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-thesesexercice-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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2015 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Adrien BASSAND

Le 29 septembre 2015

UTILISATION DE LA BIVALIRUDINE EN PRÉHOSPITALIER (SAMU 54 & 68) CHEZ DES PATIENTS VICTIMES D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC ÉLEVATION DU SEGMENT ST TRAITÉ PAR ANGIOPLASTIE PRIMAIRE EN PRATIQUE COURANTE

Examinateurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	} Professeur, Président du Jury
M. Nicolas SADOUL	} Professeur, Juge
M. Edoardo CAMENZIND	} Professeur, Juge
M. Tahar CHOUIHED	} Docteur, Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2015 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Adrien BASSAND

Le 29 septembre 2015

UTILISATION DE LA BIVALIRUDINE EN PRÉHOSPITALIER (SAMU 54 & 68) CHEZ DES PATIENTS VICTIMES D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC ÉLEVATION DU SEGMENT ST TRAITÉ PAR ANGIOPLASTIE PRIMAIRE EN PRATIQUE COURANTE

Examinateurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	} Professeur, Président du Jury
M. Nicolas SADOUL	} Professeur, Juge
M. Edoardo CAMENZIND	} Professeur, Juge
M. Tahar CHOUIHED	} Docteur, Directeur de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
1ère sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : *(Néphrologie)*
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : *(Urologie)*
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : *(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)*
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
Docteure Nelly AGRINIER
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*
Docteur Aurore PERROT

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : *(Réanimation ; Médecine d'Urgence)*
Docteur Antoine KIMMOUN *(stagiaire)*
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)*
Docteur Nicolas GIRERD *(stagiaire)*

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteure Laure JOLY

55ème Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
1ère sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET *(stagiaire)*

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service de réanimation polyvalente lourde,

Hôpital Central CHU de Nancy

Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service de cardiologie et de maladies vasculaires,

Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu CHU de Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail. Nous avons pu apprécier vos qualités pédagogiques, humaines et professionnelles dès le début de nos études. Qu'il nous soit possible d'exprimer ici notre sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service de cardiologie et de maladies vasculaires,

Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu CHU de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et nous espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veuillez recevoir ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Monsieur le Docteur Tahar CHOUIHED

Docteur en médecine, Praticien hospitalier

Service d'accueil des urgences, SAMU-SMUR

Hôpital central CHU de Nancy

Vous nous avez fait l'immense honneur de nous confier ce travail et de rendre possible sa réalisation par votre disponibilité de tous les instants, vos conseils et votre soutien. Avoir travaillé à vos côtés nous a donné le goût de la médecine d'urgence. Votre dynamisme, vos compétences et votre implication sont un modèle pour nous. Veuillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements et de notre gratitude.

REMERCIEMENTS

A mon fils, Augustin.
Celui qui me donne l'envie et le courage d'aller toujours plus loin.
Pour ton innocence et tes sourires quotidiens, merci.

A Séverine.
Pour être présente à mes côtés depuis tant d'années, merci.
Pour ta précieuse aide, ton réconfort, et pour m'avoir donné Augustin, merci.

A ma grand mère, Denise.
Je sais que tu aurais aimé par dessus tout être parmi nous aujourd'hui.
Pour ton amour et tous ces moments heureux que tu m'as apporté et qui resteront à tout jamais gravés, merci.

A mes parents, Ludovic et Jialu.
Pour votre amour, votre aide et votre soutien, merci.
Pour m'avoir toujours donné les outils nécessaires à réaliser ce que j'entreprenais malgré les aléas de la vie, merci.
Je vous dédie ce travail aujourd'hui.

A ma sœur, Marie-Léa et à mes frères, Amadeo et Nicolas.
Pour le bonheur que j'ai de vous avoir dans ma vie, merci.
Pour votre présence à mes côtés, vos conseils et votre écoute, merci.

A mes grands-parents.
Pour votre soutien inconditionnel et votre présence à mes côtés, merci.
Pour avoir cru en moi à chaque instant, merci.

A Anne et Diego.
Pour votre présence et vos bons conseils, merci.

REMERCIEMENTS

A Julie, Romain, Lisa et Thibault.
Pour ce chemin parcouru ensemble dans les amphis puis les couloirs de l'hôpital, merci.

A Audrey, Cams, Laureline, Mott, Mousse de lait, Panda, Perrine.
Finalement, on se fait de vrais amis pendant l'internat !
Pour vos conseil, votre écoute et votre présence, merci.

A ma famille, mes amis, mes cointernes.
La place me manque ici pour tous vous citer mais mes pensées vont vers chacun d'entre vous.
Pour la place que chacun a dans mon accomplissement professionnel et personnel, merci.

A mes cointernes de pédiatrie.
Il en aurait fallu plus pour nous arrêter !

A l'équipe des urgences et du SAMU du CHRU de Nancy.
Ca y'est enfin, j'arrive !
Pour l'incroyable stage passé à vos côtés, merci.

A tous les médecins que j'ai croisés dans mon parcours.
Vous avez tous contribué à ma formation et avez chacun laissé trace de votre savoir, merci.

A l'ensemble des personnels paramédicaux avec qui j'ai travaillé.
Pour vos coups de main en douce, vos réponse soufflées dans le dos des chefs, et pour m'avoir sauvé la mise une bonne paire de fois, merci.

Je vous dédie à toutes et tous 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Table des matières **15**

I. Introduction **19**

II. Epidémiologie du Syndrome Coronarien Aigu **21**
A. Introduction 21
B. L' Observatoire français FAST-MI 22
1. Matériel et méthodes 22
2. Résultats 22
3. Conclusion 24
C. REGLOR ST+ 24
1. Matériel et méthodes 24
2. Résultats 25
3. Conclusion 25
D. Le registre MONICA (France) 25
1. Matériel et méthodes 25
2. Résultats 26
3. Conclusion 26
E. Conclusion 27

III. Physiopathologie **28**
A. L'athérome 28
1. Définition 28
2. Epidémiologie 28
3. Structure des artères 29
4. Fonctions de la paroi 29
5. Vieillissement artériel 30
B. Le syndrome coronarien aigu 30
C. L'hémostase 31
1. L'hémostase primaire 31
2. La coagulation 32
3. La fibrinolyse 33

IV. Pharmacologie de la bivalirudine **34**
A. Mode d'action et pharmacodynamique 34
B. Pharmacocinétique 34
C. Indications 34
D. Effets indésirables 35
E. Contre-indications 35

V. Méthode 36
A. Critères d'inclusion 36
1. La base de données 36
2. Le diagnostic de SCA-ST+ 37
3. Les délais 37
B. Critères d'exclusion 37
1. Les délais 37
2. Les contre-indications à l'utilisation d'un anti-coagulant 37
3. Autre pathologie 38
C. Les objectifs de l'étude et critères de jugement 38
D. Analyse statistique 39

VI. Résultats 40
A. Flowchart 40
B. Recueil des données 41
C. Résultats 41

VII. Discussion 45

VIII. Conclusion 50

Bibliographie 51

Annexe 54

Abréviations

- AVC ..... Accident Vasculaire Cérébral
- AVK ..... Anti Vitamine K
- BARC ..... Bleeding Academic Research Consortium
- DFG ..... Débit de Filtration Glomérulaire
- ECG ..... Electrocardiogramme
- ESC ..... Société Européenne de Cardiologie
- GpIIb/IIIa ..... Glycoprotéine 2b / 3a
- HBPM ..... Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HDI ..... HémoDynamique Interventionnelle
- HNF ..... Héparine Non Fractionnée
- HTA ..... Hypertension Artérielle
- IDM ..... Infarctus Du Myocarde
- INR ..... International Normalized Ratio
- OMS ..... Organisation Mondiale de la Santé
- PCI ..... Percutaneous Coronary Intervention
- PDF ..... Produit de Dégradation de la Fibrine
- POS ..... Procédure Opérationnelle Standardisée
- SAMU ..... Service d'Aide Médicale Urgente
- SAU ..... Service d'Accueil des Urgences
- SMUR ..... Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
- SCA ..... Syndrome Coronarien Aigu
- ST+ ..... Sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme

- TDS ..... Thrombose De Stent
- t-PA ..... Activateur tissulaire du plasminogène
- U-PA ..... Urokinase - Plasminogène Activateur
- USIC ..... Unité de Soins Intensifs Cardiologiques
- VML ..... Véhicule Médicalisé de Liaison

I. Introduction

La prise en charge des douleurs thoraciques représente actuellement le premier motif d'intervention des Services Mobiles d'Urgence et de Réanimation (SMUR) français [1].
Le Syndrome Coronaire Aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST +) est un problème de santé publique majeur en raison de sa prévalence [2], de ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité ainsi qu'en raison du coût qu'il représente pour le système d'assurance maladie [3].

Il survient le plus souvent lors de l'occlusion thrombotique d'une artère coronaire épicardique entraînant une diminution brutale des apports en oxygène au myocarde.
Cette ischémie brutale entraîne une nécrose du tissu myocardique se traduisant en premier lieu par une douleur, parfois associée à une diminution de la contractilité, plus ou moins symptomatique en fonction de l'étendue et de la localisation des territoires nécrosés. Enfin, cette nécrose peut être responsable de troubles de la conduction intra-cardiaque par atteinte des tissus cardionecteur et nerveux qui assurent la transmission des impulsions électriques et favoriser la survenue de mort subite.

Il est aujourd'hui acquis que la meilleure stratégie qui doit être mise en oeuvre devant la survenue d'un SCA ST+, et qui permette d'améliorer le pronostic à court et long terme, est la reperfusion du myocarde par désobstruction de l'artère en cause [3] [4].
Depuis le début des années 80, les recommandations concernant les moyens à mettre en oeuvre pour l'obtenir ont fait l'objet de nombreuses évolutions [5] qui ont permis d'en améliorer le pronostic fonctionnel à court et à long terme. Un seul principe est resté inchangé : la reperfusion se doit d'être la plus précoce possible.

Le système de soins français bénéficie depuis 1965 [6] d'une structure qui permet d'apporter une réponse adaptée à cette problématique de temps : les SAMU et SMUR. Ces derniers permettent une prise en charge médicale extrêmement précoce et une orientation adaptée aux patients souffrant de SCA.

La prise en charge de référence actuellement appliquée par les médecins des SMUR est conditionnée par la durée écoulée entre le début de la douleur et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) qualifiant ainsi que par le temps estimé entre l'ECG qualifiant et le plateau technique d'hémodynamique interventionnelle (HDI) le plus proche où pourra être réalisée une angioplastie primaire. Les molécules utilisées en cas d'orientation vers une salle de cathétérisme cardiaque en vue d'une angioplastie primaire connaissent des avancées régulières et il est indispensable d'en maîtriser les évolutions pour optimiser la prise en charge des patients.
Le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy dispose d'un plateau technique adapté et récent et la disposition des SMUR régulés par le SAMU 54 permet de favoriser une

angioplastie primaire dans 94% des cas.
Le SAMU 54, dans une volonté d'uniformiser les pratiques de ses différents SMUR, a mis en place, en concertation avec les cardiologues, en mars 2012 (revue en mars 2014), une nouvelle Procédure Opérationnelle Standardisée fixant l'utilisation de la bivalirudine (associée au prasugrel et à l'aspirine) en préhospitalier dans les SCA ST+ orientés vers une angioplastie primaire [7] [8].
Cette Procédure Opérationnelle Standardisée a été mise au point en accord avec les données de la littérature constituant les dernières recommandations concernant la prise en charge des SCA ST+, notamment l'étude EUROMAX [9], qui viennent renforcer la place de l'angioplastie primaire et ouvrent la voie à l'utilisation de la bivalirudine qui a récemment montré sa supériorité par rapport à l'héparine [10] [9] [11].

Au cours de ce travail, nous analyserons dans un premier temps des données épidémiologiques tirées de registres existants. Puis, nous évoquerons les mécanismes physiopathologiques mis en jeu lors de la survenue d'un SCA ST+.
Nous nous intéresserons brièvement aux données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la bivalirudine et présenterons la procédure opérationnelle standardisée mise en place au SAMU 54.
Dans un second temps, les résultats obtenus dans les SMUR de Nancy et de Mulhouse avec l'utilisation de la bivalirudine dans les SCA ST+ entre mars 2012 et mars 2014 en préhospitalier seront présentés, discutés, et mis en perspective avec les résultats des études EUROMAX [9] et HORIZON-AMI [12] afin de valider l'application des ces recommandations à une pratique quotidienne dans deux centres français.

II. Epidémiologie du Syndrome Coronarien Aigu

A. Introduction

Le syndrome coronarien aigu constitue une des urgences cardiologiques absolues dont la rapidité et l'exactitude de la prise en charge conditionnent grandement le pronostic. L'incidence des SCA reste élevée en France avec 80 à 100000 cas par an [2] et représente la seconde cause de mortalité cardiovasculaire derrière les accidents vasculaires cérébraux [13], soit, selon le Centre Epidémique des Causes de Décès, 6,34% des causes de mortalité entre 2011 et 2014 (34358 décès par an). Ils représentent également une source importante de morbidité, qui, bien que difficilement chiffrable, représente un coût important pour l'économie de santé française.

Avant de s'intéresser aux nouvelles pratiques concernant la prise en charge préhospitalière des SCA ST+ par les SAMU/SMUR, il nous a semblé indispensable de dresser un état des lieux de ces dernières.

La Société française de Cardiologie a réalisé un suivi de cohorte en 2005, renouvelé en 2010, et basé sur un registre français des syndromes coronaires aigus avec et sans élévation du segment ST (FAST-MI [14] [15] [16]). Ce suivi de cohorte a pour but d'apprécier les pratiques concernant la prise en charge de l'infarctus dans le « monde réel » (*sic*). et de mesurer leur impact sur le pronostic à court, moyen et long terme des patients admis en unité de soins intensifs pour un infarctus par une évaluation à 6 mois puis annuelle pendant 10 ans. Les données ont été recueillies dans plusieurs centres, et tous les patients admis en Unité de Soins Intensifs Cardiovasculaire (USIC) pour un SCA ont été inclus sur une durée d'un mois. Cette manière de procéder permet de répondre à plusieurs problématiques :

- Recueil de données reflétant la réalité des pratiques de chaque centre
- Analyse des pratiques professionnelles
- Comparaison par rapport aux recommandations
- Amélioration des pratiques

A la différence des études cliniques qui aboutissent aux recommandations qui se doivent de guider nos pratiques professionnelles, les registres et suivis de cohortes nous permettent d' appréhender avec du recul la manière dont nous les appliquons, grâce à l'inclusion de

tous les patients se présentant pour une pathologie donnée dans un intervalle de temps défini à l'avance.

Il nous a paru important d'analyser les résultats, pour le moment partiels, de l'analyse du registre FAST-MI 2005 (les résultats finaux ne seront connus qu'au terme des 10 ans de surveillance, en 2016) afin de dresser un tableau des pratiques actuelles.

Par ailleurs, et dans le but de pouvoir évaluer l'évolution des pratiques en Lorraine entre 2010 et 2014, il nous a semblé opportun d'analyser également les résultats du seul registre lorrain concernant les SCA ST+ existant à ce jour : le REGistre LORrain des Syndromes Coronariens ST+ (REGLOR ST+) [17], clos en 2010.
Il n'existe en effet, en Lorraine, pas de registre plus récent concernant les SCA ST+.

Enfin, les dernières données du programme MONICA (multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular diseases), mis en place en 1985 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) nous ont également apporté des données concernant l'évolution de la mortalité dite coronaire dans le monde. Trente huit centres répartis dans vingt et un pays sur quatre continents ont participé. Parmi ceux-ci, trois centres français ont contribué à ce registre : dans le Nord à Lille, dans l'Est à Strasbourg et dans le Sud à Toulouse. Le projet MONICA est clos depuis la fin des années 90. Nous évoquerons rapidement les résultats qui ont été tirés de cette étude.

B. L' Observatoire français FAST-MI

1. Matériel et méthodes

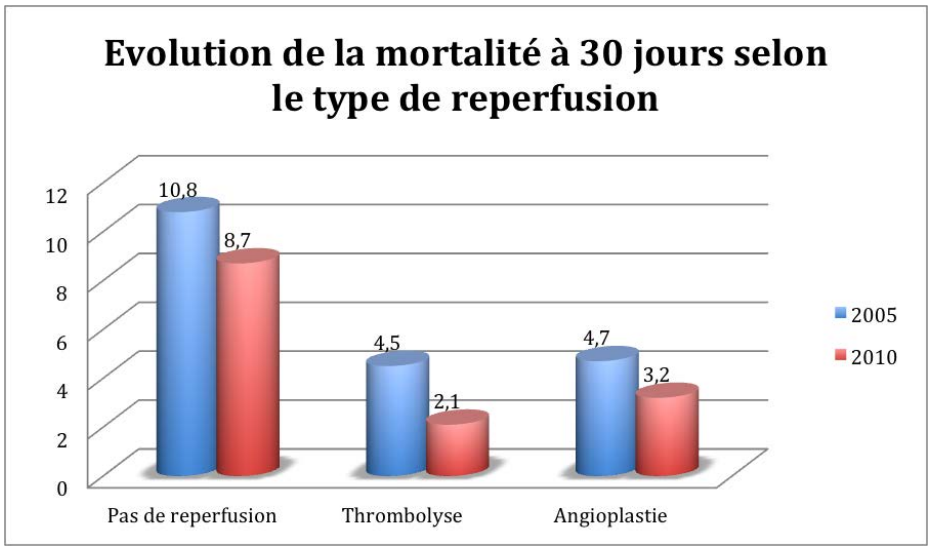
Le registre FAST-MI [14], mis en place par la Société française de Cardiologie, comprend deux enquêtes nationales, l'une réalisée en 2005 et l'autre en 2010. Elles se veulent être une suite aux enquêtes USIK 1995 et USIC 2000.
Les patients ont été inclus à chaque fois pendant un mois, et ce, dans 213 centres sur l'ensemble du territoire français.
Tous les patients hospitalisés en USIC pour un SCA ST+ ou ST- étaient inclus pour peu que la douleur ait débuté moins de 48h avant l'admission et que l'infarctus ne soit pas iatrogène.
L'objectif était d'apprécier les pratiques concernant la prise en charge des SCA et de mesurer leur impact sur le pronostic à court, moyen et long terme.
Le suivi était prévu pour être réalisé à un mois, six mois, puis tous les ans jusque dix ans.

2. Résultats

1611 patients ont été inclus dans FAST-MI 2005 et 1716 dans FAST-MI 2010.
Les principales evolutions démographiques relevées font état d'une :

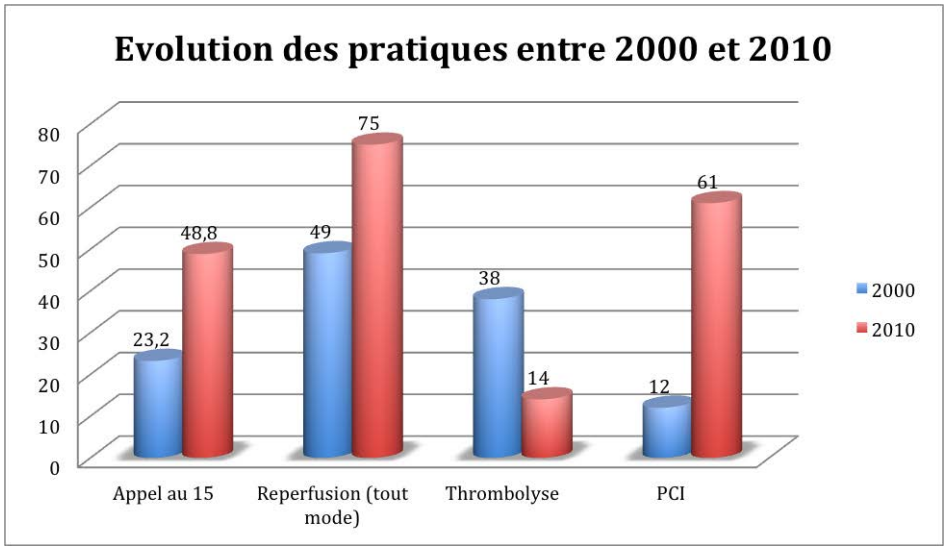
- Diminution de l'âge moyen de survenue du SCA ST+
- Augmentation du nombre de femmes jeunes

- Plus fortes proportions de fumeurs et d'obèses
- Diminution des comorbidités et des antécédents d'infarctus du myocarde.
- Diminution franche de la mortalité à trente jours.

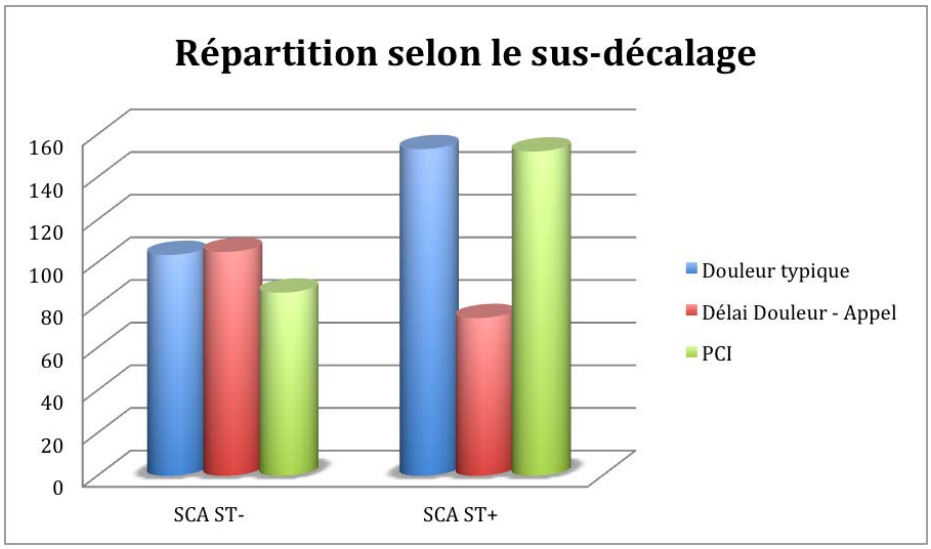


Concernant la prise en charge en elle même, la comparaison entre FAST-MI 2005 et 2010 nous apprend que :

- Le délai appel - premier contact médical a fortement été réduit (74 minutes versus 120 minutes)
- Les patients appellent plus volontiers directement le 15 (48,8% versus 23,2%)
- Les patients sont plus souvent reperfusés (75% versus 49%)
- Parmi les patients reperfusés, la voie endovasculaire progresse et la thrombolyse diminue
- La prescription d'Héparines de Bas Poids Moléculaire progresse alors que celle d'Héparine Non Fractionnée diminue.



De manière plus marginale on peut relever que les patients souffrant de SCA ST+ présentent une douleur dite typique plus souvent, qu'ils appellent le 15 plus rapidement et qu'ils bénéficient logiquement plus souvent d'une angioplastie primaire.



3. Conclusion

Même si elle reste très élevée, nous assistons, en France, à une diminution de la mortalité préhospitalière, hospitalière et à distance des SCA depuis plusieurs années, avec toutefois quelques bémols :

- L'âge moyen de survenue d'un SCA ST+ diminue ce qui signifie une durée de vie en bonne santé plus courte pour la population touchée par les SCA
- Les femmes paient un lourd tribut par l'augmentation significative de la proportion de femmes jeunes souffrant de SCA ST+.

Par ailleurs, nous pouvons noter une très nette amélioration dans l'organisation des soins en préhospitalier avec des délais de prise en charge par le SMUR fortement abaissés en 5 ans. Enfin, les effets des dernières recommandations en termes d'accès à l'angioplastie primaire se font nettement ressentir avec une augmentation de leur part relative par rapport à la thrombolyse.

C. REGLOR ST+

1. Matériel et méthodes

Le registre lorrain des syndromes coronariens ST+ [17] se voulait être une évaluation des pratiques professionnelles de la prise en charge des SCA ST+. Il s'agissait d'un registre prospectif et tous les patients lorrains souffrant d'un SCA ST+ de moins de 12h, pris en charge par les SAMU 54, 55, 57, ou 88, confirmé par électrocardiogramme ont été inclus.

En a résulté un registre de 332 patients sur lequel diverses données directement liées à la prise en charge préhospitalière et hospitalière précoce ont été recueillies et analysées.

2. Résultats

Les paramètres suivants ont été étudiés :

- Le délai moyen d'appel au 15 = 119 minutes
- Le délai entre l'ECG qualifiant et la ponction artérielle en salle d'hémodynamique interventionnelle = 77,4 minutes
- Le temps de prise en charge SMUR sur les lieux = 31,7 minutes
- Le temps de transport jusqu'en cardiologie = 38,9 minutes
- L'âge moyen = 63,3 ans
- La proportion d'angioplastie primaire versus celle de thrombolyse = 82,1%
- Les médicaments utilisés.

3. Conclusion

En analysant leurs pratiques, les médecins urgentistes et cardiologues lorrains ont pu noter que c'est très nettement en amont de l'appel que la plus importante perte de temps se faisait. La nécessité d'action de prévention et d'information autour de la douleur thoracique chez le grand public a ainsi été confirmée.
Il a également été relevé que très peu de patients recevaient un antalgique alors qu'il est établi que la douleur, outre son vécu désagréable, augmente la consommation myocardique en oxygène et induit un stress adrénergique, aux effets péjoratifs sur un myocarde déjà en état de souffrance aigüe.
Enfin, il a été mis en évidence l'utilisation de médicaments non recommandés par la POS régionale (dérivés nitrés) ce qui souligne toute la difficulté d'uniformiser la prise en charge dans un vaste territoire.

D. Le registre MONICA (France)

1. Matériel et méthodes

Basé sur 3 registres locaux situés dans 3 villes de l'hexagone (Lille au Nord, Strasbourg à l'Est, et Toulouse au Sud), le registre MONICA (Multinational MONItoring of trends and deteminants in CArdiovascular diseases [18]) été lancé en 1985 par l'Organisation Mondiale de la Santé et avait pour but de mesurer les tendances et les déterminants de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire dans le monde. 39 centres répartis sur 4 continents y ont participé ; dont les 3 centres français sus-cités.

Les sujets représentés dans l'étude ont été tirés au sort dans les listes électorales entre 1995 et 1997.
Le recueil de données a été réalisé par un enquêteur grâce à un questionnaire de 400 questions, des mesures biométriques et une analyse sanguine.

2. Résultats

La population étudiée

Sexe	Hommes			Femmes		
Centre	Lille	Strasbourg	Toulouse	Lille	Strasbourg	Toulouse
Nombre de sujets inclus	601	563	614	594	568	568

Taux annuel d'infarctus du myocarde en 1993, par sexe

Hommes	Femmes
233 / 100 000	37 / 100 000

Taux annuel d'infarctus par registre et par sexe

	Hommes	Femmes
Lille	260 / 100 000	45 / 100 000
Strasbourg	245 / 100 000	42 / 100 000
Toulouse	193 / 100 000	23 / 100 000

3. Conclusion

Le registre MONICA a permis de mettre en évidence des disparités régionales Nord / Sud en France, entre les trois régions étudiées, concernant la mortalité coronaire.
Elles apparaissent également liées plus étroitement aux différences de létalité cardio-vasculaire qu'à celles de l'incidence de l'infarctus, ce qui pourrait soulever l'importance de l'état de santé général et de la prévention tertiaire sur la survie après un épisode coronarien aigu.

Par ailleurs, MONICA a étudié les facteurs de risque cardio-vasculaires et retrouve une cohérence avec les données concernant la morbidité et la mortalité coronaire en France.

Enfin, MONICA n'apporte aucune information concernant la prise en charge préhospitalière, encore peu développée quand l'étude a été designée. On ne retrouve pas non plus de données sur les stratégies de reperfusion ou du moins sur la prise en charge hospitalière de ces patients souffrant de SCA ST+.

E. Conclusion

Malgré l'existence de registres concernant la prise en charge des syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST, peu concernent la prise en charge préhospitalière de ces derniers.
Les interventions pour SCA représentent cependant une part non négligeable des interventions SMUR et leur reconnaissance précoce associée à un traitement adapté rapide ainsi qu'à une orientation adéquate nous semblent primordiales concernant le pronostic et les séquelles.
Il nous a donc paru essentiel de nous intéresser précisément à cette prise en charge préhospitalière, bien standardisée depuis la rédaction de la POS en Lorraine ; ainsi qu'à l'efficacité des nouvelles molécules utilisées depuis 2012 dans le traitement de cette pathologie grave.

III. Physiopathologie

A. L'athérome

1. Définition

La définition de l'athérome donnée par l'OMS le décrit comme une "association de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements de la média". La constitution de l'athérome débute dès la petite enfance et progresse de façon silencieuse et totalement asymptomatique (plaque athéromateuse stable). Elle est émaillée par des poussées évolutives (plaque athéromateuse compliquée) correspondant à la séméiologie des maladies cardiovasculaires (SCA, ischémie aigüe des membres ou accident vasculaire cérébral) et faisant toute la gravité de cette pathologie.
Du fait des pathologies secondairement développées sur ces plaques, l'athérome représente la principale cause de morbidité et de mortalité des pays industrialisés et donc un problème de santé publique majeur.
Le mécanisme de développement de l'athérosclérose et de ses complications ne reste que partiellement connu, malgré de nombreux facteurs de risque mis en évidence et dont la prise en charge permet de réduire l'incidence de la maladie.

2. Epidémiologie

Les premières lésions athéroscléreuses apparaissent dans l'enfance. Autour de l'âge de 15 ans, elles existent au niveau aortique et coronaire chez 50% des hommes, 8 à 10% ayant déjà constitué des lésions d'athérome. A l'âge de 30 ans, un homme sur trois a des lésions d'athérome au niveau coronaire.

L'athérome représente la première cause de mortalité des pays industrialisés : 500 000 morts aux Etats-Unis en 1995 et 40% de la mortalité en Europe. [19]
L'incidence des maladies des artères coronaires est plus faible chez la femme avant la ménopause.

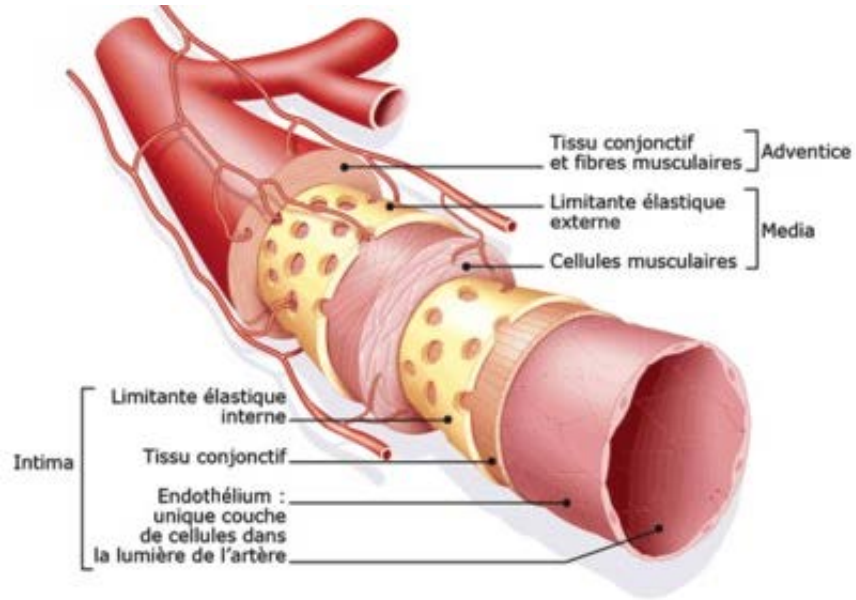
3. Structure des artères

Les artères sont composées de trois couches concentriques :

- L'intima, couche la plus interne, composée de cellules endothéliales reposant sur un tissu sous-endothélial pauvre en cellules.

- La média, couche intermédiaire, la plus épaisse, encadrée par les limitantes élastiques externe et interne, et composée de cellules musculaires lisses, de collagène, d'élastine, et de mucopolysaccharides. C'est cette couche qui donne leurs propriétés aux artères grâce à une proportion différente en chaque élément, selon la topographie du vaisseau.

- L'adventice est la tunique la plus externe, elle est formée de tissu conjonctif.



Artère de moyen calibre et ses trois tuniques : intima, média, adventice

4. Fonctions de la paroi

Grâce à ces divers composants, la paroi artérielle remplit plusieurs fonctions essentielles.
Elle assure des fonctions de transport, mais aussi de synthèse d'agents actifs et de modification du tonus pariétal artériel. Cette paroi est sensible à divers stimuli transmis par des messagers chimiques (catécholamines, sérotonine...), physiques (étirement) ou métaboliques (anoxie)...

5. Vieillissement artériel

Au cours du vieillissement, la paroi artérielle s'épaissit et se rigidifie entraînant une perte de compliance et d'élasticité.
Les fonctions de l'endothélium vasculaire se dégradent entraînant ainsi une augmentation de la perméabilité intimale notamment aux cellules mononucléées et aux lipoprotéines.
Les cellules musculaires lisses se modifient et perdent peu à peu leur organisation contractile en faveur d'un phénotype sécrétoire conduisant à la synthèse de collagène aboutissant à une fibrose pariétale.

Ces modifications favorisent l'apparition de lesions élémentaires successives qui aboutiront à l'athérome. Dans l'ordre, se forment des stries lipidiques, d'apparition très précoce (dès l'enfance) et pouvant régresser. Cette lésion est rapidement suivie par la formation de plaque athéromateuse simple, composée d'un centre lipidique et d'une chape fibreuse.

Cette plaque athéromateuse simple va continuer à prendre du volume aux dépens de la lumière vasculaire, réduisant ainsi le calibre de l'artère.

Enfin, la plaque simple se transforme en plaque compliquée, résultante de phénomènes inflammatoires locaux et de micro-thromboses. Trois complications entrent en jeu dans ce vieillissement :
- L'ulcération de la plaque, entraînant une agrégation plaquettaire et une thrombose.
- La rupture totale ou partielle de la plaque, à l'origine elle aussi de thrombose.
- L'hémorragie intra-plaque, responsable, quant à elle, d'une brutale augmentation de volume de la plaque pouvant entraîner une occlusion de l'artère sous-jacente.

B. Le syndrome coronarien aigu

Le syndrome coronarien aigu survient lors de l'oblitération, le plus souvent thrombotique, d'une artère coronaire épicardique entraînant une baisse brutale de l'apport sanguin en oxygène aux cellules myocardiques.
Cette ischémie brutale entraîne rapidement une nécrose des myocytes dans le territoire dépendant de l'artère occluse. Cette nécrose est responsable d'une douleur thoracique intense ainsi que d'une libération dans la circulation sanguine de diverses protéines contenues dans les cellules musculaires cardiaques dont la troponine et la myoglobine.
Selon l'étendue et la localisation de l'ischémie, cette dernière peut être responsable d'un cortège de manifestations cliniques et paracliniques allant d'une simple douleur isolée à un choc cardiogénique entraînant un arrêt cardio-respiratoire et le décès du patient.

Cette occlusion peut survenir suivant deux principaux mécanismes :

- La formation d'un thrombus dans une artère coronaire lié à une agrégation plaquettaire consécutive à des lésions endothéliales, le plus souvent dues à de l'athérome. La formation de ce thrombus entraîne une libération de substances prothrombogènes déclenchant une réaction en chaîne menant à l'occlusion plus ou moins totale de la lumière vasculaire.

- Le spasme coronaire entraînant une réduction brutale du calibre de l'artère coronaire concernée.

- Bien qu'il existe des formes "pures", comme dans l'angor spastique de Printzmetal, la plupart du temps, ces deux mécanismes s'associent et s'entretiennent l'un l'autre, après la survenue d'une occlusion thrombotique.

C. L'hémostase

L'hémostase représente les mécanismes qui permettent de maintenir le sang fluide dans les vaisseaux, elle a pour objectif d'arrêter les hémorragies mais aussi d'empêcher les thromboses.
Elle se compose de trois phases :

- L'hémostase primaire concerne les lésions de vaisseaux, elle vient les occlure par un thrombus blanc ou clou plaquettaire.

- La coagulation viendra renforcer ce premier élément en formant un réseau de fibrine qui permet d'emprisonner des globules rouges (le clou plaquettaire se transforme alors en thrombus rouge).

- La fibrinolyse, quant à elle, permet la destruction des caillots, ou limite leur extension.

Ces trois phases sont initiées simultanément.

1. L'hémostase primaire

C'est la première à entrer en jeu lors de l'apparition d'une brèche vasculaire. Son but est de stopper rapidement l'hémorragie.
Elle met en jeu 4 éléments : les plaquettes, l'endothélium vasculaire, le facteur de Willebrand et le fibrinogène.
Elle s'effectue elle-même en 3 temps :

- Le temps vasculaire : vasoconstriction réflexe.

- L'adhésion plaquettaire : les plaquettes, une fois sorties des vaisseaux, adhèrent à la structure sous-endothéliale grâce à l'interaction entre GpIb et facteur de Willebrand. Les plaquettes ainsi agglutinées s'activent et recrutent d'autres plaquettes pour venir épaissir le clou.

- L'agrégation plaquettaire : les récepteurs GpIIbIIIa présents à la surface des plaquettes sont modifiés lors de l'activation plaquettaire afin de pouvoir fixer le fibrinogène. Le fibrinogène permet donc l'agrégation plaquettaire en formant un lacis

entre chaque plaquette constituant ainsi le clou plaquettaire.

2. La coagulation

Le clou plaquettaire ainsi formé est fragile et nécessite d'être renforcé. C'est le rôle de l'étape de coagulation. Cette étape met également en jeu des facteurs cellulaires et des facteurs plasmatiques.
D'un point de vue cellulaire, les cellules endothéliales et les monocytes interagissent avec les plaquettes et les fibroblastes.
Concernant les facteurs plasmatiques, c'est à cet instant qu'entrent en jeu les facteurs de coagulation. Chacun des 10 facteurs de coagulation (cf tableau) existe sous une forme inactive et sous une forme activée. Une fois activés, ces facteurs de coagulation auront pour rôle d'activer un autre facteur (cascade de la coagulation) ou de modifier une protéine.

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

La coagulation est donc la résultante d'une cascade de réactions enzymatiques ayant pour but de transformer le fibrinogène en fibrine. Cette transformation est rendue possible par la thrombine.
La coagulation est déclenchée par l'expression de facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales et des fibroblastes. Le facteur tissulaire va activer le facteur VII, qui finira par cascade, par activer le facteur X.
Le facteur X activé, mis en présence de facteur V activé, s'associe à des phospholipides membranaires et à du calcium pour former le complexe prothrombinase.
La prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Enfin, la thrombine va transformer le fibrinogène en fibrine qui va piéger les globules rouges au coeur du clou plaquettaire et ainsi le transformer en thrombus rouge, plus solide.
Afin d'éviter la propagation non maîtrisée de la coagulation, il existe pour chaque facteur activé, un inhibiteur que nous n'aborderons pas dans cet exposé.

3. La fibrinolyse

La fibrinolyse, troisième et dernier temps de l'hémostase a pour but d'éviter une extension trop importante du thrombus ainsi formé, en détruisant la fibrine.
Elle fait également intervenir des facteurs cellulaires (monocytes et cellules endothéliales) et un facteur plasmatique (le plasminogène).
En l'absence de fibrine, le plasminogène circule dans le sang à l'état inactif. Il peut être activé de deux manières :
- par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), synthétisé par les cellules endothéliales
- par la pro-Urokinase-Plasminogène Activator (pro U-PA), synthétisée par les cellules rénales et par d'autres cellules parenchymateuses.

Lors de la production de fibrine, les cellules endothéliales produisent du t-PA et la pro-UPA s'active en U-PA. Ces deux substances vont localement activer le plasminogène en plasmine.
La plasmine ainsi activée va dégrader la fibrine en PDF, dont certains sont spécifiques de la fibrine, comme les bien connus D-Dimères.
Quand la plasmine se trouve en excès, elle est inactivée par ses inhibiteurs.

IV. Pharmacologie de la bivalirudine

A. Mode d'action et pharmacodynamique

La bivalirudine [20] est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine. Elle inhibe chacun des effets de la thrombine en s'y liant de manière réversible, car la thrombine est capable de cliver la liaison qui se forment entre elles, ce qui rétablit le fonctionnement de la thrombine ad integrum.
La bivalirudine agit donc dans un premier temps comme un inhibiteur non compétitif complet de la thrombine puis comme un inhibiteur compétitif [21].
Elle inhibe à la fois la thrombine libre et la thrombine liée aux caillots.

B. Pharmacocinétique

La bivalirudine a montré une biodisponibilité immédiate et complète lorsqu'elle est injectée par voie intra-veineuse.
Elle ne se lie ni aux globules rouges ni aux protéines plasmatiques ce qui lui permet une distribution rapide entre le plasma et le liquide extra-cellulaire.
Elle est métabolisée en ses acides aminés constitutifs par des protéases, dont la thrombine.
Environ 20% de la bivalirudine est excrétée sous forme inchangée dans les urines.
La demi-vie de la bivalirudine est de 25 + ou - 12 minutes chez les patients normorénaux.

C. Indications

La bivalirudine possède une autorisation de mise sur le marché dans deux indications :

- En tant qu'anticoagulant chez les adultes subissant une coronarographie percutanée, notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée primaire. C'est dans cette indication qu'elle a été utilisée dans ce travail.

- En tant qu'anticoagulant pour le traitement des patients atteints d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce.

D. Effets indésirables

Les effets indésirables de la bivalirudine sont nombreux mais restent pour la plupart typiques des molécules possédant une puissante activité anticoagulante.
Ces effets indésirables ont été décrits dans les études HORIZONS-AMI [12], ACUITY [22], REPLACE-2 [23] et EUROMAX [9].
Les effets indésirables graves et fatals les plus fréquents sont représentés par :

- Les hémorragies majeures tous sites confondus.
- Les réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.
- De rares cas de thrombose des artères coronaires ou de stents coronaires préexistants, favorisés par des erreurs d'administration.
- Une augmentation de l'INR chez les patients recevant de la warfarine.

E. Contre-indications

Les contre-indications sont peu nombreuses :

- Hypersensibilité connue à la bivalirudine ou à un des excipients ou aux huridines.
- Saignement actif ou risque accru de saignement en raison d'un trouble de l'hémostase et/ou de troubles irréversibles de la coagulation.
- HTA sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne subaigüe.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), ainsi que chez les patients dialysés.

V. Méthode

Nous avons profité de la mise en place simultanée d'une procédure opérationnelle standardisée identique concernant la prise en charge des SCA ST+ dans les centres SAMU 54 et SAMU 68 pour mettre en place cette étude rétrospective, bicentrique, portant sur des données recueillies entre le 1er mars 2012 et le 1er mars 2014. La méthodologie que nous avons suivie est décrite dans ce chapitre.
Il est important de préciser que nous avons souhaité inclure les patients qui avaient reçu de l'héparine également. En effet, durant l'implémentation de la procédure, nous avons constaté une utilisation d'héparine malgré les efforts de pédagogie réalisés auprès des équipes. La majorité des patients ayant été traité par héparine l'a effectivement été au début du recueil (22 patients sur 31 au total ont reçu de l'héparine durant les 8 premiers mois de la durée observée soit 70,97% de la totalité du groupe héparine).
Cela nous a permis, malgré le faible nombre de patients, de mener une comparaison entre les patients ayant reçu de la bivalirudine et ceux ayant été traités par héparine.
Nous souhaitons préciser qu'aucun des patients du groupe héparine ne présentait de contre indication à l'utilisation de la bivalirudine, ces derniers ayant été exclus a priori de notre échantillon.

A. Critères d'inclusion

1. La base de données

Les patients inclus dans ce travail devaient répondre aux conditions suivantes :

- Avoir bénéficié d'une prise en charge primaire ou secondaire extra-hospitalière par le SAMU 54 ou 68 entre le 01/03/2012 et le 01/03/2014.
- Etre âgé de plus de 18 ans au moment du diagnostic.
- Avoir bénéficié d'un diagnostic positif de SCA ST+ selon la définition de l'infarctus proposée par l'ESC[24].
- Que la stratégie de reperfusion adoptée soit l'angioplastie primaire.

2. Le diagnostic de SCA-ST+

Le diagnostic de SCA ST+ devait répondre à la définition suivante :

- Un médecin devait avoir constaté une élévation du segment ST d'au moins 1 mm dans au moins deux dérivations contigües.
- Ou un bloc de branche gauche d'apparition récente.
- Ou, dans le cas d'un IDM inféro-latéral, un sous décalage du segment ST d'au moins 1 mm dans deux dérivations de V1 à V3, associé à une onde T positive.

3. Les délais

Concernant les délais, nous avons retenu les recommandations définies par la Société européenne de Cardiologie en 2014 [24].
Les patients inclus devaient donc avoir bénéficié d'une angioplastie primaire dans les 120 minutes suivant la réalisation de l'ECG qualifiant.

B. Critères d'exclusion

Les patients répondant à au moins un des critères suivants n'ont pas été inclus.

1. Les délais

Les patients n'ayant pû bénéficier d'une angioplastie primaire dans le délais de 120 minutes ont été exclus de ce travail.

2. Les contre-indications à l'utilisation d'un anti-coagulant

Les patients porteurs de contre-indication à l'utilisation d'un anti-coagulant ont été exclus a priori, si cette dernière était connue du médecin urgentiste au moment de la prise en charge :

- Tout saignement en cours ou récent, ou toute situation à risque majoré d'hémorragie (antécédent de masse intra-cérébrale, d'anévrisme, de malformation artério-veineuse, d'AVC hémorragique, d'hémorragie intra-parenchymateuse cérébrale, de saignement digestif ou urinaire) dans les deux semaines précédentes.
- Toute manifestation ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.

- Chirurgie dans les deux semaines passées.
- Patients sous AVK.
- Insuffisance rénale avec DFG < 30 mL/min si connu a priori.

3. Autre pathologie

- Patients ayant reçu de l'héparine non fractionnée ou de l'héparine de bas poids moléculaire dans les 2 semaines passées.
- Patients qui ont reçu un thrombolytique dans les 48h précédentes.
- Contre-indication à une coronarographie.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Poids > 120 kg.
- Patient ne pouvant prétendre à une angioplastie primaire du fait d'un temps de transport prévisible trop important.

C. Les objectifs de l'étude et critères de jugement

Ce travail a comme objectif principal d'évaluer une nouvelle stratégie de prise en charge des SCA ST+ et de confronter les résultats issus de notre registre à ceux de la littérature traitant de l'utilisation de la bivalirudine, parmi lesquels figure notamment l'étude EUROMAX [9].

Le critère de jugement principal de notre étude était un critère composite de la mortalité à 30 jours de toutes causes confondues et des saignements majeurs à 30 jours non reliés à une intervention de pontage chirurgical.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- Un critère composite associant la mortalité à 30 jours, les saignements et la survenue d'une thrombose de stent pendant l'hospitalisation et la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique durant l'hospitalisation.
- La survenue d'un nouvel infarctus pendant l'hospitalisation.
- La survenue d'un saignement majeur pendant l'hospitalisation.

La définition des saignements majeurs a été celle utilisée dans l'étude EUROMAX.
Nous avons donc retenu comme majeures les hémorragies répondant à l'un ou plusieurs

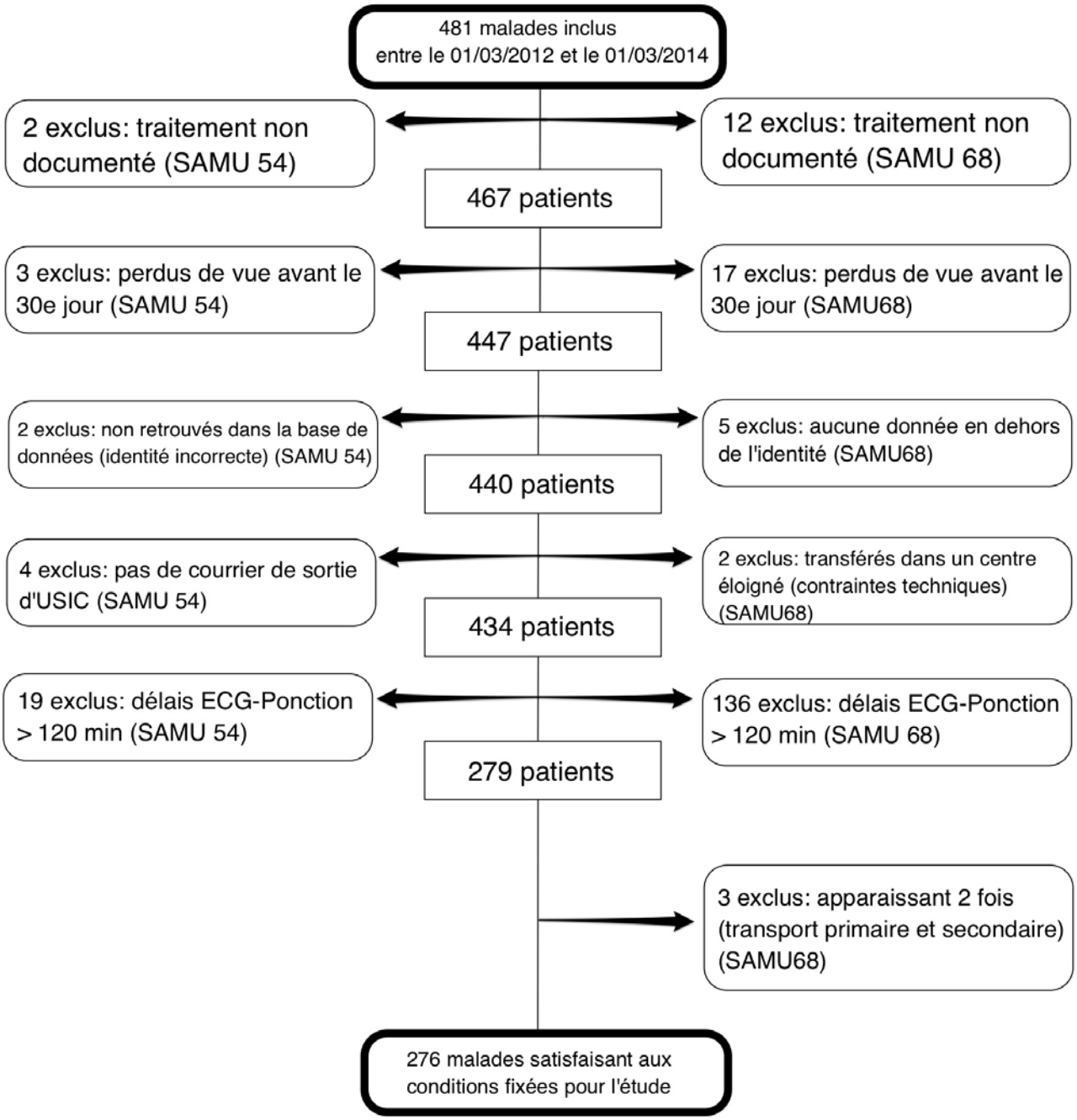
de ces points :
Quoiqu'il en soit, elle ne devait pas être liée à une intervention chirurgicale de pontage coronaire.
Toute hémorragie survenue dans l'un des sites suivants a été considérée comme majeure :
- Intra-crânienne
- Rétro-péritonéale
- Intra-oculaire
Toute hémorragie nécessitant une radio-embolisation ou une intervention chirurgicale en vue d'obtenir une hémostase, entraînant une perte de plus de 4g/dL d'hémoglobine à la Numération de la Formule Sanguine sans origine identifiée, une perte de plus de 3g/dL avec une origine identifiée, une réintervention ayant pour cause le saignement lui-même, et / ou tout saignement nécessitant une transfusion a été considéré comme majeur.

D. Analyse statistique

L'analyse statistique de notre base de données a été réalisée par le service d'épidémiologie et d'évaluation clinique du CHU de Nancy.

VI. Résultats

A. Flowchart



B. Recueil des données

Concernant les patients pris en charge par le SAMU 54 :
Le recueil de données a été réalisé par croisement de la base de données du logiciel Appli-SAMU assurant la gestion du Centre 15 afin de retrouver tous les patients pris en charge par le SAMU 54. Afin de compléter les items de la base de données nous nous sommes appuyés sur les dossiers médicaux des patients en cardiologie ainsi que les courriers de sortie d' USIC. Nous avons relevé dans ces courriers et si nécessaire dans les archives les données que nous avons jugées nécessaires.

Concernant les patients pris en charge par le SAMU 68 :
Nos collègues du SAMU 68 ayant réalisé le même travail que nous, ils ont accepté de partager avec nous leur base de données afin d'augmenter le nombre de sujets étudiés.

C. Résultats

Un total de 481 malades ont été inclus, provenant des centres SAMU 54 et 68, pris en charge entre le 1er Mars 2012 et le 1er Mars 2014.

Nous avons exclu une proportion importante de nos malades, comme nous l'avons représenté dans la flowchart, notamment en raison de données manquantes. Parmi les données non renseignées, nous avons été confronté à un manque de précision dans certains courriers décrivant la prise en charge dans lesquels le traitement administré n'était pas toujours précisé. Nous avons également dû faire face à un nombre important de patients perdus de vue avant le 30e jour post-infarctus, ne permettant pas de les intégrer à nos résultats du fait de la composition de nos critères de jugement.
Enfin, nous ne nous expliquons pas ici la proportion très importante de malades exclus en raison du dépassement du délai de 120 minutes dans le groupe pris en charge par le SAMU 68. Il nous semble que l'explication la plus plausible soit la géographie des territoires couverts par les SMUR 68, rendant le respect de cette contrainte de temps plus difficile à obtenir.

Les caractéristiques de base des deux groupes de patients (SAMU 54 et 68) étaient homogènes et sont résumées dans le tableau n°1.
Seules l'existence d'un tabagisme, l'âge moyen et la proportion de patients de plus de 65 ans ainsi que la présence d'une anémie < 12 g/dL se sont montrées significativement différentes avec un $p < 0{,}0001$ à chaque fois.
Les facteurs de risques cardio-vasculaires, sans surprise, sont fortement présents dans notre population générale.
Nous avons constaté, dans notre cohorte, un délai moyen entre la réalisation de l'ECG (et donc le diagnostic de SCA ST+) et la ponction en salle d'hémodynamique interventionnelle s'est établi à 81,6 minutes, ce qui nous place bien en dessous des 120 minutes maximales définies par les dernières recommandations internationales [24].

	Total N = 276	Bivalirudine N = 245 (88,8%)	Héparine N = 31 (11,2%)	p*
Sexe masculin - no. (%)	214 (77,5)	187 (76,3)	27 (87,1)	0,18
Age				
Moyenne (ET) - en années	58,3 (12,8)	57,2 (12)	67,4 (15,6)	$<10^{-4}$
Plus de 65 ans - no. (%)	73 (26,4)	55 (22,4)	18 (58,1)	$<10^{-4}$
Délais ECG - Coronarographie - moy. (ET) - min.	81,6 (24,8)	82,3 (25)	75,7 (22,5)	0,16
Antécédents				
Dyslipidémie - no. (%)	107 (38,8)	98 (40)	9 (29)	0,24
Diabète - no. (%)	43 (15,6)	36 (14,7)	7 (22,6)	0,25
HTA - no. (%)	101 (36,6)	86 (35,1)	15 (48,4)	0,15
Infarctus du myocarde - no. (%)	17 (6,2)	13 (5,3)	4 (12,9)	0,10
Coronarographie - no. (%)	18 (6,5)	14 (5,7)	4 (12,9)	0,13
Tabac - no. (%)	195 (70,7)	183 (74,7)	12 (38,7)	$<10^{-4}$
Killip I + II + III - no. (%)	270 (97,8)	240 (98)	30 (96,8)	0,67
Killip IV - no. (%)	73 (26,4)	55 (22,4)	18 (58,1)	$<10^{-4}$
Biologie				
Anémie < 12 g/dL - no. (%)	24 (8,7)	15 (6,1)	9 (29)	$<10^{-4}$
Hémoglobine à l'entrée - moy. (ET) - g / dL	14,6 (9,1)	14,8 (9,5)	12,4 (2)	0,24
Créatinine > 115 µmol / L - no. (%)	18 (6,5)	18 (7,3)	0 (0)	0,12
Valeur créatinine à l'entrée - moy. (ET) - µmol / L	82,5 (20,8)	83,1 (21,2)	78 (16,7)	0,20

* Ecart-type
** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

Tableau n°1: caractéristiques épidémiologiques des patients, réparties selon le groupe

Comme nous l'avons expliqué ci-dessus, nous avons constaté la présence d'un nombre non négligeable de patients ayant reçu de l'héparine. Nous avons donc décidé de séparer nos patients en deux groupes : ceux qui avaient reçu de la bivalirudine et ceux qui avaient été traités par héparine (HNF et HBPM n'ont pas été séparées) [25].

Les données concernant la procédure suivie sont présentées dans le tableau n°2, pour l'ensemble des patients, puis selon le traitement appliqué.

Concernant la procédure d'angioplastie en elle-même, nous souhaitons relever les informations suivantes :

- 42,0% des patients ayant été traités par bivalirudine ont bénéficié d'une thromboaspiration là où seulement 9,7% des patients du groupe héparine ont bénéficié de cette procédure. Cela représente une différence significative également avec un p=0,0005.

- Nous avons noté que seuls 11,6% ont reçu un anti-GpIIb/IIIa, quel qu'il soit.

- Nous avons retrouvé également une différence significative dans la proportion de pontages durant l'hospitalisation entre les deux groupes : deux patients de chacune

des sous-entités ont été pontés mais cela représente 0,8% dans le groupe bivalirudine et 6,5% dans le groupe héparine. Cette différence est elle aussi significative avec un p = 0,0134.

	Total N = 276	Bivalirudine N = 245 (88,8%)	Héparine N = 31 (11,2%)	p*
Prasugrel - no. (%)	239 (86,6)	231 (94,3)	8 (25,8)	$<10^{-4}$
Aspirine - no. (%)	241 (87,3)	213 (86,9)	28 (90,3)	0,59
Clopidogrel - no. (%)	34 (12,3)	15 (6,1)	19 (61,3)	$<10^{-4}$
Abciximab - no. (%)	21 (7,6)	16 (6,5)	5 (16,1)	0,05
Tirofiban - no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND
Eptifibatide - no. (%)	11 (4)	9 (3,7)	2 (6,5)	0,46
Thrombolyse - no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND
Dilatation - no. (%)	59 (21,4)	53 (21,6)	6 (19,4)	0,77
Stent - no. (%)	218 (79)	199 (81,2)	19 (61,3)	0,01
Thromboaspiration - no. (%)	106 (38,4)	103 (42)	3 (9,7)	0,0005
Pontage pendant l'hospitalisation - no. (%)	4 (1,4)	2 (0,8)	2 (6,5)	0,01
* Test du Chi-2				

Tableau n° 2: procédure suivie selon le groupe

Enfin, les évènements surveillés et composant nos critères de jugement composites sont représentés dans le tableau n°3.

	Total N = 276	Bivalirudine N = 245 (88,8%)	Héparine N = 31 (11,2%)	p*
Thrombose de stent - no. (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0,72
Récidive ischémique - no. (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0,72
Saignement en USIC - no. (%)	3 (1,1)	2 (0,8)	1 (3,2)	0,22
AVC - no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND
Mortalité à 30 jours - no. (%)	5 (1,8)	5 (2)	0 (0)	0,42
Critère principal - no. (%)	8 (2,9)	7 (2,9)	1 (3,2)	0,91
Critère secondaire - no. (%)	13 (4,7)	10 (4,1)	3 (9,7)	0,16
* Test du Chi-2				

Tableau n° 3: complications constatées et critères de jugement

Si nous nous intéressons à la comparaison des deux groupes, en dépit du faible nombre d'évènements dû à la nature de notre échantillon, peu de différences se sont révélées comme statistiquement significatives.

Nous avons cependant noté une différence significative sur les points suivants :

- Présence d'un tabagisme actif très nettement supérieur dans le groupe bivalirudine avec 74,7% vs 38,7%, avec un $p < 0,0001$.

- L'âge > 65 ans avec 22,4% dans le groupe bivalirudine et 58,1% dans le groupe héparine ($p < 0,0001$).

- La présence d'une anémie < 12 g/dL avec 6,1% dans le groupe bivalirudine contre 29,0% dans le groupe héparine ($p < 0,0001$).

- Utilisation de prasugrel très significativement supérieure dans le groupe bivalirudine (94,3% contre 25,8%, $p < 0,0001$).

- Utilisation de clopidogrel très significativement supérieure dans le groupe héparine (6,1% contre 61,3%, $p < 0,0001$).

- Pose de stent dans 81,2% des cas chez les patients ayant reçu de la bivalirudine contre 61,3% des patients traités par héparine.

- Thromboaspiration significativement plus fréquente dans le groupe bivalirudine avec 42,0% contre 9,7% ($p=0,0005$).

- Pontage nettement plus fréquent chez les patients du groupe héparine (6,5% contre 0,8%, $p=0,0134$).

VII. Discussion

Dans notre étude, nous avions pour objectif de confronter les résultats de notre registre, correspondant à notre pratique courante, aux données publiées dans les études évaluant la bivalirudine dont fait partie l'essai EUROMAX [9] pour lequel la bivalirudine était utilisée en pré-hospitalier.
C'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser les mêmes critères de jugement principal (composite de mortalité à 30 jours et de survenue de saignements majeurs) et secondaire (composite de mortalité à 30 jours, survenue de saignements majeurs et réinfarctus).

Nos résultats, bien que non significatifs sur le plan statistique et ne permettant pas de tester statistiquement une hypothèse directement par rapport aux résultats de l'étude EUROMAX (n'ayant pas accès aux données brutes de cette étude), montrent une tendance à l'intérêt de la bivalirudine dans la prise en charge des patients atteints d'un SCA ST+ et traités par angioplastie primaire dans les deux heures après le diagnostic électrique comme cela avait pu être évoqué régulièrement dès 2006 [26] [27].
Effectivement, bien que la différence entre nos deux groupes ne soit pas significative sur le plan statistique, à cause probablement d'un nombre d'évènements trop faible, nous avons retrouvé une quasi égalité entre les deux groupes pour notre critère de jugement principal. Quant à notre critère de jugement secondaire, s'il n'apparaît pas non plus comme significatif d'un point de vue statistique, il montre une intéressante différence entre la proportion de patients ayant eu à faire face à l'une de ces complications.
L'intérêt de cette démarche a été d'appliquer une procédure standardisée, élaborée autour des dernières recommandations de prise en charge du SCA ST+ [24] mettant en avant l'utilisation de la bivalirudine et portée par les essais HORIZONS-AMI et EUROMAX et de contrôler en pratique courante si nos résultats iraient dans le même sens.

Le tableau n°4 résume les principaux résultats des essais ayant évalué la bivalirudine dans l'angioplastie primaire des patients atteints de SCA ST+.

Bivalirudine / Héparine	**EUROMAX** [9]		**HORIZON-AMI** [12]		**BRIGHT** [39]		**ACUITY** [22]		**HEAT-PPCI** [37]	
Nombre de sujets - no.	2198 (1089/1109)	p	3602 (1800/1802)	p	2194 (735/1459)	p	5180 (2619/2561)	p	1812 (905/907)	p
Critère principal	5,4% / 8,1%	0,002	21,9% / 21,8%	0,95	8,8% / 15,0%	$< 10^{-3}$	12% / 13%	0,057	5,7% / 8,7%	0,01
Critère secondaire	6,7% / 9,1%	0,03	25,5% / 27,6%	0,09	5,0% / 5,4%	0,74	9% / 8%	0,45	3,1% / 3,5%	0,59
Saignements majeurs	2,6% / 6,0%	$< 10^{-3}$	6,9% / 10,5%	$<10^{-4}$	0,5% / 1,8%	0,02	7% / 4%	$<10^{-4}$	3,1% / 3,5%	0,59
Thrombose de stents	1,6% / 0,5%	0,02	4,5% / 5,1%	0,49	0,6% / 0,8%	0,77	1% / 1%	0,87	3,4% / 0,9%	0,001
Réinfarctus	1,7% / 0,9%	0,08	6,2% / 8,2%	0,04	1,0% / 1,0%	0,72	6% / 6%	0,19	2,7% / 0,9%	0,004
Décès toute cause confondue	2,9% / 3,1%	0,86	5,9% / 7,7%	0,03	1,8% / 1,9%	0,9	1% / 0,9%	0,53	5,1% / 4,3%	0,43
Décès de cause cardiaque	2,4% / 3,0%	0,48	2,9% / 5,1%	$< 10^{-3}$	1,7% / 1,9%	0,81	ND	ND	ND	ND
AVC	0,6% / 1,0%	0,24	2,0% / 1,7%	0,5	0,7% / 0,9%	0,84	ND	ND	1,6% / 1,2%	0,43

Tableau n°4: résultats des principales études randomisées existantes

Dans ce travail, nous avons pu mettre en lumière également une différence entre notre prise en charge et celle qui avait été utilisée dans EUROMAX [9]. En effet, notre utilisation de l'association bivalirudine + prasugrel + aspirine a été très largement majoritaire là où elle était minoritaire dans EUROMAX au profit de l'association bivalirudine + clopidogrel + aspirine (50% des patients avaient reçu ces trois molécules alors que seulement 30,8% avaient reçu du prasugrel). Cette association semble intéressante, en raison peut-être d'une synergie d'action entre le prasugrel et la bivalirudine [28] [29]. En effet, une des conséquences de l'action anti-IIa directe est une activation des facteurs plaquettaires. On peut donc évoquer, pour expliquer l'absence de thrombose de stent, par exemple, la forte action anti-agrégante du prasugrel [30] [31] venant contre-balancer l'action d'activation plaquettaire de la bivalirudine.
Ces résultats doivent être confirmés par une étude randomisée prospective de plus grande échelle afin de confirmer ou d'infirmer ce résultat avec une plus forte puissance.
Nous avons toutefois pu constater dans ce travail des données rassurantes sur l'efficacité de la bivalirudine en pré-hospitalier, ainsi que sur la sécurité d'usage liée à ce produit dans nos conditions de travail, ce qui était un des buts initiaux de notre étude. Cette sécurité d'emploi avait déjà été évoquée dans des études préalables [32] [33] [34]. En effet, nous avons constaté, chez les patients traités par de la bivalirudine, une très faible prévalence d'hémorragies graves ou de recours à la transfusion sanguine. Nous n'avons constaté aucun saignement intra-crânien sur toute notre période d'observation. Nous n'avons constaté que très peu de réinfarctus ou de thrombose de stents chez ces malades.
Enfin, nous avons constaté, comme décrit par Sylvain Carillo [35], que nos collègues cardiologues étaient parfois amenés à utiliser un anti GpIIb-IIIa en "bail-out", au moment de l'angioplastie afin de pallier l'efficacité anti-thrombotique plus faible de la bivalirudine par rapport aux molécules anciennement utilisées expliquant probablement les faibles incidences des hémorragies.

Pour aller plus loin, il nous a paru important de mettre ces résultats en perspective avec d'autres études [36] qui ont permis d'alimenter le débat autour de l'utilisation en urgence de la bivalirudine. On sait que l'intérêt de la bivalirudine réside dans la diminution des saignements qui eux, sont étroitement liés à la morbimortalité de nos patients (comme l'ont montré les études HORIZON-AMI [12] et ACUITY [22]).

Partant de ce postulat, et en nous attardant sur l'essai HEAT PPCI [37], étude monocentrique randomisée prospective dont la période d'inclusion s'était déroulée sur 22 mois en Angleterre, dont l'objectif était de comparer la bivalirudine à l'héparine chez des patients victimes de SCA ST+ et traités par angioplastie primaire en urgence.
Les patients bénéficiaient dans leur grande majorité d'une double anti-agrégation plaquettaire et parfois d'anti GpIIb/IIIa en bail-out uniquement.
Le critère de jugement principal était un critère composite associant mortalité, AVC et revascularisation urgente.
Les auteurs s'étaient alors également intéressés à un critère de sécurité d'emploi en intégrant la classification BARC des saignements.
Cette étude a remis en question les résultats précédemment décrits dans la littérature. HEAT PPCI a inclus un peu moins de 1900 patients. Nous notons dans ce travail une forte utilisation de P2Y12 (supérieure à 99%) en plus de l'aspirine.Le P2Y12 le plus fréquemment utilisé est le ticagrelor (62%).Nous retrouvons ici une différence avec notre série dans laquelle le prasugrel domine très largement.

Dans HEAT PPCI, les résultats sont défavorables à la bivalirudine et retrouvent une nette tendance à la thrombose de stents.
Nous ne retrouvons pas l'effet intéressant de la bivalirudine sur la diminution des saignements, également noté dans EUROMAX et HORIZON-AMI.
Il est à noter que les investigateurs ne demandaient le consentement du patient qu'après le début du traitement. Cela a pu entraîner un biais de sélection des patients. De plus, il s'agissait également d'une étude ouverte.
Nous pouvons nous interroger sur les résultats concernant la mortalité : dans la plupart des essais évaluant la bivalirudine, celle-ci est inférieure à 3% et ici elle est de 4,3%. Nous pouvons en revanche mettre ce résultat en rapport avec une autre étude de pratique courante publiée en 2013 [38] et faisant état d'une mortalité de 5,2%.

Un autre essai publié récemment vient lui aussi alimenter le débat autour de la bivalirudine et nous souhaiterions l'aborder ici. Il s'agit de BRIGHT TRIAL[39], essai randomisé multicentrique (82 centres en Chine), prospectif, qui a inclus 2194 patients atteints de SCA ST+ traités par angioplastie primaire. BRIGHT TRIAL a permis d'évaluer trois environnements pharmacologiques évoqués dans les recommandations de l'ESC 2014 [24] :

- Un bras utilise la bivalirudine seule (Bras 1).
- Un autre l'héparine seule (Bras 2).
- Le dernier utilise l'héparine et le tirofiban (anti-GpIIb/IIIa) (Bras 3).

Le suivi de cette étude était prévu à 1 mois et à 1 an et il est important de signaler qu'à la fois les critères de jugement principal, secondaire et de sécurité d'emploi étaient identiques à l'essai HEAT PPCI discuté ci-dessus.
Les résultats de cet essai retrouvent un effet positif de l'utilisation de la bivalirudine seule avec une différence significative quel que soit le groupe comparé et ne retrouvent aucune incidence péjorative de l'utilisation de bivalirudine seule avec une différence significative quel que soit le groupe comparé.
On ne retrouve aucune incidence péjorative de l'utilisation de la bivalirudine sur les thromboses de stent et on confirme une réduction de saignements et, au jour où nous écrivons ces lignes, cette différence persiste à 1 an.
Pour être exhaustif, dans cette étude et après analyse, les auteurs ont tout de même retrouvé entre 10,9% et 13,7% de patients, en fonction des bras de randomisation, qui se sont révélés, après examens, correspondre à des SCA ST- à haut risque et non des SCA ST+.
Le deuxième point à évoquer au titre des limitations est une utilisation exclusive de clopidogrel du fait de l'absence de commercialisation du prasugrel ou de ticagrelor en Chine à l'époque de l'étude.

Ces résultats allant dans le même sens que les résultats de notre travail, des études HORIZON-AMI et EUROMAX, nous souhaitons enfin évoquer le registre EUROVISION [40] publié par les équipes de Martial HAMON et de Gabriel STEG.
Il s'agit d'un registre multicentrique (58 centres dans 5 pays) évaluant l'utilisation de la bivalirudine pour tous les patients ayant bénéficié d'une angioplastie primaire.
Le suivi était réalisé lui aussi à 30 jours en s'intéressant à la mortalité, aux AVC, aux

revascularisations en urgence ainsi qu'aux saignements mineurs et majeurs et bien sûr aux thromboses de stent.
Ce registre était composé de patients victimes d'un SCA ST+ (34%), de SCA ST- (25%), d'angor stable (16%) et enfin de patients coronariens stables (26%).
Notons que dans 74% des cas, les patients ont bénéficié d'une double anti-agrégation plaquettaire et rarement de l'utilisation des anti-GpIIb/IIIa.
La mortalité retrouvée à 30 jours est de 1%. Les saignements utilisant la définition d'ACUITY se sont élevés à 1,6%.
Sans perdre de vue qu'il s'agit des résultats d'un registre et non d'une étude randomisée, il nous paraît opportun de relever, ici encore, une tendance intéressante liée à l'utilisation de la bivalirudine.

Les limites de notre évaluation.

Nous n'avons pas été en mesure de démontrer a posteriori qu'il existait une différence entre nos patients qui avaient reçu de l'héparine et ceux qui avaient été traités par bivalirudine, le faible nombre d'évènements décrits dans notre registre ne nous ayant probablement pas permis d'obtenir une puissance statistique suffisante à mettre en évidence une différence significative.
Le schéma même de l'étude, de type suivi de cohorte ne lui permet pas d'obtenir une puissance statistique suffisante à conclure à elle seule à la supériorité ou à l'infériorité de la bivalirudine. Nos patients n'ont, par la nature de l'étude, pas été randomisés et ont été inclus de manière consécutive.
Il y a un nombre important de patients exclus de l'évaluation (205 patients) pour la plupart à cause d'un non-respect de la procédure opérationnelle standardisée.
Cela nous incite à poursuivre l'implémentation et l'information autour de la POS afin en particulier de respecter les délais de réalisation de l'angioplastie.
C'est pourquoi nous nous proposons de renouveler cette évaluation à distance, après avoir communiqué à nos équipes ces résultats.

Les perspectives.

Face à ces résultats, il nous apparait important d'affiner encore la prise en charge des patients et de continuer à surveiller les données des études à venir traitant de l'utilisation de la bivalirudine.
Il est palpable qu'au sein du groupe de patients atteints de SCA ST+ il existe probablement, en fonction du terrain, des antécédents, des délais de constitution de l'infarctus etc. des particularités qui pourraient justifier un anti-thrombotique plus qu'un autre.
Autrement dit, un patient jeune avec un risque hémorragique faible souffrant d'un infarctus antérieur datant de moins d'une heure (et donc très thrombotique) pourrait tirer un véritable bénéfice clinique net d'un traitement anti-agrégant plaquettaire puissant (anti-GpIIb/IIIa + P2Y12 + aspirine) ; là où un patient plus âgé (avec un risque hémorragique important), avec un infarctus datant de 3h, pourra peut-être tirer un bénéfice supérieur d'un traitement par clopidogrel et bivalirudine.

Nous pensons ici que nos services d'urgences les plus experts en étroite collaboration avec nos services de cardiologie ont atteint peut-être la maturité pour évaluer et proposer des traitements "à la carte" pour nos patients.

VIII. Conclusion

La prise en charge des infarctus a connu depuis 20 ans maintenant une véritable évolution à la fois dans la stratégie (émergence de l'angioplastie primaire, abord radial, thromboaspiration, etc.) mais également dans l'utilisation des anti-thrombotiques, réservés jusqu'alors aux cardiologues en salle de cathétérisme. Ces produits se sont vus exportés dans les ambulances de réanimation du SAMU.
Il était important pour nous de pouvoir confronter les résultats de notre pratique courante à ceux des études randomisées qui portent les recommandations actuelles.
Les résultats de notre travail ont permis l'évaluation d'une nouvelle stratégie de prise en charge des SCA ST+.
L'utilisation de la bivalirudine en préhospitalier s'est ici montrée efficace avec un risque hémorragique apparaissant comme contrôlé. Il est également important de signaler que cette stratégie laisse la possibilité à nos confrères cardiologues, lors du geste d'angioplastie, d'utiliser des produits anti-thrombotiques puissants (les anti-GpIIb/IIIa) si nécessaire.
Il nous paraît également essentiel de signaler que cette stratégie engendre un coût supplémentaire mais qui est partiellement amorti par la diminution de l'utilisation d'anti-GpIIb/IIIa et, semblerait-il, par une diminution de la durée moyenne de séjour [41]. De plus, le passage de la bivalirudine dans le domaine public très prochainement devrait également lever cette question de surcoût.

Si nos résultats se montrent en accord avec les données des essais randomisés, ce travail soulève encore deux remarques.
Tout d'abord, il est important de poursuivre l'implémentation de la procédure car nous avons retrouvé encore de nombreux "non-respects" de cette dernière ; nous incitant à intensifier et à expliquer l'importance des délais.
De plus en plus, la large gamme des anti-thrombotiques, l'expertise grandissante des services d'urgences, et l'étroite collaboration avec les services de cardiologie, nous autorisent à pouvoir imaginer la personnalisation à la carte des stratégies de prise en charge des SCA ST+.

Enfin, il nous paraît également important de garder à l'esprit que la bivalirudine n'a pas réussi à démontrer sa supériorité sur l'héparine dans les dernières études telles que MATRIX[42], nous invitant à conserver un esprit critique quant à son utilisation dans les mois et années à venir.

Bibliographie

[1] Longeaux N and Azema O. Rapport annuel 2011 sur l'activité des structures d'urgences en midi-pyrénées, 2011.

[2] Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, and al. Epidémiologie des syndromes coronaires aigus en france et en europe. *Ann Cardiol Angeiol*, 59(2) :37–41, 2010.

[3] Bassand JP, Bertrand M, Vahanian A, and al. Syndromes coronaires aigus (SCA). *HAS*, 2007.

[4] O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, and al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *J AM Health Association*, 127(4) :362–425, 2013.

[5] Keeley EC, Boura JA, and Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction : quantitative review of randomised trials. *Lancet*, 367(9510) :579–88, 2006.

[6] Articles 1-3. *Arrêté du 2 Décembre 1965 déterminant la nature et les conditions d'utilisation des moyens mobiles de secours et de soins d'urgence dont doivent disposer certains établissements hospitaliers*, Déc 1965.

[7] Chouihed T and al. Procédure Opérationnelle Standardisée. Documents personnels, 2012.

[8] Chouihed T and al. Procédure Opérationnelle Standardisée. Documents personnels, 2014.

[9] Steg PG, Van't Hof A, Hamm CW, and al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*, 369(23) :2207–17, 2013.

[10] Zeymer U, Van't Hof A, Adgey J, and al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention : a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J.*, 35(36) :2460–7, 2014.

[11] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, and al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 358(21) :2218–2230, 2008.

[12] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, and al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) : final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 377(9784) :2193–204, 2011.

[13] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, and al. Heart disease and stroke statistics 2014 update : A report from the american heart association. *Circulation.*, 129(3) :e28–e292, 2014.

[14] Hanssen M, Cootin Y, Khalife K, and al. French registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*, 98(9) :699–705, 2012.

[15] Puymirat E, Simon T, Steg PG, and al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 308(10) :998–1006, 2012.

[16] Puymirat E, Simon T, Steg PG, and al. Conférence de l'ESC 2012, FAST-MI. STEMI : la mortalité diminue grâce à une meilleure prise en charge globale.

[17] Maire B, Nace L, Chouihed T, and al. Registre lorrain des syndromes coronariens ST+. *Communication au symposium HAS-BMJ*, 2010.

[18] Tuomilehto J, Kuulasmaa K, Torppa J, and al. MONitoring of trends and determinants in CArdiovascular disease. (http ://www.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/enqpop.html).

[19] Schiele F. Athérome : anatomie pathologique, épidémiologie, facteur de risque et prévention (page consultée le 11/01/2015). http ://www.besancon-cardio.org/cours/09-atherosclerose.php.

[20] *Vidal 2015 : le dictionnaire. 91e éd. Edition numérique*. Ed. du Vidal, 2015.

[21] Kimmelstiel C, Zhang P, Kapur NK, and al. Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-dependent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.*, 4(2) :171–9, 2011.

[22] Stone GW, Bertrand M, Colombo A, and al. Acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Am Heart J.*, 148(5) :764–75, 2004.

[23] Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ, and al. Use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus : an analysis from the randomized evaluation in percutaneous coronary intervention linking angiomax to reduced clinical events (REPLACE)-2 trial. *J Am Coll Cardiol.*, 45(12) :1932–8, 2005.

[24] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, and al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.*, 35 :2541–2619, 2014.

[25] Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, and al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction : the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 378(9792) :693–703, 2011.

[26] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, and al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 355(21) :2203–16, 2006.

[27] Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, and al. Comparison of prasugrel and bivalirudin vs clopidogrel and heparin in patients with st-segment elevation myocardial infarction : Design and rationale of the bavarian reperfusion alternatives evaluation (BRAVE) 4 trial. *Clin Cardiol.*, 37(5) :270–6, 2014.

[28] Baumbach A, Johnson TW, Oriolo V, and al. Prasugrel and bivalirudin for primary angioplasty : early results on stent thrombosis and bleeding. *Int J Cardiol.*, 153(2) :222–4, 2011.

[29] Díaz DE LA Llera LS, Cubero Gómez JM, Rangel D, and al. A comparative study of bivalirudin plus clopidogrel versus bivalirudin plus prasugrel in primary angioplasty using propensity score matching. *J Interv Cardiol.*, 26(5) :463–9, 2013.

[30] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, and al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357(20) :2001–15, 2007.

[31] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, and al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38) : double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 373(9665) :723–31, 2009.

[32] Sejersten M, Nielsen SL, Engstrøm T, and al. Feasibility and safety of prehospital administration of bivalirudin in patients with st-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.*, 103(12) :1635–40, 2009.

[33] Rassen JA, Mittleman MA, Glynn RJ, and al. Safety and effectiveness of bivalirudin in routine care of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.*, 31(5) :561–72, 2010.

[34] Jacquemin L, Roth O, Wiedemann JY, and al. Prehospital treatment with bivalirudin in acute myocardial infarction referred for primary angioplasty. about 152 consecutive patients study. *Ann Cardiol Angeiol*, 62(4) :227–32, 2013.

[35] Carillo S. Bivalirudine en préhospitalier dans l'angioplastie primaire : expérience du chu de nancy et comparaison avec une population traitée par abciximab. [Mémoire de DIU de cardiologie interventionnelle]. Nancy : Université de Lorraine Faculté de Médecine, 2013.

[36] Chandrasekhar J and Mehran R. The ideal anticoagulation strategy in ST-elevation myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.*, Publié en ligne [http ://www.onlinepcd.com/article/S0033-0620(15)00066-3/abstract], 2015.

[37] Shahzad A, Kemp I, Mars C, and al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (heat-ppci) : an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 384(9957) :1849–58, 2014.

[38] Shelton R, Eftychiou C, Somers K, and al. Bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction : Outcomes in a large real-world population. *EuroIntervention*, 9(1) :118–24, 2013.

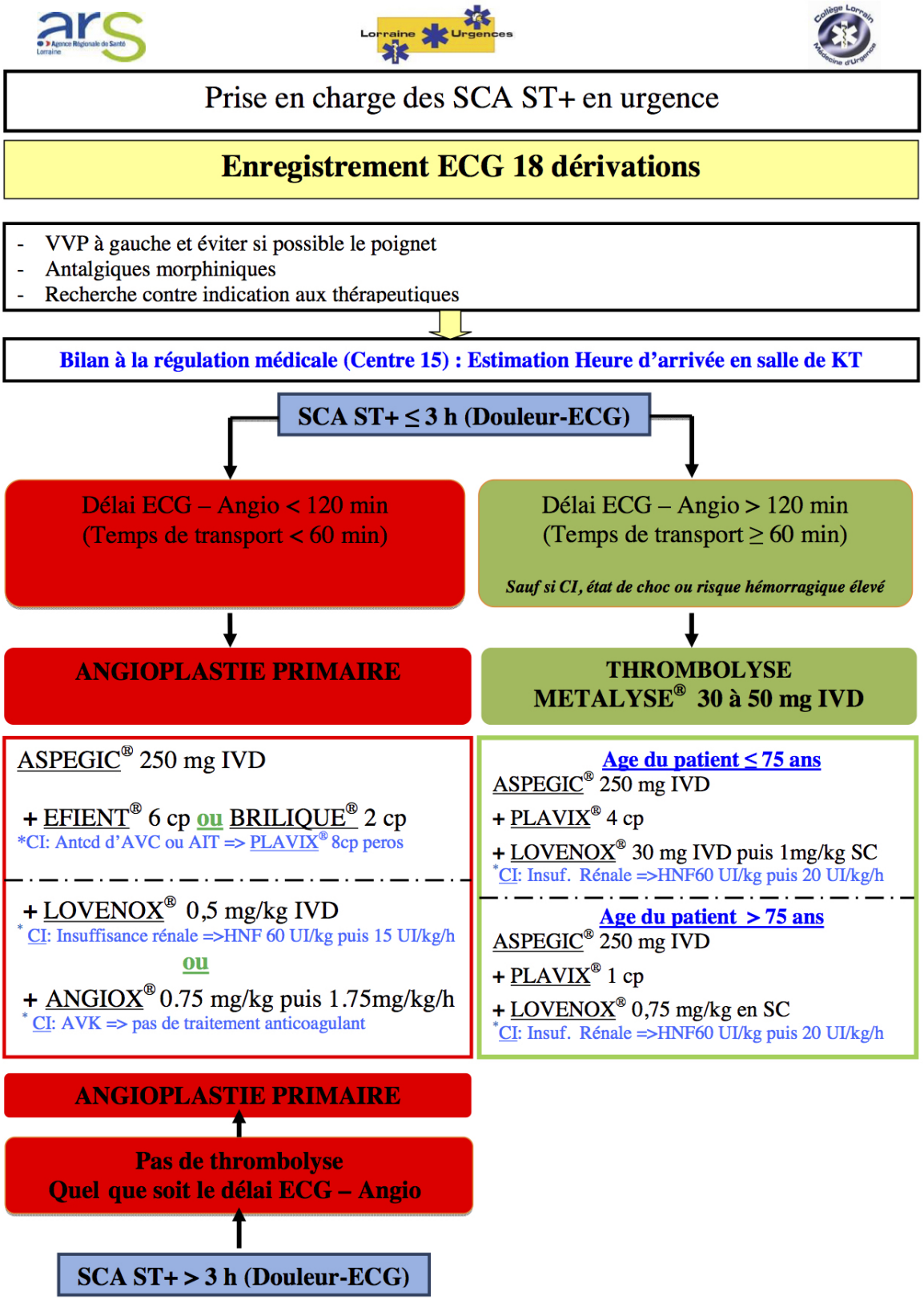
[39] Han Y, Guo J, Zheng Y, and al. Bivalirudin versus heparin and heparin plus tirofiban in patients with AMI undergoing PCI. *JAMA*, 313(13) :1336–46, 2015.

[40] Hamon M, Nienaber CA, Galli S, and al. Bivalirudin in percutaneous coronary intervention : the EUROpean BiValIrudin UtiliSatION in Practive (EUROVISION) Registry. *Int J Cardiol*, 173(2) :290–4, 2014.

[41] Pinto DS, Kohli P, Fan W, and al. Bivalirudin is associated with improved clinical and economic outcomes in heart failure patients undergoing percutaneous coronary intervention : Results from an observational database. *Catheter Cardiovasc Interv.*, Article publié en ligne, 2015.

[42] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, and al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 373(11) :997–1009, 2015.

Annexe


Prise en charge des SCA ST+ en urgence
Enregistrement ECG 18 dérivations
- VVP à gauche et éviter si possible le poignet
- Antalgiques morphiniques
- Recherche contre indication aux thérapeutiques
Bilan à la régulation médicale (Centre 15) : Estimation Heure d'arrivée en salle de KT
SCA ST+ ≤ 3 h (Douleur-ECG)
Délai ECG – Angio < 120 min
(Temps de transport < 60 min)
Délai ECG – Angio > 120 min
(Temps de transport ≥ 60 min)
Sauf si CI, état de choc ou risque hémorragique élevé
ANGIOPLASTIE PRIMAIRE
THROMBOLYSE
METALYSE® 30 à 50 mg IVD
ASPEGIC® 250 mg IVD
+ EFIENT® 6 cp ou BRILIQUE® 2 cp
*CI: Antcd d'AVC ou AIT => PLAVIX® 8cp peros
+ LOVENOX® 0,5 mg/kg IVD
* CI: Insuffisance rénale =>HNF 60 UI/kg puis 15 UI/kg/h
ou
+ ANGIOX® 0.75 mg/kg puis 1.75mg/kg/h
* CI: AVK => pas de traitement anticoagulant
Age du patient ≤ 75 ans
ASPEGIC® 250 mg IVD
+ PLAVIX® 4 cp
+ LOVENOX® 30 mg IVD puis 1mg/kg SC
*CI: Insuf. Rénale =>HNF60 UI/kg puis 20 UI/kg/h
Age du patient > 75 ans
ASPEGIC® 250 mg IVD
+ PLAVIX® 1 cp
+ LOVENOX® 0,75 mg/kg en SC
*CI: Insuf. Rénale =>HNF60 UI/kg puis 20 UI/kg/h
ANGIOPLASTIE PRIMAIRE
Pas de thrombolyse
Quel que soit le délai ECG – Angio
SCA ST+ > 3 h (Douleur-ECG)

VU

NANCY, le **2 septembre 2015**
Le Président de Thèse

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

NANCY, le **3 septembre 2015**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Karine ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 7070

NANCY, le **7 septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : la prise en charge des SCA ST+ est aujourd'hui la plus fréquente mission des SAMU français. Les recommandations concernant cette pathologie connaissent de régulières évolutions et il est aujourd'hui acquis que la stratégie à appliquer est celle d'une revascularisation au plus tôt, et en tout état de cause avant la 2ème heure de symptômes. Les SAMU 54 et 68, en suivant les dernières recommandations en la matière, ont mis en place une POS utilisant la bivalirudine dès mars 2012. Ce sont les résultats de cette procédure qui seront ici étudiés, discutés, et comparés aux essais randomisés existants dont l'étude EUROMAX.

MATERIEL ET METHODES : étude rétrospective, bicentrique, portant sur des données recueillies entre le 1er mars 2012 et le 1er mars 2014 incluant tous les patients pris en charge de manière primaire ou secondaire pour un SCA ST+ dans les SAMU 54 et 68. Nous avons procédé au recueil des données démographiques, des facteurs de risques, procédure, et présentés nos résultats en terme de complications et de décès.

RESULTATS : 481 malades ont été initialement inclus et l'étude statistique a porté sur 276 d'entre eux. La cohorte était composée de 214 (77,5%) hommes, d'un âge moyen de 58,3 ans, 195 (70,7%) étaient fumeurs. 245 (88,8%) d'entre eux ont reçu de la bivalirudine (groupe 1) et 31 (11,2%) de l'héparine (groupe 2). Le délai moyen entre diagnostic et ponction en salle d'HDI est de 81,6 min. 239 (86,6%) d'entre eux ont reçu du prasugrel (94,3% du groupe 1 et 25,8% du groupe 2), 241 (87,3%) de l'aspirine (86,9% du groupe 1 et 90,3% du groupe 2). Le critère de jugement principal était un composite de mortalité à 30j et de saignements ; il a été retrouvé chez 8 (2,9%) patients (2,9% du groupe 1 et 3,2% du groupe 2). Le critère de jugement secondaire était lui défini comme un composite de mortalité à 30j, saignement, AVC, TDS, réinfarctus et / ou de pontage durant l'hospitalisation ; il a été retrouvé chez 13 (4,7%) patients (4,1% du groupe 1 et 9,7% du groupe 2).

CONCLUSION : ce travail retrouve les données de la littérature et les valide dans une pratique quotidienne en terme d'efficacité mais aussi de sécurité d'emploi de la bivalirudine en préhospitalier.

TITRE EN ANGLAIS :

Bivalirudin started during emergency transport (SAMU 54 & 68) in patient suffering from ST-elevation myocardial infarction, treated by PCI routinely.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2015

MOTS CLEFS :

Préhospitalier, SAMU, SMUR, SCA ST+, infarctus, bivalirudine, prasugrel, angioplastie

---

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
