicine et qui a comparé l'angioplastie primaire (avec transfert vers un centre de référence lorsque le patient ne se trouvait pas dans un centre d'angioplastie) à la thrombolyse sur place.⁶¹ Cette étude montrait un bénéfice de l'angioplastie primaire sur le critère composite (Décès, récurrence d'IDM, AVC) : 8% d'événements dans le groupe angioplastie, 14% dans le groupe thrombolyse

($p=0,003$) ; cette différence était statistiquement significative dans les 2 groupes : « transfert pour angioplastie » et « pas de transfert ». Les résultats très favorables à l'angioplastie primaire de l'étude DANAMI 2 sont cependant très controversés car peu de patients thrombolysés (2,5%) ont bénéficié d'une angioplastie de sauvetage (Rescue PCI). Ce taux d'angioplasties de sauvetage est faible comparé aux taux observés dans les grandes études sur la thrombolyse comme ASSENT III (9,1% à 14,4% d'angioplasties de sauvetage) et GUSTO V (5,6% à 8,6%).^{62 63} Les auteurs ont émis comme hypothèse que le taux élevé de récurrences d'infarctus du myocarde dans le bras thrombolyse de DANAMI 2 pouvait être partiellement expliqué par le faible taux d'angioplasties de sauvetage. Ceci semble plausible puisque l'on sait que la thrombolyse ne repermeabilise que 50 à 60% de coronaires et que l'étude GUSTO 10b a montré un gain de survie chez les patients TIMI 0/1 90 minutes après thrombolyse qui bénéficiaient d'une angioplastie de sauvetage.⁶⁴ Ces résultats illustrent tout de même une des principales limites de la thrombolyse lorsque l'on dispose d'un plateau de cathétérisme: elle nécessite de réaliser une angioplastie de sauvetage chez un nombre non négligeable de patients (jusqu'à 14% selon les études) et voit donc son intérêt baisser dans la région nancéenne qui dispose d'un accès rapide et aisé à l'angioplastie primaire (qui offre plus de 90% d'artères ouvertes en fin de procédure).

- Afin de réaliser une synthèse des nombreux essais comparant angioplastie primaire et thrombolyse, on s'appuiera sur une méta analyse récente de 23 études, publiée en 2003 dans le Lancet.⁶⁵ Elle regroupe 7779 patients. Les thrombolytiques employés ont été : streptokinase (8 essais) et t-PA (15 essais) ; concernant l'angioplastie, le STENTING fut utilisé dans 12 essais et les anti-GpIIb/IIIa dans 8 essais. Les conclusions de cette méta analyse furent les suivantes : L'angioplastie primaire est supérieure à la thrombolyse et améliore : la survie à court-terme (7% [n=270] vs 9%[360]; $p=0,0002$), la survie globale (sauf étude SHOCK) (5%[199] vs 7% [276]; $p=0,0003$), les récurrences d'IDM (3% [80] vs 7% [222]; $p<0,0001$), les AVC (1% [30] vs 2% [64]; $p=0,0004$), et le critère combiné (Décès, récurrence d'infarctus, AVC) (8% [253] vs 14% [442]; $p<0,0001$). Ces résultats sont confirmés à long terme et sont indépendants du thrombolytique employé et de l'éventuelle nécessité d'un transfert (allongeant les délais) pour la réalisation de l'angioplastie primaire.

- Enfin, nous allons compléter cette notion de transfert pour angioplastie par les résultats d'une méta analyse, publiée en 2003 dans CIRCULATION à l'initiative d'une équipe française menée par Montalescot, et qui a réalisé une revue de tous les essais ayant comparé thrombolyse sur place et transfert pour angioplastie primaire.⁶⁶ Cette analyse a regroupé 3750 patients victimes d'infarctus du myocarde aigu qui ont été pris en charge dans des hôpitaux ne disposant pas d'un plateau technique d'angioplastie mais se trouvant à moins de 3 heures d'un centre de référence. Le critère de jugement utilisé était un composite incluant : décès, récurrence d'IDM et AVC. Les résultats obtenus furent favorables au groupe transfert pour angioplastie : le critère composite fut réduit de 42% ($p<0,001$) comparativement au groupe thrombolyse sur place. L'analyse en détail de chaque critère révéla un bénéfice significatif sur les critères « récurrence d'infarctus du myocarde » et « AVC hémorragique ». La conclusion des auteurs était que la prise en charge du syndrome coronarien aigu allait dorénavant reposer sur une répartition stratégique des centres d'angioplastie et une organisation des transferts urgents.

Au total, on constate que la thrombolyse est inférieure à l'angioplastie dans la quasi-totalité des essais randomisés en termes de survie et récurrence d'IDM. L'explication de ces résultats est en partie liée d'une part à ce que la thrombolyse n'est pas réalisée en préhospitalier et d'autre part au fait que la thrombolyse ne repermeabilise complètement que la moitié des patients, nécessitant un recours non négligeable à l'angioplastie de sauvetage en cas d'échec de lyse. Les malades thrombolysés doivent donc être orientés vers une USIC disposant d'un plateau de cathétérisme pour éviter les transferts tardifs chez les patients en échec de lyse. Elle souffre en outre de nombreuses contre-indications et a des effets secondaires graves (AVC hémorragique).

Tous ces résultats ont conduit la Société Européenne de Cardiologie à recommander l'angioplastie primaire comme technique de reperfusion de première intention lorsque le patient peut être pris en charge par une équipe spécialisée dans les 90 minutes suivant le diagnostic d'IDM aigu. Il est important de rappeler que la thrombolyse reste une alternative validée par les mêmes recommandations quand le patient se trouve à plus de 90 minutes d'une salle de cathétérisme. De plus, cette thrombolyse doit être la plus précoce possible, donc réalisée à la phase préhospitalière (en France).

Il semblait donc intéressant de mettre en place une procédure d'angioplastie primaire au SAMU 54, en collaboration avec les cardiologues, pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+.

2. Comment optimiser la stratégie d'angioplastie primaire ?

On a constaté, lors de la revue de la littérature et en reprenant les dossiers des patients reperfusés par angioplastie primaire, qu'un certain nombre de syndromes coronariens aigus bénéficiaient d'abciximab en salle de cathétérisme. Nous nous sommes donc intéressés aux grandes études ayant montré un bénéfice des anti-Gp IIb/IIIa utilisés chez les patients victimes d'infarctus du myocarde reperfusés par angioplastie primaire, puis nous verrons si leur utilisation en préhospitalier est envisageable tant sur les plans « sécurité d'utilisation » que « bénéfice clinique pour le patient ».

- La première série de patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ traité par angioplastie primaire et anti-Gp IIb/IIIa fut un sous-groupe de patients de l'étude EPIC.⁶⁷ Parmi les 2099 patients « à haut risque » de cet essai étudiant les bénéfices de l'abciximab sur les récives ischémiques, 64 présentaient un infarctus du myocarde aigu (42 angioplasties primaires, 22 angioplasties de sauvetage). Ces patients ont été répartis en 3 groupes : bolus d'abciximab suivi d'une perfusion de 12h d'abciximab, bolus d'abciximab suivi d'une perfusion de placebo et bolus de placebo puis perfusion de placebo. Le critère de jugement principal incluait le décès, la récive d'infarctus du myocarde ou la nécessité de revascularisation en urgence. Les patients ayant reçu un bolus d'abciximab ou de placebo, suivi d'une perfusion de placebo, n'en tirèrent aucun bénéfice. En revanche, on constata une réduction du risque relatif de 83% chez les patients du 3^{ème} groupe (bolus d'abciximab et perfusion d'abciximab), à 30 jours. Ce résultat ne fut pas significatif (effectif trop faible de ce sous-groupe) mais laissa envisager l'intérêt de l'abciximab dans l'infarctus du myocarde aigu. Concernant les saignements, ils furent plus nombreux dans le groupe abciximab (18,2% vs placebo 13%, $p=0,70$), mais ils furent constatés principalement chez les patients thrombolysés avant angioplastie.
- Ces premières données conduirent à la réalisation de l'étude RAPPORT comparant l'abciximab au placebo, en double aveugle, chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ de moins de 12 heures, traité par angioplastie primaire.⁶⁸ Elle inclu

483 patients recevant tous de l'aspirine et de l'héparine puis randomisés en 2 groupes : bolus d'abciximab puis perfusion sur 12 heures, ou placebo. Le critère de jugement principal comportait le décès, la récurrence d'infarctus du myocarde et la revascularisation de la coronaire impliquée. Les résultats montrèrent un bénéfice sur le critère de jugement principal dans le groupe abciximab, mais qui ne se maintenait pas dans le temps (9.9% versus 3.3%, $P<0.03$, à 7 jours; 11.2% versus 5.8%, $P<0.03$, à 30 jours et 17.8% versus 11.6%, $P<0.05$, à 6 mois). Les saignements majeurs furent plus fréquents dans le groupe abciximab (16.6% versus 9.5%, $P<0.02$), principalement au site de ponction artérielle. On ne déplora aucun AVC hémorragique dans cette étude.

Les résultats de ces études sont modestes, mais ils dégagent une tendance favorable aux anti-Gp IIb/IIIa pour les patients atteints d'un IDM traités par angioplastie primaire, en particulier pour prévenir les récurrences ischémiques dans le mois qui suit l'angioplastie primaire. Bien que l'angioplastie primaire soit une technique de reperfusion validée pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu, le taux de récurrence ischémique chez les patients dilatés (sans stenting) restait de 10% à 20% au cours de l'hospitalisation et le taux de resténose pouvait atteindre 25% à 50% à 6 mois dans certaines séries.⁶⁹ La mise en place de STENT fut alors proposée pour diminuer les complications ischémiques précoces et les resténoses à 6 mois. Cependant, dans les séries de patients bénéficiant d'une pose de stent, les taux de récurrence de thrombose coronaire aiguë et subaiguë pouvaient encore atteindre 8,6%. La série suivante d'essais sur les anti-Gp IIb/IIIa évalua leur bénéfice potentiel chez les patients traités par angioplastie primaire avec pose de stent.

- Nous allons tout d'abord reprendre les résultats de l'étude CADILLAC publiée en 2002 dans le New England Journal of Medicine et qui comparait angioplastie avec et sans stenting, avec et sans abciximab, dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus ST+.⁷⁰ Elle inclua 2082 patients qui furent randomisés en 4 groupes : angioplastie simple avec et sans abciximab ; angioplastie et pose de stent, avec et sans abciximab. Les critères de jugement furent : la restauration d'un flux TIMI 3 en fin de procédure et un critère composite incluant le décès, la récurrence d'infarctus, la survenue d'un AVC invalidant et la récurrence ischémique avec nécessité de reperfusion la coronaire impliquée dans l'IDM initial. Les résultats de cette étude furent les suivants : un flux TIMI 3 restauré chez 94,5% à 96,9% des patients selon les groupes, sans différence significative. A 6 mois, le critère composite était constaté chez 20% des patients traités par angioplastie simple, 16.5% des

patients traités par angioplastie et abciximab, 11.5% des patients ayant reçu un Stent et 10.2% du groupe traité par Stent et abciximab ($P<0.001$). La différence constatée sur le critère composite est entièrement due au taux de « reperfusions en urgence de la coronaire cible » (de 15.7% après angioplastie simple à 5.2% après pose de stent associé à l'abciximab ($P<0.001$)). Le taux de resténose prouvée par angiographie atteignait 40.8% après angioplastie simple et 22.2% après pose de stent ($P<0.001$) et les taux respectifs de réocclusion complète de la coronaire impliquée étaient de 11.3% et 5.7% ($P=0.01$), indépendamment de l'utilisation d'abciximab. Il est cependant important de signaler que cette étude, essentiellement angiographique, a été configurée afin d'établir la meilleure technique de reperfusion lors de l'angioplastie. Elle définit comme technique privilégiée le stenting direct sous abciximab.

- Nous allons maintenant analyser les données d'une des principales études à l'origine de notre procédure d'angioplastie facilitée, l'étude ADMIRAL publiée en 2001 dans le New England Journal of Medicine par une équipe française, dirigée par Montalescot, et qui a comparé l'abciximab avec un placebo dans le syndrome coronarien aigu traité par angioplastie primaire avec stent.⁴⁷ Cet essai s'est déroulé en double aveugle et 300 patients ont été randomisés. Le devenir clinique était jugé à 30 jours et à 6 mois (critère composite incluant le décès, la récurrence d'IDM et la revascularisation urgente de la coronaire impliquée) ; la perméabilité coronaire et la fraction d'éjection du ventricule gauche étaient mesurées à 24 heures et à 6 mois. A 30 jours, il existait une différence statistiquement significative sur le critère composite en faveur du groupe abciximab (6% versus 14,6% pour le groupe placebo ; $p=0,01$) et ce bénéfice était maintenu à 6 mois (7,4% versus 15,9% ; $p=0,02$). Ces résultats étaient directement corrélés à la perméabilité coronaire, plus élevée dans le groupe abciximab : TIMI 3 avant dilatation (16,8% dans le bras abciximab versus 5,4% dans le groupe témoin ; $p=0,01$) ; TIMI 3 après dilatation (respectivement 95,1% vs 86,7% ; $p=0,04$) ; TIMI 3 à 6 mois (respectivement 94,3% vs 82,8% ; $p=0,04$). Une analyse des sous-groupes de l'étude ADMIRAL révèle que l'utilisation d'abciximab abaisse le risque relatif de tous les sous-groupes, sauf chez les patients de sexe féminin. Au sein de ces sous-groupes, le facteur de bon pronostic le plus significatif (risque relatif =0,1) en faveur du bras « abciximab » était « l'initiation du traitement par abciximab dès la phase préhospitalière, dans les ambulances de

réanimation ». Ces résultats issus d'un essai randomisé, réalisé en France, ont contribué à la mise en place du protocole d'angioplastie facilitée au SAMU 54.

- Une méta analyse récente, publiée par Montalescot en juillet 2004 dans le JAMA, conforte notre attitude et semble confirmer les bénéfices de l'administration précoce d'anti-GpIIb/IIIa dans l'infarctus du myocarde.⁷¹ Cette analyse a été motivée par l'absence d'études ayant clairement établi le moment le plus propice pour débiter le traitement par inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa dans le syndrome coronarien aigu ST+ traité par angioplastie primaire. Six essais randomisés regroupant au total 931 patients ont comparé l'administration d'abciximab lors du premier contact médical (SMUR ou SAU) à une initiation du traitement en salle de cathétérisme. La perméabilité coronaire à l'admission était jugée par le flux TIMI ; le second critère de jugement était la mortalité. Les résultats observés furent les suivants : la perméabilité coronaire était meilleure dans le groupe traité précocement (TIMI 2/3 : 41,7% vs 29,8% ; odds ratio=1,69 ; $p<0,01$ et TIMI 3 : 20,3 % vs 12,2% ; odds ratio=1,85 ; $p<0,01$). La mortalité dans le groupe traité précocement fut réduite de 28% (non significatif) et cette tendance était constatée également au niveau des récidives d'IDM.
- Enfin, il existe des résultats très récents provenant d'équipes européennes utilisant l'abciximab dès la phase préhospitalière et témoignant de l'intérêt suscité actuellement par l'angioplastie facilitée.
 - L'étude multicentrique randomisée ReoPro-BRIDGING Austrian, menée en Autriche, a comparé l'administration d'abciximab dans la phase préliminaire de l'angioplastie à une administration plus tardive, après angiographie et juste avant dilatation.⁷² Les patients traités précocement par abciximab bénéficiaient d'une meilleure perfusion coronaire épicaudique (TIMI 2/3 : 61% pour le bras « précoce » vs 34% pour le bras « tardif » ; $p=0,042$ et cTFC : $58,4\pm32,7$ vs $78,9\pm28,4$ frame ; $p=0,014$) et de signes de reperfusion tissulaire myocardique (ST resolution >50% avant angioplastie chez 61% des patients du bras « précoce » vs 22% ; $p=0,004$). Le bénéfice fut également constaté sur les mouvements enzymatiques, traduisant une réduction de la taille de l'infarctus.
 - Une équipe néerlandaise a recherché un éventuel bénéfice de l'administration précoce d'abciximab dans un groupe à haut risque : les patients victimes d'infarctus du

myocarde aigu compliqué d'un choc cardiogénique ou d'un arrêt cardiaque à la phase préhospitalière.⁷³ De 1999 à 2002, 57 patients furent répartis en 2 groupes : le groupe « précoce » recevait de l'abciximab dès la phase préhospitalière et le groupe « tardif » juste avant l'angioplastie. Les résultats sont encourageants avec un bénéfice à 6 mois sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (31% dans le groupe « précoce » vs 71% ; $p=0,013$). Une analyse croisée entre les deux groupes met en évidence un bénéfice sur la survie ($p=0,03$).

Il est évident que ces 2 études mériteraient des essais de plus grande envergure afin de pouvoir conclure. Actuellement, un essai randomisé en préhospitalier est en cours, comparant l'administration précoce d'abciximab à l'administration en préhospitalier chez les patients traités par angioplastie primaire.

Les travaux récents que nous avons présentés confirment l'intérêt de l'initiation précoce du traitement par anti-GpIIb/IIIa dans le syndrome coronarien aigu ST+, avant l'admission en salle de cathétérisme et au mieux dès la phase préhospitalière. Nous avons vu également que ce gain en terme de diminution des récidives ischémiques (et dans une moindre mesure de la mortalité) était corrélé à la perméabilité coronaire avant dilatation mécanique. Après avoir évoqué les résultats des grandes études, nous allons discuter la faisabilité et la sécurité d'emploi de l'abciximab en préhospitalier. Puis, nous reprendrons les résultats de notre registre correspondant à l'application « sur le terrain » de la procédure d'angioplastie facilitée.

F. Abciximab en préhospitalier : faisabilité et complications

1. Faisabilité

Sur un an, 84 patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ ont pu bénéficier d'une angioplastie facilitée par l'administration d'abciximab en préhospitalier. Afin d'évaluer la faisabilité et la pertinence des prescriptions d'abciximab, un registre de non-inclusion est également tenu en parallèle. Dans ce registre, nous avons noté trois critères principaux de non administration d'abciximab à la phase préhospitalière. Les contre-indications constituaient le motif le plus important (30%). Le second obstacle était l'impossibilité de mettre en place un double abord veineux (15%), rendu indispensable par l'utilisation d'une perfusion continue d'héparine standard non fractionnée ne pouvant être administrée sur la même voie veineuse

que l'abciximab. Après une revue de la littérature (études NICE 1 et 4) et en accord avec les cardiologues, la POS a évolué vers l'utilisation d'énoxaparine en bolus intraveineux.⁷⁴ Le dernier critère de non-inclusion améliorable est constitué par les patients récusés pour un motif indéterminé (18%). Afin d'améliorer ce pourcentage et limiter le nombre de patients ne pouvant bénéficier de ce traitement, une formation continue des équipes SMUR est mise en place tous les six mois (rappels pharmacologiques, manipulation du produit, détails et évolutions de la POS).

D'autre part, la faisabilité devait tenir compte des contraintes de conservation du produit. La mise en place de thermomètres électroniques a permis un monitoring très précis des températures dans les réfrigérateurs des véhicules SMUR, nous assurant un respect des critères de conservation de l'abciximab.

La faisabilité de cette stratégie est illustrée également par sa diffusion dans toute l'Europe. En ce qui concerne la France, on recense actuellement une trentaine de SMUR, dont le SAMU de Paris, les SMUR de Lille, Nîmes, Besançon, Nantes...

2. Complications et sécurité de l'emploi d'abciximab

- Dans notre cohorte, nous avons relevé 4,76% (N=4) de complications hémorragiques ; aucun patient n'a présenté de saignement intracrânien sous abciximab. Un seul patient a dû bénéficier d'un support transfusionnel.

L'utilisation d'abciximab dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus est associée à une augmentation du risque hémorragique. Nous allons citer les résultats d'une méta analyse de BOERSMA, publiée dans le LANCET en 2002.⁷⁵ Cette méta analyse a regroupé 6 essais, incluant plus de 30000 patients présentant un syndrome coronarien aigu. L'utilisation d'anti-GpIIb/IIIa est associée à une augmentation du risque hémorragique ($p < 0,0001$ comparativement au placebo). Les femmes sont susceptibles de saigner plus fréquemment (risque relatif = 2,2) que les hommes. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale par rapport au placebo. Enfin, le risque hémorragique est le même qu'il y ait ou non association à un traitement par héparine. Les hémorragies cérébrales constituent une complication redoutable des thrombolytiques car elle ne sont généralement pas accessibles à un traitement chirurgical et ont une évolution péjorative. Les

saignements sous abciximab sont observés principalement au niveau du point de ponction artérielle et sont donc accessibles à une compression.

Il était cependant licite de s'interroger sur un éventuel excès de risque lié à l'administration préhospitalière d'abciximab. Nous avons donc confronté les taux de complications hémorragiques chez les patients traités par abciximab en préhospitalier aux données concernant les patients traités à l'arrivée en salle de cathétérisme. La série que nous allons détailler est une série non publiée communiquée par le Dr Angioi :

- Sur une série de 407 malades présentant un IDM aigu traités par abciximab, 215 en préhospitalier et 192 en salle de cathétérisme, on retrouva 5,6% d'hémorragies graves dans le groupe « préhospitalier » et 5,2% dans le groupe « salle de cathétérisme » ($p=0,413$; non significatif). Sur cette série, aucun patient ne présenta d'hémorragie intracrânienne.

Enfin, il est important de préciser que l'un des patients de notre cohorte a bénéficié d'une réinjection d'abciximab pour une récurrence de syndrome coronarien aigu ST+. Ce patient n'a présenté aucune complication particulière liée à cette deuxième injection d'abciximab. Cependant, après un traitement par abciximab, 6% des patients développent des anticorps anti-chimériques (HACA). L'existence de ces anticorps expose à un risque théorique de thrombopénie, réduction d'efficacité et anaphylaxie.⁷⁶ Afin d'évaluer la fréquence de survenue des complications liées à la réinjection d'abciximab en pratique clinique quotidienne, un registre a été créé.⁷⁷ Sur les 1342 patients inclus, aucun n'a présenté de réaction anaphylactique grave. 2,3% ont présenté une hémorragie sévère et on déplorait un seul AVC hémorragique (0,07%), mais ces taux ne sont pas majorés par rapport à ceux observés lors d'une « première » injection d'abciximab. On releva 5% de thrombopénies sur l'ensemble des patients, mais ce taux atteignait 16,5% lorsque la réinjection avait lieu dans le premier mois. L'apparition d'une thrombopénie était corrélée à la présence de HACA et cette thrombopénie était à l'origine d'un excès de risque de complications cliniques et hémorragiques. La présence de HACA avant réinjection n'est cependant pas un facteur prédictif d'évolution péjorative (d'un point de vue statistique).

Au final, l'administration d'abciximab en préhospitalier est sûre et n'a pas été à l'origine d'un excès de risque pour les patients par rapport à son utilisation en salle de cathétérisme. Afin de réaliser une évaluation plus précise de la faisabilité et de la sécurité d'emploi en préhospitalier

de l’abciximab, un registre national a été créé et porte le nom de RIPOSTE (Réopro In prehospital treatment Of ST Elevation). Il regroupera à terme l’ensemble des syndromes coronariens aigus ST+ ayant bénéficié d’une angioplastie facilitée par l’administration préhospitalière d’abciximab suivie d’une reperfusion mécanique.

G. Nos résultats

1. Les critères de jugement du flux coronaire

Nous avons vu précédemment que l’angioplastie primaire permettait d’obtenir une perméabilité coronaire normale (flux TIMI 3) en fin de procédure dans plus de 90% des cas. Cependant, l’administration d’abciximab en préhospitalier semble améliorer le devenir des patients par la restauration plus précoce d’un flux coronaire normal (ou subnormal). Nous allons donc présenter les outils de mesure du flux coronaire et exposer leurs limites.

L’efficacité de la reperfusion de l’artère coronaire impliquée dans un infarctus du myocarde aigu est classiquement évaluée par le flux TIMI.⁷⁸ Le flux TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) évalue le temps nécessaire au produit de contraste pour franchir la sténose coronaire et se cote de 0 à 3 selon les critères suivant :

Flux TIMI 0	absence de flux antérograde au-delà de l'occlusion
Flux TIMI 1	Pénétration partielle du produit de contraste après l’occlusion et opacification distale incomplète
Flux TIMI 2	Opacification complète du lit distal, mais ralentie
Flux TIMI 3	Opacification complète du lit distal sans retard

Ce score est utilisé depuis le milieu des années 80 et a permis de réaliser des essais comparatifs entre les différents traitements thrombolytiques. Le flux TIMI présente cependant des défauts : il est subjectif car dépend de l’observation faite par l’opérateur (la relecture par des laboratoires spécialisés conclut à 30% d’erreurs)⁷⁹ et ne fournit pas une évaluation

continue du flux coronaire (par exemple, il n'y a pas de valeur intermédiaire entre les flux TIMI 2 et TIMI 3.

Le TIMI frame count constitue, en revanche, un indicateur de flux coronaire continu validé par des travaux scientifiques.⁴⁹ Il est calculé en réalisant un décompte du nombre d'images angiographiques nécessaires au produit de contraste iodé pour atteindre l'extrémité du vaisseau coronaire exploré. Un facteur de correction doit être appliqué en raison de la longueur de l'IVA comparativement aux autres artères coronaires. Lorsque l'ajustement par rapport à la longueur du vaisseau coronaire est réalisé, on parle de TIMI frame count corrigé (cTFC).⁸⁰ Une étude publiée en 1999 dans *Circulation* a démontré une corrélation entre cTFC et événements cardiovasculaires (et mortalité) dans les suites d'une thrombolyse : plus le cTFC est bas, meilleur est le devenir des patients.⁸¹ On précisera également que le TIMI frame count corrigé est reproductible et sujet à très peu de variations entre les opérateurs. Pour autant, le cTFC garde certaines limites : même si c'est un bon outil d'évaluation de la perfusion épicardique, il ne permet pas d'évaluer la perfusion myocardique et ne prend pas en compte la microcirculation, évaluée par le « BLUSH ».⁸⁰

2. Analyse de nos résultats

a) Perméabilité coronaire avant dilatation

- 40,48% des patients de notre cohorte se présentent en salle de cathétérisme avec un flux TIMI 2/3 restauré.
- 23,81% de coronaires normalement perméables (flux TIMI 3).

Le bénéfice d'un flux TIMI 3 avant dilatation est connu et a été notamment démontré par un travail publié en 2001 dans *Circulation*.⁸² Cette analyse a réalisé une synthèse des quatre principaux essais PAMI et a concerné 2507 patients bénéficiant d'une angioplastie primaire. Lors de la première angiographie coronaire, 16% des patients avaient un flux TIMI 3. Ces patients avaient une meilleure fraction d'éjection, ont présenté moins d'arrêts cardiocirculatoires et sont restés hospitalisés moins longtemps. La mortalité à 6 mois était de 0,5% pour les patients TIMI 3, 2,8% pour les TIMI 2 et 4,4% pour les TIMI 0/1 ($p=0,009$). Cette analyse a démontré que les patients admis en salle de cathétérisme avec un flux coronaire TIMI 3 (et dans une moindre mesure un flux TIMI 2) ont une meilleure survie que

les patients non reperfusés avant angioplastie, y compris ceux bénéficiant d'un TIMI 3 après l'intervention. De plus, on retrouvait également dans ce travail une corrélation entre le nombre de coronaires normalement perméables en fin de coronarographie et le flux TIMI avant dilatation: 91,5 % des patients TIMI 0 avant dilatation sortent de salle avec un TIMI 3 ; ce chiffre passe à 98,1 % pour les TIMI 3 avant dilatation.

- Plus de 50% (N=21) des patients de notre série pris en charge dans les 2 heures suivant le début des symptômes ont un flux TIMI 2/3 en arrivant en salle de cathétérisme. Ce chiffre est de seulement 14% quand le délai dépasse 4 heures ($X^2=7,4$; DDL=2 ; $p<0,05$), la différence observée est significative.

Ces résultats confirment le bénéfice d'une prise en charge précoce des syndromes coronariens aigus ST+, mais surtout sont conformes aux données de l'étude ADMIRAL qui a montré que les patients tirant le meilleur bénéfice de l'abciximab étaient ceux traités le plus précocement (sous-groupe « abciximab débuté par le SMUR »).⁴⁷ Bien évidemment, tous nos patients ont reçu l'abciximab dès la phase préhospitalière, mais une administration la plus précoce possible (<2 heures après le début des symptômes) est un facteur de bon pronostic de perméabilité coronaire. Bien que l'abciximab n'ait pas d'action fibrinolytique propre, sa capacité à reperméabiliser les coronaires à la phase aiguë d'un IDM est connue. Le mécanisme évoqué est son intense action antiagrégante, tout en rappelant que le thrombus responsable de l'occlusion coronaire est riche en plaquettes, en particulier à la phase précoce. Il est intéressant de comparer nos résultats à ceux de l'étude GRAPE, publiée en 1999.⁸³ Elle inclua 60 patients présentant un syndrome coronarien aigu ST+ de moins de 6 heures qui reçurent un bolus d'abciximab, suivi d'une perfusion, au service des urgences, en plus de l'aspirine et de l'héparine. La reperfusion était réalisée par angioplastie et le délai moyen « début de l'abciximab/angioplastie » était de 45 minutes. Les résultats sont très proches de notre série : 40% de flux TIMI 2/3, dont 18% de TIMI 3 avant dilatation.

b) Les bénéfices sur le TIMI Frame Count

Comme nous l'avons expliqué, le TIMI frame count corrigé réalise une évaluation plus précise de la perméabilité coronaire que le flux TIMI.

Les résultats présentés ici comparent 2 groupes de patients consécutifs victimes d'infarctus du myocarde aigu : le premier groupe est constitué par les patients ayant reçu de l'abciximab préhospitalier avant angioplastie; le second groupe comprend des patients ayant reçu de l'abciximab juste avant la coronarographie, en salle de cathétérisme. Les résultats obtenus sont les suivants :

- Patients recevant de l'abciximab en préhospitalier : TFCc= 28±16
- Patients recevant de l'abciximab en salle de cathétérisme : TFCc=35±28

La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ($p<0,02$).

Là encore, on constate que les patients ayant bénéficié d'un traitement par abciximab préhospitalier (donc très précoce) bénéficient en moyenne d'un délai d'ischémie moins long. Ces résultats sont extraits d'un registre monocentrique de patients consécutifs non sélectionnés, mais n'ont pas été randomisés.

Ces résultats sur le TIMI frame count sont intéressants car traduisent l'obtention d'une perméabilité coronaire beaucoup plus rapidement, ce qui est un facteur de bon pronostic.

A ce stade, il est intéressant de constater un bénéfice « angiographique » de l'administration préhospitalière d'abciximab au sein de notre cohorte. De nombreux essais ont montré que de bons résultats sur la perméabilité coronaire étaient pronostiques d'une évolution clinique favorable. Nous allons donc maintenant nous intéresser au devenir des patients de notre série.

c) Evolution clinique

Nous avons étudié le devenir de nos patients à 30 jours et à 6 mois en utilisant un critère composite incluant les décès, les récives d'IDM et les AVC invalidants non mortels.

- A 30 jours, 2,38% des patients (N=2) avaient présenté un des événements du critère composite.
- A un an, 4,76% des patients (N=4) avaient présenté un des événements du critère composite.

Nous pouvons déjà à ce stade constater que ces résultats sont intéressants et sont conformes à ce que nous avons observé dans les essais étudiant l'administration précoce d'abciximab. Il faut également noter le faible taux (5,95%) de récive de sténose sur STENT, mais qui peut être attribué à l'introduction en post infarctus immédiat de clopidogrel. Cet antiagrégant a montré son intérêt dans la prévention des thromboses intrastent.

Pour évaluer le devenir clinique et l'autonomie des patients inclus dans notre procédure, nous avons évalué l'indice de Karnofsky avant et après l'infarctus du myocarde, en collaboration avec le médecin traitant. (cf échelle de Karnofsky détaillée en annexe)

- L'indice de Karnofsky moyen à 1 an est de 85,5% (94% avant IDM). La différence n'est pas statistiquement significative. De plus, la médiane est de 100% avant et après IDM, suggérant que la majorité des patients autonomes avant l'IDM ont conservé une autonomie normale.
- 1 patient sur 5 (20,2%) a présenté des crises d'angor stable, ce qui peut être considéré comme un facteur réduisant l'autonomie.

Ces résultats à un an tendent à montrer l'intérêt à plus long terme de l'utilisation précoce d'abciximab, même si nous restons conscients de leur limite (petite cohorte, pas de randomisation).

VII. Conclusion

Le concept de revascularisation la plus précoce possible des infarctus du myocarde fait l'objet d'un consensus. Les recommandations européennes de janvier 2003 ont fait de l'angioplastie la stratégie de reperfusion de choix si elle peut être réalisée dans les 90 minutes après l'ECG qualifiant. Les autres patients (au-delà de 90 minutes) bénéficient d'une thrombolyse préhospitalière et sont hospitalisés dans une USIC disposant d'une salle de cathétérisme afin de pouvoir réaliser une angioplastie de sauvetage en cas d'échec du traitement thrombolytique.

C'est ainsi que la disponibilité d'un plateau technique de coronarographie avec une équipe expérimentée (1400 coronarographies/an) fait de l'angioplastie primaire la technique de choix pour reperfusion les patients de la région nancéenne présentant un syndrome coronarien aigu ST+.

Cependant, l'objet de ce travail repose sur la volonté d'optimiser, sur des données validées de la littérature, les résultats de l'angioplastie primaire en obtenant, dans la mesure du possible, la perméabilité coronaire avant dilatation mécanique et de faciliter ainsi le geste d'angioplastie de nos confrères cardiologues par l'injection d'abciximab en préhospitalier.

Il existe une tendance forte à l'utilisation des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa en salle de cathétérisme, confortée par les données de la littérature. L'abciximab est un antiagrégant puissant agissant sur la phase finale de l'agrégation plaquettaire. Son mécanisme d'action est bénéfique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde causé, le plus souvent, par la formation d'un thrombus riche en plaquettes (dans les premières heures). Il a démontré son intérêt dans la restauration précoce d'une circulation coronaire, évaluée par le flux TIMI et le TIMI frame count, mais aussi dans la préservation de la perfusion myocardique par une réduction de la taille des agrégats plaquettaires formés lors de la lyse du thrombus, épargnant ainsi la microcirculation coronaire.

Sur une période d'un an, 84 syndromes coronariens aigus ST+ ont bénéficié d'une angioplastie facilitée par abciximab dès la phase préhospitalière. Plus de 40% des patients ont

une perméabilité coronaire rétablie en arrivant en salle de cathétérisme (flux TIMI>2), facteur de bon pronostic clinique. Ce bénéfice est également constaté sur le TIMI frame count corrigé (28 ± 16) comparativement aux infarctus du myocarde aigus traités par abciximab en salle de cathétérisme (35 ± 18).

Le taux de complications hémorragiques fut faible (5%) et on ne déplora aucun saignement intracérébral, évoquant ainsi l'innocuité d'une telle pratique.

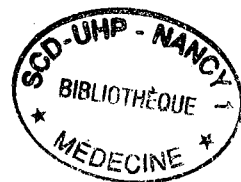
L'évolution clinique des patients a été satisfaisante et l'on ne constata que 5% d'évènements adverses sur un critère composite incluant le décès, la récurrence d'infarctus du myocarde et la survenue d'un accident vasculaire cérébral.

Cette procédure présente des résultats intéressants et encourageants obtenus grâce à l'implication forte des équipes SMUR et des cardiologues. Son évaluation va se faire désormais à l'échelle nationale par la mise en place du registre RIPOSTE. De plus, une étude randomisée comparant l'administration d'abciximab en préhospitalier à l'administration en salle de cathétérisme dans le syndrome coronarien aigu ST+ est en cours.

Pour autant, la meilleure stratégie de reperfusion des infarctus du myocarde n'est pas encore clairement établie. Deux essais internationaux multicentriques randomisés majeurs sont en cours : l'étude ASSENT 4+ recherche l'éventuel bénéfice d'une thrombolyse préhospitalière associée à une angioplastie systématique à 90 minutes, tandis que l'étude FINESSE explore une voie associant abciximab et thrombolyse à demi-dose avant angioplastie primaire avec pose de stent. Les résultats de ces essais contribueront peut être à optimiser encore la prise en charge des syndromes coronariens aigus ST+, mais nous pouvons d'ores et déjà constater qu'ils reposent tous deux sur l'angioplastie, mais avec une préparation pharmacologique (thrombolyse ou demi-dose de thrombolytique et abciximab) administrée par les équipes SMUR.



Bibliographie



- ¹ Perlemuter K.; Montalescot G.; Bassand J.P., "Infarctus du myocarde; Cours magistral," 2001.
- ² Kahle W.; Leonhardt H.; Platzer W., Anatomie Viscères, 9 éd., (Paris: FLAMMARION, 1994) 20.
- ³ Braunwald E., "The open-artery theory is alive and well-again," New Engl J Med 1993, 329, 1650-1652.
- ⁴ Van de Werf F.; et al, "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation," European Heart Journal 2003, 24.1 , 28-66.
- ⁵ Goldstein P., "ESTIM/Enseignements et impacts," La Revue des SAMU 2003, XXV,167, 468-73.
- ⁶ INSERM U508 and INSERM U528, "L'enquête de population MONICA-FRANCE," www.pasteur-lille.fr 1997,
- ⁷ Carli P.; Hanania G.; Sauval P., "Résultats de l'étude STIM SAMU," La Revue des SAMU 2001, XXIII, Numéro hors série de septembre, 191-95.
- ⁸ EMIP-The european Myocardial Infarction Project (EMIP) groupe, "Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction," New England Journal of Medicine 1993, 329, 383-89.
- ⁹ Boersma E., Akkerhuis M., and Simoons M.L. "Primary angioplasty versus thrombolysis for acute myocardial infarction." New England Journal of Medicine 2000, 342, 890-91.
- ¹⁰ de Boer M.J. et al. "Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy." Journal of the American College of Cardiology 2002, 39.11, 1723-28.

- ¹¹ Angeja B.G. et al. "Use of reperfusion therapies in elderly patients with acute myocardial infarction." Drugs and Aging 2001, 18.8, 587-96.
- ¹² Charpentier S., "ESTIM Midi-Pyrénées," La Revue des SAMU 2003, XXV, 428-433.
- ¹³ Debierre V. ; Berthier F., "ESTIM Pays-de-Loire," La Revue des SAMU 2003, XXV, 434-437.
- ¹⁴ Assez N., "ESTIM NORD-PAS-DE-CALAIS Etat des lieux," La Revue des SAMU 2003, XXV, 438-443.
- ¹⁵ Fressard D., "ESTIM LIMOUSIN Prise en charge initiale SMUR," La Revue des SAMU 2003, XXV, 446-448.
- ¹⁶ Zahn R. et al. "Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR)." J.Invasive.Cardiol. 2001, 13.5, 367-72.
- ¹⁷ Morrison L.J. ; et al. "Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis." JAMA 2000, 283.20, 2686-92.
- ¹⁸ Sebbah J.L. "E-MUST Ile de france." La Revue des SAMU 2003, XXV.167, 420-27.
- ¹⁹ GISSI-2 Groupe. "GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction." Lancet 1990, 336.8707, 65-71.
- ²⁰ ISIS-3 Collaborative Group. "ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction." Lancet 1992, 339.8796, 753-70.
- ²¹ Cohen A. Cardiologie Et Pathologie Vasculaire. ESTEM éd. PARIS: 1997.
- ²² Camilleri J.P. Hypertension Et Vieillesse Artérielle. SERVIER éd. Paris: 1987

- ²³ Thomas D. Cardiologie. Ellipses éd. Paris: 1996.
- ²⁴ Munsch B. et al. "Les inducteurs de mort des cellules de la paroi vasculaire." Annales de Biologie Clinique 1995, 53, 473-80.
- ²⁵ Braunwald E., Zipes P.; Libby P. Heart Disease [CD-ROM]. ISBN ed. 2001.
- ²⁶ Capron L. Évolution des théories sur l'athérosclérose. Rev Prat 1996, 46, 533-7.
- ²⁷ Stary H.C. et al. "A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." Circulation 1994, 89.5, 2462-78.
- ²⁸ Leoni J. "Physiopathologie De L'Athérosclérose - Mécanismes et Prévention de L'athéromatose." Th. D : UFR Pharmacie : Besançon : France : 2001.
- ²⁹ Giral P. "Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention." Revue du Praticien 1998, 48, 99-106.
- ³⁰ Hennen G. Biochimie Humaine. Introduction Biochimique à La Médecine Interne. DeBoeck université éd. Paris: 1996.
- ³¹ Drouet L. "Thrombose et ses cibles thérapeutiques." Revue du Praticien 1999, 49, 1617-23.
- ³² Kroll M.H. et al. "Platelets and shear stress." Blood 1996, 88, 1525-41.
- ³³ Rock G. and Wells P. "New concepts in coagulation." Crit Rev Clin Lab Sci., 1997, 34, 475-501.
- ³⁴ Faulds D.; Sorkin M. "Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease." Drugs 1994, 48.4, 583-98.
- ³⁵ Tcheng J.E.; et al. "Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty." Circulation, 1994, 90.4, 1757-64

- ³⁶ The United States Pharmacopeial Convention, USP dictionary of USAN and international drug names, FLEEGER CA, 1995 éd., (Rockville: 1994)
- ³⁷ Ellis S.G. ; et al. "Safety and antiplatelet effect of murine monoclonal antibody 7E3 Fab directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients undergoing elective coronary angioplasty." Coronary Artery Disease, 1993, 4.2, 167-75.
- ³⁸ ReoPro package insert (Lilly—US), Issued 12/94, Rec 2/95; Rev 11/97
- ³⁹ Rentrop K.P. "Thrombi in acute coronary syndromes : revisited and revised." Circulation 2000,101.13, 1619-26.
- ⁴⁰ Argaud L. Le Myocarde Ischémique. AER,Lyon: 2001.
- ⁴¹ Jennings R.B.; Steenbergen C. Jr.; Reimer K.A.. "Myocardial ischemia and reperfusion." Monogr Pathol. 1995, 37, 47-80.
- ⁴² Mol J. Cell Cardiol 1981, 13, 229.
- ⁴³ Myers J.H. ; et al. Circulation 1986,74, 164-72.
- ⁴⁴ Heyndrickx; et al. J clin invest 2004, 56, 978-85.
- ⁴⁵ Kloner R.A.; et al. "Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop." Circulation 1998, 97.18, 1848-67.
- ⁴⁶ Ottani F. ; et al. "Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning." Circulation 1995,91.2, 291-97.
- ⁴⁷ Montalescot G. ; et al. "Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction." N.Engl.J Med. 2001, 344.25, 1895-903.
- ⁴⁸ Canto J.G. ; et al. "The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators." New England Journal Medecine 2000, 342.21, 1573-80.

- ⁴⁹ Gibson; et al, "TIMI Frame Count : A Quantitative Method of Assessing Coronay Artery Flow," Circulation 1996, 93, 879-888.
- ⁵⁰ Maas A.; W Deckers J.; Simoons M. "Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour" The Lancet 1996, 348, 9030, 771-75
- ⁵¹ Morrison L.; Verbeek R.; McDonald A.; Sawadsky B.; Cook D. "Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis" JAMA 2000, 283, 2686 - 2692
- ⁵² Bonnefoy E.; Lapostolle F.; Leizorovicz A.; Steg G.; McFadden E.P.; Dubien P.Y.; Cattan S.; et al. "Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study" The Lancet 2002, 360
- ⁵³ Cannon C.P.; GIBSON C.M.; LAMBREW C.T.; et al. "Relationship of symptom -onset-to-balloon-time and door-to-balloon-time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction" JAMA 2000, 283, 2941-2947.
- ⁵⁴ The GUSTO Angiographic Investigators. "The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction" N Engl J Med 1993, 329, 1615-1622.
- ⁵⁵ Pinto D.S.; Aroesty J.M.; Reynolds M.R.; Gibson C.M. "State of the Art in Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in the Setting of Acute Myocardial Infarction." Cardiovasc Rev Rep 2003, 24, 267-275.
- ⁵⁶ Gore J.M. ; Granger C.B. ; Simoons M.L. ; et al. "Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. " Circulation 1995, 92, 2811-2818.
- ⁵⁷ Grines C.L.; Browne K.F.; Marco J.; Rothbaum D.; Stone G.W., O'Keefe J.; Overlie P.; Donohue B., et Al; for The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group . "A Comparison of Immediate Angioplasty with Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. " N Engl J Med 1993, 328, 673-679

- ⁵⁸ Zijlstra F.; Jan de Boer M.; Hoorntje J.; Reiffers S.; Reiber J.; Suryapranata H. "A Comparison of Immediate Coronary Angioplasty with Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction." N Engl J Med 1993, 328, 680-684
- ⁵⁹ Zijlstra F.; et Al. "Long-Term Benefit Of Primary Angioplasty As Compared With Thrombolytic Therapy For Acute Myocardial Infarction. " The New England Journal of Medicine 1999, 341, 1413-1418, 1999
- ⁶⁰ GUSTOIIb angiography substudy investigators. "A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty With Tissue Plasminogen Activator For Acute Myocardial Infarction. " The New England Journal of Medicine 1997, 336, 1621-1628
- ⁶¹ Andersen H.R.; Nielsen T.T.; Rasmussen K.; Thuesen L.; Kelbaek H.; Thayssen P.; Abildgaard U.; et Al, for the DANAMI-2 Investigators. "A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction." The New England Journal of Medicine 2003, 349, 733-742
- ⁶² The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. "Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT 3 randomised trial in acute myocardial infarction. " THE LANCET 2001, 358, 605-613
- ⁶³ The GUSTO V investigators. "Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the randomised GUSTO V trial. " Lancet 2001, 357, 1905-1914
- ⁶⁴ Cannon C.P.; Gibson C.M.; McCabe C.H.; Adgey A.A.; Schweiger M.J.; Sequeira R.F.; Grollier G; et Al. "TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. " Circulation 1998, 98, 2805-14.
- ⁶⁵ Keeley E.C.; Boura J.A.; Grines C.L. "Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy : A quantitative review of 23 randomised trials," The Lancet 2003, 361, 13-20.

- ⁶⁶ Dalby M.; Bouzamondo A.; Lechat P.; Montalescot G., "Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute Myocardial Infarction." CIRCULATION 2003, 108, 1768-1771.
- ⁶⁷ The EPIC Investigators. "Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty." N Engl J Med 1994, 330.14, 956-61
- ⁶⁸ Brener S.J.; Barr L.A.; Burchenal J.; for the RAPPORT investigators, "Randomized, placebo-controlled, trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction." Circulation 1998, 98, 734-41.
- ⁶⁹ Stone G.W., "Primary stenting in acute myocardial infarction," Circulation 1998, 97, 2482-2485.
- ⁷⁰ Stone G.W.; et Al., "Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction," New England journal of Medicine 2002, 346, 957-968.
- ⁷¹ Montalescot G.; Borentain M.; Payot L.; Collet J.P.; Thomas D., "Early vs Late Administration of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Primary Percutaneous Coronary Intervention of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction." JAMA 2004, 292, 362-366.
- ⁷² Gyongyosi; Domanovits; Benzer; et Al. "Abciximab treatment during the organization phase of primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery" Congrès de l'ESC, 2004, Munich.
- ⁷³ Beeres; Oemrawsingh; Hazem Warda; et Al. "Angioplasty with early administration of abciximab in high-risk acute myocardial infarction patients improves clinical outcome." Congrès de l'ESC, 2004, Munich.
- ⁷⁴ Kereiakes D.; Grines C.; Fry E.; "Enoxaparin and Abciximab Adjunctive Pharmacotherapy During Percutaneous Coronary Intervention." J Invasive Cardiol 2001, 13, 272-278

- ⁷⁵ Boersma E.; Harrington R.; Moliterno D.; White H.; Thérout P.; Van de Werf F.; de Torbal A.; et al. "Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials," The Lancet 2002, 359, 189-198.
- ⁷⁶ Ferguson JJ; Kereiakes DJ; Adgey AA; Fox KA; Hillegass WB Jr; Pfisterer M; Vassanelli C. "Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. " Am Heart J 1998, 135, 77-89.
- ⁷⁷ Dery J.P.; et Al. "Final results of the REOPRO readministration registry." Am J Cardiol 2004, 93, 979-984.
- ⁷⁸ The TIMI Study Group. "The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial". N Engl J Med 1985, 312, 932-936.
- ⁷⁹ Ross A.M.; Neuhaus K.L.; Ellis S.G. "Frequent lack of concordance among core laboratories in assessing TIMI flow grade after reperfusion therapy," Circulation 1995, 92, 345.
- ⁸⁰ Appleby M.; et Al. "Importance of the TIMI frame count: implications for future trials," Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000, 1, 31-34.
- ⁸¹ Gibson M.; et Al; for the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. "Relationship Between TIMI Frame Count and Clinical Outcomes After Thrombolytic Administration." Circulation 1999, 99, 1945-1950.
- ⁸² Stone G.W.; Cox D.; Garcia E.; Brodie B.; Morice M.C.; Griffin J.; Mattos L.; et Al. "Normal Flow (TIMI-3) Before Mechanical Reperfusion Therapy is an Independent Determinant of Survival in Acute Myocardial Infarction," Circulation 2001, 104, 636-641.
- ⁸³ van der Merkhof LFM.; Zijlstra F.; Olsson H.; et al, "Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for PTCA." J Am Coll Cardiol 1999, 33, 1528-32.

Annexes



Prise en charge des infarctus du myocarde non compliqué en pré hospitalier Procédure Opérationnelle Standardisée

Procédure écrite le 1/01/2002 par le Dr S.Sadoun-Union et le Dr T.Chouihed modifiée le 14/05/2003
Avec la collaboration de K.Farge-Barre, J-C Orth, E.Palin (IDE référent SMUR)
Vérfifié par le Dr S.Albizzati et le Dr J.Frey
Validé par le Dr Ethévenot Dr Angioi et le Dr L.Nace

MEDECIN	INFIRMIERE
Evaluation des fonctions vitales	Mise en place d'un électrocardioscope
	Défibrillateur vérifié (proximité immédiate) Torse du patient dégagé
Traitement symptomatique de détresse(s) vitale(s)	Pose d'une VVP Sérum Salé isotonique (avec un robinet à trois voies)
Patient installé au calme en position confortable et au repos	
Examen clinique soigneux	- Prise des constantes : FC, FR, PA aux deux bras, SpO ₂ - Enregistrement ECG 18 dériviatiions
- Etape d'évaluation, de description précise et de traitement de la douleur Heure du début, Nature, Localisation, Irradiation, Intensité (<i>à consigner dans la fiche SMUR</i>) - Antalgiques : <u>Nubain</u> ® 0,3 mg/kg en IVD ou <u>Morphine</u> ® 0,15 mg/kg IVD en titration	
Interprétation ECG Diagnostic d'IDM aigu Remplir fiche « suivi infarctus »	- Mise en place du monitoring continu - Si âge > 75 ans : Mise en place 2 ^{ème} VVP Sérum Salé isotonique*
Contre indication Réopro® ? (voir annexe : Fiche Réopro®)	* Si échec, seul le bolus d'héparine sera réalisé. La seule VVP disponible sera utilisée pour le Réopro® Le relais d'héparine au PSE sera fait en HDI
Bilan à la régulation médicale (Centre 15)	

Stratégie de reperfusion

Cas n°1 : Délai « diagnostic IDM par le SMUR et arrivée en salle de cathétérisme » ≤ 90 minutes
- Application du protocole « REOPRO » sauf contre indications

Cas n°2 : Délai « diagnostic IDM par le SMUR et arrivée en salle de cathétérisme » > 90 minutes
- Thrombolyse préhospitalière et USIC disposant d'une salle de cathétérisme (Niveau 2)

Cas n°3 : Lieu d'intervention en périphérie (Toul, Lunéville, Pont à Mousson)
- Malade « non fléché » : Protocole identique au cas n°1 ou cas n°2
- Malade « fléché » (par le médecin traitant, souhait du patient...) vers USIC de Lunéville : Thrombolyse préhospitalière



Prescriptions thérapeutiques spécifiques	<u>Age du patient < 75 ans</u> - <u>ASPEGIC</u>® 250 mg IVD - <u>LOVENOX</u>® 0,5 mg/kg IVD puis 0,3 mg/kg en SC (voir tableau 1) - <u>REOPRO</u>® 0,25 mg/kg relais 0,125 µg/kg/min. (voir tableau 3) (Pas de Réopro® si thrombolyse préhospitalière) <u>Age du patient > 75 ans</u> - <u>ASPEGIC</u>® 250 mg IVD - <u>HEPARINE</u>® 60 UI/kg relais immédiat 12 UI/kg/h - <u>REOPRO</u>® 0,25 mg/kg relais 0,125 µg/kg/min. (voir tableau 2) (Pas de Réopro® si thrombolyse préhospitalière)
Si Indication de thrombolyse	Ténecteplase : <u>METALYSE</u>® (voir tableau 4) <u>Age du patient < 75 ans</u> - <u>ASPEGIC</u>® 250 mg IVD - <u>LOVENOX</u>® 0,5 mg/kg IVD puis 0,3 mg/kg en SC - BOLUS de <u>METALYSE</u>® <u>Age du patient > 75 ans</u> - <u>ASPEGIC</u>® 250 mg IVD - <u>HEPARINE</u>® 60 UI/kg relais immédiat 12 UI/kg/h - BOLUS de <u>METALYSE</u>®
<u>Crise aigue hypertensive</u> Si PA < 180 / 100 : application du protocole médical Si PA ≥ 180 / 100 mm de Hg : 1. Vérifier l'absence de contre indication à l'esmolol 2. Traiter la crise aigue hypertensive NB : si contre indication à l'esmolol, appliquer le protocole à base d'urapidil (<u>EUPRESSYL</u>®) <u>BREVIBLOC</u>® : Esmolol (voir fiche médicament) Bolus : 500 µg/kg/min en 1 minute à renouveler si nécessaire Relais PSE : 50 à 200 µg/kg/min 2. Objectif : PA < 180 / 100 3. Application du protocole médical	
Bilan à la régulation médicale (Centre 15) Délai d'arrivée en salle d'angiographie ou USIC	
Transport Surveillance et traitement des complications	

Prise en charge
de l'infarctus du myocarde
en pré hospitalier
SAMU 54



SOMMAIRE

1. Médecins référents de la procédure et leurs coordonnées
2. Procédure Opérationnelle Standardisée
« Infarctus du myocarde en pré hospitalier »
3. Fiche médicament Réopro[®]
4. Fiche réflexe : Contre-indications Réopro[®] et contre-indications de la thrombolyse
5. Modalités d'utilisation du Réopro[®]
6. Tableau de dilution des produits
 - Héparine
 - Réopro[®]
 - TNK[®]
7. Procédure Opérationnelle Standardisée
« Choc cardiogénique post infarctus en pré hospitalier »
8. Fiche de recueil de données « Infarctus du Myocarde »
9. Pochette transparente pour feuille de régulation médicale
10. Pochette transparente pour photocopie de la feuille d'intervention SMUR

Médecins Référents

SAMU 54

Tél.Secrétariat SAMU : 03-83-85-14-96

Tél.Secrétariat SMUR : 03-83-85-95-45

- Dr Sonia SADOUNE-URION

Tél. portable : 06-10-78-55-33

- Dr Tahar CHOUIHED

Tél. portable : 06-08-47-37-59

- Dr Stéphane ALBIZZATI

Tél. portable : 06-81-30-98-40



CARDIOLOGIE

Secrétariat d'HDI : 54243

Salle HDI : 54246



- Dr Gérard ETHEVENOT

- Dr Mickaël ANGIOI



Fiche médicament

abciximab : REOPRO[®]

1. Formes et présentations

Solution injectable IV à 10 mg / 5 ml

2. Indications

Réopro[®] est indiqué en complément de l'administration d'aspirine et d'héparine afin de prévenir les complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie et stent)

3. Posologie et mode d'administration

- Voie intraveineuse
- Bolus : 0,25 mg/kg en IVD
- Relais au PSE : 0,125 µg/kg/min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min)

4. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à abciximab
- Hémorragie interne
- AVC au cours des deux années précédentes
- Chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien au cours des deux derniers mois
- Chirurgie majeure récente au cours des deux derniers mois
- Tumeur, malformation ou anévrisme artérioveineux crânien
- Anomalie connue de la coagulation ou hypertension non contrôlée
- Thrombocytopénie préexistante
- Vascularite
- Rétinopathie hypertensive ou diabétique
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère

5. Effets indésirables

- Hémorragie

L'incidence des hémorragies intra crâniennes était de 0,10% pour le placebo et 0,15 % pour les patients traités par Réopro[®]

- Thrombocytopénie

- Réactions allergiques

- immédiates souvent graves allant jusqu'au choc anaphylactique
- retardées modérées à type de prurit, rash, œdème de quincke survenant dans un 1% des cas

6. Pharmacodynamie

Il s'agit d'un agent anti-agrégant plaquettaire. Réopro est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Son action est dirigée contre le récepteur de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa qui se trouve sur la surface des plaquettes humaines. Réopro inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand et des autres molécules adhésives aux récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes activées.

Fiche réflexe

Les contre-indications d'utilisation du Réopro[®] et de la thrombolyse

Contre indications du Réopro[®]

- Hypersensibilité connue à abciximab	OUI	NON
- Hémorragie interne	OUI	NON
- AVC au cours des deux années précédentes	OUI	NON
- Chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien au cours des deux derniers mois	OUI	NON
- Chirurgie majeure récente au cours des deux derniers mois	OUI	NON
- Tumeur, malformation ou anévrisme artério-veineux crânien	OUI	NON
- Anomalie connue de la coagulation ou hypertension non contrôlée	OUI	NON
- Thrombocytopénie préexistante	OUI	NON
- Vascularite	OUI	NON
- Rétinopathie hypertensive ou diabétique	OUI	NON
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère	OUI	NON

- ☐ Si 1 seul oui, contre indication d'utilisation du Réopro[®] ou demande d'avis au cardiologue

Contre-indications de la thrombolyse

- AVC < 1 an	OUI	NON
- Hémorragie interne	OUI	NON
- Chirurgie vasculaire < 3 mois	OUI	NON
- Chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien au cours des deux derniers mois	OUI	NON
- Chirurgie majeure récente au cours des deux derniers mois	OUI	NON
- Tumeur, malformation ou anévrisme artérioveineux crânien	OUI	NON
- Anomalie connue de la coagulation ou hypertension non contrôlée	OUI	NON
- Thrombocytopénie préexistante	OUI	NON
- Vascularite	OUI	NON
- Rétinopathie hypertensive ou diabétique	OUI	NON
- Ulcère gastro duodénal évolutif < 6 mois	OUI	NON
- Grossesse et post partum	OUI	NON
- Dissection aortique	OUI	NON
- AVK au long cours	OUI	NON
- MCE prolongé > 10 min.	OUI	NON
- Ponction biopsie rénale ou hépatique < 15 j	OUI	NON
- Choc cardiogénique	OUI	NON
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère	OUI	NON

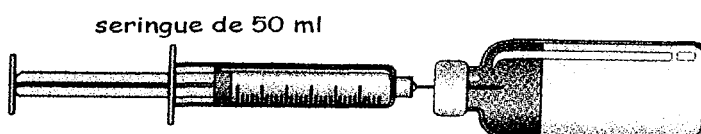
- ☐ Si 1 seul oui, contre indication à la thrombolyse ou demande d'avis au cardiologue



MODE DE PREPARATION ET D'ADMINISTRATION DU REOPRO®

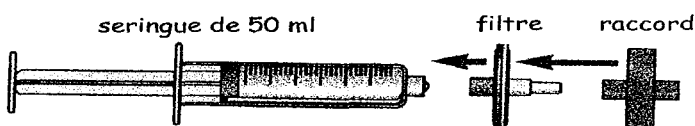
ETAPE 1 :

A l'aide d'une seringue de 50 ml, prélever le volume total de ReoPro® contenu dans les 3 flacons:



ETAPE 2 :

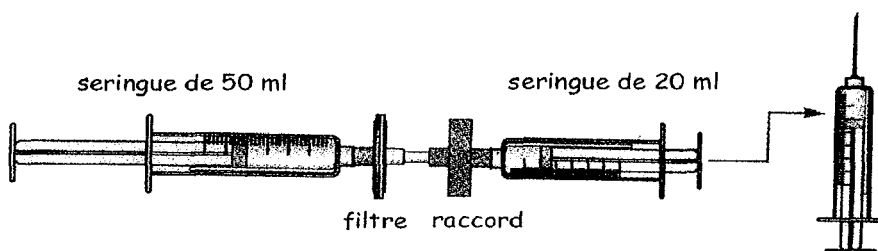
Placer le filtre (jaune) sur la seringue de 50 ml, puis ajouter le raccord (vert) sur le filtre :



ETAPE 3 : Préparation du bolus intraveineux

A l'aide d'une seringue de 20 ml, prélever le volume du bolus correspondant au poids du patient (tableau 2) et l'administrer en 1 minute :

Attention : le bolus iv doit *immédiatement* être suivi de la mise en place de la seringue électrique (SE) qui aura donc été préparée dans le même temps que le bolus. (Etape 4)



ETAPE 4 : Préparation de la seringue électrique

- Dans la seringue de 50 ml : ne garder que 4,5 ml de ReoPro® (jeter le surplus)
- Compléter le volume de produit par de l'eau pour préparation injectable, jusqu'à 50 ml
- Le débit de la SE est fonction du poids du patient et indiqué au tableau 2.

RECUEIL DE DONNEES - INTERVENTION PRIMAIRE - INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU			
Médecin Régulateur :.....		SAMU :..... SMUR :	
Médecin SMUR :			
Ville d'intervention		Médecin traitant :..... Ville :..... Cardiologue :..... Ville :.....	
ADMINISTRATIF		HORAIRES	
MOTIFS APPEL			
Nom :..... Prénom :..... Age :..... Sexe M ☐ F ☐ Poids :.....kg Taille :.....cm Profession : Agriculteur ☐ Cadre ☐ Ouvrier ☐ Employé ☐ Sans emploi ☐ Situation Familiale : Célibataire ☐ Veuf ☐ Marié		Date:..... Heure de prise appel 15 : h.... Heure Départ SMUR : h.... Heure arrivée sur les lieux :.....h.... Heure départ des lieux : h.... Heure arrivée dans service receveur : h....	
Douleur thoracique ☐ h.... Malaise ☐ h.... Dyspnée ☐ h.... Nature de l'appelant Tiers ☐ Sujet ☐ Médecin ☐ Cardiologue ☐ Modalité d'appel 15 ☐ 112 ☐ 18 ☐ Ligne Médecin de garde ☐			
FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES		TRAITEMENTS EN COURS	
Cardiopathie personnelle Oui ☐ Non ☐ Si oui précisez :..... Cardiopathie familiale Oui ☐ Non ☐ Si oui précisez :..... Obésité Oui ☐ Non ☐ Tabagisme Oui ☐ Non ☐ Nombre de PA : Si arrêté depuis : mois HTA Oui ☐ Non ☐ Diabète Oui ☐ Non ☐ Ethylisme chronique Oui ☐ Non ☐ Pilule Oestroprogestative Oui ☐ Non ☐ Dyslipidémie Oui ☐ Non ☐		Dérivés nitrés Oui ☐ Non ☐ Vasodilatateurs Oui ☐ Non ☐ Béta Bloquant Oui ☐ Non ☐ Antiarythmiques Oui ☐ Non ☐ IEC Oui ☐ Non ☐ Antiagrégant plaq. Oui ☐ Non ☐ AVK Oui ☐ Non ☐ Inhibiteur calcique Oui ☐ Non ☐ Diurétique Oui ☐ Non ☐ Hypolipémiants Oui ☐ Non ☐ Antidiabétique oral Oui ☐ Non ☐ Insuline Oui ☐ Non ☐ Autres :	
ECG A LA PRISE EN CHARGE			
Rythme sinusal Oui ☐ Non ☐ Tr. du rythme Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser :		Antérieur Etendu ☐ Antérieur ☐ Latéral ☐ Inférieur ☐ Inféro postéro-latéral ☐ Postérieur ☐ Ventricule droit ☐	
Tr. de la conduction Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser :			
Bloc Branche Gauche Oui ☐ Non ☐ Si oui, était-il connu ? Oui ☐ Non ☐			

Equipe soignante utilisée pour le transfert				Vecteur utilisé pour le transfert											
Médecin urgentiste Senior		☐		Résident		☐		Ambulance de type A		☐					
Infirmière		☐		IADE		☐		VSAB		☐					
								Hélicoptère Lorraine		☐					
SIGNES CLINIQUES LORS DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE															
PA SYTOLIQUE (PAS)								SpO ₂ air ambiant							
PA DIASTOLIQUE (PAD)								SpO ₂ sous.....l/min ou FiO ₂ =....%							
PAS / PAD habituelle du patient								Score de Glasgow : Y :....+ V :....+M :....							
FR		/min		FC		.../min		Score de Killip (1 à 4)							
CONDITIONNEMENT PAR L'EQUIPE SMUR DE TRANSFERT															
				Dose totale						Dose totale					
Héparine Non fractionnée						Remplissage :.....									
HBPM						Amines pressives :.....									
Aspirine						Antalgiques :.....									
Dérivés Nitrés						Anxiolytiques :.....									
Anti GpIIb / IIIa: Heure :.....						Ctre indication aux AntiGpIIb/IIIa				Oui ☐		Non ☐			
Thrombolytique : Heure :.....						Ctre Indication aux thrombolytiques				Oui ☐		Non ☐			
Antiarythmiques:.....						RCP				Oui ☐		Non ☐			
						si oui, CEE				Oui ☐		Non ☐			
Patient intubé				Oui ☐		Non ☐		Induction séquence rapide				Oui ☐		Non ☐	
Patient ventilé				Oui ☐		Non ☐		Si oui préciser : VS				☐		VNI ☐	
								VC				☐			
Patient sédaté				Oui ☐		Non ☐		Si oui, curarisation				Oui ☐		Non ☐	
EVOLUTION PENDANT LE TRANSPORT															
Modifications Cliniques : Amélioration ☐ Stable ☐ Aggravation ☐ Décédé ☐															
PAS(à l'arrivée)				PAD(à l'arrivée)				Signes périphériques de choc							
FR (à l'arrivée)		/min		FC(à l'arrivée)		.../min		(marbrures, cyanose, allongement du temps de recoloration)							
								OUI ☐ NON ☐							
SpO ₂ sous.....l/min ou FiO ₂ =....%		(à l'arrivée)		%				Persistance de la douleur (à l'arrivée)							
								OUI ☐ NON ☐							
Score de Glasgow : Y :....+ V :....+M :....								Score de Killip (1 à 4) (à l'arrivée)							
Accidents hémorragiques															
☐ Cérébraux ☐ Extra cérébraux															
Transfusions : ☐ OUI ☐ NON si oui, combien de culots :.....															
ACR récupéré ☐															
Modifications Electriques ☐ OUI ☐ NON si oui préciser :															
Modifications thérapeutiques ☐ OUI ☐ NON si oui préciser :															

RECUEIL DE DONNEES : TRANSFERT SECONDAIRE : INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU			
Médecin Régulateur :.....		SAMU :.....	SMUR :
Médecin traitant :.....		Ville :	
Cardiologue :		Ville :	
ADMINISTRATIF		Date :.....	
		HORAIRES	
Nom :		Heure de demande de transfert au Centre 15 : h....	
Prénom :		Heure Départ de l'équipe SMUR de transfert : h....	
Age :		Heure arrivée sur les lieux : h....	
Sexe M ☐ F ☐		Heure départ des lieux : h....	
Poids : kg Taille : cm		Heure arrivée dans service receveur : h....	
SERVICE DEMANDEUR		SERVICE RECEVEUR	
Hôpital ou Clinique :		Hôpital ou Clinique :	
Service :		Service :	
- SAU / UPATOU ☐		- SAU / UPATOU ☐	
- USIC ☐		- USIC ☐	
- Cardiologie Secteur ☐		- Cardiologie Secteur ☐	
- Salle de Cardio. Interventionnelle ☐		- Salle de Cardio. Interventionnelle ☐	
- Réanimation ☐		- Réanimation ☐	
- Autre :		- Chirurgie Cardio-Vasculaire ☐	
MOTIFS DU TRANSFERT SECONDAIRE			
☐ Echec de thrombolyse à H + ... ☐ Absence de lit d'hospitalisation ☐ Souhait du patient			
☐ Insuffisance du plateau technique ☐ Autre motif :			
☐ Aggravation clinique			
PAS		PAD	
FR	/min	FC	/min
SpO ₂ sous l/min ou FiO ₂ =....% ou AA		%	
		Signes périphériques de choc (marbrures, cyanose, allongement du temps de recoloration) OUI ☐ NON ☐	
		Persistance de la douleur OUI ☐ NON ☐	
☐ Complications			
- Accidents hémorragiques : ☐ Cérébraux ☐ Extra cérébraux			
Transfusions : ☐ OUI ☐ NON si oui, combien de culots :			
- ACR récupéré ☐			
ECG A LA PRISE EN CHARGE			
Rythme sinusal	Oui ☐	Non ☐	Antérieur Etendu ☐
Tr. du rythme	Oui ☐	Non ☐	Antérieur ☐
Si oui, préciser :			Latéral ☐
Tr. de la conduction	Oui ☐	Non ☐	Inférieur ☐
Si oui, préciser :			Inféro postéro-latéral ☐
Bloc Branche Gauche	Oui ☐	Non ☐	Postérieur ☐
Si oui, était-il connu ?		Oui ☐ Non ☐	Ventricule droit ☐

Equipe soignante utilisée pour le transfert				Vecteur utilisé pour le transfert				
Médecin urgentiste Senior		☐	Résident		☐	Ambulance de type A		☐
Infirmière		☐	IADE		☐	VSAB		☐
						Hélicoptère Lorraine		☐
SIGNES CLINIQUES LORS DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE								
PA SYTOLIQUE (PAS)					SpO ₂ air ambiant			
PA DIASTOLIQUE (PAD)					SpO ₂ sous.....l/min ou FiO ₂ =....%			
PAS / PAD habituelle du patient					Score de Glasgow : Y :....+ V :...+M :....			
FR		/min		FC		.../min		Score de Killip (1 à 4)
CONDITIONNEMENT PAR L'EQUIPE SMUR DE TRANSFERT								
				Dose totale				
Héparine Non fractionnée						Remplissage :.....		
HBPM						Amines pressives :.....		
Aspirine						Antalgiques :.....		
Dérivés Nitrés						Anxiolytiques :.....		
Anti GpIIb / IIIa: Heure :.....						Ctre indication aux AntiGpIIb/IIIa Oui ☐ Non ☐		
Thrombolytique : Heure :.....						Ctre Indication aux thrombolytiques Oui ☐ Non ☐		
Antiarythmiques:.....						RCP Oui ☐ Non ☐ si oui, CEEOui ☐ Non ☐		
Patient intubé		Oui ☐ Non ☐				Induction séquence rapide		Oui ☐ Non ☐
Patient ventilé		Oui ☐ Non ☐				Si oui préciser : VS		☐ VNI ☐ VC ☐
Patient sédaté		Oui ☐ Non ☐				Si oui, curarisation		Oui ☐ Non ☐
EVOLUTION PENDANT LE TRANSPORT								
<u>Modifications Cliniques</u> : Amélioration ☐ Stable ☐ Aggravation ☐ Décédé ☐								
PAS(à l'arrivée)				PAD(à l'arrivée)				Signes périphériques de choc (marbrures, cyanose, allongement du temps de recoloration) OUI ☐ NON ☐
FR (à l'arrivée)		/min		FC(à l'arrivée)		.../min		
SpO ₂ sous.....l/min ou FiO ₂ =....% ou AA (à l'arrivée)						%		Persistance de la douleur (à l'arrivée) OUI ☐ NON ☐
Score de Glasgow : Y :....+ V :...+M :....						Score de Killip (1 à 4) (à l'arrivée)		
<u>Accidents hémorragiques</u> ☐ Cérébraux ☐ Extra cérébraux Transfusions : ☐ OUI ☐ NON si oui, combien de culots :.....								
<u>ACR récupéré</u> ☐								
<u>Modifications Electriques</u> ☐ OUI ☐ NON si oui préciser :								
<u>Modifications thérapeutiques</u> ☐ OUI ☐ NON si oui préciser :								



INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Figure VI-Erreur ! Document principal seulement. Echelle détaillée de Karnofsky

VU

NANCY, le 06 septembre 2004

Le Président de Thèse

NANCY, le 24 septembre 2004

Le Doyen de la Faculté de Médecine
par délégation

Professeur **P.E. BOLLAERT**

Professeur **H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 28 septembre 2004

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME :

Si le concept de revascularisation précoce des infarctus du myocarde (IDM) fait l'objet d'un consensus, le choix de la meilleure stratégie est en cours d'évaluation. Au SAMU 54, une stratégie est en place depuis 03/2002. Elle favorise l'angioplastie primaire, sous abciximab, aspirine et héparine administrés en préhospitalier.

Urgentistes et cardiologues ont travaillé ensemble et ont rédigé une procédure opérationnelle standardisée (POS) pour l'IDM non compliqué ; ceci en l'absence de contre-indication à l'utilisation d'abciximab ainsi qu'avec un délai d'arrivée en salle de cathétérisme inférieur à 90 minutes.

Résultats : du 13/03/02 au 15/03/03, 84 IDM ont bénéficié d'abciximab en préhospitalier (3 hommes/1 femme). L'âge moyen était de 57 ± 13 ans. Le délai médian entre la douleur et l'appel au Centre 15 était de 143 minutes. Le délai médian entre le diagnostic et la ponction fémorale était de 63 minutes. 40% des patients avaient un TIMI score > 2 (artère ouverte) en arrivant en salle de cathétérisme. Ces patients avaient également un meilleur Timi Frame Count corrigé (corrélé à la mortalité) (28 ± 16) par rapport aux patients ayant reçu l'abciximab en salle de cathétérisme (35 ± 18). On nota moins de 5% de complications hémorragiques, toutes extracérébrales et moins de 5% d'évènements sur le critère composite (Décès, IDM, AVC) à 1 an.

Conclusion : L'administration d'abciximab en préhospitalier est réalisable dans les délais définis par les recommandations de l'ESC, en ce qui concerne l'angioplastie primaire en phase aiguë d'infarctus du myocarde, et sans complications hémorragiques graves. Les résultats de notre registre montrent l'intérêt de l'administration très précoce (en préhospitalier) d'abciximab par rapport à son utilisation en salle de cathétérisme. La collaboration étroite entre urgentistes et cardiologues a permis de mettre en place cette stratégie d'angioplastie « facilitée » par l'administration d'abciximab en préhospitalier.

Benefit of prehospital administration of abciximab in mobile intensive care units of SAMU 54 in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty.

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2004

MOTS CLEFS:

INFARCTUS, MYOCARDE, ANGIOPLASTIE, ABCIXIMAB, PREHOSPITALIER

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
