



HAL
open science

Reperfusion myocardique du syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST après revascularisation coronaire percutanée

Samuel Pinelli

► **To cite this version:**

Samuel Pinelli. Reperfusion myocardique du syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST après revascularisation coronaire percutanée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932125

HAL Id: hal-01932125

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932125>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Samuel PINELLI

Le 4 octobre 2016

**REPERFUSION MYOCARDIQUE DU SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC ELEVATION
PERSISTANTE DU SEGMENT ST APRES REVASCULARISATION CORONAIRE PERCUTANEE.**

Examineurs de la thèse :

M. Y JUILLIERE
M. N SADOUL
M. E CAMENZIND
M. B POPOVIC

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président
Juge
Juge
Directeur, Juge



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 CHENUUEL

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 : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

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

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

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

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 Würzburg (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 (VIËTNAM)
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)

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Yves Juillière,

Professeur de Cardiologie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre travail de thèse.

Nous vous remercions également pour votre soutien, votre disponibilité et votre écoute, ainsi que vos conseils au cours de nos années d'internat.

Nous vous sommes reconnaissant et honoré pour la confiance que vous nous accordez pour la suite de notre parcours au CHRU de Nancy.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Nicolas Sadoul,

Professeur de Cardiologie.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Edoardo Camenzind,

Professeur de Cardiologie.

Nous sommes très honoré que vous ayez accepté de mettre vos compétences au profit du jugement de ce travail.

Nous vous remercions de l'intérêt apporté à celui-ci.

Veillez trouver l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Batric Popovic,

Docteur en Médecine, spécialiste en Cardiologie.

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail.

Mais surtout nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide, dans le service et lors de l'écriture de ce travail.

Veillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour le soutien et la bienveillance que vous nous avez témoignés, en stage et durant l'élaboration de ce travail.

REMERCIEMENTS

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services où j'ai eu la joie d'exercer et d'apprendre mon métier.

De l'hôpital Bel Air où j'ai fait mes premiers pas.

De la réanimation médicale du CHU où j'ai pu découvrir de nouveaux horizons.

De la clinique Louis Pasteur où j'ai commencé à apprendre l'hémodynamique.

Et particulièrement du service de Cardiologie du CHU de Nancy où j'espère que les prochaines années seront aussi enrichissantes que les premières.

Ainsi qu'à toute ma promotion d'internat : Sarah, Fab, Mathieu, Marc et Flèche avec qui j'ai eu la joie d'apprendre la cardio.

A tous mes amis

Clémence, Pimpin, John, Andréa, Le Beau, Fanny, PH, Morgane, Thibaut, Julie, Camille, Antoine, Laura, Rirou, sur qui j'ai pu compter pendant toutes ces années. Vous êtes ma famille et je tiens tous énormément à vous. J'espère que Charles et Agathe (et les autres prochains potelés !!) feront que ces moments tous ensemble continueront longtemps.

A ma belle famille.

Teuteu et Toto, à qui l'on est si fiers de ressembler.

Adèle, la tante Dédé avec qui j'adore boire du Guignolet Kirch et que j'adore écouter.

A Ben et Béa, des beaux-parents géniaux qui m'ont tellement gâté pendant toutes ces années.

A ma famille

Grand-ma, encore si jeune à 90 ans.

Mam et Grand-Père, qui resteront toujours pour moi le couple idéal.

A Lotte, que je ne remercierai jamais assez de tout son dévouement et de sa gentillesse.

A Charlotte, avec qui j'ai vécu tant d'années et qui me ressemble tellement.

A Laura, que j'ai vue grandir et qui a si bien complété notre trio, 13 ans plus tard.

A mes parents Catherine et Georges, qui ont été des parents exemplaires et à qui j'aimerais ressembler à bien des égards.

A Léo, la femme de ma vie, mon double, ma fierté, qui illumine ma vie chaque jour par sa beauté, sa clairvoyance et son intelligence et avec qui je peux tout envisager. Je ne pourrai jamais vivre sans toi.

A Rose, la personne que j'aime le plus au monde. Je n'ai pas de mots assez forts pour exprimer combien tu m'es chère. Il n'y a pas une seconde où je ne pense à toi. J'espère pouvoir être à la hauteur de ce que tu mérites. Je t'aime plus que tout.

SERMENT

« **A**u 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 MATIERES

REMERCIEMENTS.....	12
SERMENT.....	13
ABREVIATIONS.....	15
PRINCIPAUX RAPPELS SUR LE SUJET	17
Critères diagnostiques	17
Infarctus du myocarde.....	17
Syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST	18
Epidémiologie	19
Physiopathologie.....	20
Athérogénèse.....	20
Concept de plaque vulnérable	21
Traitement	24
Délais de reperfusion.....	24
Traitement fibrinolytique	24
Aspects techniques de l'angioplastie coronaire percutanée	25
Traitements pharmacologiques adjuvants.....	26
Evaluation de la reperfusion	30
Reperfusion épicaudique.....	30
Reperfusion myocardique.....	31
NOTRE ETUDE	36
Introduction.....	36
Methods	37
Patient population	37
Angiographic analysis	37
Electrocardiographic analysis.....	38
Definition of clinical events.....	38
Statistical analysis	38
Results	39
Clinical outcomes	39
Angiographic and electrocardiographic results according to antithrombotic strategy.	40
Discussion	42
Limitations.....	45
Conclusion:	45
PERSPECTIVES.....	46
BIBLIOGRAPHIE.....	49

ABREVIATIONS

ADP Adénosine Diphosphate

AIT Accident Ischémique Transitoire

AMI Acute Myocardial Infarction

AVC Accident Vasculaire Cérébral

CGR Concentré de Globules rouges

cTFC corrected TIMI Frame Count

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CMR Cardiac Magnetic Resonance Imaging

ECG Electrocardiogramme

FEVG Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GPI GpIIb/IIIa Inhibitors

HNF Héparine Non Fractionnée

IC Intra-Coronaire/ Intracoronary

IDM Infarctus du Myocarde

ICP Intervention coronaire percutanée

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

IV Intraveineux

IVA Artère Interventriculaire Antérieure

IVSE Intraveineux à la Seringue Electrique

IMC Indice de Masse Corporelle

LAD Left Anterior Descending Artery

LDLc Low Density Lipoproteins cholesterol

LVEF Left Ventricular Ejection Fraction

MACCE Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

MI Myocardial Infarction

MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein

MV Millivolts

NSTEMI Non ST Elevation Myocardial Infarction

OMS Organisation Mondiale de la Santé

pPCI primary Percutaneous Coronary Intervention

SCA Syndrome coronarien aigu

SRAA Système Rénine Angiotensine Aldostérone

ST+ Elévation persistante du segment ST

STEMI ST Elevation Myocardial Infarction

STR ST segment elevation Resolution

TFC TIMI Frame Count

TIH Thrombopénie induite par héparine

TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction

VCAM-1 Vascular Cell Adhesion Molecule 1

PRINCIPAUX RAPPELS SUR LE SUJET

Critères diagnostiques

Infarctus du myocarde

Au vu des récentes avancées diagnostiques, et notamment l'arrivée des biomarqueurs sanguins, la définition de l'infarctus du myocarde a été récemment révisée.(1) Le terme d'infarctus du myocarde doit être utilisé devant une preuve de nécrose myocardique dans une situation compatible avec une ischémie.

Plusieurs situations cliniques répondent donc à la définition d'un infarctus du myocarde :

- Élévation des marqueurs de nécrose cardiaque (préférentiellement la troponine) avec au moins une valeur au-dessus du 99^{ème} percentile de la valeur supérieure, en association à un des critères suivants :
 - Symptôme(s) d'ischémie (douleur thoracique/épigastrique, blocknée...)
 - Modification (ou modification présumée) du segment ST/de l'onde T, ou apparition d'un bloc de branche gauche sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface
 - Apparition d'une onde Q significative sur l'ECG de surface
 - Imagerie évocatrice de nécrose myocardique, ou trouble de la cinétique segmentaire
 - Identification d'un thrombus intra-coronaire, angiographiquement ou à l'autopsie
- Mort subite avec symptômes évocateurs d'ischémie myocardique et modifications électriques ou bloc de branche gauche de novo, mais survenant avant que des biomarqueurs n'aient pu être prélevés ou n'aient eu le temps de se positiver.
- Thrombose de stent détectée par coronarographie ou autopsie dans un contexte d'ischémie myocardique avec élévation des biomarqueurs, avec au moins une valeur au-dessus du 99^{ème} percentile de la valeur supérieure.

On distingue 5 types d'infarctus du myocarde au sein de la 3^{ème} définition universelle :

-type 1 : infarctus spontané, dû à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs artères coronaires avec diminution du flux sanguin myocardique aboutissant ainsi à une nécrose des myocytes. Une maladie coronarienne sous-jacente (obstructive ou non) est habituellement présente. L'absence de toute maladie coronarienne sous-jacente est aussi possible.

- type 2 : infarctus secondaire, dû à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une condition autre qu'une maladie coronaire sous-jacente (ex : dysfonction endothéliale, spasme, embolie coronaire, anémie, tachycardie,

bradycardie, arythmie, insuffisance respiratoire, hypotension, et hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).

- type 3 : infarctus suivi de décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles, décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau bloc de branche gauche, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.

- type 4a : infarctus du myocarde associé à une angioplastie, arbitrairement défini par une élévation > 5 fois de la troponine chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation de la troponine > 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

- type 4b : infarctus associé à une thrombose de stent, défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associé à une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.

- type 5 : infarctus du myocarde associé à un pontage coronaire, arbitrairement défini par une élévation > 10 fois de la troponine chez les patients présentant des valeurs initiales normales. En plus, il est requis la présence de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau bloc de branche gauche, ou une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

Syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST

Le diagnostic de syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST (SCA ST+, ou STEMI en anglais) correspond à une association de manifestations cliniques et de signes ECG typiques. Les symptômes sont extrêmement variables, le plus souvent une douleur thoracique d'environ vingt minutes ou plus, trinitrorésistante. Sont aussi évocateurs les antécédents coronaires, l'irradiation de la douleur vers le cou, la mâchoire inférieure ou le bras gauche. La douleur peut ne pas être intense, et d'autres symptômes peuvent survenir, comme nausées, vomissements, blockpnée, asthénie, palpitations, syncope. Ces symptômes atypiques concernent jusqu'à 30% des patients présentant un SCA ST+.(2)

L'ECG réalisé en per-critique est typique.(3) Le sus-décalage du segment ST, mesuré au point J, doit être retrouvé dans deux dérivations contiguës au moins, et doit être supérieur ou égal à 0,25 mV chez les hommes en dessous de 40 ans, supérieur à 0,2 mV chez les hommes au-delà de 40 ans, supérieur ou égal à 0,15 mV chez les femmes dans les dérivations précordiales, ou supérieur à 0,1 mV dans les autres dérivations (en l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique ou de bloc de branche gauche).

Le diagnostic électrocardiographique peut être plus difficile dans certains cas :

- Bloc de branche gauche : le diagnostic de SCA ST+ est toujours possible en présence d'anomalies typiques du segment ST.

- Stimulation ventriculaire : une reprogrammation ventriculaire du pacing peut être discutée chez un patient non dépendant de sa stimulation afin d'analyser la repolarisation des complexes QRS spontanés.
- Absence de sus-décalage du segment ST : possible parfois en cas d'occlusion de l'artère circonflexe, de pontage veineux, du tronc commun, ou d'ECG trop précoce par rapport au début des symptômes (des ondes T anormalement amples ont alors une bonne valeur diagnostique).
- Occlusion du tronc commun : souvent associé à un sus-décalage isolé du segment ST en AVR, avec sous-décalage en miroir dans les autres dérivations (inféro-latérales notamment). L'état hémodynamique précaire pose d'emblée l'indication d'une coronarographie.

Epidémiologie

La maladie coronaire est la principale cause de mortalité à travers le monde. Plus de 7 millions de personnes en meurent chaque année, soit 12,8% des décès.

Du fait d'une prise en charge invasive sensiblement différente, The American College of Cardiology a placé l'angor instable, le syndrome coronaire sans élévation persistante du segment ST (SCA ST- ou NSTEMI) et le syndrome coronaire avec élévation persistante du segment ST comme trois stades de gravité croissante d'une même maladie qui partagent la même physiopathologie.(4)

Au sein de trente pays européens, l'incidence annuelle d'hospitalisations rapportées à la maladie coronaire varie de 90 à 312 pour 100000 habitants par an, l'incidence du STEMI variant de 44 à 142 pour 100000 habitants par an.(5) Aux Etats-Unis sur l'année 2009, on a recensé 683000 hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, avec un taux de STEMI estimé entre 25 et 40%.(3) L'incidence du STEMI est en diminution ces vingt dernières années aux Etats-Unis comme en Europe, contrairement à celle du NSTEMI, probablement de par le rôle diagnostique croissant de la troponine au détriment de l'ECG seul.(6)

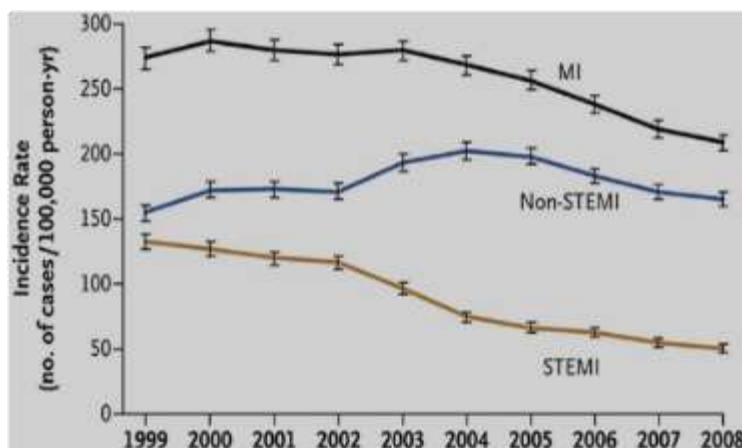


Figure 1: Incidences de l'infarctus du myocarde, du STEMI et du NSTEMI aux Etats-Unis de 1999 à 2008. D'après (6).

Dans FAST-MI 2010, registre français recensant 4169 patients victimes de syndrome coronarien aigu dans 213 centres, on dénombre 57.5% de STEMI.(7) L'âge moyen est de 63,7+/-14,6 ans et 31% des patients ont 75 ans ou plus. Au sein de la population des STEMI, la proportion de femmes est estimée à 25%. Le sexe féminin est par ailleurs un facteur prédictif péjoratif avec plus d'échecs de revascularisation coronaire, des délais de prise en charge significativement plus longs et plus de complications hémorragiques sous traitement anti-thrombotique. Les patients victimes de STEMI sont significativement plus jeunes (68,2+/-13.6 ans dans les NSTEMI, $p<0.001$), plus souvent des hommes (75% versus 70% dans le NSTEMI, $p=0.003$), et présentent moins de comorbidités que les patients victimes de NSTEMI.(5-7) On remarque également un moindre recours à un traitement médical optimal pour les patients NSTEMI à la sortie d'hospitalisation, valable pour l'aspirine (97 versus 94% dans le NSTEMI, $p<0.001$), pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (84 versus 74% dans le NSTEMI, $p<0.001$), pour les bêta-bloquants (89 versus 82% dans le NSTEMI, $p<0.001$), pour les statines (93 versus 89% dans le NSTEMI, $p<0.001$) , ainsi qu'à la revascularisation myocardique par angioplastie ou pontage coronaire. Selon FAST-MI 2010, le taux de décès intra-hospitalier des patients STEMI en France est de 4,5% (13,7% en 1995).(7)

Physiopathologie

Athérogénèse

L'étiologie principale de la maladie coronaire est l'athérosclérose. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) la définit comme une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, l'ensemble s'accompagnant de modifications de la média. Bien que longtemps considéré comme la simple accumulation de lipides intravasculaires, il est aujourd'hui prouvé que l'athérome a une origine inflammatoire.(8)

L'étape initiale constante est la dysfonction endothéliale. Les leucocytes adhèrent faiblement à un endothélium vasculaire sain. Sous l'effet des stimuli physico-chimiques que constituent les facteurs de risque cardio-vasculaire, l'endothélium lésé va exprimer VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ce qui aura pour conséquence l'adhésion des leucocytes, notamment des lymphocytes T et des monocytes. Ces médiateurs cellulaires de l'inflammation pénètrent dans l'intima sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires, notamment MCP-1 (monocyte chemoattractant protein). Sous l'effet de MCSF (macrophage colony stimulating factor), on note un recrutement intimal des macrophages également, qui vont capturer les LDLc (low density lipoproteins cholesterol) oxydés par les radicaux libres et devenir des cellules spumeuses ; ils constitueront alors le noyau lipidique de la plaque d'athérome. La chape fibreuse, qui confère sa solidité et sa rigidité à la plaque d'athérome, est produite par les cellules musculaires lisses de la média, également recrutées vers l'intima en vue de l'élaboration de toute la matrice extracellulaire.(9)

L'athérogénèse est un phénomène progressif et lent, de sorte que le type anatomopathologique de la plaque d'athérome varie avec l'âge :

- Type 1 : macrophages spumeux (premières semaines de vie)
- Type 2 : stries lipidiques (macrophages avec lipides phagocytés)

- Type 3 : lésion intermédiaire (dépôts lipidiques extracellulaires)
- Type 4 : cœur lipidique (regroupement pour former le cœur lipidique)
- Type 5 : plaque athéromateuse (fibrose qui isole le cœur lipidique)
- Type 6 : plaque compliquée (rupture/érosion de plaque menant à des phénomènes thrombotiques)

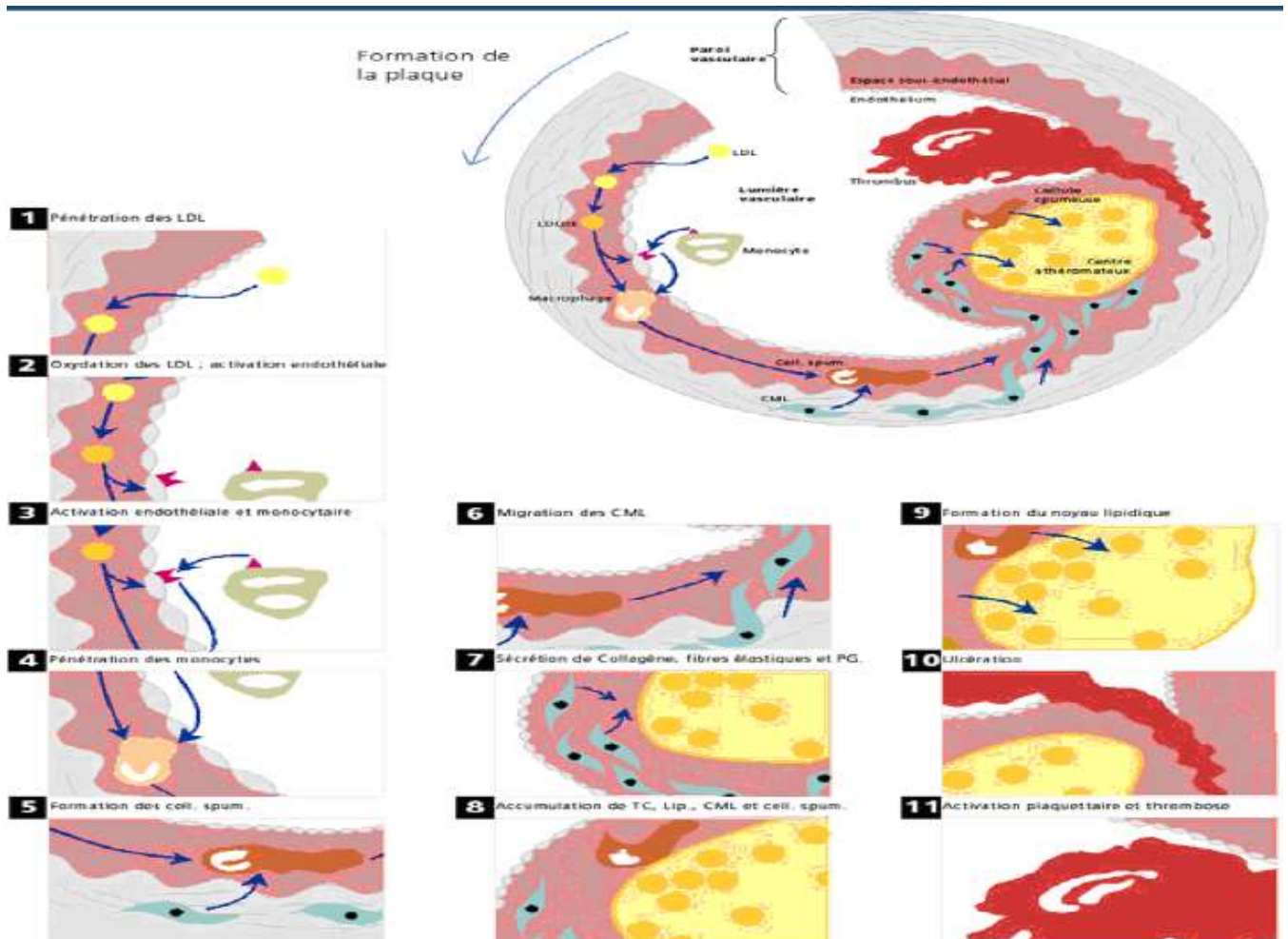


Figure 2: Athérogénèse et physiopathologie des plaques compliquées.

Jusqu'à un certain stade, la plaque athéroscléreuse ne modifie pas le diamètre de la lumière artérielle car il existe un remodelage vasculaire qui préserve le calibre du vaisseau. Le développement de la plaque se fait initialement vers l'extérieur, c'est le remodelage positif. Le remodelage négatif correspond à une constriction de l'artère, réalisant une sténose de la lumière vasculaire.

Concept de plaque vulnérable

Une plaque vulnérable est une plaque à fort potentiel de complication aiguë clinique de l'athérosclérose, comme une thrombose vasculaire, un syndrome coronaire ou une mort

subite. Là encore, le paradigme selon lequel la croissance progressive d'une plaque d'athérome mène au rétrécissement artériel progressif et in fine à l'infarctus du myocarde a été abandonné.(10) La grande majorité des STEMI se développe soudainement sur des plaques rétrécissant peu la lumière coronaire à l'état stable, ce qui correspond au concept de déstabilisation ; la complication la plus fréquente d'une plaque vulnérable est la rupture, mais il existe d'autres types de complications (érosion, nodule calcifié).

L'inflammation n'a pas qu'un rôle dans la croissance progressive de la plaque d'athérome, mais est aussi à l'origine de ses complications thrombotiques, le thrombus faisant naturellement suite à la rupture de plaque.

Les macrophages jouent un rôle clé dans cette rupture de plaque, notamment via la sécrétion de métalloprotéinases qui fragilisent la chape fibreuse en dégradant le collagène. (11) Les lymphocytes T ont un rôle similaire, via l'inhibition de la synthèse de collagène par le gamma-interféron.(9) A noter que chaque effraction de plaque ne résulte pas systématiquement à une occlusion thrombotique et à un infarctus du myocarde, la fibrinolyse et les mécanismes anti-thrombotiques physiologiques limitant leur survenue. On remarque aussi que la relation rupture de plaque/thrombus/manifestations clinico-biologiques d'infarctus n'est pas aussi systématique, certaines ruptures de plaque survenant jusqu'à plusieurs semaines avant le début des symptômes.(12)

Au final, une plaque vulnérable est caractérisée par un large cœur lipidique, une fine chape fibreuse, une infiltration majeure de macrophages, peu de cellules musculaires lisses, sans rétrécissement luminal significatif à l'état stable.

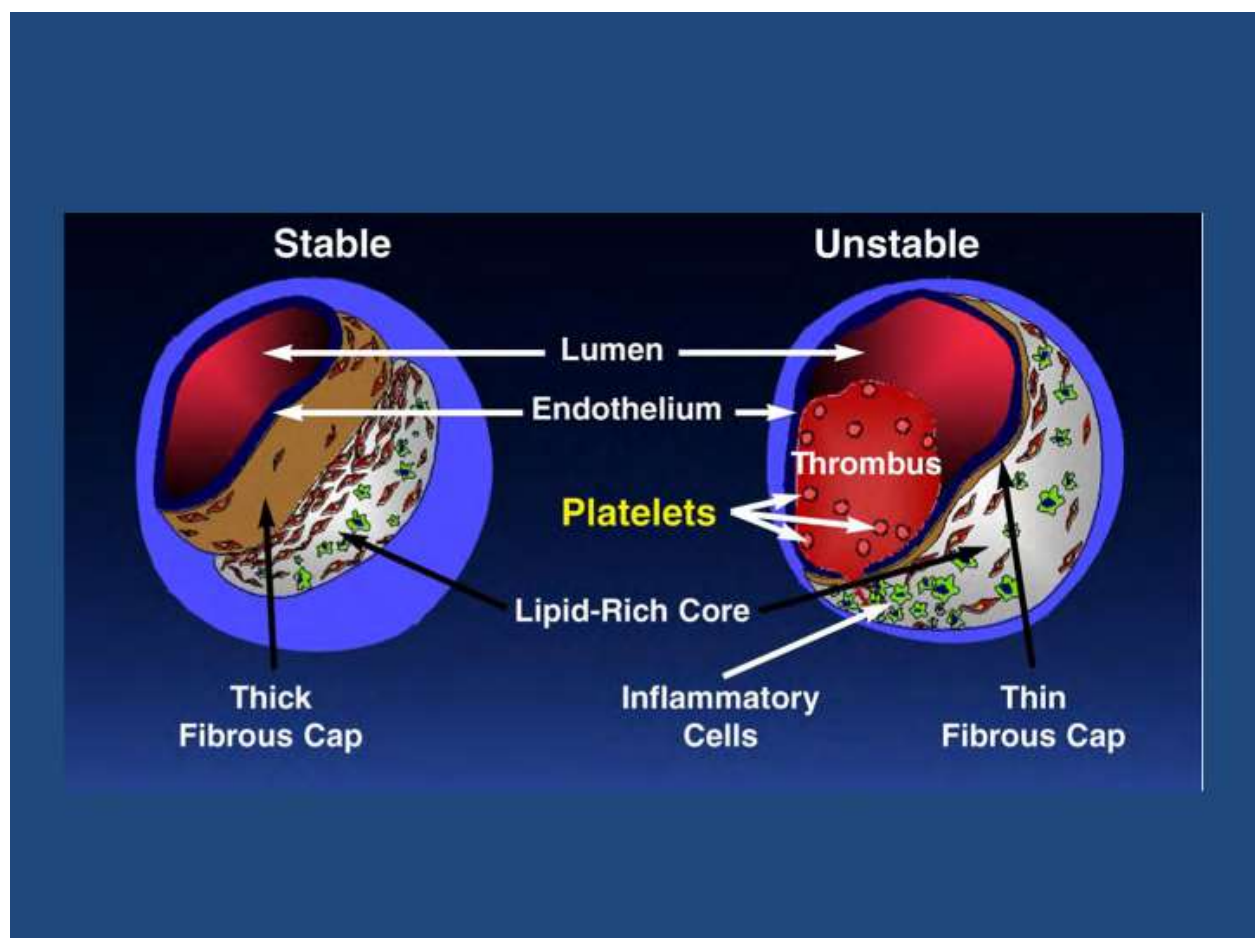


Figure 3: comparaison plaques athéromateuses stable et instable.

Mécanismes de la thrombose de plaque

Sians et al ont montré que jusqu'à 91,6% des patients admis pour STEMI relevant d'une revascularisation par angioplastie présentaient un thrombus intra coronaire en angiographie. Celui-ci apparaît comme un défaut d'opacification de l'artère coronaire concernée, associé à une occlusion plus ou moins complète du lit d'aval (TIMI 0 dans 60% des cas).(13)

La formation de ce thrombus résulte de l'interaction et de l'amplification de signal entre l'endothélium vasculaire, le sous-endothélium, les plaquettes circulantes et les facteurs de coagulation.(11) L'endothélium sain participe à l'équilibre de l'homéostasie par une activité naturelle anticoagulante, médiée par l'héparane sulfate, la thrombomoduline (responsable de l'inactivation de la thrombine et de l'activation de la protéine C), par un circuit inhibiteur du facteur tissulaire, par les prostacyclines et le monoxyde d'azote NO (responsables de l'inhibition plaquettaire) ainsi que par l'adénosine diphosphatase (ADP). Par opposition, le sous-endothélium exposé à la lumière du vaisseau lors d'une rupture de plaque contient des substances pro-thrombotiques, notamment le facteur tissulaire et du collagène.

L'exposition du collagène dans la lumière artérielle permet le lien avec le facteur Von Willebrand participant à l'adhésion plaquettaire. L'adhésion est suivie de l'activation plaquettaire via de nombreux agonistes- ADP, thrombine, épinéphrine et thromboxane A₂-chaque agoniste étant de fait une cible thérapeutique potentielle du traitement anti-thrombotique. Une fois activées, les plaquettes libèrent le contenu de leurs granules, ce qui auto-entretient l'activation plaquettaire et la vasoconstriction. L'activation des plaquettes aboutit à un changement conformationnel des GpIIb/IIIa récepteurs et leur expression à la surface plaquettaire. Le fibrinogène lie deux GpIIb/IIIa récepteurs et participe à la formation finale du thrombus blanc, riche en plaquettes.

Parallèlement, l'exposition du facteur tissulaire initie la cascade de la coagulation par sa voie extrinsèque. Le facteur tissulaire vient se combiner au facteur VIIa, ce complexe activant lui-même le facteur Xa et mène à la conversion de prothrombine en thrombine. Ce procédé prend place à la surface des plaquettes agrégées, recouvertes de phospholipides. Au final, de la transformation du fibrinogène en fibrine naît le clou plaquettaire. La capacité de ce clou plaquettaire à trapper les globules rouges sanguins aboutit à la formation du thrombus rouge. Ce thrombus rouge sera d'autant plus volumineux et source d'embolisations distales lors de l'angioplasties en urgence qu'il est riche en globules rouges (et donc ancien).(14)

Traitement

Délais de reperfusion

Pour les patients se présentant dans un délai de 12 heures suivant le début des symptômes avec persistance d'un sus-décalage du segment ST ou d'un bloc de branche gauche de novo, une revascularisation en urgence, mécanique par angioplastie ou pharmacologique par thrombolyse, s'impose (Grade 1A).(15) Cette revascularisation s'impose aussi en urgence en présence de signes cliniques et ou électriques d'ischémie persistante même si le début des symptômes remonte à plus de 12 heures. Il n'y a pas de consensus sur le délai de revascularisation des patients se présentant entre 12 et 24 heures du début des symptômes en l'absence de signes évocateurs d'ischémie (Grade 2B).(15) En revanche, il a clairement été démontré l'absence de bénéfice à une revascularisation en urgence des patients se présentant à plus de 24 heures du début des symptômes.(16–18)

Les patients se présentant en état de choc cardiogénique (jusque 10% des patients STEMI) doivent bénéficier d'une revascularisation myocardique par angioplastie et stenting coronaires, supérieures à la thrombolyse et au traitement médical seul dans cette indication, et ce quel que soit le délai depuis le début des symptômes (Grade 1). (19) La revascularisation de l'ensemble des lésions significatives même non coupables est également indiquée en cas d'instabilité hémodynamique.

Traitement fibrinolytique

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire percutanée +/- stenting est la méthode de reperfusion de référence, sous réserve qu'elle puisse être réalisée dans un délai acceptable, dans une structure adaptée bénéficiant d'un plateau technique de cardiologie interventionnelle. A l'inverse, la fibrinolyse doit être envisagée si la revascularisation mécanique par angioplastie coronaire ne peut être réalisée dans les 120 minutes après le premier contact médical. La fibrinolyse est validée jusque dans les 12 heures après le début des symptômes, en l'absence bien sûr des contre-indications classiques que sont notamment les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou autres tares hémorragiques. Les dernières études font état d'un taux de 0,9 à 1% d'hémorragies intracrâniennes post fibrinolyse, plus fréquentes chez les femmes, chez les sujets âgés, chez les sujets de petit poids ou en cas d'hypertension artérielle réfractaire. Le bénéfice de la fibrinolyse est réel : comparativement au placebo, on considère que 30 décès prématurés peuvent être évités pour 1000 patients traités dans les 6 heures après le début des symptômes. La fibrinolyse est d'autant plus efficace qu'elle est administrée prématurément, sur un large territoire infarci et chez des patients jeunes, son choix d'administration doit donc être raisonné au cas par cas. Plusieurs agents thrombolytiques sont utilisables : alteplase, tenecteplase ou reteplase. Ils sont associés à une bithérapie antiagrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel, en combinaison à une anticoagulation curative par enoxaparine ou héparine sodique. Le transfert du patient vers un centre disposant d'un plateau technique de cardiologie interventionnelle est impératif, pour angioplastie de sauvetage immédiate en cas d'échec de lyse (persistance d'un sus-décalage du segment

ST>50% du sus-décalage initial, signes cliniques d'ischémie persistante), ou pour une angioplastie différée (entre 3 et 24 heures de la thrombolyse) en cas de succès de la thrombolyse.

Aspects techniques de l'angioplastie coronaire percutanée

Environ 50 % des patients présentant un STEMI présentent des lésions pluritronculaires. Sujet à controverse, l'angioplastie et le stenting n'ont longtemps concerné en phase aiguë que l'artère coupable, exception faite du choc cardiogénique et de la persistance d'une ischémie après revascularisation de la lésion coupable (Grade 2A).(3) Bien que les résultats d'études observationnelles et comparatives randomisées ont souvent été divergents, cette attitude repose sur la survenue d'un plus grand nombre de complications péri-procédurales, notamment de néphropathie aux produits de contraste iodés, lors de la revascularisation en un temps de toutes les lésions coronaires, de procédures plus longues et d'un taux plus élevé de thrombose de stent posé dans un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire. L'étude PRAMI a quelque peu nuancé cette attitude puisqu'elle a montré une diminution significative des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non fatals et de l'angor réfractaire chez les patients STEMI où étaient réalisés non seulement le traitement de la lésion coupable mais également la revascularisation des autres lésions non coupables avec sténose supérieure à 50% (23% d'événements pour ce critère mixte dans le groupe revascularisation de la lésion coupable seule versus 9% dans le groupe revascularisation préventive, IC95(0,21-0,58), $p < 0,001$). (20) Les résultats de CULPRIT sont concordants à 12 mois avec ceux de PRAMI sur un critère mixte associant décès, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque et nouvelle revascularisation de lésion ischémique (10% d'événements dans le groupe revascularisation complète versus 21% dans le groupe revascularisation de la lésion coupable seule, OR 0,45, IC95 (0,24-0,84), $p = 0,009$); par ailleurs, CULPRIT ne met pas en évidence d'excès d'hémorragies, de néphropathies aux produits de contraste iodés ou d'AVC chez les patients du groupe revascularisation complète.(21) La portée de ces études doit toutefois être nuancée car incluant au final assez peu de patients : 465 patients dans PRAMI et 296 dans CULPRIT, ce qui impose la réalisation future d'études randomisées avec des populations plus conséquentes. Une sélection au cas par cas selon les comorbidités du patient et le type de lésion est donc retenue avec un niveau IIb dans les dernières recommandations américaines sur le STEMI.(22)

La voie radiale doit être privilégiée, car permettant une diminution des complications hémorragiques chez des patients soumis à un fort traitement anti-thrombotique (Grade 2a).(23)

Le stenting est préconisé (Grade 1) par rapport à l'angioplastie au ballon seule.(15) Nordmann et al ont en effet montré dans une méta-analyse de 9 essais contrôlés randomisés que le stenting comparativement à l'angioplastie au ballon seule réduisait significativement le taux de réinfarctus sur l'artère coupable dans le STEMI, à 30 jours (OR=0.52, IC95(0.31-0.87)), à 6 mois (OR=0.67, IC95(0.45-1.00)) et à 12 mois (OR=0.67, IC95(0.45-0.99)), sans différence significative cependant sur la mortalité à 30 jours (OR=1.17, IC95(0.78-1.74)), à 6 mois (OR=1.07, IC95(0.76-1.52)) et à 12 mois (OR=1.09, IC95(0.8-1.5)).(24) Kastrati et al ont montré dans une méta-analyse de 8 essais contrôlés randomisés incluant 2786 patients que les stents actifs réduisaient significativement les taux de réinterventions chez les patients STEMI comparativement aux stents nus (OR=0.38 ;

IC95(0.29-0.50), $p < 0.001$), sans différence significative sur la mortalité (OR=0.76, IC95(0.53-1.10), $p=0.14$) ni sur le risque de thrombose de stent (OR=0.80, IC95(0.46-1.39), $p=0.43$).⁽²⁵⁾ Piccolo et al, dans une méta-analyse de 10 essais randomisés avec 6774 patients, ont cependant montré un taux significativement plus élevé de thromboses de stents actifs tardives (soit plus d'un an après la revascularisation) comparativement aux stents nus chez les patients STEMI (OR=1.71, IC95(1.05-2.79), $p=0.03$), là encore sans différence significative sur la mortalité ((OR=0.88, IC95(0.72-1.06), $p=0.18$).⁽²⁶⁾ Les stents actifs sont donc à privilégier (Grade 2a), sous réserve que le patient n'ait pas de contre-indication à une bithérapie antiagrégante prolongée (indication à une anticoagulation orale, haut risque hémorragique, chirurgie à risque de saignement prévue à court terme) et que sa compliance au traitement médicamenteux soit supposée bonne. Le bénéfice d'un stent actif en termes de resténose est toutefois moindre en cas d'artère épicaudique de gros calibre (>3.5mm).

La thrombo-aspiration a longtemps été préconisée dans le STEMI, initialement avec un grade IIa. (3) En effet, l'étude TAPAS a montré une diminution significative de la mortalité et des récurrences d'infarctus après thrombo-aspiration dans le STEMI ;⁽²⁷⁾ cela a aussi été retrouvé dans EXPIRA, via une amélioration des critères de reperfusion myocardique, notamment le blush myocardique et la résolution du segment ST 90 minutes après la thrombo-aspiration et l'angioplastie.⁽²⁸⁾ Son caractère systématique a pourtant plus récemment été remis en question. Dans INFUSE-AMI, s'il a été montré que le bolus intracoronaire d'abciximab permettait de diminuer la taille de l'infarctus (mesurée via la masse ventriculaire gauche en IRM cardiaque), cet effet n'a pas été retrouvé avec la thrombo-aspiration systématique. Des résultats concordants sont retrouvés dans TASTE où on ne retrouve pas de différence sur la mortalité et les réinfarctus à 30 jours du syndrome coronaire⁽²⁹⁾ avec ou sans thrombo-aspiration ; dans TOTAL, là encore la thrombo-aspiration n'a pas permis de réduire significativement un critère mixte associant décès cardiovasculaire, réinfarctus, choc cardiogénique et insuffisance cardiaque de classe 4 comparativement au stenting seul, mais était même associée à un taux significativement plus élevé d'accident vasculaire cérébraux (AVC).⁽³⁰⁾ Ainsi la thrombo-aspiration a vu sa place rétrogradée en IIb avec seulement la possibilité d'un usage en « bail out » (rattrapage) dans les dernières recommandations américaines sur le STEMI.⁽²²⁾

Traitements pharmacologiques adjuvants

Les patients admis pour STEMI doivent recevoir en urgence, si possible dans les 10 minutes après le premier contact médical, une bithérapie antiagrégante plaquettaire et une anticoagulation parentérale à dose curative.

Traitements antiagrégants plaquettaires

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un inhibiteur du thromboxane A₂. Elle peut être donnée oralement à la dose de 150 à 300 milligrammes (mg), ou par voie intraveineuse (IV) en cas d'impossibilité de prise de traitement per os, par un bolus de 80 à 150 mg.⁽¹⁵⁾ L'essai OASIS 7 n'a pas montré de bénéfices sur les critères ischémiques d'un fort dosage (300 mg/jour) d'aspirine comparativement à un dosage plus faible (75-100 mg/ jour).⁽³¹⁾ Les

complications principales du traitement correspondent à des saignements gastriques et surviennent en moyenne à raison de 2% par patient et par an.

Le clopidogrel, longtemps considéré comme le second antiagrégant de référence dans le syndrome coronarien aigu, n'est plus maintenant associé à l'aspirine qu'en seconde intention (Grade 1 lorsque le prasugrel ou le ticagrelor ne sont pas disponibles ou contre-indiqués). Il est prescrit par voie orale avec une dose de charge de 600 mg, puis en dose d'entretien à 75 mg par jour. Sabatine et al ont en effet montré une réduction significative d'un critère composite ischémique associant décès, récurrence d'infarctus et flux TIMI 0 ou 1 en angiographie à H48, grâce à l'ajout de clopidogrel à un traitement par fibrinolytique et aspirine chez les patients STEMI : 15% d'évènements dans le groupe clopidogrel et 21.7% d'évènements dans le groupe placebo (OR= 0.64, IC95 (0,53-0,76), $p<0.001$). Cette efficacité ischémique ne se fait pas aux dépens d'un sur risque hémorragique : 1.3% de saignements majeurs dans le groupe clopidogrel versus 1.1% dans le groupe placebo ($p=0.64$).⁽³²⁾ L'essai OASIS 7 a montré l'absence d'effet sur les critères ischémiques d'un fort dosage en clopidogrel (charge à 600 mg puis 150 mg par jour) sur un dosage standard (300 mg en dose de charge puis 75 mg par jour) avec par contre une différence significative sur les hémorragies majeures avec un fort dosage.⁽³¹⁾ Une grande variabilité interindividuelle de réponse au clopidogrel et la possible interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons-quoique jamais prouvée- a mené au développement de nouveaux antagonistes aux récepteurs de l'ADP.⁽³³⁾

Le prasugrel, tout comme le clopidogrel, est une thiényopyridine inhibitrice du récepteur de l'ADP. Il s'administre par voie orale, avec dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour. L'étude TRITON a en effet montré une diminution significative des évènements cardiovasculaires (MACCE) comparativement au clopidogrel chez les patients STEMI : on retrouve 9.9% d'évènements d'un critère associant décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non mortels et AVC non mortels dans le groupe prasugrel versus 12.1% dans le groupe clopidogrel (OR=0.81, IC95(0.73-0.90), $p<0.001$) ; cette efficacité anti-ischémique se fait au prix d'une augmentation significative des saignements majeurs non liés à la chirurgie cardiaque : 2.4% dans le groupe prasugrel versus 1.8% dans le groupe clopidogrel (OR=1.32, IC95(1.03-1.68), $p=0.03$).⁽³⁴⁾ Il est contre-indiqué, devant l'absence de bénéfice retrouvé, chez les patients de plus de 75 ans, pesant moins de 60 kilogrammes, et devant un nombre significativement plus élevé d'hémorragies cérébrales chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Le ticagrelor est le premier bloqueur du récepteur de l'ADP à être de nature non thiényopyridinique. Ce n'est pas une pro-drogue contrairement au clopidogrel ou au prasugrel, ce qui l'affranchit d'un métabolisme utilisant le CYP2C19 et des variations d'efficacité selon les génotypes. Il est prescrit par voie orale, avec dose de charge de 180 mg, puis 90 mg deux fois par jour en entretien. Son efficacité anti-thrombotique supérieure au clopidogrel chez les patients STEMI a été mise en évidence dans l'étude PLATO avec une diminution significative des MACCE : 9.8% de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC dans le groupe ticagrelor versus 11.7% dans le groupe clopidogrel (OR=0.84, IC95(0.77-0.92), $p<0.001$) ; par ailleurs réduction du nombre de décès toute cause avec le ticagrelor versus clopidogrel (3.8% versus 4.5%, $p=0.03$). Comme pour le prasugrel, on retrouve une augmentation significative sous ticagrelor des saignements majeurs non liés à la chirurgie cardiaque (4.5% versus 3.8%, $p=0.03$).⁽³⁵⁾

Les glycoprotéines GpIIb/IIIa ont un rôle clé, final, dans l'agrégation plaquettaire, puisqu'elles permettent de lier le fibrinogène, intermédiaire entre deux plaquettes. Une attente

particulière a donc été portée sur ces molécules, dont l'inhibition peut bloquer l'agrégation des plaquettes par un mécanisme différent et donc complémentaire de celui du clopidogrel, prasugrel et ticagrelor. Les antiGpIIb/IIIa sont au nombre de trois, qui s'opposent en tous points en ce qui concerne leur pharmacocinétique, leur pharmacodynamie et leur zone d'affinité aux protéines GpIIb/IIIa. Le plus ancien, l'abciximab, est un anticorps de haut poids moléculaire avec une inhibition non compétitive, une fixation plaquettaire irréversible et une haute affinité pour les plaquettes. La récupération de la fonction plaquettaire est donc lente (24-48 heures). Sa demi-vie est de 10 à 30 à minutes. L'éptifibatide et le tirofiban ont quant à eux un plus faible poids moléculaire, l'inhibition plaquettaire est compétitive et leur affinité pour les plaquettes est faible. Leur effet rémanent est donc plus court, respectivement moins de 4 heures et 4 à 8 heures. Le potentiel anti-thrombotique de ces molécules dans le STEMI a été mis en avant par 2 études. L'étude ADMIRAL a montré que l'ajout d'abciximab au stenting lors du STEMI réduisait significativement le critère composite associant décès, réinfarctus et revascularisation urgente du vaisseau cible à J30 (6% versus 14.6% dans le groupe placebo, $p=0.01$) et à 6 mois (7.4% versus 15.9%, $p=0.02$), via notamment l'obtention plus fréquente d'un flux TIMI 3. La portée de cette étude est à nuancer par sa faible population, par l'absence de bithérapie antiagrégante suite au stenting coronaire et par l'absence de dose de charge en post stenting.(36) Dans le même sens, l'étude CADILLAC retrouve une différence significative sur le critère composite associant décès, réinfarctus, AVC et revascularisation du vaisseau cible dans le groupe stenting plus abciximab versus stenting seul ($p<0,001$). La bithérapie antiagrégante était prescrite dans cette étude, mais associant aspirine et clopidogrel ou ticlopidine, donc encore à nuancer à l'époque des nouveaux antiagrégants que sont le prasugrel et le ticagrelor.(37) Plus récemment, Stone et al n'ont pas montré de différence significative sur un critère ischémique associant décès, infarctus du myocarde et revascularisation en urgence à 1 an chez les patients victimes de syndrome coronarien à haut risque entre un usage systématique et un usage en bail-out d'antiGpIIb/IIIa lors du stenting (15.2% versus 16.3%, $OR=1.08$, $IC95(0.97-1.20)$, $p=0.15$). (38) De Luca et al va dans ce sens : pas de gain sur la mortalité à J30 avec un usage systématique des antiGpIIb/IIIa dans le STEMI versus usage en bail-out (2.0% vs 2.0%, $p=0.84$) mais une différence significative sur la survenue d'hémorragies majeures (1.8% vs 1.3%, $p=0.0002$) aux dépens d'un usage systématique des antiGpIIb/IIIa.(39) Ainsi, les antiGpIIb/IIIa ont aujourd'hui une indication dans le STEMI (Grade 2A) en cas de complications thrombotiques ou en situation de rattrapage (slow-flow, no-flow, persistance d'une ischémie sous double traitement antiagrégant et anticoagulation efficace).(15)

Anticoagulation parentérale

Une anticoagulation curative optimale est indiquée en complément du double traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients admis pour STEMI (Grade 1).(15) Au même titre que pour les antiagrégants plaquettaires, l'anticoagulant idéal a varié ces dernières années. Longtemps considérée comme l'anticoagulant de référence, l'héparine non fractionnée (HNF) a une action indirecte, via une liaison à l'antithrombine III qui potentialise son rôle d'inactivation de la thrombine mais aussi des facteurs Xa, XIIa et IXa.(40) Le complexe héparine/antithrombine III inactive la thrombine libre, mais n'est pas capable d'inactiver la thrombine à l'intérieur du clou plaquettaire.(41) Elle s'administre à la dose de 70 à 100 UI/kg

en l'absence d'antiGpIIb/IIIa et à la dose de 50 à 70 UI/kg en bolus intraveineux en association aux antiGpIIb/IIIa.

Ayant l'avantage d'une meilleure prévisibilité pharmacologique et d'une plus grande sécurité d'emploi avec fréquence moindre des thrombopénies induites par héparine (TIH) de type 2, l'énoxaparine intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg est marquée d'un grade IIA dans les dernières recommandations sur le STEMI de 2014.(42) L'analyse per protocole de l'étude ATOLL a montré une réduction significative des MACCE et des saignements majeurs sous enoxaparine, qui constitue donc une alternative à l'HNF dans le STEMI.(43)

Le fondaparinux est plébiscité dans le NSTEMI du fait de moindres complications hémorragiques ;(44) par contre, il n'a pas d'indication dans le STEMI. L'étude OASIS 6 n'a pas montré de bénéfice significatif dans la réduction des MACCE ni dans la survenue de complications hémorragiques comparativement à l'HNF.(45) Le fondaparinux est par contre associé à la survenue de thromboses de cathéter guide en l'absence d'HNF en dose de rattrapage.

La bivalirudine est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine, un analogue synthétique de l'hirudine. Contrairement à l'héparine, la bivalirudine a la propriété de se fixer directement à la thrombine libre et à la thrombine contenue dans le clou plaquettaire. La fixation de la bivalirudine à la thrombine est irréversible. Sa demi-vie est courte, 25 minutes, et a une clairance à la fois rénale (d'où la nécessité d'adaptation posologique) et via la dégradation protéique. Ses propriétés pharmacologiques plus « précises » expliquent son essor ces dernières années dans le STEMI, porté surtout par une réduction drastique des complications hémorragiques. Dans HORIZONS-AMI trial, la réduction du critère primaire composite est due à la réduction des saignements majeurs (4,9 versus 8,3%, RR=0,6, IC95 (0,4-0,95), p=0,03) chez les patients prétraités par bivalirudine dans l'attente de l'angioplastie en urgence.(46) EUROMAX-trial montre aussi une réduction du critère composite de jugement principal, via une réduction drastique là encore des saignements majeurs (2,6% versus 6,0%, RR=0,43, IC95 (0,28-0,66), p<0,001) des patients STEMI prétraités par bivalirudine. Cette sécurité hémorragique se retrouve même au sein des groupes les plus à risque de saignements ; une méta-analyse de 3 essais randomisés a retrouvé un net bénéfice hémorragique chez les patients insuffisants rénaux ;(47) une sous-analyse de REPLACE 2 a montré également une diminution des hémorragies majeures chez les patients anémiés traités par bivalirudine.(48) Comme souvent lorsqu'il s'agit de traitements anti-thrombotiques, la réduction des complications hémorragiques se fait au détriment de l'efficacité anti-ischémique. Déjà retrouvée dans HORIZONS-AMI, la thrombose de stent apparaît comme une complication significative chez les patients STEMI prétraités par bivalirudine comparativement au groupe HNF dans EUROMAX trial (1,1% versus 0,2%, RR= 6,11, IC95(1,37-27,24), p=0,007) et ce malgré la poursuite de la bivalirudine pendant 4 heures après la fin de l'angioplastie.(46,49) L'étude HEAT PPCI va plus loin et montre, dans le groupe prétraité par bivalirudine (avec antiGpIIb/IIIa en rattrapage si besoin) une augmentation significative du critère primaire associant mortalité toutes causes, AVC, réinfarctus, revascularisation non programmée de lésion coronaire (8,7% versus 5,7%, RR= 1,52, IC95 (1,09-2,13), p=0,01) comparativement au groupe prétraité par HNF (avec là aussi antiGpIIb/IIIa possibles en rattrapage).(50) Ce constat se fait en l'absence de différence significative sur les hémorragies majeures (3,5% versus 3,1%, IC95 (0,7-1,89), p=0,59). HEAT PPCI a relégué la bivalirudine à un grade IIA dans les dernières recommandations de 2014 sur la revascularisation myocardique.(42)

Evaluation de la reperfusion

La reperfusion optimale du STEMI inclut à la fois une restauration du flux coronaire épicaudique au niveau de l'artère coupable et une restauration de la perfusion myocardique au niveau microvasculaire, deux concepts qui ne sont pas forcément équivalents.

Reperfusion épicaudique

TIMI flow grade

Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1985 au sein de l'étude Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Elle est basée sur une évaluation subjective du flux épicaudique et comprend 4 grades de reperfusion :

- TIMI 0 : pas de flux antérograde au delà de l'occlusion
- TIMI 1 : passage de produit de contraste au delà de l'occlusion sans opacification complète du réseau artériel distal
- TIMI 2 : perfusion complète du lit vasculaire en distalité de l'occlusion mais avec un retard de flux comparativement aux autres artères
- TIMI 3 : perfusion du lit vasculaire d'aval à l'occlusion sans retard de flux.

La survie du patient est bien entendu corrélée au stade TIMI en post revascularisation lors du STEMI.(51)

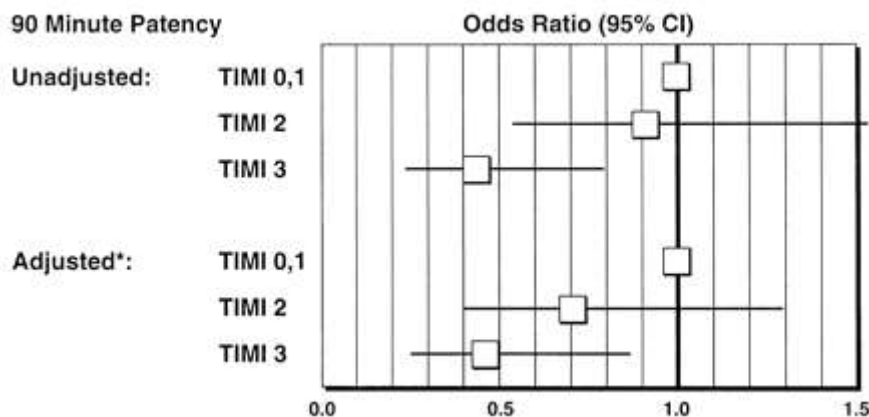


Figure 4: Relation entre flux TIMI en post angioplastie et mortalité à 30 jours. Ajustement sur les facteurs pronostics majeurs que sont : âge, sexe, antécédent d'infarctus du myocarde, localisation de l'infarctus, pression artérielle et fréquence cardiaque ; d'après Simes et al.(51)

Toutefois, le caractère subjectif du grade TIMI est responsable d'une grande variété inter-observateurs. De plus, il s'agit d'une variable discrète ce qui amène une perte d'information statistique. Deux raisons pour lesquelles les chercheurs ont tenté de mesurer différemment le flux coronaire épicaudique en angiographie.

TIMI frame count

Le TIMI frame count (TFC) a été inventé par Gibson lors d'une publication datant de 1996.(52) Il s'agit d'une méthode simple, reproductible, objective et quantitative de mesure du flux coronaire épicaudique sous forme d'une variable continue. Par convention, les séquences d'angiographie sont calibrées en 30 images/seconde. Le nombre d'images nécessaires au produit de contraste pour atteindre une zone précise de chaque artère est mesuré à partir de la première image où le produit de contraste opacifie complètement le segment proximal de l'artère concernée. Pour l'artère interventriculaire antérieure (IVA), la zone à atteindre pour le produit de contraste est la moustache à la pointe du cœur ; pour l'artère circonflexe, la bifurcation distale du segment avec la plus grande distance qui inclut la lésion coupable ; pour l'artère coronaire droite, la première branche naissant de l'artère rétro-ventriculaire gauche, après la croix du cœur. Du fait de sa plus grande longueur comparativement à l'artère coronaire droite et à l'artère circonflexe, le TFC mesuré sur l'IVA est divisé par 1,7 afin d'obtenir le TFC corrigé (cTFC). S'il a d'abord été utilisé en post thrombolyse pour prévoir les événements indésirables en intra-hospitalier et à 1 mois chez les patients STEMI, il est aussi validé en post angioplastie.(53) Hamada a montré qu'au sein des patients TIMI 3 en post-angioplastie immédiat pour STEMI, les patients avec un cTFC inférieur ou égal à 23 amélioraient significativement leur Wall motion score et développaient significativement moins d'insuffisance cardiaque.(54)

Reperfusion myocardique

Grâce à l'apport de l'échocardiographie de contraste, il a été montré que près de 25 à 30% des patients avec une reperfusion épicaudique efficace présentaient cependant une obstruction au niveau de la microcirculation coronaire et du myocarde, et que ces patients étaient plus à risque d'insuffisance cardiaque et de décès.(55) La physiopathologie de cette obstruction microvasculaire (dénommée no-reflow en langue anglaise) est complexe et associe entre autre une dysfonction de la micro-circulation consécutive au gonflement endothélial, à l'œdème des cardiomyocytes, à l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles, phénomènes qui sont majorés lors de la reperfusion. L'obstruction microvasculaire peut simplement être définie par :

- la preuve angiographique d'une réouverture de l'artère coronaire occluse par le stenting avec absence de sténose résiduelle significative (>50%), de dissection, de spasme ou de thrombus apparent
- et présence d'un flux TIMI inférieur ou égal à 2 ou flux TIMI 3 sans image de perfusion myocardique (blush).(56)

L'intérêt diagnostique et pronostic de cette obstruction microvasculaire est réel. Nredpepa and al ont en effet montré chez 1406 patients STEMI qu'elle augmentait significativement la taille de l'infarctus mesuré en scintigraphie entre J7 et J14 de l'infarctus.(56)

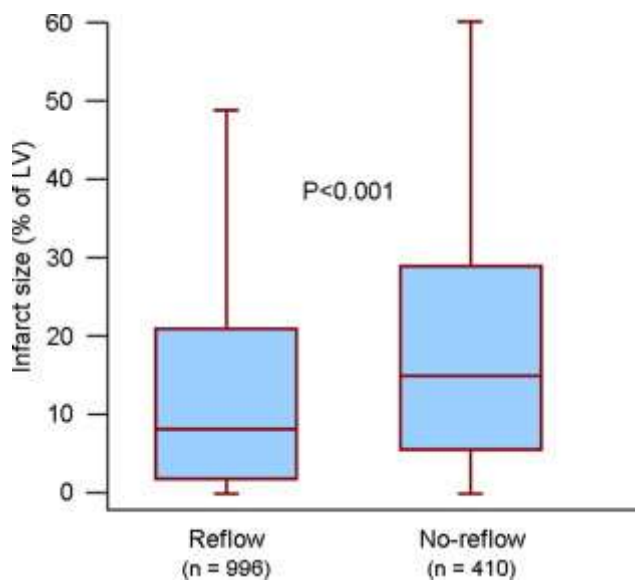


Figure 5: Taille de l'infarctus mesuré en scintigraphie entre J7 et J14 dans les groupes reflow et no reflow ; d'après Nredpepa et al.(56)

Par ailleurs, cette obstruction microvasculaire augmente significativement la mortalité et ce indépendamment de la taille de l'infarctus.

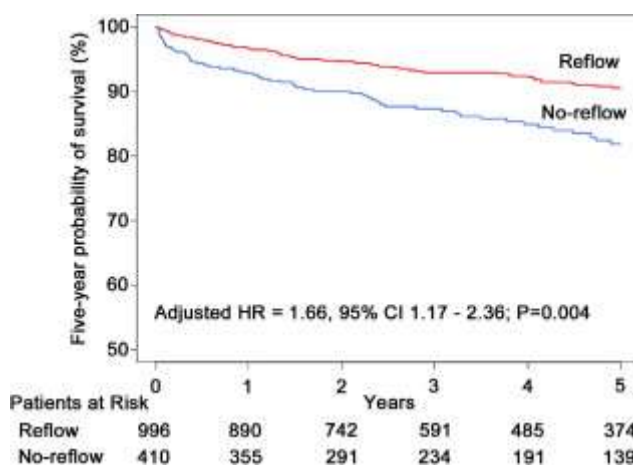


Figure 6: Courbe de Kaplan Meier de la mortalité à 5 ans des patients avec reflow et no reflow; d'après Nredpepa et al.(56)

Plusieurs autres méthodes permettent d'évaluer cette reperfusion au niveau myocardique.

Angiographie et doppler coronaires

Un flux épicaordique TIMI 2 est systématiquement associé à une zone significative d'obstruction microvasculaire. Cependant, un flux ralenti TIMI 2 n'est pas forcément en lien avec un échec du stenting et la persistance d'une sténose résiduelle mais peut aussi être la conséquence d'une augmentation de la résistance microvasculaire. Le doppler intra-

coronaire a montré que le flux épïcardique en cas d'obstruction microvasculaire avait un aspect de va et vient typique, avec l'abolition de la composante systolique du flux et une décélération rapide de sa composante diastolique.(57)

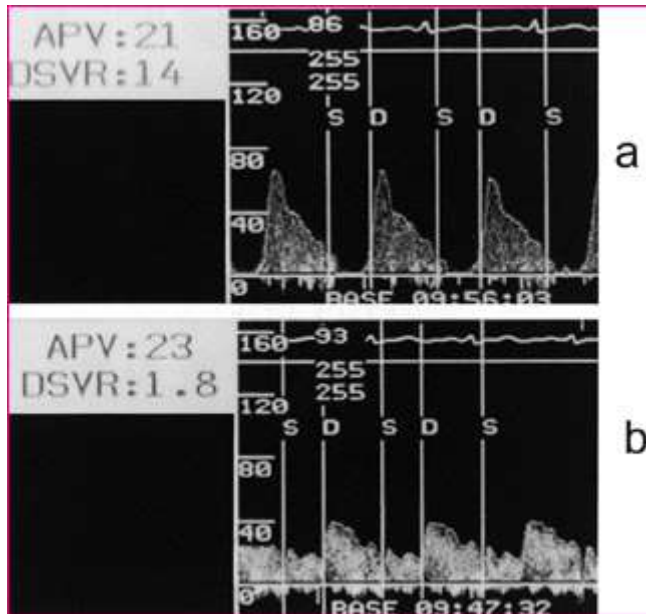


Figure 7: Comparaison d'un flux coronaire en cas de no-reflow (a) et après reflow normal (b) ; d'après Iwakura et al.(57)

Blush myocardique

Le TIMI perfusion grade est utilisé pour mesurer le remplissage et la clairance du produit de contraste au sein du myocarde. Les grades suivants sont utilisés : grade 0 (pas de perfusion tissulaire apparente), grade 1 (blush myocardique présent mais sans lavage), grade 2 (blush myocardique avec lavage lent) et grade 3 (blush myocardique qui se lave avant 3 cycles cardiaques). La taille de l'infarctus est plus importante dans les grades 0 et 1 que dans les grades 2 et 3. Le blush myocardique permet aussi de mieux stratifier les patients avec un flux épïcardique TIMI 3, de sorte que seuls les patients avec un flux épïcardique TIMI 3 et une perfusion myocardique optimale ont une très faible probabilité de décès. En effet, Gibson et al ont montré une mortalité inversement proportionnelle au TIMI perfusion grade après thrombolyse dans le STEMI.(58)

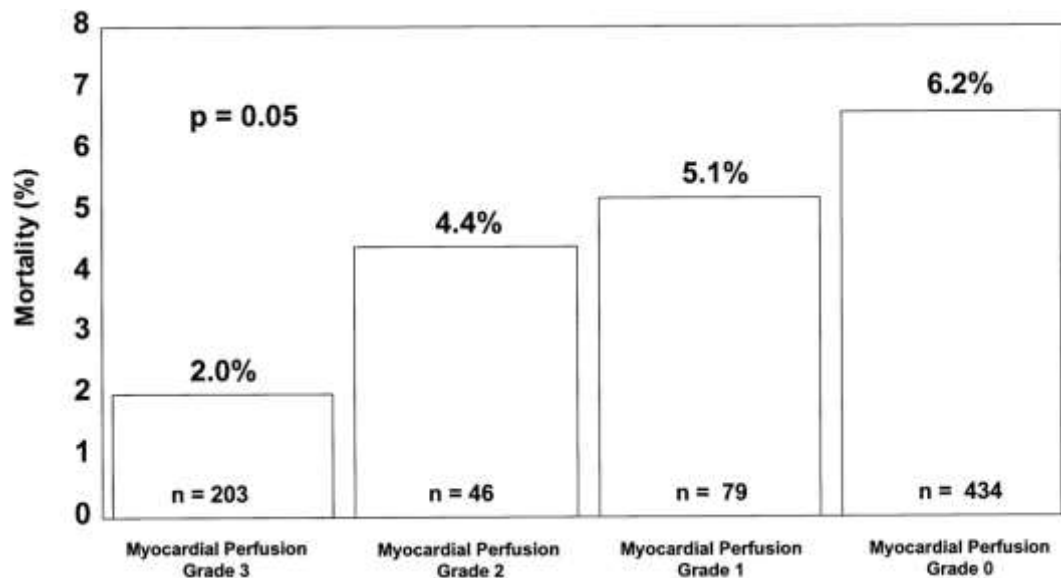


Figure 8: Relation entre grade de perfusion myocardique et mortalité à 30 jours. D'après (58).

Echocardiographie de contraste

L'échocardiographie de contraste utilise des produits de contraste intraveineux (ils étaient au départ intra-coronaires) qui contiennent des traceurs, ce qui permet d'attester de la qualité de la microperfusion. Les zones du myocarde présentant un défaut de perfusion correspondent aux zones d'obstruction microvasculaire. Ito et al ont montré une bonne corrélation entre le flux TIMI épicaudique et l'obstruction microvasculaire mesurée en échographie de contraste : en effet, 100% des patients STEMI avec un flux TIMI 2 présentaient une obstruction microvasculaire en échographie de contraste. L'intérêt pronostique est réel : au sein des patients STEMI TIMI 3 au décours de l'angioplastie coronaire, seuls les patients avec un reflow échographique présentaient une amélioration significative de leur FEVG à 1 mois du STEMI : FEVG= 46+/-13% versus 57 +/- 12% à 1 mois du STEMI dans le groupe reflow, $p < 0,001$; FEVG= 35+/-11% versus 45+/-12% à 1 mois du STEMI dans le groupe no-reflow échographique ($p > 0,005$). (59)

Imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque

Comme l'échographie de contraste, l'IRM cardiaque est une imagerie de perfusion (injection intra-veineuse de gadolinium) qui permet de mettre en évidence le retard d'irrigation tissulaire en cas d'obstruction microvasculaire. Il s'agit d'un défaut segmentaire de visualisation du produit de contraste injecté, prédominant au sous-endocarde, plus ou moins fugace : lorsqu'elle existe, l'obstruction microvasculaire est toujours identifiable au premier passage de gadolinium ; si l'obstruction micro-circulatoire est plus importante, le défaut de signal est plus prolongé et peut persister plusieurs minutes après l'injection. Le no-flow en IRM est le meilleur prédicteur du remodelage ventriculaire gauche ultérieur et donc du pronostic en post infarctus. Wu et al ont défini l'obstruction microvasculaire comme la présence d'un hyposignal 1 à 2 minutes après l'injection de produit de contraste en post STEMI. Les patients en post infarctus avec une obstruction microvasculaire à l'IRM

présentaient significativement plus d'évènements cardiovasculaires à 2 ans : 45% d'évènements versus 9%, $p=0,016$.(60)

Scintigraphie myocardique

Les méthodes conventionnelles utilisent le thallium 201 ou le MIBI comme traceurs de perfusion.(61) Bien que très usitées, elles sont limitées par la faible rentabilité d'analyse du signal et par la résolution spatiale qui demeure inférieure à celle des autres techniques. Les avancées récentes concernent essentiellement le développement de logiciels de quantification de la perfusion myocardique par rapport à une perfusion témoin obtenue en moyennant les images d'examen de patients ne présentant ni coronaropathie, ni anomalie évidente de perfusion myocardique. Cette stratégie permet de quantifier la perfusion myocardique segment par segment en terme de pourcentage par rapport à une « norme » (ou par rapport à une acquisition précédente, le patient devenant son propre témoin) et s'affranchit de l'analyse visuelle subjective.

Electrocardiogramme (ECG)

Dans la mesure où aucun de ces moyens d'investigation n'est facilement disponible au lit du patient pour le clinicien, la résolution du sus-décalage du segment ST sur l'ECG de surface en post angioplastie reste un moyen simple d'évaluer la reperfusion myocardique.

Si l'idée est ancienne et universellement acceptée, la méthode de mesure du sus-décalage résiduel segment ST reste discutée.(62) Mc Laughlin et al. considèrent que la valeur absolue maximale du sus-décalage du segment ST résiduel en post-angioplastie est le mieux corrélée à la survie globale et à la survie sans infarctus à 30 jours et 1 an.(63) Brodie et al. ont les mêmes conclusions. French et al. considèrent quant à eux que c'est le pourcentage de résolution du segment ST en post-angioplastie qui est le plus informatif, une résolution optimale du sus-décalage du segment ST supérieure ou égale à 70% est un facteur prédictif indépendant de survie.(64)

Corrélation des différents examens pour évaluation de l'obstruction microvasculaire

Si l'échocardiographie de contraste est l'examen historique pour l'évaluation de l'obstruction microvasculaire en post infarctus, l'IRM a maintenant une place de plus en plus prépondérante. Wu et al ont montré une bonne corrélation entre ces deux examens et les données anatomopathologiques (évaluées après injection intraveineuse de microsphères de thioflavine) post mortem après ligature coronaire chez le chien: IRM versus ETT, $r=0,87$ versus $0,74$, $p=NS$.(65) L'IRM est d'ailleurs le Gold standard pour l'évaluation de l'obstruction microvasculaire. Nijveldt et al ont en effet montré que l'hyposignal au temps tardif est le paramètre le mieux corrélé au volume ventriculaire télédiastolique ($B\grave{e}ta= 0,53$, $p=0,001$), au volume télésystolique ($B\grave{e}ta= 8,67$, $p=0,001$) et à la fraction d'éjection du ventricule gauche ($B\grave{e}ta= 3,94$; $p=0,006$) à 4 mois en post infarctus, comparativement au TIMI flow grade, au myocardial blush et à la résolution du sus-décalage du segment ST sur l'ECG de surface.(66)

NOTRE ETUDE

Myocardial reperfusion during primary percutaneous coronary intervention for STEMI patients in an optimized antithrombotic environment: what can you expect in daily practice?

Introduction

The major goal of reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is to limit infarct size and improve outcomes.(15,67) The prompt restoration of antegrade coronary blood flow in acute STEMI is necessary (15,51) but not sufficient to achieve effective myocardial reperfusion.(68,69) Indeed, myocardial recovery is often impaired by loss of microvascular integrity, diffuse myocardial oedema, or distal embolization into the microcirculation.

Last decade, antithrombotic treatments and manual thrombectomy were developed to reduce distal embolization during primary percutaneous coronary intervention (pPCI) and limited their adverse consequences. Several randomized clinical trials successively introduced GpIIb/IIIa inhibitors (GPI)(70,71) and bivalirudin(46,49) as either an upstream or periprocedural treatment and which proved efficient and safe drugs for early administration in patients undergoing PCI. However, a number of changes have occurred in clinical practice since GPI and bivalirudin trials were conducted: the radial-artery PCI access, which may reduce the risk of bleeding and vascular complications, has expanded, and the use of manual thrombectomy and new ADP receptor antagonists have been increasingly adopted.

The aim of our monocentric study was to evaluate clinical outcomes and results of myocardial reperfusion after primary PCI in a series of consecutive patients with STEMI in a contemporary, real world setting according to different intravenous prehospital antithrombotic strategies.

Methods

Patient population

Our retrospective single center study assessed data from consecutive STEMI patients who underwent primary PCI in the University Hospital of Nancy (France) from 2012 to 2014.

Inclusion criteria of our registry were continuous chest pain for at least 20 minutes and treatment within 12 hours of onset of pain and (1) ST-segment elevation ≥ 1 mm (0.1 mV) in ≥ 2 contiguous leads on the 12-lead electrocardiogram (ECG); (2) persistent ST-segment depression in precordial leads V1 to V4, with or without ST segment elevation in inferior or lateral leads; or (3) new-onset left bundle branch block.

Primary PCI was performed using standard technique by radial (preferential access route) or femoral approach according to physician choice. The infarct-related artery (IRA) was the only target of the emergency procedure and either bare-metal or drug-eluting stents could be used at the discretion of the operators.

Before the procedure all patients received salicylic acid 250 to 500 mg intravenously, thereafter orally 100 to 325 mg/day. Before admission, patients were treated by prehospital bivalirudin (0.75 mg/kg IV bolus, followed by 1.75 mg/kg/h infusion) or heparin (70 U/kg), thereafter a GPI was added in the catheterization laboratory systematically in the heparin group and according to the physician in the bivalirudin group.

P2Y₁₂ inhibitors were given as soon as possible during the prehospital period with an oral loading dose of 600 mg (clopidogrel), 60 mg (prasugrel) or 180 mg (ticagrelor) and continued at a dose of 75 mg or 10mg once daily or 90mg twice a day, respectively.

Angiographic analysis

After PCI, coronary angiography was repeated and angiographic projections were used to assess the TIMI flow grade, the corrected TIMI frame count (cTFC) and the number of cine frames required for dye to travel from the ostium of the coronary artery to the distal coronary landmark. The duration of the last cine filming was recommended to be at least three cardiac cycles. Visual analysis was performed by two independent operators.

Electrocardiographic analysis

Electrocardiographic analyses were performed by two readers who were blinded to clinical and angiographic data. Electrocardiograms (ECGs) were done during the prehospital period (baseline ECG), at arrival in the catheterization laboratory (pre-procedural ECG) and one hour after pPCI/angiography (post-procedural ECG).

The preprocedural ST-segment deviation (pre-procedural ECG) and residual ST-segment deviation (post-procedural ECG) were used for the assessment of the ST deviation.

In addition, the degree of resolution of ST-segment deviation (STR) from paired ECGs was calculated by dividing the extent of ST-segment deviation on the post-procedure ECG by the extent of ST-segment deviation on the pre-procedural ECG.(62,72)

Patients were divided into three groups of STR: complete ($\geq 70\%$ resolution), partial ($\geq 30\%$ but $< 70\%$ resolution), and none ($< 30\%$ resolution).

Definition of clinical events

The clinical outcome included death from all causes, myocardial re-infarction and stent thrombosis at 30 days as defined by the Academic Research Consortium.(73)

Bleeding was defined according to the TIMI criteria.(74)

Cardiogenic shock was defined as a prolonged systolic arterial pressure < 90 mm Hg with no response to fluids and requiring inotropes

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SAS version 9.2 software (Cary, NC).

Continuous variables are presented as the means and standard deviations and are compared using one-way independent-measures analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test.

Categorical data are presented as numbers and frequencies and are compared using χ^2 or Fischer exact test.

For univariate analyses, we used crude logistic regression models to identify the factors associated with ST resolution $> 70\%$, post procedural TIMI 3 grade flow and optimal cTFC. Factors associated with these parameters were entered into a step-wise logistical regression model with a significance level of 0.3 and a significance level to stay set at .05.

Results

In the study period, 389 consecutive patients were treated by pPCI at our institution; seven patients were excluded from the study because of prehospital fibrinolysis.

The study medications, angiographic findings, and procedure characteristics are summarized in table 1.

Mean age of patients was $59,3 \pm 12,3$ years and 19,7 % of patients were female.

The median delay from first symptoms to balloon was 5,5 [3-5.9] hours.

Radial access was used in 79 % of the patients and ad hoc PCI using stents was the principal management strategy in 93% of the patients. A prehospital loading dose of salicylic acid was used in 100%. A prehospital loading dose of P2Y₁₂ inhibitors was administered in 92% of patients with maintenance after PCI of one year: prasugrel, ticagrelor or clopidogrel in 74%, 16% and 10% respectively. Upstream bivalirudin was used in 288 patients and heparin in 101 patients. No patient received thereafter a prolonged infusion of bivalirudin. GPI was used in 109 patients (38%) pretreated with bivalirudin in bail out cases and/or at the discretion of the operator. In the heparin group, all patients received a GPI during the PCI procedure. Aspiration thrombectomy was performed in nearly half of the procedures.

Clinical outcomes

The overall 30-day mortality rate for the study population was 3,8 %.

Patients with initial cardiogenic shock and/or cardiac arrest had worse outcomes. Mean LVEF was $46,9 \pm 9,5$ % and LVEF was < 45% in 20% of the cases.

Stent thrombosis occurred in 15 patients (1,8%), mainly in first two days.

The comparison between the different parenteral antithrombotic therapies showed no significant difference concerning these major clinical events. Bleeding occurred in 22 patients and 6 patients needed transfusions. Only one patient presented with a TIMI bleeding score of 2. Concerning haemorrhagic events, no differences were observed among the different groups.

Angiographic and electrocardiographic results according to antithrombotic strategy.

In the whole population, TIMI 3 flow was restored at the end of procedure in 86% of cases. The mean obtained cTFC was 27 with still a proportion of cTFC ≥ 40 in one fifth of the patients. An optimal cTFC - considered as cTFC ≤ 23 - was achieved in only 37% of the cases. The TIMI 3 flow rates after PCI were significantly better in the bivalirudin group (91% TIMI 3, $p=0,0478$) as compared to bivalirudin+GPI or heparin+GPI. However, the absolute value of cTFC in the three groups and the proportion of optimal cTFC remained similar. After multivariate analysis, no specific antithrombotic treatment had a significant predictive value in restoring post-procedural TIMI 3 flow rate or optimal cTFC.

In the whole population, the rate of complete STR resolution was obtained in 45% of the cases. The rates of complete, partial, or absent STR were not different between the three groups. After multivariate analysis, no specific antithrombotic treatment had a significant predictive value of ST resolution rate $>70\%$. Only left anterior descending coronary artery as infarct related artery had a negative predictive value of a ST resolution rate $>70\%$ (OR:2.8; 95%CI: 1.6-4.8; $p= 0,0004$) whereas TIMI 3 flow before procedure represented a positive predictive value of ST resolution rate $>70\%$ (OR:2,3; 95%CI: 1,2-4,3; $p=0,0085$)

1. Table 1 Baseline and procedural characteristics

	Heparin +GPI (n=101)		Bivalirudin (n=179)		Bivalirudin + GPI (n=109)		p value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Age, years median (Inter quartile range)	101	57 (48-63)	179	60 (52-68)	109	58 (48-63)	0,047
Sex, female	22	21.8%	37	20.7%	16	14.7%	0.34
Body mass Index (kg/m ²)	75	27.4	161	25.9	95	27.2	0.048
Cardiovascular risk factors							
Diabetes	18	18%	25	14%	15	13.9%	0.61
Hypertension	33	33%	57	32%	38	35%	0.51
Hyperlipidemia	34	34%	67	37.4%	34	31.5%	0.57
Smoker (current or past)	58	58%	83	46.4%	60	55.6%	0.11
Previous myocardial infarction	6	6%	12	6.7%	5	4.6%	0.77
Previous PCI	7	7%	13	7.3%	4	3.7%	0.46
Delay first symptoms –balloon (hours)							0.31
<3 hours	19	22.1%	29	17.7%	12	12.8%	
3-6 hours	46	53.1%	90	54.9%	62	66.0%	
>6 hours	21	24.4%	45	27.4%	20	21.3%	
Acute heart Failure	10	9.9%	19	10.6%	14	12.8%	0.76
Prehospital cardiogenic shock	6	6%	4	2.2%	6	5.5%	0.20
Prehospital cardiac arrest	12	11.9%	16	8.9%	10	9.2%	0.26
Angiography							
Main culprit lesion treated with PCI:							0.0017
Left anterior descending	50	49.5%	77	43%	49	67.9%	
Left circumflex	24	23.8%	75	41.9%	49	22.9%	
Right coronary artery	27	13.9%	27	15.1%	10	9.2%	
Pre PCI flow grade							
TIMI 0/1	76	75.3%	117	65.3%	87	79.8%	
TIMI 2	10	9.9%	19	10.7%	8	7.3%	
TIMI 3	15	14.8%	43	24.0%	14	12.9%	
Multivessel coronary disease	37	36.7%	71	39.7%	35	32.1%	0.49
Stent implantation	92	91.1%	143	79.9%	90	82.6%	0.049
Manual thrombectomy	49	48.5%	81	45.3%	72	66.1%	0.002
Single vessel treated	64	63.4%	108	60.3%	74	67.9%	0.67
Delayed Angioplasty	3	3%	14	7.8%	7	6.4%	0.27
Implantation of stent (any type)	92	91.1%	143	79.9%	90	82.6%	0.0498

2. Table 2: Angiographic and Electrocardiographic results

	Heparin +GPI (n=101)		Bivalirudin (n=179)		Bivalirudin + GPI (n=109)		
	n (%)		n (%)		n (%)		p value
ST resolution (%)	78	66,1%	154	67,1%	88	64,2%	0,62
ST resolution (%)							0,58
<30	15	19,2%	26	16,9%	14	15,9%	
30-70	33	42,3%	52	33,8%	35	39,8%	
>70	30	38,5%	76	49,4%	39	44,3%	
ST resolution >70	30	38,5%	76	49,4%	39	44,3%	
TIMI flow after reperfusion							
0	1	1,0%	2	1,1%	1	0,9%	0,19
1	1	1,0%	1	0,6%	1	0,9%	
2	15	14,9%	13	7,3%	18	16,5%	
3	84	83,2%	161	91,0%	89	81,7%	
TIMI 3 after reperfusion	84	83,2%	161	91,0%	89	81,7%	0,048
cTFC after reperfusion	101	26,0	172	28	104	28	0,70
cTFC≤23	41	40,6%	63	36,6%	35	33,7%	0,58

Discussion

The results of the current monocentric observational study performed in a consecutive series of patients with STEMI undergoing primary PCI according to latest therapeutic standards has shown: (1) TIMI 3 post procedure can be obtained in the majority of the patients whereas a cTFC >40 and an optimal cTFC<23 were obtained in approximately one patient out of five (~20%) and one patient out of three respectively (~37%). (2) Microvascular obstruction prevention attested by complete ST resolution remained modest: 45 % of cases. (3) No difference in myocardial reperfusion was found according to different antithrombotic strategies used.

Previous studies, using a variety of invasive and non-invasive techniques, have yet demonstrated that myocardial perfusion remains impaired in approximately half of STEMI patients(68) and that the extent of microvascular dysfunction is an independent predictor of

post myocardial infarction (MI) ventricular remodelling.(75) Although microvascular obstruction has a multifactorial aetiology, most efforts have focused on the reduction of intra-luminal thrombus burden and distal embolization during PCI procedure.(76,77) Indeed, platelets provide the pro-inflammatory and pro-thrombotic stimuli for the formation of microvascular obstruction and represent a key target for pharmacological interventions. Therefore a maximal platelet inhibition is strived during PCI procedure to improve micro-perfusion of the myocardium after pPCI by ADP receptor antagonists and GPI. New oral antiplatelet agents such as ticagrelor (78) and prasugrel (79) inhibit more quickly and strongly platelet activity without so far studies examining their effect on LV function. Clopidogrel use with high loading doses remains as far the only P2Y₁₂ inhibitor antagonist which has demonstrated its efficiency to decrease enzymatic infarct size.(80)

Although many trials have assessed the impact of abciximab on clinical events, data regarding its effect on infarct size are more uncertain.(36,70,71,81,82) Recently, more interest has shifted to intracoronary (i.c.) abciximab administration. According to Eitel et al, i.c. abciximab group had significantly smaller infarct size at 6 months as compared to intravenous abciximab administration.(76) In “Infuse AMI”, two strategies of embolization prevention have been evaluated comparing an optimized platelet inhibition with GPI versus manual aspiration thrombectomy in patients presenting with a large anterior STEMI undergoing primary PCI. Infarct size at 30 days was significantly reduced by an i.c. bolus of abciximab delivered to the target vessel but not by manual thrombectomy.(52) However, a longer follow up will be needed to confirm whether the acutely achieved modest reduction in infarct size translates in long-term clinical benefits.

Our results confirmed reported data in the literature with a high prevalence of TIMI 3 flow grade after pPCI: 85.8 % in the current series.(15,46,49) This optimal antegrade flow grade occurred in our study significantly more frequently in the bivalirudin group probably explained by a selection bias as the combination of bivalirudin+GPI was used mostly in a bail-out setting as well as by a lower proportion of left anterior descending coronary artery treated in the bivalirudin alone group. However, when we used the corrected TFC (cTFC) which adds additional prognostic information by segregating patients with TIMI grade 3 flow into lower- and higher-risk subgroups, the results seemed more contrasted. Since its introduction, TFC has played a significant role in the understanding of the microvascular function both in the presence and absence of acute myocardial infarction.(77) By using the

continuous variable of cTFC which provides greater risk stratification, optimal cTFC has been obtained in only 37% of the cases with no difference among the three parenteral antithrombotic regimens. In our study, approximately 20 % of patients presented a prognostically unfavourable cTFC>40 post PCI. After multivariate analysis, no specific antithrombotic treatment modality had a significant predictive value to restore both post TIMI 3 flow rate or optimal cTFC.

The extent of ST resolution after pPCI procedure also characterizes the microvascular function (68,83,84). ST-segment recovery has been related to mortality rate and the composite endpoint of death/heart failure and shock, regardless of which of the different measures of this ST resolution were used.(85) Moreover, complete ST resolution was also related to smaller infarct size evaluated by cardiac magnetic resonance (CMR) as well as by myocardial necrosis biomarkers.(86) Also this smaller myocardial damage and better left ventricular (LV) function in patients with complete ST resolution translate into less likelihood of developing clinical heart failure.(87)

The optimization of antithrombotic strategy including prehospital administration of salicylic acid, P2Y₁₂ antagonist as well as heparin or bivalirudin in addition to GpIIb/IIIa inhibitors during the PCI procedure and large use of manual aspiration leads to a ST resolution of > 70% in 45% of cases in our study.

After multivariate analysis, no specific antithrombotic treatment had a significant predictive value of a ST resolution rate of >70%. Only the left anterior descending coronary artery as the infarct related artery had a negative predictive value of a ST resolution rate of >70% whereas TIMI 3 flow before the procedure represented a positive predictive value of ST resolution rate of >70%.

The universal, unselected intravenous use of GPI therapy in pPCI is no longer routine(15) growing evidence suggests that benefit of GPI are confined to high risk patients.(88) Our data corroborate this attitude as both bivalirudin groups presented similar results despite of the fact that the bivalirudine+GPI group was at higher risk. The advent of more potent oral antiplatelet drugs, with early and high loading-dose regimens might have reduced any incremental anti-ischemic protection of GPI without higher bleeding complications. HEAT-PPCI presented a head-to-head comparison of heparin and bivalirudin in the setting of primary PCI with bailout use of GPI in both groups and demonstrated no difference between

two groups.(50) The results of our report reflect the degree of myocardial reperfusion in daily practice using and probably overusing in some cases all antithrombotic techniques available. The management of patients undergoing pPCI should be dichotomized according to delays between symptoms and pPCI which directly influence the composition of the thrombus and subsequently the efficacy of antiplatelet therapy for both better efficiency and cost-effectiveness. Finally, microvascular obstruction is largely but not exclusively influenced by distal embolization and platelet hyperreactivity: interstitial oedema and endothelial dysfunction plays also a major role.(83) Favorable avenues for future research include adenosine analogs, exenatide, SSO2, pre and postconditioning and other agents and could improve the quality of myocardial performance.

Limitations

First, our study is an observational, monocentric study with inherent bias. Continuous ST-segment monitoring was not used thereby precluding assessment of ST-segment instability. The angiographic findings should always be interpreted with caution since they represent assessments from operators rather than readings from an independent angiographic core laboratory, however, it is reassuring that they are in concert with the others measures of reperfusion. The systematic use of GPI in the heparin group but not in the bivalirudin group according to choice of operators and bail out during procedure have introduced a bias to interpret the impact of parenteral antiplatelet therapy on myocardial reperfusion.

A comparison of a bivalirudin group with a group undergoing PCI with heparin only could have been useful to assess an overall view of these drugs on myocardial perfusion.

Conclusion:

Despite intensive use of antithrombotic therapies for reducing infarct size in patients with STEMI, there is still a large proportion of patients with poor microcirculatory and myocardial reperfusion results independently of the different antithrombotic regimen used. Favorable avenues for future research could improve the quality of myocardial performance.

PERSPECTIVES

Notre travail est une étude décrivant la prise en charge du STEMI au CHU de Nancy de 2012 à 2014. Le délai « door to balloon » moyen de notre étude est de 1,22 heure, conforme aux recommandations qui préconisent une revascularisation coronaire par angioplastie et stenting dans un délai de 120 minutes après le premier contact médical.(15) Le recours à la revascularisation mécanique par angioplastie et stenting primaires est d'ailleurs supérieur à la moyenne nationale : FAST-MI montre en effet que la revascularisation coronaire mécanique n'est réalisée que dans 70% de l'ensemble des STEMI. Le recours aux nouveaux antiagrégants est aussi plus fréquent dans notre centre, comparativement encore à FAST-MI 2010 où le clopidogrel restait le plus fréquemment prescrit.(7) De même, la prescription des cardiotropes en fin de séjour était quasi systématique en fin d'hospitalisation au CHU de Nancy.

Notre étude montre aussi les limites de la prise en charge du STEMI aujourd'hui. La mortalité et la morbidité restent non négligeables. On retrouve dans notre étude 3,8% de décès intra-hospitaliers, le choc cardiogénique et l'arrêt cardio-respiratoire restant logiquement de forts facteurs prédictifs de décès à 30 jours. Ce résultat est comparable à celui présenté dans FAST-MI où on retrouve 4,5% de décès intra-hospitaliers pour les STEMI revascularisés.(7)

L'intérêt de notre étude est de s'intéresser de manière spécifique à la reperfusion coronaire des patients STEMI. Au niveau épicaudique, un flux TIMI 3 a été obtenu dans environ 86% des cas après revascularisation percutanée, et ce de manière significativement plus fréquente dans le groupe bivalirudine seule. Cette différence s'explique probablement par un biais de sélection entre les trois groupes de traitements anti-thrombotiques étudiés, les patients traités par bivalirudine et antiGpIIb/IIIa en bail-out présentant nécessairement au départ une charge thrombotique plus importante rendant l'obtention d'un flux TIMI3 moins fréquente. L'utilisation du cTFC, plus discriminant que le TIMI flow, montre des résultats plus nuancés, avec l'obtention de seulement 37% de cTFC optimal <23, cette fois sans différence significative entre les différentes thérapeutiques étudiées. L'obstruction microvasculaire est encore trop fréquente en post stenting dans notre étude : seulement 45% des patients présentent une résolution optimale du sus-décalage du segment ST supérieure à 70%, sans différence significative entre les différents traitements anti-thrombotiques utilisés. Finalement, seule l'obtention d'un flux TIMI3 avant toute revascularisation coronaire constitue un facteur prédictif positif significatif d'obtention d'une résolution du sus-décalage du segment ST>70%. Bien que non étudiés spécifiquement dans ce travail, les délais entre le début des symptômes et la revascularisation coronaire sont déterminants car influençant nécessairement la nature même du thrombus et ainsi l'efficacité des agents antiplaquettaires prescrits, plus efficaces quand prescrits précocement. La lutte contre l'obstruction microvasculaire doit rester une véritable priorité. A noter que sa fréquence de survenue retrouvée dans notre étude est là aussi similaire à ce que montre la littérature, où celle-ci peut survenir jusque dans 60% des STEMI revascularisés.(89)

Le premier impératif serait de mieux diagnostiquer cette obstruction microvasculaire. L'IRM cardiaque reste l'examen de première intention, mais son accessibilité, même au CHU, fait qu'elle ne peut être applicable à chaque patient. L'ECG en post angioplastie et stenting semble donc être l'outil avec le meilleur rapport sensibilité/accessibilité. La résolution du sus-décalage du segment ST en post angioplastie et stenting doit donc revenir au premier plan de l'évaluation de la reperfusion d'un patient STEMI, cela bien avant le flux TIMI en fin

de procédure qui semble encore l'emporter. Comme nous l'avons dit, il est facile de diagnostiquer un échec de reperfusion épicaudique, nécessairement accompagné d'un défaut de reperfusion à l'échelle myocardique, mais il est aussi indispensable de mieux diagnostiquer le patient avec une reperfusion épicaudique faussement rassurante avec cependant une reperfusion déficiente au niveau micro-circulatoire. Cette catégorie représente un grand nombre de patients dans notre étude, qui ne sont pas toujours bien détectés en pratique clinique courante.

L'obstruction microvasculaire n'est aussi trop souvent diagnostiquée qu'à l'arrivée du patient en soins intensifs, après la revascularisation coronaire, lors de la réalisation de l'ECG en post procédure. Il convient donc de pouvoir anticiper les patients à risque avant même leur arrivée en salle de cathétérisme. La littérature montre que la taille de l'infarctus, notamment lors des atteintes de l'IVA, est un facteur de risque d'obstruction microvasculaire, ce qui est confirmé dans notre étude puisque l'atteinte de l'IVA est significativement associée à une fréquence moindre de résolution du sus-décalage du segment > 70%. Etre à même, avant la réalisation de l'angiographie, de cibler ces patients pour leur imposer en amont une thérapeutique un peu plus spécifique, semble être une piste de travail intéressante. Cela impose une communication étroite entre les différents personnels médicaux prenant en charge le patient en pré hospitalier et le service d'hémodynamique, afin de mieux discerner chaque sous-type de patient STEMI.

Mieux distinguer pour mieux traiter est un objectif, mais les moyens thérapeutiques restent encore flous. Les essais cliniques sont nombreux et pour l'instant décevants dans le traitement de cette obstruction microvasculaire. Des thérapeutiques non-médicamenteuses ont d'abord eu une place centrale. En 2003, Zhao et al ont montré que de brefs épisodes d'ischémie reperfusion après le reflow d'une ischémie prolongée pouvaient réduire la taille de l'infarctus de 40%, via notamment une réduction de l'œdème myocardique et d'autres réactions cytotoxiques au niveau de la microcirculation myocardique.(90) Ce concept trouva une application clinique par Staat et al en 2005, où le post-conditionnement consistait en 4 cycles d'1 minute d'inflation et de déflation du ballon d'angioplastie après le reflow de l'artère coupable. On constate avec cette stratégie une réduction de la taille de l'infarctus de 36% attestée sur les chiffres de CPK.(90) Des essais plus récents n'ont cependant pas permis de montrer de bénéfice clinique réel à cette technique. L'intérêt d'un pré-conditionnement est aussi à l'étude, avec notamment un gonflement/dégonflement du brassard à tension placé sur le bras du patient en pré-hospitalier.

La lutte contre les embolisations distales de thrombus est une priorité de l'angioplasticien revascularisant le STEMI, même s'il est évident que l'obstruction microvasculaire ne peut s'expliquer que par l'embolisation de particules de thrombus dans la microcirculation. Des systèmes de thromboaspiration ou des filtres de protection distaux ont été développés. On l'a vu, la thromboaspiration a montré des résultats assez contradictoires dans la littérature. Notre étude va dans ce sens où on ne retrouve pas la thromboaspiration comme un facteur prédictif positif significatif de résolution du sus-décalage du segment ST>70% en post stenting. D'autres études ont aussi essayé dans cette même logique de prouver l'intérêt du déploiement d'un filtre de protection distal avant le stenting de l'artère coupable. Même si ce système permet macroscopiquement d'éviter une part importante des embolies de thrombus, il n'a jamais permis non plus d'amélioration de la microcirculation, de la taille de l'infarctus ou surtout des événements cliniques.(91) Enfin, dans cette même logique, une stratégie de stenting différé après réouverture de l'artère et imprégnation quelques jours en traitement antithrombotique semble prometteuse au vu des dernières études.

En sus des traitements mécaniques, le volet médicamenteux de traitement de l'obstruction microvasculaire doit être connu. Le metoprolol administré par voie IV a montré chez l'animal une diminution de la taille de l'infarctus, par une diminution des lésions de reperfusion via son rôle sur la circulation des neutrophiles et des plaquettes. METOCARD-CNIC a montré que l'administration de metoprolol en IV avant la reperfusion diminuait la taille des nécroses antérieures en IRM avec également une amélioration significative de la FEVG à 6 mois.(92) Ce résultat est d'autant plus prometteur que le metoprolol peut être d'un accès facile et généralisable. L'adénosine permet d'éviter le relargage mitochondrial de calcium et de cytochrome c, et de fait limite l'apoptose et a un effet cardioprotecteur. Les résultats n'ont finalement pas été si prometteurs. Dans AMISTAD-II, étude dédiée à l'étude de l'efficacité de l'adénosine dans le STEMI, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence sur le critère de jugement primaire qui incluait les nouveaux épisodes d'insuffisance cardiaque, les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès de toutes causes à 6 mois.(93) Les vasodilatateurs sont supposés améliorer la microcirculation en évitant le spasme microvasculaire et en améliorant la fonction endothéliale. Là encore, les résultats sont décevants. L'administration intra coronaire de nitroprusside avant l'angioplastie n'a pas permis d'améliorer le flux coronaire et la perfusion myocardique comparativement au placebo.(94) Les antiGpIIb/IIIa ont longtemps semblé un traitement antithrombotique intéressant car jouant sur une autre voie que les antiagrégants conventionnels. Zoni et al, dans une étude de phase 2, ont montré que l'abciximab diminuait la taille de l'infarctus chez les patients thrombolysés, ce principalement grâce à l'effet de l'abciximab sur l'agrégation plaquettaire et leucocytaire au niveau microcirculatoire.(95) Cependant, ce bénéfice anti thrombotique est contrebalancé par l'induction d'évènements hémorragiques, ce qui rend l'utilisation des antiGpIIb/IIIa limitée au cas par cas. Enfin, la cyclosporine A prévient la destruction mitochondriale lors de la reperfusion de lésions ischémiques. Piot et al ont en effet montré que l'administration d'un bolus de cyclosporine A immédiatement avant l'angioplastie coronaire réduisait la taille de l'infarctus dans le STEMI comparativement au placebo.(96) Les résultats de l'étude CIRCUS se sont là encore montrés décevants.(97) En effet, l'administration IV de cyclosporine avant angioplastie pour IDM antérieur n'a pas permis de réduire significativement à 1 an le critère composite associant décès de toute cause, aggravation d'insuffisance cardiaque, ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou remodelage excessif (augmentation du volume télé-diastolique ventriculaire gauche >15%) comparativement au placebo : 59% versus 58,1% sous placebo, OR=1,04, IC95(0,78-1,39), p=0,77. La physiopathologie du STEMI est vaste, et de nombreuses thérapeutiques sont encore en projet, notamment sur le système de jonction cellulaire au niveau de la barrière endothéliale, facteur principal de la perméabilité vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 27 nov 2007;50(22):2173-95.
2. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. août 2004;126(2):461-9.
3. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 29 janv 2013;61(4):e78-140.
4. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee*. *J Am Coll Cardiol*. 1 sept 2000;36(3):959-69.
5. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M de, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 1 avr 2010;31(8):943-57.
6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. janv 2011;124(1):40-7.
7. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 5 janv 2012;98(9):699-705.
8. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 14 janv 1999;340(2):115-26.
9. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and Atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006;1(1):297-329.
10. Ambrose JA, Fuster V. The risk of coronary occlusion is not proportional to the prior severity of coronary stenoses. *Heart*. 1 janv 1998;79(1):3-4.
11. Brener SJ. Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 1 juin 2006;151(6):S4-10.

12. Rittersma SZH, Wal AC van der, Koch KT, Piek JJ, Henriques JPS, Mulder KJ, et al. Plaque Instability Frequently Occurs Days or Weeks Before Occlusive Coronary Thrombosis A Pathological Thrombectomy Study in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 3 août 2005;111(9):1160-5.
13. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573–583.
14. Yunoki K, Naruko T, Inoue T, Sugioka K, Inaba M, Iwasa Y, et al. Relationship of Thrombus Characteristics to the Incidence of Angiographically Visible Distal Embolization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Thrombus Aspiration. *JACC Cardiovasc Interv*. 1 avr 2013;6(4):377-85.
15. Members AF, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 23 août 2012;ehs215.
16. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 7 déc 2006;355(23):2395-407.
17. Ioannidis JPA, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. déc 2007;154(6):1065-71.
18. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 1 janv 2009;30(2):183-91.
19. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 26 août 1999;341(9):625-34.
20. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 19 sept 2013;369(12):1115-23.
21. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized Trial of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel DiseaseThe CvLPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2015;65(10):963-72.
22. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial InfarctionAn Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2016;67(10):1235-50.

23. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*. 29 avr 2011;377(9775):1409-20.
24. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 15 févr 2004;116(4):253-62.
25. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1 nov 2007;28(22):2706-13.
26. Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Anna C, Piscione F. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis*. juill 2011;217(1):149-57.
27. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *The Lancet*. 13 juin 2008;371(9628):1915-20.
28. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, et al. Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention Improves Myocardial Reperfusion and Reduces Infarct Size The EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) Prospective, Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 27 janv 2009;53(4):309-15.
29. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 24 oct 2013;369(17):1587-97.
30. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N Engl J Med*. 9 avr 2015;372(15):1389-98.
31. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2 sept 2010;363(10):930-42.
32. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1179-89.
33. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1909-17.

34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 15 nov 2007;357(20):2001-15.
35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 10 sept 2009;361(11):1045-57.
36. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 21 juin 2001;344(25):1895-903.
37. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 28 mars 2002;346(13):957-66.
38. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: One-year results from the acuity trial. *JAMA*. 5 déc 2007;298(21):2497-506.
39. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-Analysis of Randomized Trials of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in High-Risk Acute Coronary Syndromes Patients Undergoing Invasive Strategy. *Am J Cardiol*. 15 janv 2011;107(2):198-203.
40. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: A meta-analysis. *JAMA*. 11 sept 1996;276(10):811-5.
41. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. août 1990;86(2):385-91.
42. Members AF, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 28 août 2014;ehu278.
43. Collet J-P, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack Jr. C, et al. A Direct Comparison of Intravenous Enoxaparin With Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the ATOLL Trial). *Am J Cardiol*. 1 nov 2013;112(9):1367-72.
44. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 6 avr 2006;354(14):1464-76.
45. The OASIS-6 Trial Group*. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 5 avr 2006;295(13):1519-30.

46. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 22 mai 2008;358(21):2218-30.
47. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, Henry TD, Berger P, McCullough PA, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol*. 15 oct 2003;92(8):919-23.
48. Voeltz MD, Patel AD, Feit F, Fazel R, Lincoff AM, Manoukian SV. Effect of Anemia on Hemorrhagic Complications and Mortality Following Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 1 juin 2007;99(11):1513-7.
49. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N Engl J Med*. 5 déc 2013;369(23):2207-17.
50. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 28 nov 2014;384(9957):1849-58.
51. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link Between the Angiographic Substudy and Mortality Outcomes in a Large Randomized Trial of Myocardial Reperfusion Importance of Early and Complete Infarct Artery Reperfusion. *Circulation*. 4 janv 1995;91(7):1923-8.
52. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI Frame Count A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation*. 3 janv 1996;93(5):879-88.
53. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship Between TIMI Frame Count and Clinical Outcomes After Thrombolytic Administration. *Circulation*. 20 avr 1999;99(15):1945-50.
54. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):666-671.
55. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1 mai 1992;85(5):1699-705.
56. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 25 mai 2010;55(21):2383-9.

57. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the Coronary Blood Flow Velocity Pattern in Patients With No Reflow and Reperfused Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 15 sept 1996;94(6):1269-75.
58. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs. *Circulation*. 18 janv 2000;101(2):125-30.
59. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial Perfusion Patterns Related to Thrombolysis in Myocardial Infarction Perfusion Grades After Coronary Angioplasty in Patients With Acute Anterior Wall Myocardial Infarction. *Circulation*. 6 janv 1996;93(11):1993-9.
60. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic Significance of Microvascular Obstruction by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 3 mars 1998;97(8):765-72.
61. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of « microvascular no-reflow phenomenon » using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1 oct 1998;32(4):898-903.
62. van't Hof AW, Liem A, de Boer M-J, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *The Lancet*. août 1997;350(9078):615-9.
63. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarctionThe controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 15 sept 2004;44(6):1215-23.
64. French JK, Andrews J, Manda SOM, Stewart RAH, McTigue JJC, White HD. Early ST-segment recovery, infarct artery blood flow, and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. févr 2002;143(2):265-71.
65. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 1998;32(6):1756-64.
66. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans VAWM, et al. Functional Recovery After Acute Myocardial InfarctionComparison Between Angiography, Electrocardiography, and Cardiovascular Magnetic Resonance Measures of Microvascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 15 juill 2008;52(3):181-9.
67. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. janv 2003;361(9351):13-20.

68. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 21 juill 2009;54(4):281-92.
69. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical Implications of the 'No Reflow' Phenomenon. *Circulation*. 15 janv 1996;93(2):223-8.
70. Gurm H, Tamhane U, Meier P, Grossman PM, Chetcuti SJ, Bates ER. A comparison of abciximab and small molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 21 avr 2009;CIRCINTERVENTIONS.108.847996.
71. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 13 avr 2005;293(14):1759-65.
72. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1 août 1994;24(2):384-91.
73. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 8 mars 2007;356(10):1020-9.
74. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1 janv 1988;11(1):1-11.
75. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, Raedt HD, Vrints CJ. Determinants and Prognostic Implications of Persistent ST-Segment Elevation After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 20 avr 1999;99(15):1972-7.
76. Eitel I, Friedenberger J, Fuernau G, Dumjahn A, Desch S, Schuler G, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: 6-month effects on infarct size and left ventricular function. *Clin Res Cardiol*. 2 déc 2010;100(5):425-32.
77. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: The infuse-ami randomized trial. *JAMA*. 2 mai 2012;307(17):1817-26.
78. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies. *Circulation*. 16 mars 2010;121(10):1188-99.
79. Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 1 juill 2009;30(14):1753-63.

80. Patti G, Bárczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome Comparison of 600- and 300-mg Loading Doses of Clopidogrel in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results From the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) Randomized Study. *J Am Coll Cardiol.* 4 oct 2011;58(15):1592-9.
81. van't Hof AW, ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 22 août 2008;372(9638):537-46.
82. Antonucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 3 déc 2003;42(11):1879-85.
83. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 21 avr 2016;37(16):1268-83.
84. Abbate A, Kontos MC, Biondi-Zoccai GGL. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1 août 2008;29(15):1795-7.
85. Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, Nikolsky E, Parise H, Cristea E, et al. Relationship Between ST-Segment Recovery and Clinical Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention The HORIZONS-AMI ECG Substudy Report. *Circ Cardiovasc Interv.* 7 mai 2013;CIRCINTERVENTIONS.112.000142.
86. Lønborg J, Kelbæk H, Holmvang L, Helqvist S, Vejstrup N, Jørgensen E, et al. Comparison of Outcome of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Complete Versus Incomplete ST-Resolution Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 1 juin 2016;117(11):1735-40.
87. Luca GD, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 1 nov 2009;30(22):2705-13.
88. Chen J, Hsieh A, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National Trends in Heart Failure Hospitalization after Acute Myocardial Infarction for Medicare Beneficiaries: 1998-2010. *Circulation.* 4 nov 2013;CIRCULATIONAHA.113.003668.
89. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(9):499-506.
90. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the Human Heart. *Circulation.* 4 oct 2005;112(14):2143-8.

91. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute st-segment elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2 mars 2005;293(9):1063-72.
92. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary PCI: The METOCARD-CNIC Trial. *Circulation*. 3 sept 2013;CIRCULATIONAHA.113.003653.
93. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. 7 juin 2005;45(11):1775-80.
94. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J*. nov 2006;152(5):887.e9-887.e14.
95. ZONI A, KNOLL P, GHERLI T. Microvascular obstruction after successful fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Comparison of reteplase vs reteplase+abciximab: A cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Int*.
96. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 31 juill 2008;359(5):473-81.
97. Mewton N, Cung TT, Morel O, Cayla G, Bonnefoy-Cudraz E, Rioufol G, et al. Rationale and design of the Cyclosporine to ImpRove Clinical Outcome in ST-elevation myocardial infarction patients (the CIRCUS trial). *Am Heart J*. juin 2015;169(6):758-766.e6.

RESUME DE LA THESE

La revascularisation coronaire par voie percutanée précoce est le traitement de choix de l'infarctus du myocarde (IDM) en phase aigue pour restaurer la perfusion myocardique et limiter l'atteinte microvasculaire.

L'objectif de l'étude est d'évaluer cette reperfusion myocardique en pratique quotidienne sur une cohorte de patients traités pour IDM de 2012 à 2014. 389 patients STEMI consécutifs revascularisés par voie percutanée ont été traités en pré-hospitalier par bivalirudine (n=179), bivalirudine et antiGpIIb/IIIa (n=109) ou héparine et antiGpIIb/IIIa (n=101). La reperfusion a été évaluée par angiographie (flux TIMI et cTFC) et par électrocardiogramme (résolution du sus-décalage du segment ST).

Parmi la population globale, un flux TIMI3 était obtenu en fin de procédure dans 86% des cas, un cTFC optimal <23 dans 37% des cas et un cTFC>40 dans 20% des cas. Après analyse multivariée, aucun traitement anti-thrombotique n'était significativement associé à l'obtention plus fréquente d'un flux TIMI 3 ou d'un cTFC optimal <23. Le taux global de résolution complète du sus-décalage du segment ST était de 45%. Les taux de résolutions complète, partielle ou absente n'étaient pas différents entre les 3 groupes de traitements. Après analyse multivariée, aucun traitement anti-thrombotique n'était significativement associé à l'obtention plus fréquente de résolution complète du sus-décalage du segment ST. Seule l'atteinte de l'artère interventriculaire antérieure était significativement associée à l'obtention moins fréquente de résolution complète de ce sus-décalage.

Conclusion : la reperfusion myocardique par angioplastie s'améliore quand elle est précoce, mais elle n'est optimale que dans un cas sur deux. D'autres thérapeutiques efficaces évitant l'échec de reperfusion myocardique restent nécessaires.

Titre en anglais : Myocardial reperfusion during primary percutaneous coronary intervention for STEMI patients in an optimized antithrombotic environment : what can you expect in daily practice ?

Thèse : Médecine Spécialisée, année 2016.

Mots-clés : infarctus du myocarde, traitement anti-thrombotique, revascularisation myocardique.

INTITULE ET ADRESSE :
UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
