



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC SUS DECALAGE DU SEGMENT
ST :

évaluation du prasugrel vs clopidogrel sur une population prise en
charge par le SMUR de Lille en 2010 et 2011.

Présentée et soutenue publiquement le 8 Avril 2013

au Pôle Recherche à 18 heures

Par *Monsieur Romain MAJCHRZAK*

Jury

Président : Monsieur le Professeur C. BAUTERS

Asseseurs : Monsieur le Professeur E. VAN BELLE
Monsieur le Professeur E. WIEL
Monsieur le Docteur C. ADRIANSEN

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur C. ADRIANSEN

Abstract

Key words : ST elevation Myocardial Infraction, prasugrel, efficacy, safety

Dual anti platelet therapy emergency implementation during the acute phase of STEMI (ST elevation myocardial infraction) is an international recommendation. In recent years, new drugs have entered the market such as prasugrel, a third-generation thienopyridine. According to international literature, it may be more effective than clopidogrel at the cost of a slight elevation of the bleeding risk. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in a population of patients treated in the pre-hospital acute phase of STEMI.

This is a retrospective, descriptive study of 210 STEMI patients handled by mobile intensive care unit of Lille, France, between January 1, 2010 and December 31, 2011 and transferred in 10 centres of interventional cardiology in the Nord Pas de Calais and Belgium.

Efficacy was assessed by the occurrence of complications such as cardiovascular death, non fatal stroke and myocardial infarction, acute left-sided heart failure and heart rhythm disorders. Safety was assessed by occurrence of bleeding (based on the TIMI classification).

The small size of our population sample does not highlight any significant differences in complications. However, their frequencies in our study are comparable to the international literature. We find a non-significant trend of decreased risk of recurrent ischemia at the cost of a very slight increased risk of bleeding in patients treated with prasugrel. Our patient handlings including the different delays met international contemporary guide-lines.

In our study based on "real life" unselected patients, prasugrel is at least as effective as clopidogrel without increasing significantly the risk of bleeding. It should be prescribed in accordance with warnings and precautions for use.

Sommaire

I- Introduction	16
II- Définitions	18
1- L'ischémie coronaire	18
1.1- SCA avec sus décalage du segment ST (SCA ST+).....	19
1.2- SCA sans sus décalage du segment ST (SCA non ST+).....	20
2- Le risque hémorragique	21
3- Les délais de prise en charge	22
4- Le flux TIMI	23
III- Physiopathologie	25
1- Formation du thrombus	25
1.1 L'adhésion plaquettaire	25
1.2 L'activation plaquettaire	26
1.3 L'agrégation plaquettaire	27
2- Les récepteurs P2Y₁₂	28
3- Les anti-agrégants plaquettaires	29
3.1 L'aspirine (acide acétyl salicylique).....	29
3.2 Les thiénoxydines	29
3.2.1 La ticlopidine	30
3.2.2 Le clopidogrel	30
3.2.3 Le prasugrel	31
3.3 Le ticagrelor	34
3.4 Les nouveaux anti-agrégants plaquettaires	35
3.4.1 Le cangrélor	35
3.4.2 L'élinogrel	35
IV- Matériels et méthodes	36
1- Type d'étude	36
2- Patients	36
3- Les critères d'inclusion	36
4- Les critères d'exclusion	37
5- Méthodes	37
5.1 Phase préhospitalière	38
5.2 Transfert et prise en charge hospitalière en phase aigue	40
5.3 Phase de suivi post hospitalier	42
6- Statistiques	43
V- Résultats	44
1- Caractéristiques de la population	44
1.1 Sexe et Age	44
1.2 Facteurs de risques cardiovasculaires et IMC	46
1.3 Traitements à domicile en cours	47
2- Phase préhospitalière	48
2.1 Douleur thoracique lors de l'appel au centre 15	48
2.2 Décision du médecin régulateur	48
2.3 Symptomatologie du patient à la prise en charge SMUR	49
2.4 Topographie du sus décalage du segment ST sur l'ECG qualifiant	50
2.5 Prise en charge thérapeutique préhospitalière	50
2.5.1 Les anti-agrégants plaquettaires	50
2.5.2 L'anticoagulation préhospitalière	51
2.5.3 Autres traitements adjuvants	51
2.6 Inclusion dans un protocole de recherche clinique	52
2.7 Stratégie de reperfusion coronaire.....	52
2.8 Décès préhospitalier	53
2.9 Délais	54
2.9.1 Délai d'appel au 15.....	54
2.9.2 Délai dépendant du patient	54

2.9.3 Délai diagnostic	55
2.9.4 Délai premier contact médical - Thrombolyse préhospitalière	55
2.9.5 Délai premier contact médical - Porte du service receveur	55
2.9.6 Délai premier contact médical - ballon	56
2.9.7 Délai porte - ballon	56
2.9.8 Durée totale d'ischémie	57
3- Phase hospitalière	57
3.1 Etablissements de soins receveurs des patients	57
3.2 Orientation intra hospitalière des patients	58
3.3 Voie d'abord en coronarographie	58
3.4 Gestes per coronarographie	59
3.5 Flux TIMI	61
3.6 Taux de troponine	61
3.7 Evolution du patient lors de l'hospitalisation au décours du STEMI	62
3.8 FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) de sortie d'hospitalisation	62
3.9 Prescription d'anti-agrégants plaquettaires à la sortie d'hospitalisation	63
3.10 Durée d'hospitalisation	64
4- Phase de suivi post hospitalière	64
4.1 Evolution à 30 jours suivant le STEMI	64
4.2 Evolution à 3 mois suivant le STEMI	65
VI- Discussion	66
1- Caractéristiques de la population	66
1.1 Taille de la population	66
1.2 Sexe et Age de la population	66
1.3 Facteurs de risques cardiovasculaires	67
1.4 Indice de masse corporelle	67
1.5 Traitement en cours avant l'intervention de l'équipe médicale	68
2- Phase préhospitalière	68
2.1 Symptomatologie lors de la prise en charge médicale	68
2.2 Topographie du sus décalage du segment ST	68
2.3 Traitements administrés en préhospitalier	69
2.3.1 Les anti-agrégants plaquettaires	69
2.3.2 Les traitements adjuvants	72
2.3.2.1 L'anticoagulation	72
2.3.2.2 L'analgésie	73
2.4 Les délais	73
3- Phase hospitalière	76
3.1 Stratégies de reperfusion coronaire	76
3.2 Voie d'abord en coronarographie	78
3.3 Gestes per coronarographie	79
3.4 Flux TIMI	80
3.5 Prescription d'anti-agrégants plaquettaire à la sortie de l'hospitalisation	80
3.6 Complications et mortalité hospitalière	81
4- Phase de suivi post hospitalier	83
5- L'avenir	85
VII- Conclusion	86
VIII- Annexes	89
Annexe 1- Les syndromes coronariens aigus	89
Annexe 2- Les différentes étapes de modification des plaquettes dans la thrombogenèse	90
Annexe 3- La thrombogenèse et les cibles thérapeutiques	91
Annexe 4 - Protocoles STEMI SAMU 59, 2009	92
Annexe 5 - Protocoles STEMI SAMU 59, 2013	94
Annexe 6 - Infarctus, une question de vie	96
XI- Bibliographie	97

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AC : arrêt cardiaque
ACCF : American College of Cardiology Foundation
ACS : Acute Coronary Syndrome traduit par syndrome coronarien aigu
ADO : Anti Diabétique Oral
ADP : Adénosine Di Phosphate
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AHA : American Heart Association
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMI : Acute Myocardial Infraction
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARM : Assistant de Régulation Médicale
ATP : Adénosine Tri Phosphate
ATCD : Antécédent
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti Vitamine K
BAP : Bi Anti-agrégation Plaquettaire
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
COX : Cyclo Oxygénase
CPTP : Cyclopentyl-triazolo-Pyrimidines
ECG : Electrocardiogramme
ESC : European Society of Cardiology
ESTIM : Evaluation des Stratégies Thérapeutiques dans l'Infarctus du Myocarde
EUROMAX : EUROpean aMbulance AngioX trial
FAST-MI : French Registry of Acute ST elevation or non ST elevation Myocardial Infraction
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
GP : GlycoProtéine
GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hypertension artérielle
ICP : Intervention Coronaire Percutanée

IMC : Indice de Masse Corporelle
IV(D) : Intraveineuse (directe)
Kg(s) : Kilogramme(s)
MACE : Major Adverse Cardiac Events
mV : millivolt
NSTEMI : Non ST Elevation Myocardial Infraction traduit par SCA ST -
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PHRC : Protocole Hospitalier de Recherche Clinique
PSPH : Participant au Service Public Hospitalier
RACS : Récupération d'une Activité Circulatoire Systémique
RCP : Réanimation Cardio Pulmonaire
SAP : Seringue Auto Pulsée
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SCA ST+ : Syndrome Coronarien Aigu avec sus décalage du segment ST
SCA ST - : Syndrome Coronarien Aigu sans sus décalage du segment ST
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
STEMI : ST Elevation Myocardial Infraction synonyme de SCA ST+
STREAM : STRategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction
TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction
TPH : Thrombolyse PréHospitalière
TRITON TIMI 38 : Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
TxA2 : Thromboxane A2
UI : Unité Internationale
USIC : Unité de Soins Intensif Cardiologique
VSAV : Véhicule de Secours Aux Victimes
WHF : World Heart Federation

I- Introduction

Le syndrome coronarien aigu (SCA) représente encore de nos jours une urgence diagnostique et thérapeutique. Il est la principale manifestation de l'insuffisance coronaire aiguë. Il fait suite à une occlusion partielle ou totale de l'une des artères coronaires, le plus souvent secondaire à la déstabilisation d'une plaque d'athérome instable (1). Le myocarde est un muscle particulièrement consommateur en oxygène et nutriments. Ceci le rend donc particulièrement dépendant de la perméabilité de ses artères coronaires. L'ischémie myocardique causée par l'occlusion d'une ou plusieurs des artères coronaires n'entraîne pas immédiatement la mort cellulaire qui nécessite un certain délai pour survenir (2) avec un risque majeur de mort subite secondaire à un trouble du rythme cardiaque. La nécrose de territoires étendus peut aussi entraîner une hypo voire une akinésie myocardique responsable plus ou moins précocement d'un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë.

En 2008, 7,3 millions d'individus sont décédés dans le monde de cardiopathie ischémique selon l'OMS (12,8% de la mortalité mondiale) (3) et les décès cardiovasculaires représentaient la deuxième cause de mortalité (27,5% des décès) en France (4). Chaque année, environ 120 000 français présentent un SCA, dont 9% décéderont à la phase aiguë (5).

En Europe comme en France, l'incidence du SCA avec sus décalage du segment ST (SCA ST+ ou STEMI [ST elevation myocardial infraction]) a diminué entre 1997 et 2005, passant de 121 à 77/100000 alors que l'incidence des SCA sans sus décalage du segment ST (SCA ST- ou NSTEMI [Non ST elevation myocardial infraction]) augmente de 126 à 132/100000 (6,7).

Ces constats expliquent à eux seuls la nécessité d'avoir une démarche adaptée pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu. Les sociétés savantes internationales et françaises proposent depuis plusieurs années des recommandations afin d'aider les praticiens à prendre en charge au mieux leurs patients. L'European Society of Cardiology (ESC), a publié en 2012 une nouvelle version de ses recommandations au vu de l'activité importante de la recherche clinique et pharmacologique sur le sujet. Depuis longtemps, la reperfusion coronaire, mécanique (par angioplastie percutanée) ou pharmacologique initiée le plus précocement chez tout patient présentant un SCA avec sus décalage du segment ST fait consensus (8).

Après l'utilisation de l'aspirine seule, l'administration précoce d'une double anti-agrégation plaquettaire avant la mise en place d'une stratégie de reperfusion (par angioplastie percutanée ou thrombolyse) a diminué encore la mortalité du SCA à la phase aiguë et à long terme (9-14).

Depuis plus d'une décennie, l'association de l'aspirine au clopidogrel (une thiéno-pyridine de deuxième génération) était utilisée lors de la prise en charge initiale du STEMI (15-18). L'étude TRITON – TIMI 38 (étude de 2007 essentiellement débutée sur table de coronarographie) a mis en exergue, dans cette indication, un bénéfice plus important du prasugrel (thiéno-pyridine de troisième génération, d'action plus rapide et plus puissante) par rapport au clopidogrel dans la prévention des événements ischémiques sans augmenter les risques de saignement (19,20).

L'objectif de ce travail est d'évaluer en préhospitalier l'efficacité et la tolérance de prasugrel comparées à celles du clopidogrel quand ils sont associés à l'aspirine sur une population de patients présentant un SCA avec sus décalage du segment ST et pris en charge par le SMUR (service mobile d'urgence et de réanimation) de Lille.

II- Définitions

1- L'ischémie coronaire

L'évolution des techniques et de la connaissance de la physiopathologie de l'ischémie myocardique explique qu'une définition précise et cohérente de l'infarctus du myocarde est mise à jour régulièrement afin de suivre l'évolution des données de la science. En 2012, la troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde fait consensus pour l'ESC, l'AHA (American Heart Association), l'ACCF (American College of Cardiology Foundation) et la WHF (World Heart Federation) (21).

Le terme de SCA (ou ACS pour acute coronary syndrome) regroupe un ensemble de pathologies myocardiques aiguës ayant comme dénominateur commun, l'occlusion plus ou moins totale d'une (ou plusieurs) artère(s) coronaire(s). Ils peuvent être reconnus par des éléments cliniques, électrocardiographiques, biologiques et d'imagerie. La troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde modifie la précédente principalement en précisant l'intérêt du dosage de certains marqueurs biochimiques de la nécrose myocardique et en ajoutant celui de l'imagerie dans le diagnostic du syndrome coronarien aigu.

Le terme d'infarctus du myocarde aigu ou AMI (acute myocardial infarction) peut être utilisé quand il existe une ou plusieurs preuves cliniques et/ou paracliniques suffisantes de nécrose myocardique dans le cadre d'une ischémie myocardique :

- la détection d'une augmentation ou d'une chute des biomarqueurs cardiaques (préférentiellement la troponine [cTn]) avec une valeur supérieure au 99^{ème} percentile de la limite supérieure de la norme établie et au moins un des critères suivants :

- symptômes d'ischémie

- apparition d'un sus décalage significatif du segment ST ou de l'onde T ou d'un bloc de branche gauche de novo sur l'ECG (électrocardiogramme)
 - apparition d'une onde Q sur l'ECG
 - preuve sur une imagerie de la perte récente de myocarde vivant ou anomalie cinétique des parois myocardiques
 - identification intra coronarienne d'un thrombus (lors de la coronarographie ou de l'autopsie)
- décès cardiovasculaire avec une symptomatologie compatible avec une ischémie myocardique et des modifications d'allure ischémique ou l'apparition d'un bloc de branche gauche non connu à l'ECG. Décès apparu avant l'obtention des résultats des marqueurs biochimiques de l'ischémie myocardique ou avant que ceux ci n'aient eu le temps d'évoluer.
- Thrombose de stent retrouvée à la coronarographie ou à l'autopsie chez un patient présentant un tableau d'ischémie myocardique et une augmentation ou diminution du taux de ses biomarqueurs cardiaques (valeur supérieure au 99^{ème} percentile de la limite supérieure de la norme établie).

On distingue deux types de SCA :

1.1- SCA avec sus décalage du segment ST (SCA ST+)

Souvent appelé STEMI par les cliniciens, le SCA ST+ correspond à l'occlusion brutale et totale d'au moins une artère coronaire. Le plus souvent, cette occlusion fait suite à une rupture de plaque d'athérome. Le segment myocardique normalement vascularisé par l'artère coronaire occluse n'est pas d'emblée totalement détruit, on constate initialement une anoxie cellulaire. La nécrose myocardique s'étend progressivement tel un «front de vague» à l'ensemble du myocarde concerné. Le délai de constitution de la nécrose amenant à terme à l'apparition d'une akinésie myocardique dépend de différents facteurs

(circulation collatérale, phénomènes subocclusifs répétés) mais reste dans tous les cas inférieur à 12h (22). Le pronostic vital et fonctionnel du patient étant engagé, une stratégie de reperfusion doit être initiée le plus rapidement possible.

Ceci se traduit chez les patients présentant un SCA ST+ par :

- une douleur thoracique angineuse persistante, supérieure à 20 minutes, résistante aux dérivés nitrés, pouvant irradier au bras gauche, le cou ou la mâchoire
- l'apparition d'un sus décalage persistant du segment ST sur l'ECG.

1.2- SCA sans sus décalage du segment ST (SCA non ST+) (23)

Il est secondaire à l'oblitération plus ou moins partielle d'au moins une artère coronaire ou de l'une de ses branches. Il regroupe plusieurs formes de présentations cliniques :

- douleur thoracique angineuse prolongée (supérieure à 20 min) au repos
- apparition d'un premier épisode de douleur thoracique angineuse
- apparition d'une douleur thoracique angineuse pour des efforts minimes chez des patients connus pour un angor stable (angor crescendo)
- récurrence de douleur angineuse chez un patient ayant présenté un SCA

L'étude des biomarqueurs cardiaques permet de stratifier le risque et de différencier 2 entités diagnostiques :

- le SCA ST- ou NSTEMI, lorsqu'il existe une positivité du taux de biomarqueurs cardiaques (troponine)
- l'angor instable, si le taux de biomarqueurs cardiaques reste négatif

Annexe 1 - Les syndromes coronariens aigus

2- Le risque hémorragique

Particulièrement étudiée dans l'ensemble des études internationales sur le SCA, l'hémorragie est la complication iatrogène la plus fréquente dans la prise en charge du SCA (3). En effet, avec l'utilisation de molécules anti-agrégantes plaquettaires et anticoagulantes de plus en plus efficaces, il est logique que le principal corollaire soit la majoration de ces saignements.

Ce sont les critères TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infraction) (25-27) qui sont les plus utilisés dans les études internationales majeures sur le SCA afin de classer et d'évaluer le risque hémorragique :

- Les critères TIMI de saignements majeurs :
 - Hémorragie intra crânienne ou tamponnade
 - Chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 5g/dL
 - Décès directement imputable à une hémorragie

- Les critères TIMI de saignements mineurs :
 - Hémorragie entraînant une chute de l'hémoglobine entre 3 et 5g/dL avec un site hémorragique connu
 - Apparition d'une hématurie macroscopique, d'une hémoptysie ou d'une hématomèse (>120mL)
 - Hémorragie dont l'origine n'est pas connue avec une chute de l'hémoglobine supérieure à 4g/dL mais inférieure à 5g/dL.

3- Les délais de prise en charge

C'est dans la phase précoce du STEMI que le risque d'arrêt cardiaque est le plus important. Il a été démontré que la localisation et la durée d'occlusion coronarienne sont les principaux déterminants de la taille de la nécrose myocardique (28). Une stratégie de reperfusion coronaire (thrombolyse ou angioplastie), la plus précoce possible, doit être mise en place afin d'obtenir une reperfusion coronaire satisfaisante (29). L'ESC, en 2012, a émis des recommandations afin de réduire au maximum le temps d'occlusion coronaire notamment en délimitant différents délais de prise en charge (8).

Les données les plus récentes du National Cardiovascular Data Registry (USA) datant de 2005 à 2007 montrent que moins de 10% des patients présentant un STEMI avaient une angioplastie primaire dans les délais recommandés, à savoir un délai porte – ballon < 90 min (30).

Le délai dépendant du patient : Délai entre l'apparition des symptômes et le premier contact médical.

Le premier contact médical a été précisé dans les recommandations ESC 2012 et représente le contact entre le patient et le premier médecin qui va réaliser l'ECG et faire le diagnostic de STEMI (8).

Le délai premier contact médical - diagnostic : Egalement appelé délai diagnostic, c'est un indicateur de qualité de soin. Il représente le temps nécessaire à l'équipe prenant en charge le patient pour réaliser un ECG (et de faire le diagnostic de STEMI). Selon les dernières recommandations de l'ESC, il doit être inférieur à 10 minutes. (8)

Délai premier contact médical - stratégie de reperfusion coronaire : Indicateur de qualité de soin et dépendant du système. Il diffère selon la stratégie choisie.

Si le patient se présente moins de 2h après le début de sa douleur, il doit être inférieur à 90 minutes si la reperfusion se fait par angioplastie primaire voire 60 minutes s'il s'agit d'un STEMI antérieur. Si le patient se présente à plus de 2 heures de l'apparition de la douleur, un délai de 120 minutes est acceptable.

En dehors de ces délais, la thrombolyse doit être privilégiée et doit être réalisée dans les 30 minutes.

Le délai premier contact médical - porte du service receveur : première composante du délai précédent, il est défini entre l'heure de prise en charge par le premier médecin en contact avec le patient et l'heure d'arrivée de celui ci dans le service receveur. Ce délai est un reflet de la performance de l'équipe médicale de prise en charge pré cardiologique.

Le délai porte de l'hôpital - ballon : deuxième composante du délai premier contact médical - stratégie de reperfusion coronaire, il est défini entre l'heure d'arrivée à l'hôpital et la dilatation du ballon dans l'artère coronaire lésée. Ce délai est un reflet de la performance du centre de prise en charge.

Le délai apparition des symptômes - reperfusion coronaire représente le temps total d'ischémie coronaire. Il est prédictif du pronostic du patient. Celui-ci doit être le plus court possible.

4- Le flux TIMI (26)

Lors de la coronarographie, le flux sanguin coronaire est évalué dans l'artère lésée grâce au flux TIMI. Celui ci est évalué au début de la coronarographie, avant tout geste d'angioplastie et en fin de procédure, grâce à l'injection in situ de produit de contraste radio opaque.

Il est défini selon 3 grades :

- flux TIMI 0 : L'artère est occluse, il n'y a pas de flux sanguin artériel en aval du thrombus.
- flux TIMI 1 : Le produit de contraste passe au delà de la zone d'obstruction sans opacifier complètement le lit coronaire d'aval.
- flux TIMI 2 : Le produit de contraste traverse l'occlusion et opacifie le lit coronaire d'aval. Néanmoins, le flux post sténotique reste ralenti par rapport au flux pré-sténotique.
- Flux TIMI 3 : Le flux sanguin est similaire en amont et en aval de la zone sténosée.

III- Physiopathologie

Les syndromes coronariens aigus ont comme mécanisme physiopathologique commun la rupture d'une plaque d'athérosclérose (composée d'un noyau lipidique et d'une chape fibreuse qui l'entoure) ou l'érosion de l'endothélium. (31-32)

Ces phénomènes entraînent l'hémostase primaire qui va aboutir à la formation d'un thrombus (33).

Celui-ci, essentiellement composé d'un réseau dense de fibrine formé à partir de l'activation de la thrombine, de plaquettes, d'érythrocytes, de cristaux de cholestérol et de leucocytes, est capable de réduire de façon brutale la lumière du vaisseau voire de l'oblitérer totalement. La composition du thrombus se modifie à mesure que l'on s'éloigne du début de l'ischémie en s'enrichissant de manière importante en fibrine (34) tout en s'appauvrissant en plaquettes (35).

1- Formation du thrombus

1.1 L'adhésion plaquettaire (36)

Physiologiquement, les plaquettes circulent librement dans le flot sanguin sans adhérer à l'endothélium vasculaire lorsque celui-ci est sain.

Lorsqu'une lésion vasculaire se produit (rupture de plaque ou érosion endothéliale), la mise à nu du sous-endothélium entraîne l'exposition du facteur tissulaire permettant l'adhésion des plaquettes au sous endothélium (figure 1). Les plaquettes adhèrent aux sites de lésions vasculaires par divers récepteurs au collagène, dont les glycoprotéines (GP) Ib, V et IX (37) ou la fibronectine.

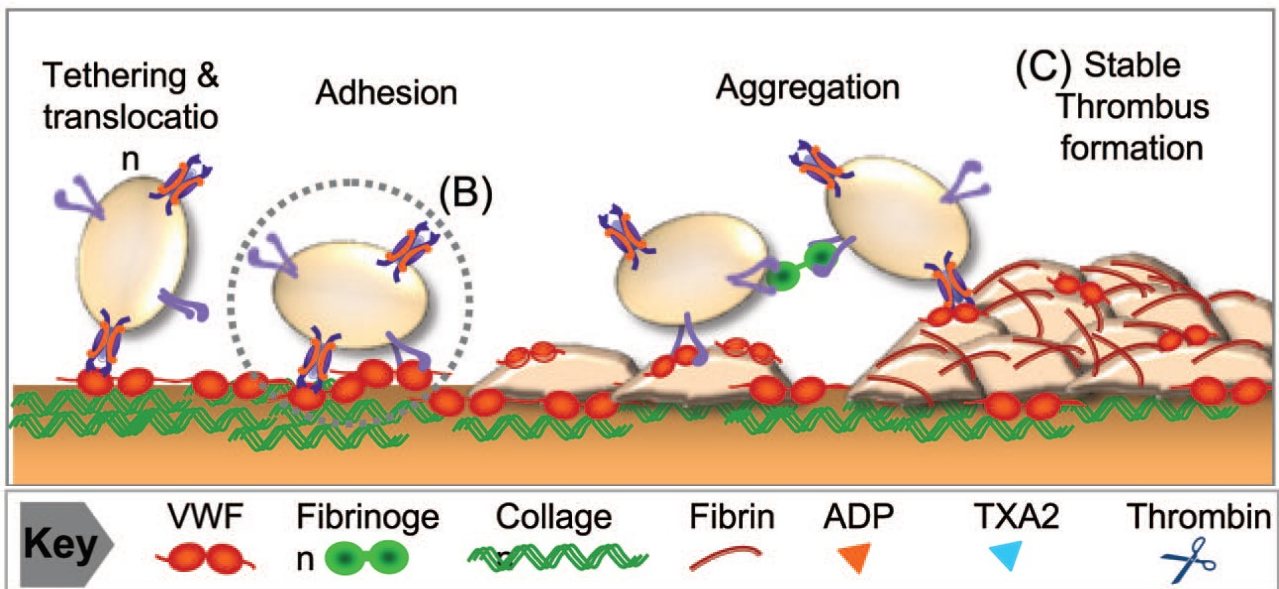


Figure 1 – Rôle du facteur tissulaire dans l'adhésion plaquettaire, selon the Role of Platelets in Atherothrombosis Zane S., Kaplan and Shaun P. Jackson (36)

1.2 L'activation plaquettaire (36,38)

Une fois adhérentes à la matrice extra cellulaire du vaisseau lésé, les plaquettes vont s'activer, dégranuler, entraînant ainsi un certain nombre de remaniements physiques et biochimiques. Cette dégranulation libère un certain nombre d'agents agonistes solubles autocrines et paracrines dont :

- le thromboxane A₂ (TxA₂), procoagulant, synthétisé à partir de l'acide arachidonique présent dans la membrane plaquettaire sous l'effet de la cyclo oxygénase (COX) et de la thromboxane synthase
- L'ADP, doué d'une activité agrégante (39) libéré depuis les granules denses des plaquettes

Ces médiateurs permettent alors d'amplifier la réponse plaquettaire initiale en recrutant des plaquettes issues du flux sanguin et entrainer la formation du clou hémostatique (40). Ainsi, l'ADP va permettre une amplification de l'activation plaquettaire via des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G dont le P2Y₁ et le P2Y₁₂.

L'interaction de l'ADP avec le récepteur P2Y₁₂ est donc capitale dans l'activation plaquettaire (41). En effet, l'ADP amplifie la réponse des autres agonistes procoagulants (et notamment celle du TxA₂) et contribue ainsi à la croissance et à la stabilité du thrombus au niveau de la lésion vasculaire (42).

1.3 L'agrégation plaquettaire (37)

Suite à l'activation plaquettaire, la voie finale d'action des agonistes solubles est l'activation des glycoprotéines IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), principal récepteur dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire (43). Cette activation entraîne alors une modification conformationnelle de ces GP leur permettant d'interagir avec le fibrinogène, leur ligand préférentiel pour entraîner l'agrégation plaquettaire et donc la formation du thrombus blanc.

Le fibrinogène apporte de la stabilité à l'agrégat en formant des ponts entre les plaquettes en se liant aux GP IIb/IIIa situées à leur surface. Le facteur tissulaire va également apporter de la stabilité en participant à la formation de ces ponts interplaquettaires. Ce dernier permet notamment indirectement la transformation de la prothrombine en thrombine et de fait celle du fibrinogène en fibrine. Tout ceci concourt à la stabilisation et à la croissance du thrombus pouvant à terme, devenir totalement occlusif (figure 2).

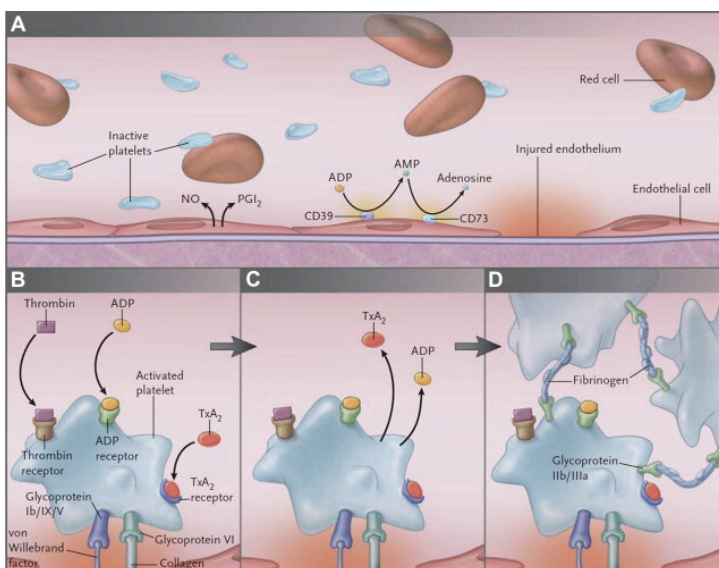


Figure 2 – L'agrégation plaquettaire

Kolandaivelu K, Bhatt DL
Antiplatelet therapy in
coronary heart disease
prevention (44)

Ces mécanismes expliquent la survenue de phénomènes ischémiques aigus dont la présentation clinique et l'intensité sont fonction du caractère complet ou incomplet, transitoire ou permanent de l'oblitération artérielle.

La compréhension de ces mécanismes permet de mieux repérer les cibles pour les traitements potentiels (plaquettes, thrombine et fibrine) et la chronologie thérapeutique. Le but est de rétablir le plus rapidement possible une solution de continuité dans la lumière coronaire.

2- Les récepteurs P2Y₁₂

C'est en 2001 que le récepteur P2Y₁₂ a été cloné pour la première fois (45). Le gène codant ce récepteur est situé sur le chromosome 3 (3q24-25). Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (et plus précisément Gi (41)) et est composé de 342 acides aminés. Il possède 4 cystéines dans sa partie extracellulaire qui sont des cibles potentielles d'inhibiteurs. Il a été démontré par Northern Blot que sa répartition n'était pas ubiquitaire dans le corps humain puisqu'il est uniquement présent dans les plaquettes et plus modérément dans le cerveau (45).

Lors de l'activation plaquettaire, la dégranulation entraîne le relargage de l'ADP. Celui-ci, en se fixant au récepteur P2Y₁₂ entraîne une cascade de signaux intracellulaires qui aboutira entre autres, à l'inhibition de l'adénylate cyclase et à terme à l'activation des récepteurs au fibrinogène, à savoir les GPIIb/IIIa (41). Ces derniers, rappelons-le, joueront un rôle majeur dans l'agrégation plaquettaire. L'étude de Savi a permis de confirmer définitivement le rôle du récepteur P2Y₁₂ en démontrant son inhibition par le métabolite actif du Clopidogrel (thiénopyridine de 2^{ème} génération) qui prend alors la place de l'ADP, son ligand préférentiel (46).

Au total, les plaquettes jouent un rôle central dans la physiopathologie de la maladie coronarienne (38). L'inhibition du récepteur P2Y₁₂ entraîne à terme, une inhibition de fixation du fibrinogène sur les plaquettes par blocage des GPIIb/IIIa. Ceci permet alors de limiter le processus d'agrégation plaquettaire et de ce fait la formation du thrombus en bloquant l'une des voies de l'hémostase primaire.

Annexe 2 - Les différentes étapes de modification des plaquettes dans la thrombogenèse

Les molécules anti-agrégantes représentent donc des moyens thérapeutiques essentiels dans la prise en charge des SCA.

3- Les anti-agrégants plaquettaires

3.1 L'aspirine (acide acétyl salicylique)

L'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclo oxygénase 1 (COX1). La COX1 permet la synthèse du TxA₂, agoniste vasoconstricteur et puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. En bloquant la COX1, l'aspirine permet le blocage irréversible de l'une des voies d'activation plaquettaire (47).

L'étude ISIS 2 (1988) a montré pour la première fois une nette diminution de la mortalité lors de la prise précoce de 160mg d'aspirine (48). En 2012, l'ESC recommande (classe I, niveau B) une administration de 150 à 300mg par voie orale ou 80 à 150mg en intraveineux (IV) d'aspirine quelque soit la stratégie de reperfusion mise en place (8).

3.2 Les thiénopyridines

Il s'agit d'une famille d'inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y₁₂. Ce sont des pro-drogues rapidement absorbées par l'intestin après une administration orale. Une transformation hépatique (voie du cytochrome P450) est nécessaire pour former leur

métabolite qui viendra inhiber le récepteur P2Y₁₂ en se fixant au site de liaison à l'ADP, (49).

3.2.1 La ticlopidine (50)

Thiénopyridine de première génération, la ticlopidine est la pro-drogue d'un principe actif inhibant irréversiblement les récepteurs P2Y₁₂. Sa biodisponibilité est importante car son absorption est rapide et intense. Ses effets secondaires notamment digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) sont très fréquents, expliquant qu'elle ait été délaissée au profit d'autres thiénopyridines, plus récentes. La ticlopidine n'est plus recommandée par l'ESC en 2012 à la phase aigue de prise en charge du STEMI (8).

3.2.2 Le clopidogrel

Thiénopyridine de seconde génération, elle subit un passage hépatique important puisqu'au maximum 15% de la prise est active. Le clopidogrel a longtemps été la référence dans la double anti-agrégation plaquettaire avant sa remise en question au vu d'une variabilité interindividuelle trop importante du taux de métabolites actifs résiduel après transformation hépatique (50).

L'ESC propose dans ses dernières recommandations (grade I, niveau C) l'utilisation du clopidogrel à la phase aigue du STEMI si les autres inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ ne sont pas disponibles (8). En 2013, le clopidogrel reste une recommandation de grade I et de niveau B pour l'AHA (51). L'étude CURRENT-OASIS 7 propose, en l'absence de contre indication l'association d'un bolus d'aspirine (cf paragraphe correspondant) à 600mg de clopidogrel par voie orale pour tout patient allant bénéficier d'une angioplastie primaire (52). L'étude CLARITY – TIMI 28 a quant à elle montré l'intérêt d'une association d'un bolus d'aspirine à une dose de charge de 300mg de clopidogrel par voie orale pour les patients bénéficiant d'une reperfusion coronaire par thrombolyse (9).

3.2.3 Le prasugrel (20)

Thiénopyridine de troisième génération, il s'agit également d'une prodrogue nécessitant un passage hépatique pour être activée. Toutefois, l'effet antiplaquettaire est plus rapide, plus puissant qu'avec le clopidogrel et l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire est moins variable et plus prédictible *in vitro* (19, 35, 50). L'absorption du prasugrel est complète et rapide. L'ensemble du prasugrel absorbé participe à la libération du métabolite actif qui va venir se fixer de manière irréversible sur le site de liaison de l'ADP du récepteur P2Y₁₂.

L'étude TRITON TIMI 38 a montré que l'association d'un bolus d'aspirine à une dose de charge orale de 60mg de prasugrel réduisait plus efficacement le risque de survenue d'événements ischémiques dans les suites d'une angioplastie percutanée par rapport au clopidogrel (19).

En 2012, dans le management du STEMI, l'ESC recommande (classe I, niveau B) l'administration d'une dose de charge orale de 60mg de prasugrel couplée à un bolus d'aspirine pour les patients présentant un STEMI et allant bénéficier d'une angioplastie primaire (ceux ci devront être naïfs de clopidogrel, sans antécédents d'AVC et âgés de moins de 75 ans) (8).

Résumé des caractéristiques du produit (51) :

Posologie et mode d'administration :

Actuellement en France, il n'existe qu'une seule forme commercialisée du prasugrel, l'Efient® 10mg.

Efient 10 mg, comprimé pelliculé : comprimé beige en forme de double flèche, avec l'inscription « 10 MG » sur une face et « 4759 » sur l'autre.

Initié à une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi par une dose de 10 mg, une fois par jour.

Les patients sous prasugrel doivent l'associer quotidiennement à l'aspirine (dose pouvant aller de 75 à 325mg).

Indications :

En association avec l'aspirine, dans la prévention des événements athérombotiques, chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (Non STEMI ou STEMI), traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

Contre indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement pathologique avéré
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh)

Précautions d'emploi :

- Patients ≥ 75 ans
- Patients ayant un risque hémorragique important (par exemple en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, d'un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d'un ulcère peptique actif...)
- Patients pesant moins de 60 kg
- Aucune étude clinique n'a été conduite chez la femme enceinte ou allaitant
- Pas d'ajustement de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique modéré (Child A ou B)

Effets indésirables :

- Non hémorragiques
 - Fréquents : Eruption cutanée, ecchymose, anémie
 - Peu fréquents : Angioedème
 - Rares : Thombocytopénie
- hémorragiques :
 - Fréquents : Epistaxis, hémorragies gastro intestinales, hématurie, hématome au point de ponction vasculaire
 - Peu fréquents : Hémorragies intra-oculaires, hémoptysies, hémorragies rétropéritonéales, hémorragies rectales, hématochézies, gingivorragies, hémorragies post procédurales.

Lors de l'étude TRITON TIMI 38 (19), les hémorragies étaient évaluées selon les critères TIMI (26, 54).

Les hémorragies majeures étaient plus importantes chez les patients recevant le prasugrel (2,4%) que ceux recevant le clopidogrel (1,8%). Les hémorragies engageant le pronostic vital sont également plus fréquentes dans le groupe prasugrel (1,4%) que dans le groupe clopidogrel (0,9%). Les hémorragies fatales sont également plus fréquentes dans le groupe prasugrel (0,4%) que dans le groupe clopidogrel (0,1%) (19).

Surdosage :

Un surdosage en prasugrel peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures.

3.3 Le ticagrelor

Premier inhibiteur oral réversible du récepteur P2Y₁₂ appartenant à la classe des cyclopentyl-triazolo-pyrimidine (CPTP). A l'inverse des thiénopyridines, le ticagrelor n'est pas une pro-drogue et ne nécessite pas d'activation métabolique pour inhiber le récepteur P2Y₁₂ (55). Le ticagrelor n'interagit pas spécifiquement avec le site de fixation de l'ADP mais son interaction avec le récepteur plaquettaire P2Y₁₂ empêche la transduction du signal d'activation plaquettaire (56). Sa variabilité interindividuelle de réponse est faible (57). La demi vie plasmatique du ticagrelor est d'environ 7 à 12h. Ceci suppose donc une double prise journalière pour obtenir une inhibition plaquettaire optimale (58). L'étude PLATO (2009) propose, en l'absence de contre indication, l'administration orale d'une dose de charge de 180mg (2 comprimés de 90 mg) de ticagrelor associée à un bolus d'aspirine pour les patients hospitalisés pour un SCA (59).

En 2012, dans le management du STEMI, l'ESC recommande (classe I, niveau B) l'administration d'une dose de charge orale de 180mg de ticagrelor couplée au bolus d'aspirine pour les patients présentant un STEMI et allant bénéficier d'une angioplastie primaire (8).

La compréhension de l'ensemble de la physiopathologie du syndrome coronarien aigu explique que l'ESC recommande (8) l'administration, la plus précoce possible, d'une bi anti-agrégation plaquettaire (BAP). Celle ci bloque rapidement différents niveaux de l'hémostase primaire par l'inhibition de la COX1 grâce à l'aspirine d'une part et du récepteur P2Y₁₂ d'autre part via les thiénopyridines et la nouvelle classe des CPTP.

Annexe 3 - La thrombogenèse et les cibles thérapeutiques

3.4 Les nouveaux anti-agrégants plaquettaires

3.4.1 Le cangrélor (60)

Premier inhibiteur intraveineux, réversible et sélectif du récepteur P2Y₁₂, il s'agit d'un analogue de l'adénosine tri phosphate (ATP). Il ne nécessite pas de biotransformation pour être actif. Il est métabolisé par mécanisme de déphosphorylation.

Le cangrélor a une demi vie plasmatique de 3 à 6 minutes et il n'existe pas de variabilité interindividuelle de la réponse anti-plaquettaire à l'inverse du clopidogrel. La fonction plaquettaire est normalisée entre 30 et 60 minutes après l'arrêt de toute administration.

3.4.2 L'élinogrel (61)

Premier inhibiteur sélectif et réversible du récepteur P2Y₁₂ administrable par voie parentérale et orale. Il est actuellement en phase II de recherche clinique (ERASE-MI et INNOVATE PCI). Il ne présente pas de variabilité interindividuelle sur l'activité anti-plaquettaire. Son effet serait maximal dès l'administration grâce à sa forme parentérale, utilisée à la phase aigue du SCA. La forme orale serait utilisée au long cours, en prévention secondaire de récurrence ischémique.

IV- Matériels et méthodes

1- Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle réalisée à partir des registres d'interventions du SMUR de Lille colligeant des données de patients pris en charge pour STEMI.

2- Patients

Notre étude porte sur un bassin de population important, la métropole Lilloise.

En 2010, le département du Nord comptait 2 617 939 habitants dont 48,23% d'hommes et 51,77% de femmes (62). La population source de notre étude est plus jeune que la population nationale. Les moins de 20 ans représentent 27,2% (contre 24,8% au niveau national) et les plus de 65 ans, 13,9% de cette même population (contre 16,8% en France métropolitaine) (63).

La métropole Lilloise comptait 1 108 991 habitants en 2009 répartis dans 85 communes (64).

Les patients ont été inclus dans l'étude de manière consécutive du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2011. Il s'agissait de patients pris en charge en préhospitalier par une équipe médicale du SMUR de LILLE avec un diagnostic de STEMI puis amenés vers un centre hospitalier de la région Nord-Pas de Calais et de Belgique.

3- Les critères d'inclusion

Les patients présentant l'ensemble des critères suivant ont été inclus dans la population de l'étude :

- Patients pris en charge par une équipe de SMUR de Lille en intervention primaire

- Patients non décédés à l'arrivée du SMUR
- Patients présentant au moins une modification de l'ECG en faveur d'un STEMI selon la 3^{ème} définition universelle de l'infarctus du myocarde (21) :
 - dans toutes les dérivations exceptées V2 et V3, sus décalage du segment ST de novo dans 2 dérivations contigües d'au moins 0,1mV
 - dans les dérivations V2 et V3, sus décalage du segment ST de novo dans 2 dérivations contigües d'au moins 0,2mV chez l'homme de plus de 40 ans, d'au moins 0,25mV chez l'homme de moins de 40 ans et d'au moins 0,15mV chez la femme
 - bloc de branche gauche

4- Les critères d'exclusion

Les patients présentant l'un des critères suivants ont été exclus de l'étude :

- Intervention SMUR pour arrêt cardiaque à l'appel au 15 et dont l'ECG post réanimation retrouvait un sus décalage du segment ST
- patients pris en charge pour STEMI en intervention secondaire
- patients dont le diagnostic intra hospitalier retenu n'est pas un SCA avec sus décalage du segment ST

5- Méthodes

Si le patient présente les critères ci dessus, celui ci est inclus dans le registre de l'étude.

Le recueil de données a été réalisé en plusieurs étapes lors desquelles un certain nombre d'informations étaient recherchées.

Le recueil initial s'est fait à partir des registres d'intervention du SMUR de Lille. Il s'agit de cahiers dans lesquels sont retranscrits après chaque intervention, sous la responsabilité

du médecin sénior de l'équipe, l'identité du patient ainsi que l'ensemble des informations concernant la phase préhospitalière de la prise en charge.

Depuis ce registre de patients, le recueil des données s'est poursuivi en utilisant le mode archive du logiciel de régulation médicale du SAMU 59, AppliSAMU. Chaque dossier précisait l'ensemble des données administratives et de régulation dont l'heure d'appel au 15 ainsi que l'ensemble des horaires (heure de régulation, heure de départ du SMUR de la base, heure d'arrivée sur les lieux, heure de départ des lieux, heure d'arrivée dans le centre hospitalier receveur) permettant ainsi d'établir l'ensemble des délais.

Le recueil des données hospitalières était ensuite effectué depuis le dossier médical du patient du centre receveur. Ces données ont été colligées à partir des dossiers de cardiologie, compte rendu de coronarographie et courriers de sortie du patient.

Le suivi a été effectué grâce aux courriers de consultations cardiologiques ultérieures et d'appels téléphoniques auprès du médecin traitant du patient en cherchant à récupérer à chaque fois les mêmes informations.

Les données ont été saisies sur un tableur Microsoft Excel. Chaque donnée pouvait être présente, absente ou non connue.

5.1 Phase préhospitalière

La prise en charge préhospitalière est tout d'abord assurée par la régulation du centre 15 du SAMU 59. Un ARM (assistant de régulation médicale) recueille l'ensemble des informations administratives et le motif d'appel. Ensuite, le médecin régulateur estime la gravité du patient et le risque potentiel de SCA par un interrogatoire succinct et orienté. Si

ce risque est avéré, un SMUR est envoyé. Sinon, peuvent être proposés un simple conseil, l'envoi d'un médecin de garde à domicile, d'une ambulance privée ou d'un VSAV (Véhicule de Secours à Victime) de pompiers.

Une fois sur place, l'équipe médicale prend alors en charge le patient au plus vite afin d'établir une hypothèse diagnostic et mettre en place le traitement adéquat.

Dans notre étude, la décision thérapeutique était prise selon le protocole établi entre les médecins urgentistes du SAMU 59 et les médecins cardiologues du CHRU de Lille (**Annexe 4** - Protocoles STEMI SAMU 59, 2009).

Les traitements pouvant être administrés :

- Anti-agrégants plaquettaires :

- Aspirine (ASPEGIC®) : 250mg en IV
- Clopidogrel (PLAVIX®) : 300 à 600mg per os
- Prasugrel (EFIENT®) : 60mg per os

- Anticoagulants :

- HBPM : énoxaparine (LOVENOX®) : 0,5mg/kg en bolus IVD si angioplastie primaire ou 30mg en bolus en IVD associée à une injection sous cutanée de 1mg/kg si TPH (thrombolyse préhospitalière) pour les moins de 75 ans. Pour les plus de 75 ans, 0,5mg/kg en bolus IVD si coronarographie en urgence ou 0,75mg/kg en sous cutanée si TPH
- HNF : 60 UI/kg en dose de charge IVD (sans dépasser 4 000 UI) puis relais en SAP (seringue auto pulsée) à 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h)
- Fondaparinux (ARIXTRA®) : de 2,5 à 10mg selon le poids

- Bivalirudine (ANGIOX®) : dose de charge 0,75mg/kg puis relais SAP à 1,75mg/kg/h

- Autres :

- Anti GpIIb/IIIa, abciximab (Réopro®)
- TPH par tenecteplase (Métalyse®)
- Anxiolyse : Xanax® 0,5 mg sublingual ou Atarax® 50 à 100mg en IVD
- Antalgie : notamment lorsque le patient est encore douloureux lors de la prise en charge par l'équipe médicale. Elle pouvait être réalisée par administration de :
 - o paracétamol (PERFALGAN®) : 1gr IV
 - o titration morphinique IV
 - o association paracétamol - morphine
- Les autres traitements adjuvants dont les dérivés nitrés et autres traitements symptomatiques étaient administrés en fonction de la clinique présentée par le patient et à discrétion du praticien.

5.2 Transfert et prise en charge hospitalière en phase aigue

Une fois le diagnostic établi, un rapide bilan auprès du médecin régulateur du centre 15, en coordination avec le cardiologue du centre receveur établira la stratégie de reperfusion coronaire adéquate à mettre en place. La prise en charge thérapeutique préhospitalière initiée, le transfert vers un centre de cardiologie comportant un plateau interventionnel est assuré par le SMUR et par une ambulance privée ou un VSAV pompiers. Ces centres receveurs publics, participants au système public hospitalier (PSPH) ou privés disposent d'une salle de coronarographie (Cathlab) rapidement disponible.

Dix centres ont reçus les patients observés dans notre étude :

- CHRU Lille, Hôpital cardiologique
- CH Roubaix
- CH Valenciennes
- CH Lens
- CH Mouscron (Belgique)
- CH St Philibert, Lomme
- Clinique du bois, Lille
- Clinique de la Louvière, Lille
- Clinique Vauban, Valenciennes
- Clinique du Parc, Croix

La poursuite de prise en charge des patients avait lieu soit directement en salle de cathétérisme, soit en USIC (unité de soins intensifs cardiologiques), soit au SAU (service d'accueil des urgences). La réalisation ou non d'une coronarographie, les différents horaires si cette dernière a lieu, la voie d'abord (humérale, radiale ou fémorale), les gestes per coronarographie effectués ainsi que le flux TIMI initial et post procédural étaient colligés.

La troponinémie à l'entrée et à son acmé étaient également renseignées. Deux types de troponinémies ont été utilisés lors de notre étude. La troponine ultra sensible (Us), utilisée en pratique courante depuis plusieurs années dans l'ensemble des centres receveurs. Sa valeur est exprimée en ng/mL. La norme peut varier en fonction du laboratoire qui effectue le dosage. Un contrôle de la troponine Us peut être nécessaire 6 heures après la première afin d'évaluer la cinétique d'évolutivité.

En Aout 2011, le CHRU de Lille a commencé à utiliser la troponine hypersensible (dont la cinétique d'élévation est plus précoce). Sa norme est exprimée en ng/L. Un taux de troponine < 14ng/L est considéré comme normal. Un taux supérieur à 50ng/L évoque une suspicion de nécrose myocardique. Ce taux peut également être contrôlé à 3h. Une troponinémie Hs doublant à 3h affirme la nécrose myocardique.

Les complications principales survenues à l'USIC ont également été repérées. Celles ci étaient celles recherchées dans l'étude TRITON TIMI 38, les MACEs (major adverse cardiac events) dont le décès cardiovasculaire, l'AVC (accident vasculaire cérébral) et l'infarctus du myocarde non fatals (19, 65). Nous avons également recherché l'apparition d'une insuffisance cardiaque gauche aigue, d'hémorragie majeure ou mineure (selon la classification TIMI). Le traitement anti-agrégant plaquettaire de sortie du patient était également colligé.

5.3 Phase de suivi post hospitalier

Les mêmes complications que celles pouvant survenir lors de l'hospitalisation à la phase aigue étaient recherchées à 1 mois et 3 mois de l'épisode aigu.

Au total, cette étude rétrospective a colligé une centaine d'items pour chaque patient dont :

- les caractéristiques de la population
- dates et horaires
- les facteurs de risques cardiovasculaires, le traitement à domicile précédant notre intervention
- les thérapeutiques initiées lors de la phase préhospitalière
- la symptomatologie initiale présentée par le patient

- les données cliniques hospitalières
- les données cliniques de suivi à 1 mois et 3 mois après notre intervention pour la prise en charge du STEMI

6- Statistiques

La description des variables quantitatives est réalisée en calculant pour chacune la moyenne plus ou moins l'écart type, la médiane ainsi que le minimum et le maximum.

Les variables qualitatives sont décrites par leur fréquence, sous forme de pourcentage et effectif.

La recherche de relation statistiquement significative entre les patients traités par prasugrel et âgés de moins de 75 ans (sous groupe prasugrel < 75 ans) versus les patients traités par clopidogrel et âgés de moins de 75 ans (groupe clopidogrel < 75 ans) est réalisée par un test du Khi-deux de Pearson (ou un test de Fisher si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5), un test de Mann et Whitney ou un test de Wilcoxon selon la nature de la variable. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Les statistiques non significatives sont exposées à titre descriptif.

L'analyse statistique a été réalisée par le Professeur Hervé HUBERT à l'aide du logiciel IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 19.

V- Résultats

1- Caractéristiques de la population

1.1 Sexe et Age

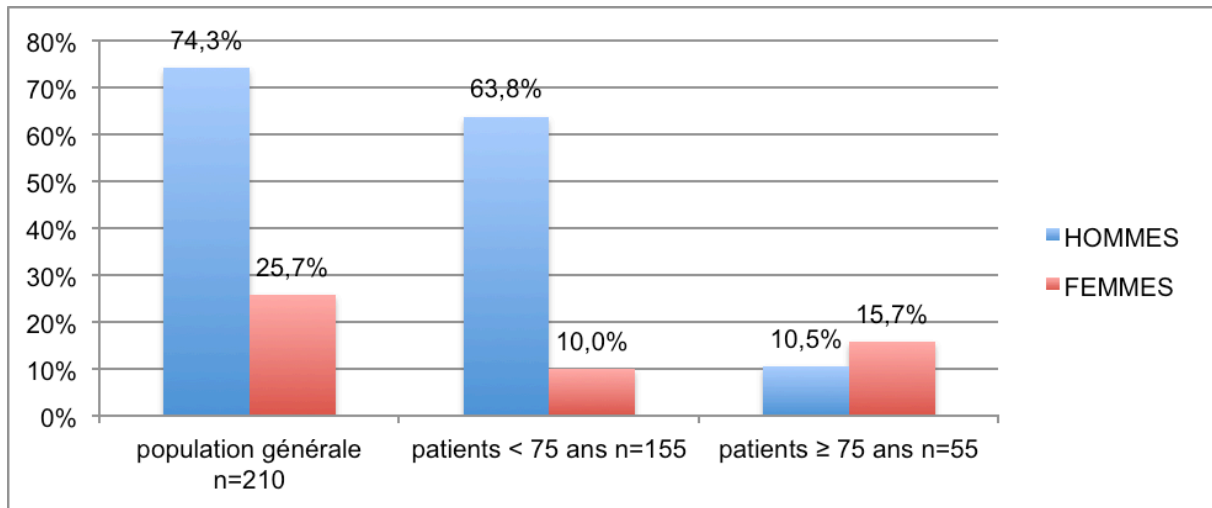


Figure 3 - Répartition du sexe dans la population globale et par tranche d'âge

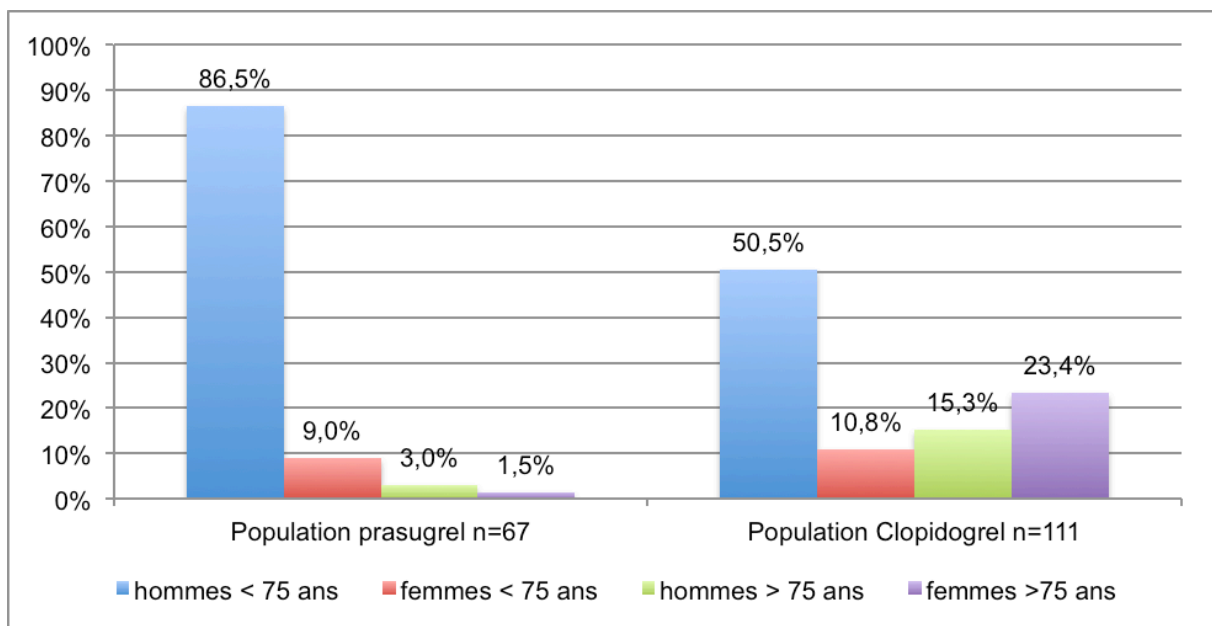


Figure 4 - Répartition du sexe et de l'âge dans les populations prasugrel et clopidogrel.

Sur le registre des 15596 interventions primaires réalisées par le SMUR de Lille en 2010 et 2011, nous avons retenu 242 dossiers dont le diagnostic préhospitalier était celui de SCA avec sus décalage du segment ST. Ce diagnostic a été confirmé en intra-hospitalier

chez 210 patients (86,8%), ce qui correspondait à notre population générale. Elle comptait 156 hommes (74,3%) pour 54 femmes (25,7%).

Notre population générale comprenait 155 patients de moins de 75 ans (73,8%) dont 134 hommes (63,8%) et 21 femmes (10%).

Au cours de l'étude, 31,9% (n=67) des patients ont reçu du prasugrel et 52,9% (n=111) du clopidogrel.

Le groupe prasugrel est composé de 67 patients ; 89,5% d'hommes (n=58) et 10,5% de femmes (n=9). 64 patients (86,5% d'hommes [n=58] et 9% de femmes [n=6]) de ce groupe ont moins de 75 ans et formaient le sous groupe prasugrel < 75 ans. 3 patients de plus de 75 ans ont reçu du prasugrel (2 hommes et 1 femme).

Le groupe clopidogrel est composé de 111 patients ; 65,8% d'hommes (n=63) et 34,2% de femmes (n=38). 68 patients (50,5% d'hommes [n=56] et 10,8% de femmes [n=12]) de ce groupe ont moins de 75 ans et formaient le sous groupe clopidogrel < 75 ans. 43 patients de plus de 75 ans ont reçu du clopidogrel (17 hommes et 26 femmes).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la répartition du sexe dans les sous groupes prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans (p=0,166).

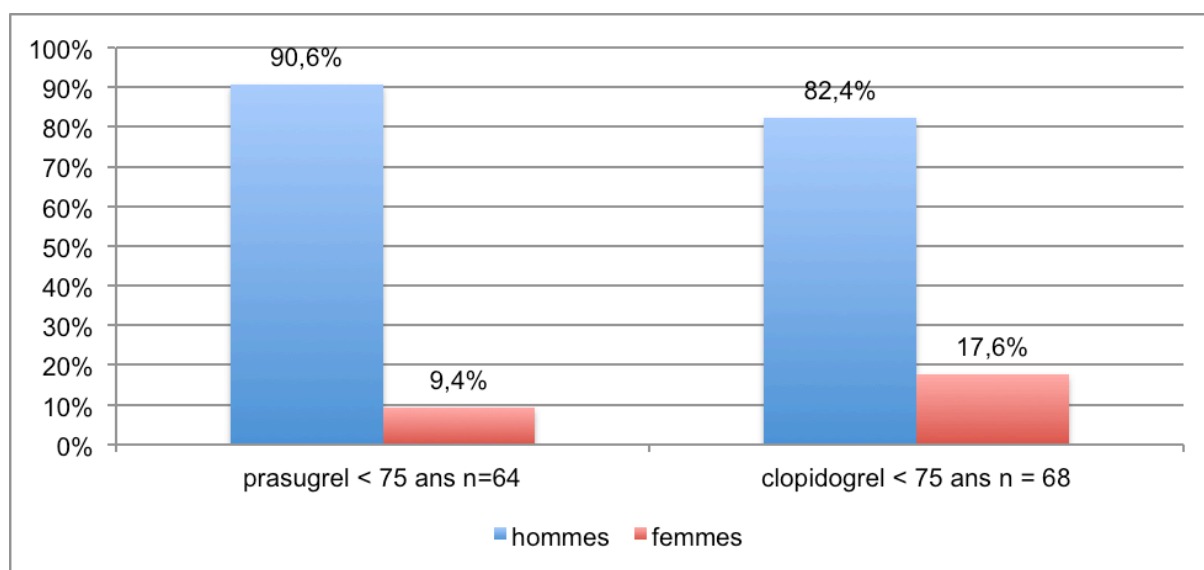


Figure 5 - Répartition du sexe dans les sous groupes prasugrel et clopidogrel de moins de 75 ans.

	Population générale	Population prasugrel <75 ans	Population clopidogrel <75 ans
MEDIANE	61,0	57,5	53,0
MINIMUM	33,0	38,0	37,0
MAXIMUM	98,0	74,0	74,0

Tableau 1 – Age des patients dans les différentes populations de l'étude.

L'âge médian de la population générale était de 61 ans (33 ; 98). Les femmes étaient plus âgées que les hommes. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 populations ($p=0,705$).

Nous avons analysé nos résultats sur la population générale puis nous avons centré cette analyse sur les sous groupes prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans en les comparant entre eux avec comme référence la population générale.

1.2 Facteurs de risques cardiovasculaires et IMC

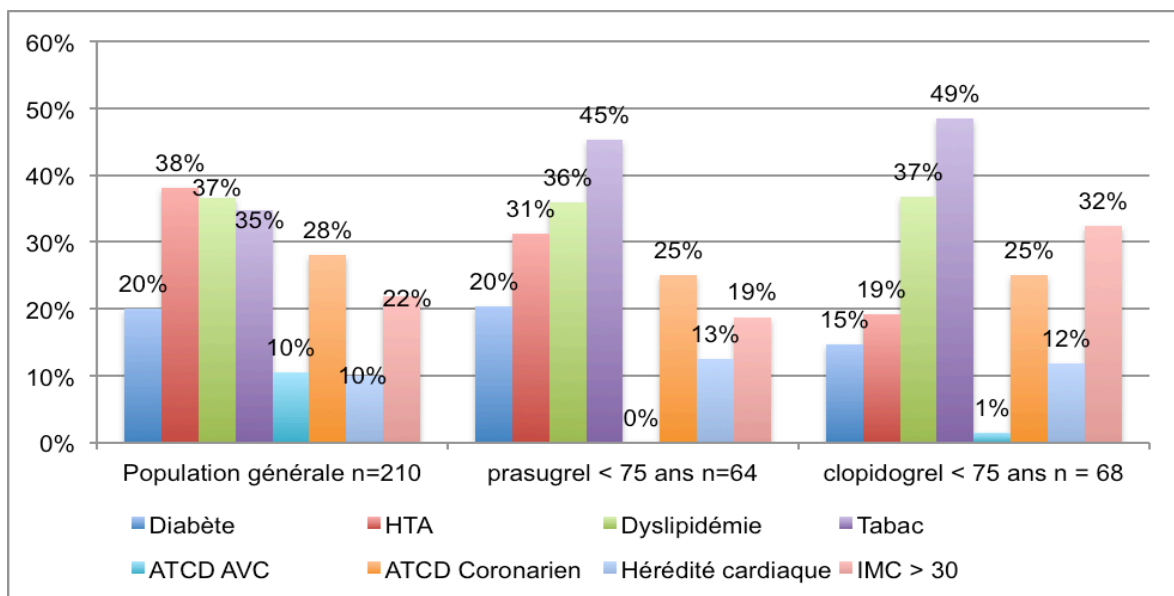


Figure 6 – Incidence des facteurs de risques cardiovasculaires au sein des différentes populations.

Quelque soit le facteur de risque cardiovasculaire considéré, il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupe.

1.3 Traitements à domicile en cours

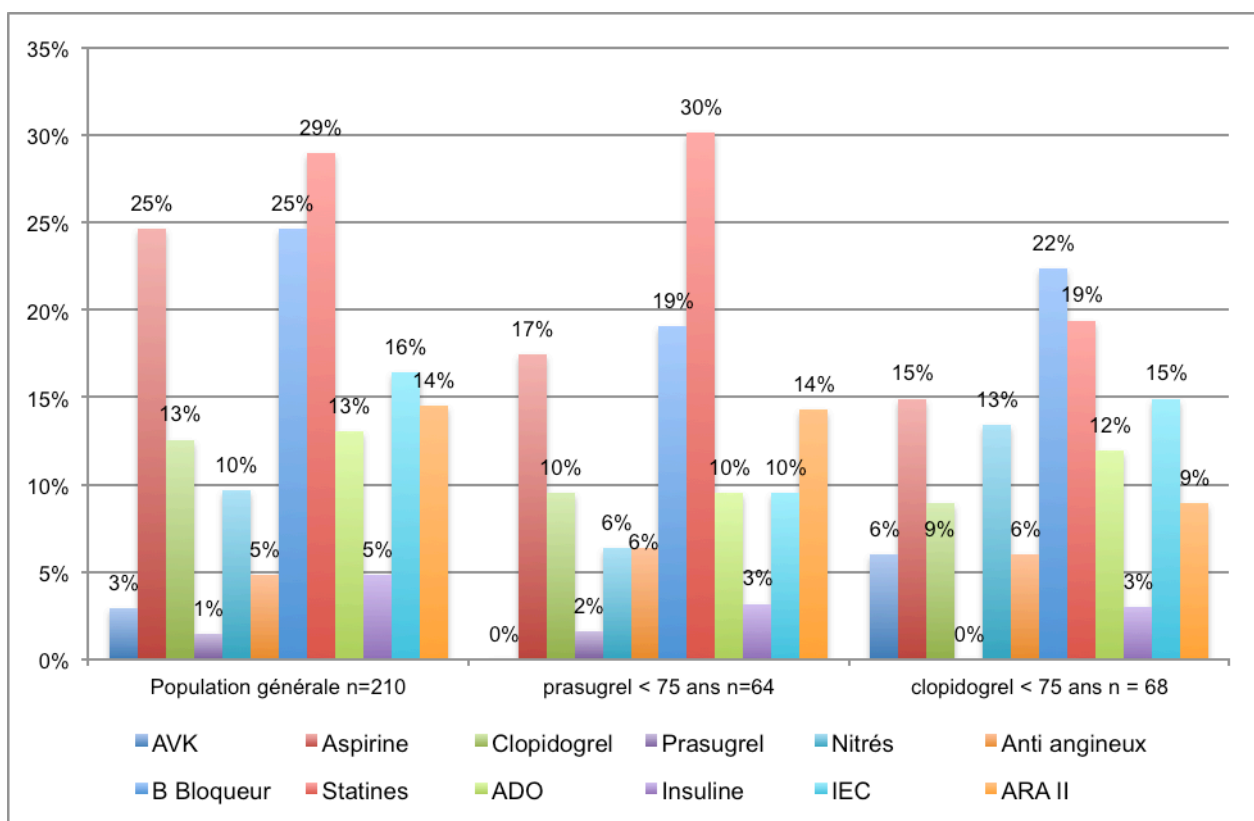


Figure 7 - Thérapeutiques en cours chez les patients des différentes populations avant notre intervention.

Une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine associée au clopidogrel était prescrite chez 8,6% (n=18) des patients de la population générale, 6,3% (n=4) des patients du sous groupe prasugrel < 75 ans et 5,9% (n=4) des patients du sous groupe clopidogrel < 75 ans. Une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine associée au prasugrel était prescrite chez 1% (n=2) des patients de la population générale et chez aucun des patients des sous groupe prasugrel et clopidogrel < 75 ans. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'analyse en sous groupe quelques soit la thérapeutique étudiée.

2- Phase préhospitalière

2.1 Douleur thoracique lors de l'appel au centre 15

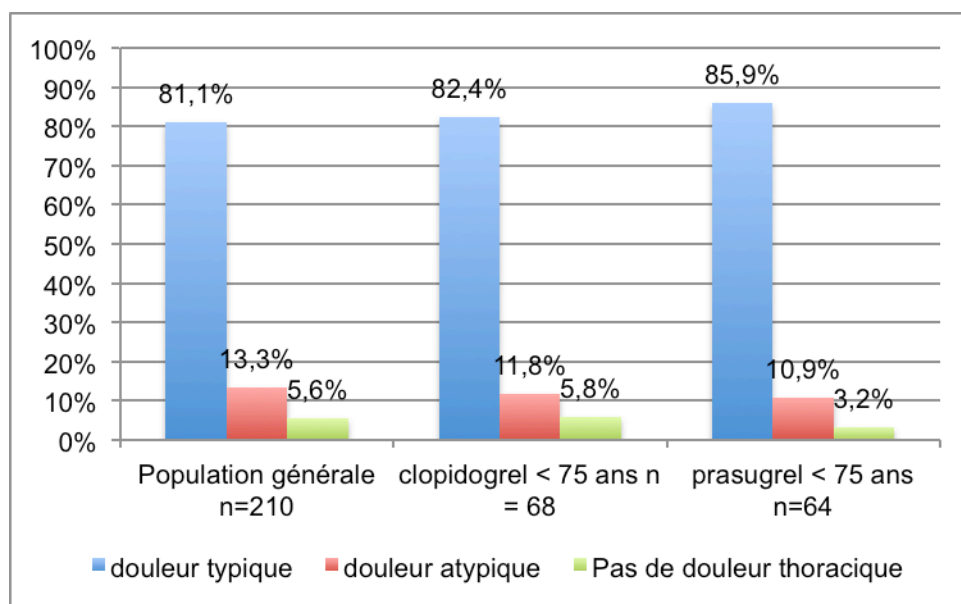


Figure 8 - Douleur thoracique lors de l'appel au centre 15 dans les différentes populations.

Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupes pour l'existence ou non d'une douleur thoracique typique ($p=0,470$) ou atypique ($p=0,550$).

2.2 Décision du médecin régulateur

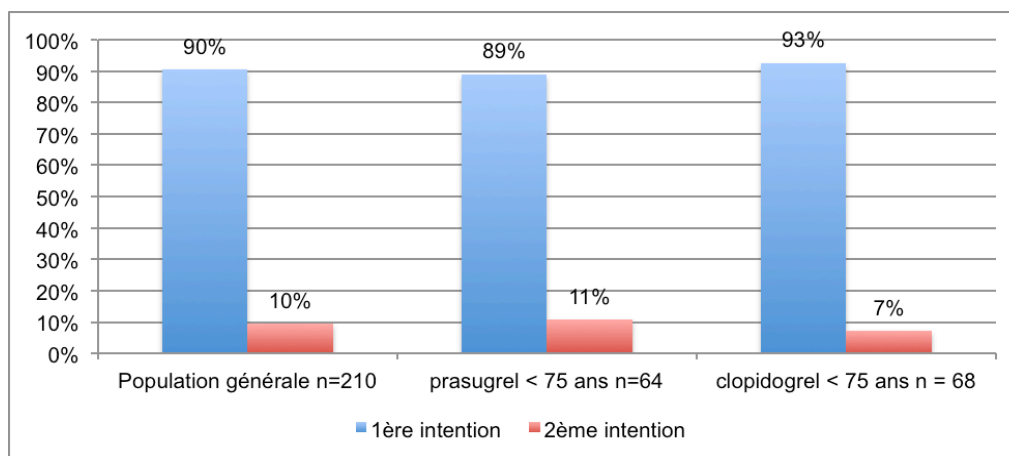


Figure 9 - Envoi d'une équipe SMUR après régulation dans les populations générale, prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans.

Dans près de 90% des cas, le médecin régulateur a envoyé immédiatement une équipe médicale après son interrogatoire. Dans les 10% des cas restants, l'équipe médicale était

déclenchée suite au bilan des ambulanciers privés ou du VSAV pompiers. Ces chiffres étaient comparables dans l'analyse en sous groupe sans différence significative.

2.3 Symptomatologie du patient à la prise en charge SMUR

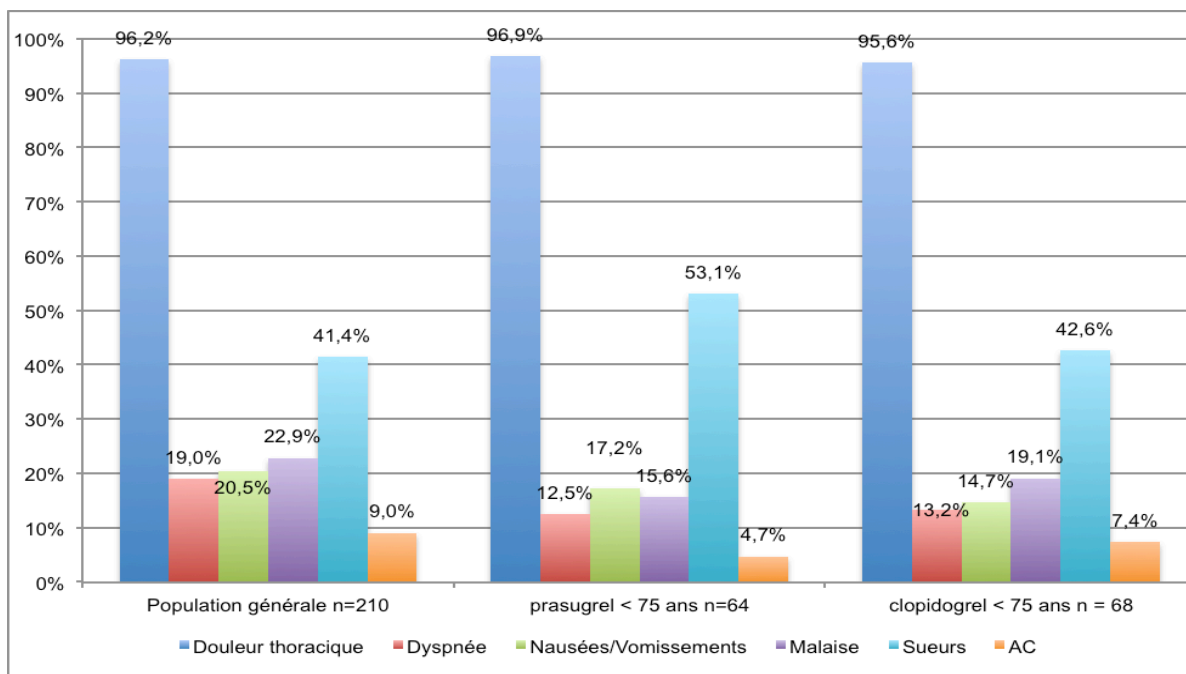


Figure 10 - Symptomatologie lors de la prise en charge médicale dans les différentes populations.

Quelque soit le symptôme en question, il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupes.

2.4 Topographie du sus décalage du segment ST sur l'ECG qualifiant

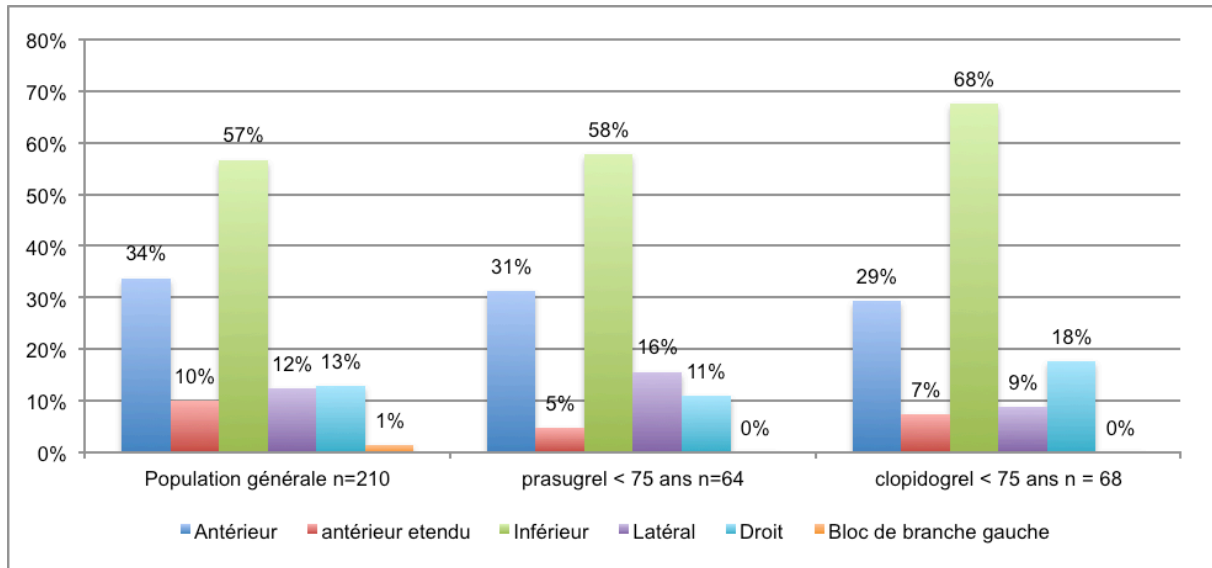


Figure 11 - Topographie du sus décalage du segment ST dans les différentes populations.

Quelque soit la population étudiée, le territoire inférieur était le plus concerné par les troubles de repolarisation constatés sur l'ECG qualifiant. Quelque soit le territoire concerné, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans notre analyse en sous groupe.

2.5 Prise en charge thérapeutique préhospitalière

2.5.1 Les anti-agrégants plaquettaire

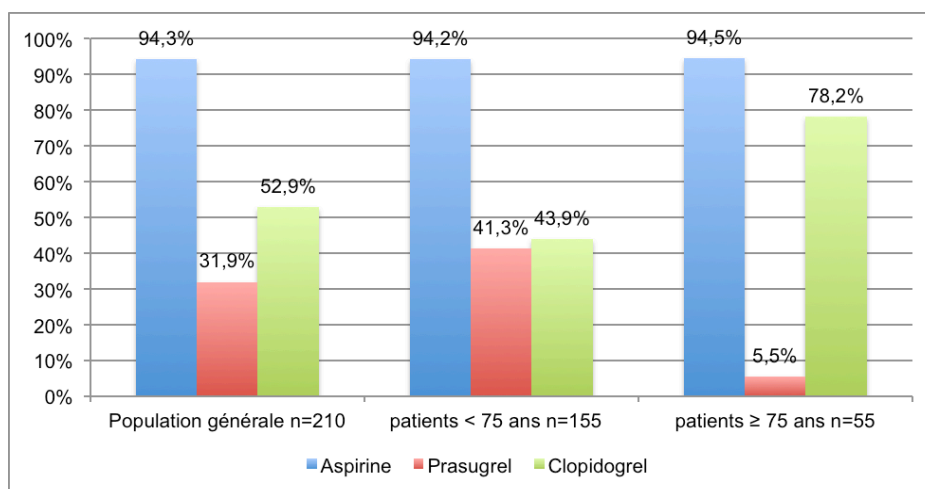


Figure 12 - Les anti-agrégants plaquettaire prescrits dans la population générale et par tranche d'âge.

On note que 3 patients (2 femmes et 1 homme) âgés de plus de 75 ans ont reçu du prasugrel.

2.5.2 L'anticoagulation préhospitalière

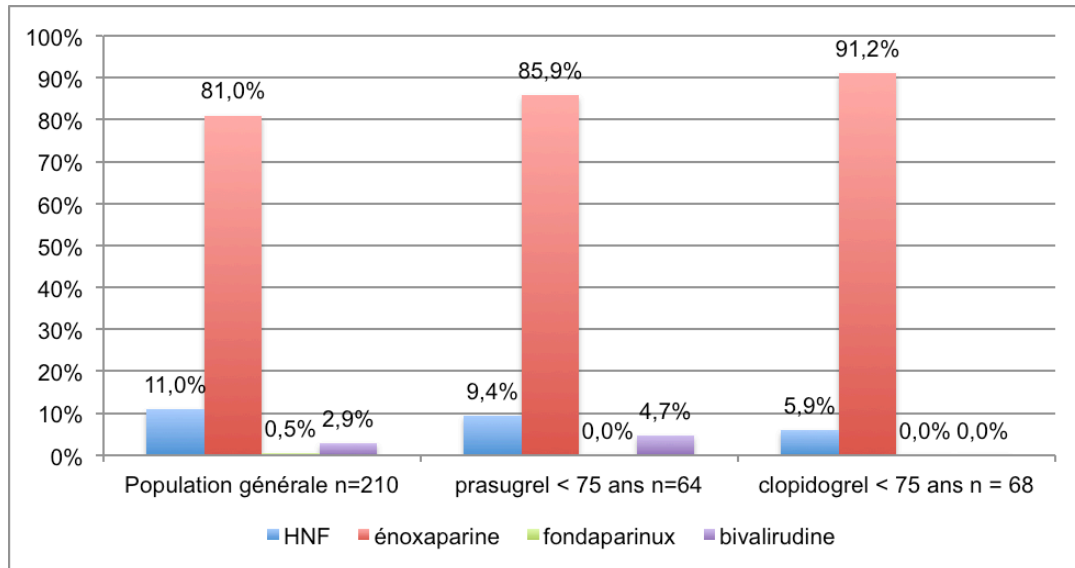


Figure 13 - Les différents traitements anticoagulants administrés en préhospitalier par le SMUR dans les différentes populations.

Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupes pour les différentes molécules anticoagulantes prescrites.

2.5.3 Autres traitements adjuvants

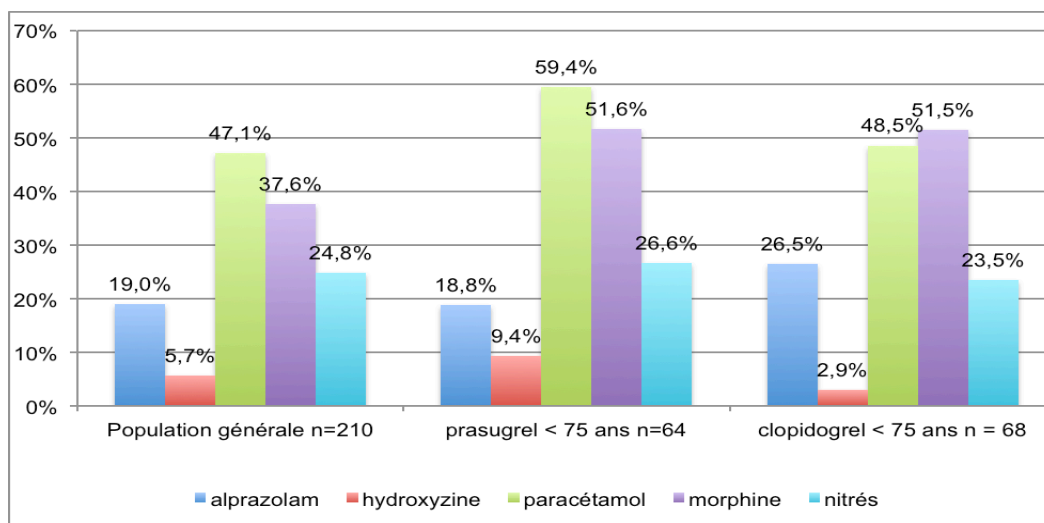


Figure 14 - Les traitements adjuvants administrés en préhospitalier dans les différentes populations.

47,1% (n=99) des patients ont reçu du paracétamol et 37,6% (n=79) ont bénéficié d'une titration morphinique IV dans la population générale. 33,3% (n=70) des patients de cette population ne se sont pas vus prescrire d'antalgique spécifique. 66,7% (n=140) des patients de la population générale ont reçu un traitement antalgique dont 29,1% (n=61) du paracétamol seul, 19,6% (n=41) de la morphine seule et 18% (n=38) les deux molécules. Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupe quelque soit la thérapeutique antalgique étudiée.

2.6 Inclusion dans un protocole de recherche clinique

36 patients (17,1%) de la population générale ont été inclus dans l'un des protocoles de recherche ou d'étude thérapeutique en cours au SMUR de Lille. Les patients pouvaient après signature d'un consentement éclairé, être inclus dans le protocole STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) ou EUROMAX (EUROpean aMBulance AngioX trial) selon un certain nombre de critères (âge, délai entre l'apparition de la douleur et la prise en charge ainsi que le centre receveur). Dans l'analyse en sous groupe, 13 patients du sous groupe prasugrel < 75 ans et 20 du sous groupe clopidogrel < 75 ans ont été inclus dans l'un des protocoles.

2.7 Stratégie de reperfusion coronaire

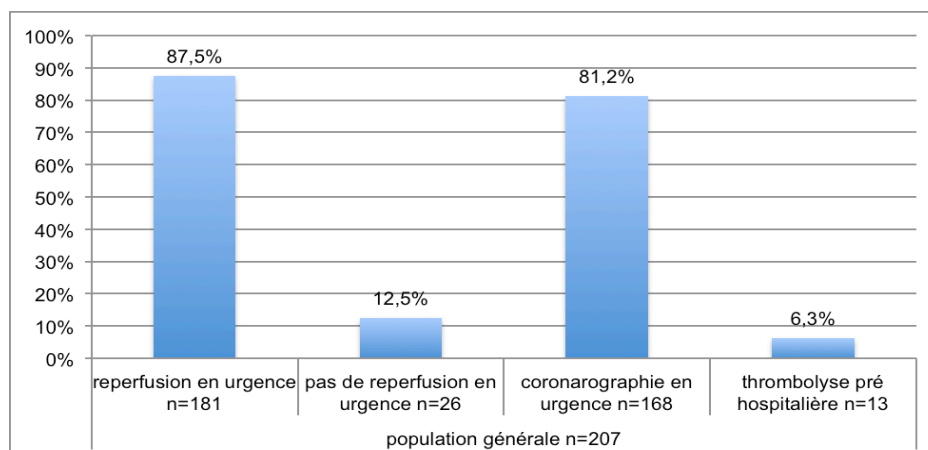


Figure 15 - Stratégie de reperfusion en urgence dans la population générale.

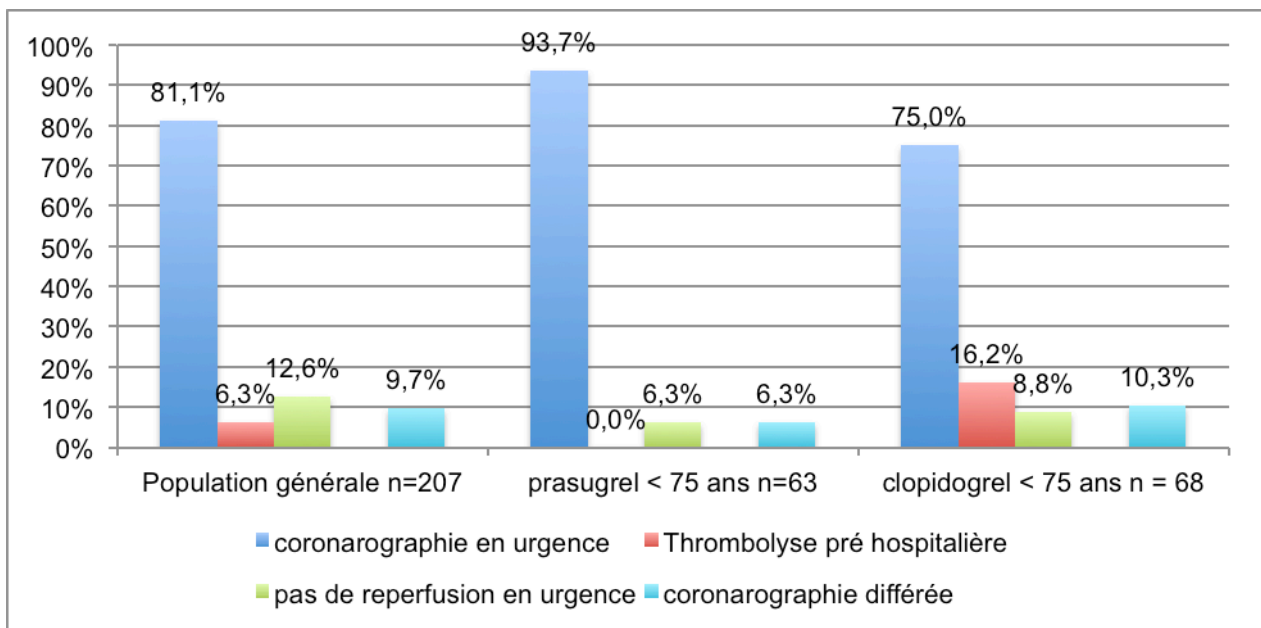


Figure 16 - Stratégies de reperfusion coronaire mises en place dans les différentes populations.

3 patients (1,4%) de la population générale (n=210) ont été perdus de vue pour les données concernant la stratégie de reperfusion coronaire et le suivi.

Sur ces 207 patients, 13 patients (6,3%) ont été thrombolysés immédiatement par le SMUR dont 9 d'entre eux ont bénéficié d'une coronarographie dans les 3 premières heures post thrombolyse (6 patients dans les 90 minutes et 3 entre 90 et 150 minutes après la thrombolyse). 20 patients (9,7%) de la population générale ont bénéficié d'une coronarographie différée

26 patients (12,6%) de la population générale n'ont eu aucune stratégie de reperfusion en urgence dont 6 patients (2,9%) décédés rapidement à l'USIC.

2.8 Décès préhospitalier

Aucun patient n'est décédé entre la prise en charge par l'équipe médicale du SMUR et l'arrivée dans le service receveur.

2.9 Délais

2.9.1 Délai d'appel au 15

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	55	49	45,5
MINIMUM	0	6	2
MAXIMUM	8850	1084	8850

Tableau 2 - Délai d'appel au 15, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Dans la population générale, le délai médian d'appel au 15 était de 55 minutes. Il n'y avait pas de différence significative du délai d'appel au 15 dans l'analyse en sous groupe ($p=0,653$).

2.9.2 Délai dépendant du patient

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	73,5	60	69,5
MINIMUM	7	16	20
MAXIMUM	8862	1095	8862

Tableau 3 - Délai dépendant du patient, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Le délai médian dépendant du patient est de 73,5 minutes dans la population générale. Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupe prasugrel < 75 ans vs clopidogrel < 75 ans ($p=0,475$).

2.9.3 Le délai diagnostic

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	3	3	3
MINIMUM	0	0	0
MAXIMUM	66	66	21

Tableau 4 - Délai diagnostic, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Le délai médian de réalisation de l'ECG par l'équipe SMUR une fois sur place était de 3 minutes. Il n'y a pas de différence significative dans l'analyse en sous groupe ($p=0,678$).

2.9.4 Délai premier contact médical - Thrombolyse préhospitalière

Dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans, 11 patients ont été thrombolysés avec un délai médian de 24 minutes (13 ; 56). Aucun patient du sous groupe prasugrel < 75 ans n'a été thrombolysé conformément à l'AMM.

2.9.5 Délai premier contact médical - Porte du service receveur

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	49	47	45,5
MINIMUM	9	21	22
MAXIMUM	114	81	89

Tableau 5 - Délai entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service hospitalier, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Le délai médian entre le premier contact médical et l'arrivée du patient dans le service hospitalier allant poursuivre la prise en charge était de 49 minutes dans la population générale. L'analyse statistique en sous groupe ne retrouvait pas de différence significative entre les sous groupes prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans ($p=0,968$).

2.9.6 Délai premier contact médical - ballon

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	104	93,5	91,5
MINIMUM	53	53	54
MAXIMUM	1785	1225	1785

Tableau 6 - Délai entre le premier contact médical et la dilatation du ballon dans l'artère lésée, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Le délai médian entre le premier contact médical et l'inflation du ballon dans la coronaire était de 104 minutes dans la population générale. L'analyse statistique en sous groupe ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans ($p=0,380$).

2.9.7 Délai porte - ballon

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	48,5	35,5	43
MINIMUM	15	20	20
MAXIMUM	1680	1198	1696

Tableau 7 - Délai entre la porte du service receveur et la dilatation du ballon dans l'artère, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

Le délai médian entre l'entrée dans le service et l'inflation du ballon dans l'artère coronaire lésée était de 48,5 minutes dans la population générale. L'analyse statistique en sous groupe ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans ($p=0,330$).

2.9.8 Durée totale d'ischémie

	population générale	population prasugrel < 75 ans	population clopidogrel < 75 ans
MEDIANE	205	165,5	172
MINIMUM	42	71	42
MAXIMUM	10014	2227	10014

Tableau 8 - Durée d'ischémie coronaire, en minutes, dans les différentes populations de l'étude

La durée d'ischémie totale médiane était de 205 minutes dans la population générale.

L'analyse statistique en sous groupe ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans (p=0,921).

3- Phase hospitalière

3.1 Etablissements de soins receveurs des patients

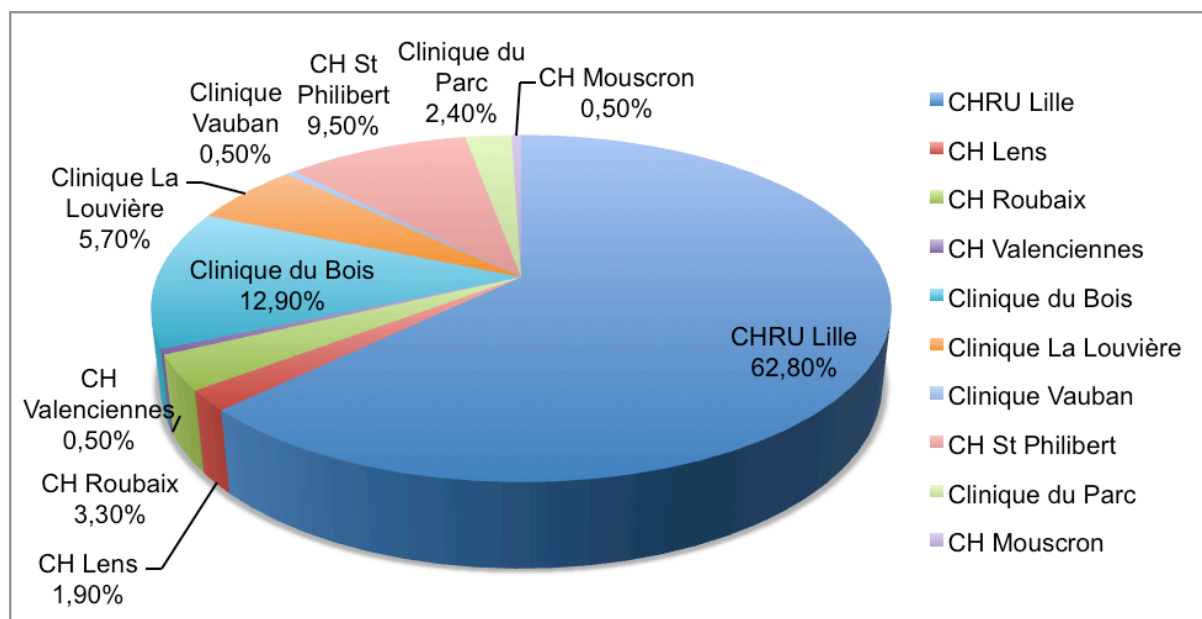


Figure 17 - Les différents établissements de soins receveurs des patients de la population générale.

Au cours de notre étude, nous avons travaillé avec dix centres possédant une salle de cathétérisme disponible 24/24 et 7jours/7. 62,9% (n=132) des patients ont été pris en charge à l'hôpital cardiologique du CHRU de Lille.

3.2 Orientation intra hospitalière des patients

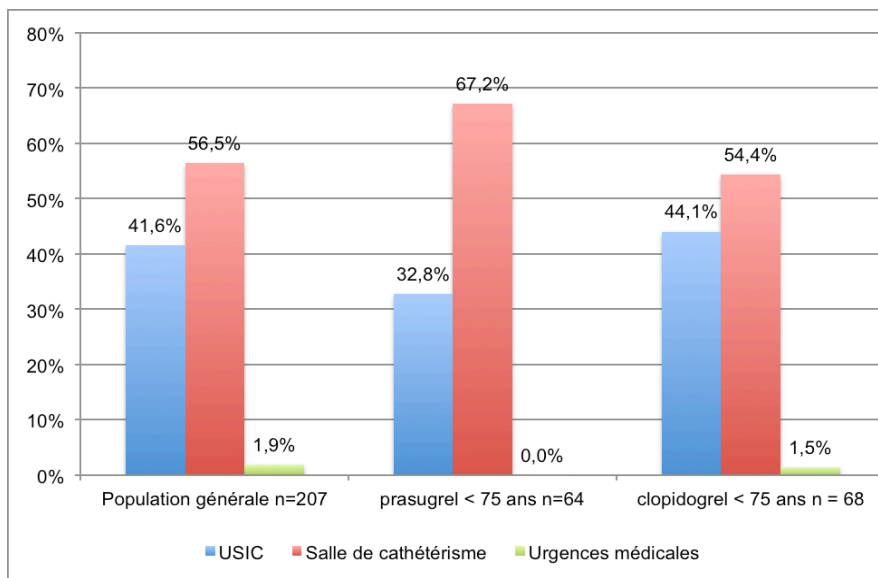


Figure 18 - L'orientation intra hospitalière des patients dans les différentes populations.

56,4% (n=117) des patients de la population générale de notre étude sont allés directement en salle de cathétérisme pour coronarographie directe. Dans l'étude en sous groupe, il n'y avait pas de différence significative pour l'orientation directe du patient en salle de cathétérisme (p=0,133).

3.3 Voie d'abord en coronarographie

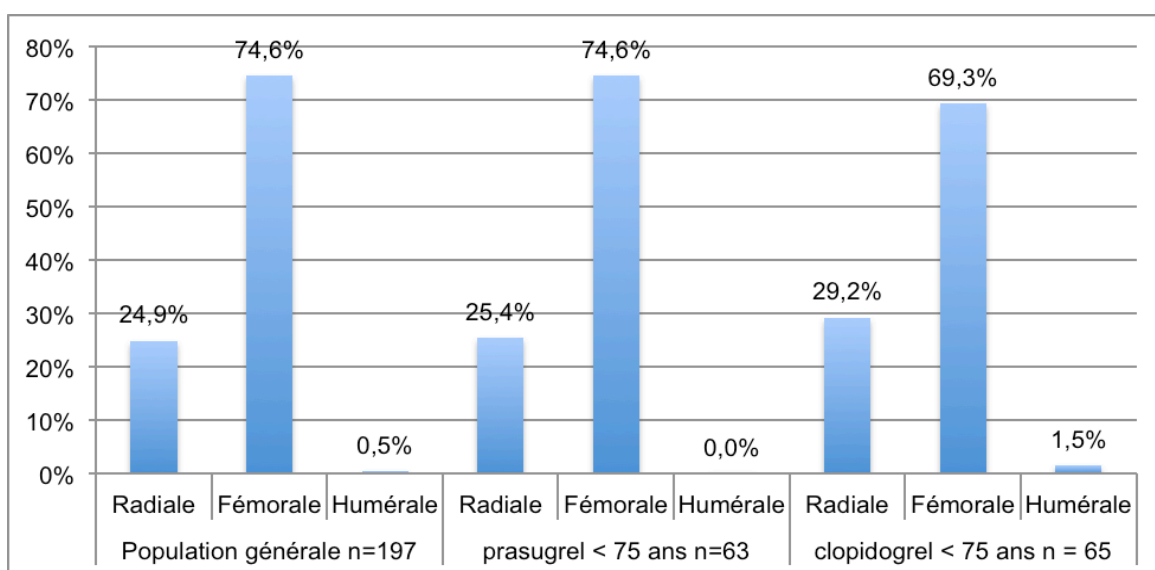


Figure 19 - Voie d'abord artérielle chez les patients ayant bénéficié d'une coronarographie dans les différentes populations.

La voie d'abord artérielle préférentielle était la voie fémorale quelle que soit la population étudiée et quelque soit le type de coronarographie considéré. Il n'y avait pas de différence statistique significative dans l'analyse en sous groupe quelque soit la voie d'abord.

3.4 Gestes per coronarographie

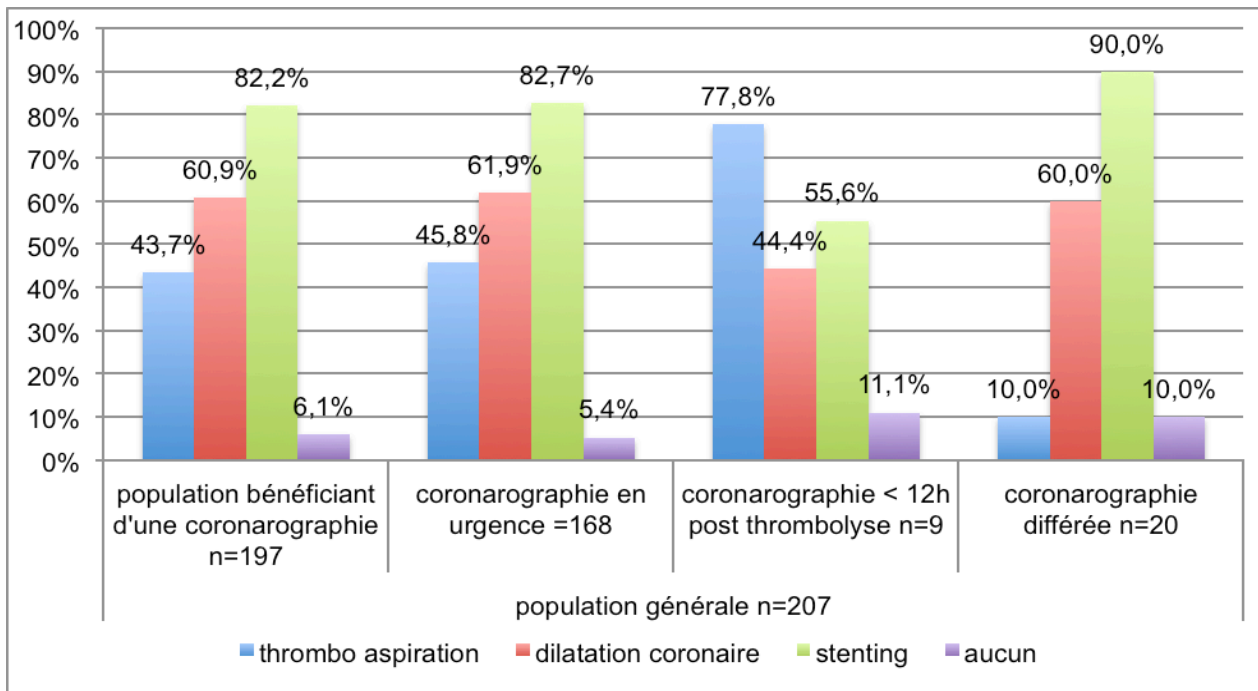


Figure 20 - Les gestes de désobstruction en coronarographie dans la population générale et selon le type de coronarographie.

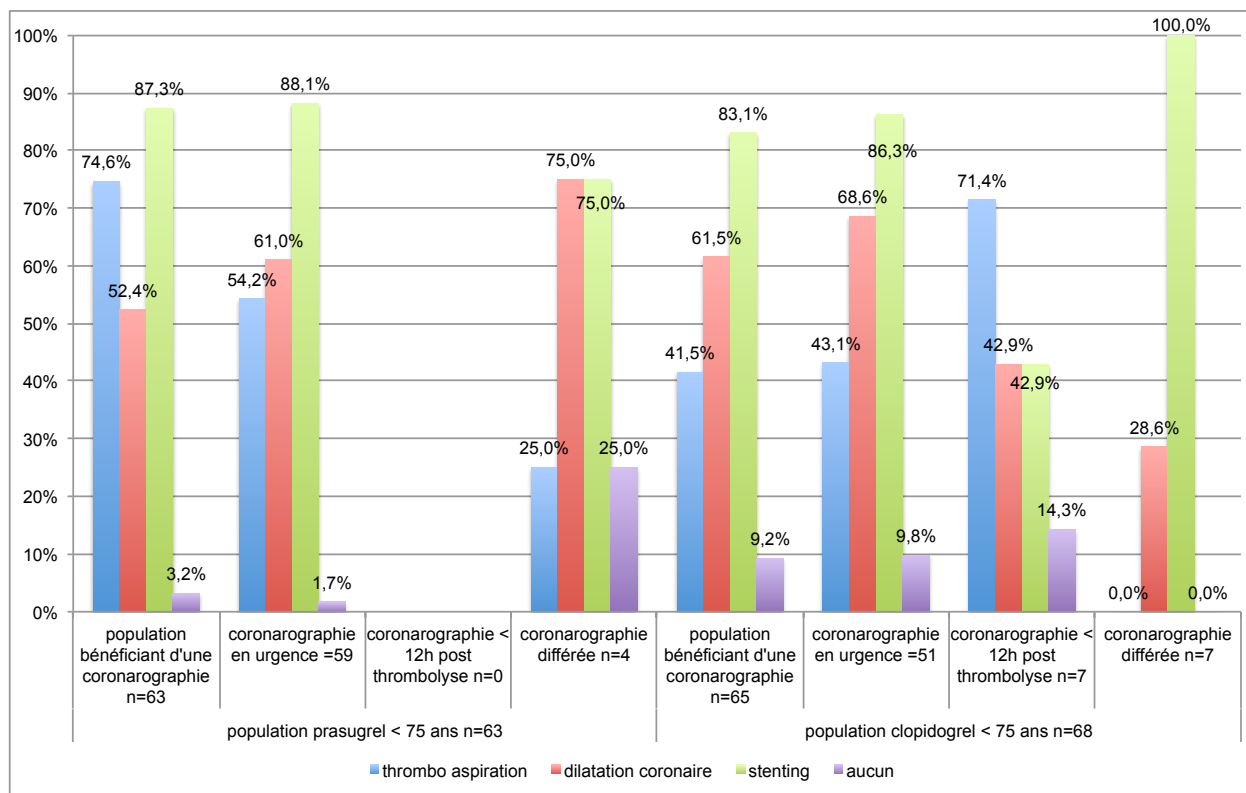


Figure 21 - Les gestes de désobstruction per coronarographie dans les sous groupes prasugrel et clopidogrel < 75 ans et selon le type de coronarographie.

Quelque soit la population étudiée, le stenting coronaire était le geste le plus fréquent. Dans l'analyse en sous groupe, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 populations pour le stenting coronaire ($p=0,337$).

3.5 Flux TIMI

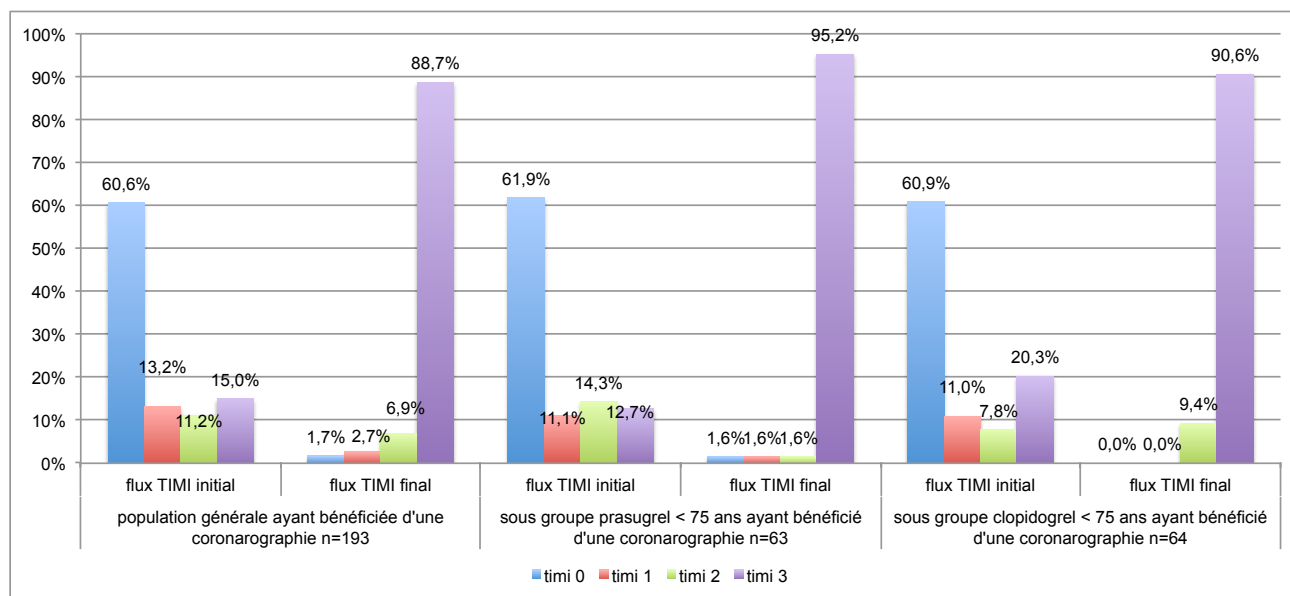


Figure 22 - Flux TIMI pré et post-procédural dans les populations générale, prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans.

Les données de 4 patients ont été perdues en ce qui concerne les flux TIMI. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous groupes étudiés pour le flux TIMI avant la procédure ($p=0,734$) ni post procédure ($p=0,345$).

3.6 Taux de troponine

		MOYENNE	MEDIANE	ECART TYPE	MINIMUM	MAXIMUM
Population générale n=187	Tx troponine us à l'entrée	17,87	1,30	52,49	0,00	436,10
	Pic troponine us	102,54	51,65	121,45	0,00	584,00
	Tx troponine HS à l'entrée	1011,25	184,50	1821,19	0,00	5603,00
	Pic troponine HS	4010,44	2116,00	4682,02	31,00	5603,00
prasugrel < 75 ans n=63	Tx troponine us à l'entrée	14,55	0,33	50,85	0,00	354,00
	Pic troponine us	107,97	46,46	137,85	0,00	584,00
	Tx troponine HS à l'entrée	207,90	89,50	234,87	31,00	773,00
	Pic troponine HS	1797,60	1312,00	1678,53	31,00	5289,00
clopidogrel < 75 ans n = 60	Tx troponine us à l'entrée	16,81	0,87	62,62	0,00	436,10
	Pic troponine us	97,22	57,68	103,60	0,02	520,00
	Tx troponine HS à l'entrée	1566,50	1566,50	2151,73	45,00	3088,00
	Pic troponine HS	7028,00	7028,00	2207,59	5467,00	8589,00

Tableau 9 - Taux à l'entrée et pic de troponine dans les différentes populations.

Les valeurs de troponines n'ont pas été retrouvées pour 23 patients de la population générale. La valeur moyenne du pic de troponine Hs lors de l'hospitalisation à la phase aiguë du STEMI était de 4010,44 (+/- 4682,02) dans la population générale, 1797,6 (+/- 1678,53) dans le sous groupe prasugrel < 75 ans et 7028 (+/- 2207,59) dans le groupe clopidogrel < 75 ans.

3.7 Evolution du patient lors de l'hospitalisation au décours du STEMI

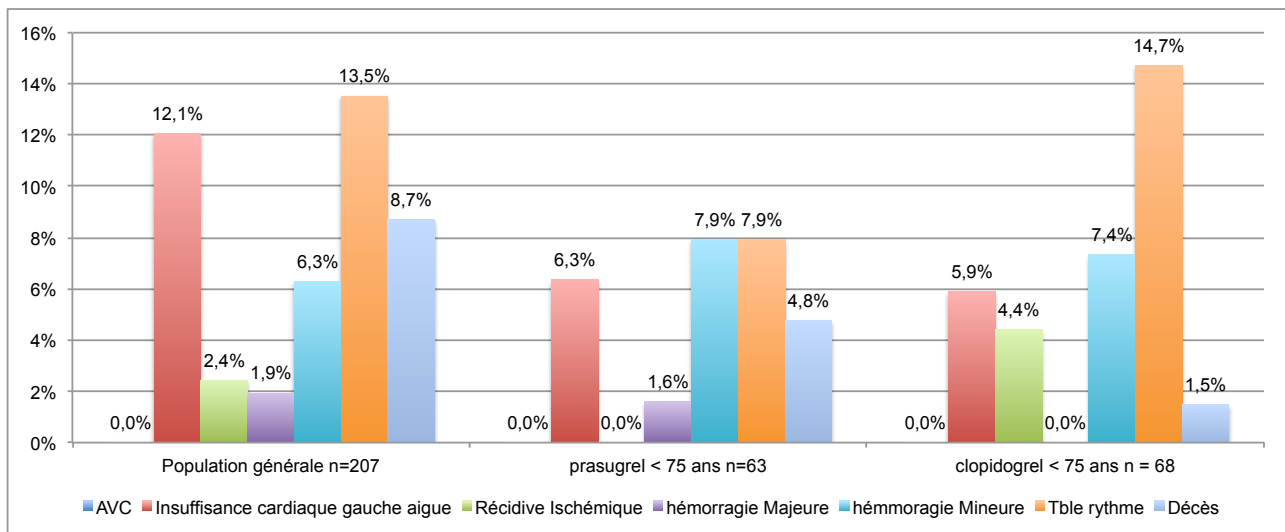


Figure 23 - Complications lors de l'hospitalisation à la phase aiguë du SCA ST+ selon les différentes populations.

Pour l'ensemble des complications présentées par les patients, il n'y avait aucune différence statistiquement significative.

3.8 FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) de sortie d'hospitalisation

	Population générale	Population prasugrel < 75 ans	Population clopidogrel < 75 ans
MOYENNE	48,29	51,12	50,12
ECART TYPE	12,97	10,87	10,46

Tableau 10 - Valeurs de la FEVG à la sortie de l'hospitalisation à la phase aiguë dans les différentes populations étudiées.

La FEVG moyenne de sortie d'hospitalisation est de 48,29% (+/- 12,97) dans la population générale. Il n'y a pas de différence statistique significative dans l'analyse en sous groupes (p=0,563).

3.9 Prescription d'anti-agrégants plaquettaires à la sortie d'hospitalisation

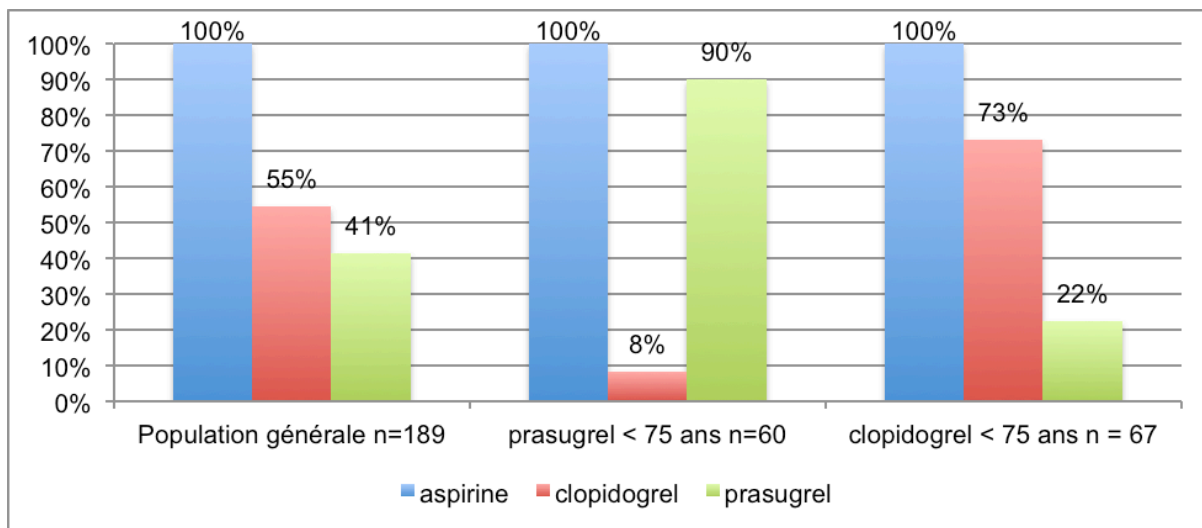


Figure 24 - Traitements anti-agrégants plaquettaires de sortie de l'USIC dans les différentes populations.

Tous les patients sont sortis de l'hôpital sous aspirine quelque soit la population étudiée. 96% (n=181) des patients de la population générale, 98% (n=54) des patients du sous groupe prasugrel < 75 ans et 95% des patients du sous groupe clopidogrel < 75 ans sont sortis sous double anti-agrégation plaquettaire.

Dans le sous groupe prasugrel < 75 ans, 90% (n=54) des patients poursuivaient le prasugrel en sortant d'hospitalisation. Il y avait un changement de prescription (« switch ») pour le clopidogrel dans 8% (n=5) des cas. Dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans, 73% (n=49) des patients poursuivaient le clopidogrel initié en préhospitalier. Il y avait un changement de prescription pour le prasugrel dans 22% (n=15) des cas. Il y avait statistiquement plus de switch en faveur du prasugrel dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans que de switch en faveur du clopidogrel dans le sous groupe prasugrel < 75 ans (p<0,05).

3.10 Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation médiane était de 4 jours (0 ; 50) quelque soit la population concernée. Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse en sous groupe (p=0,633).

4- Phase de suivi post hospitalière

4.1 Evolution à 30 jours suivant le STEMI

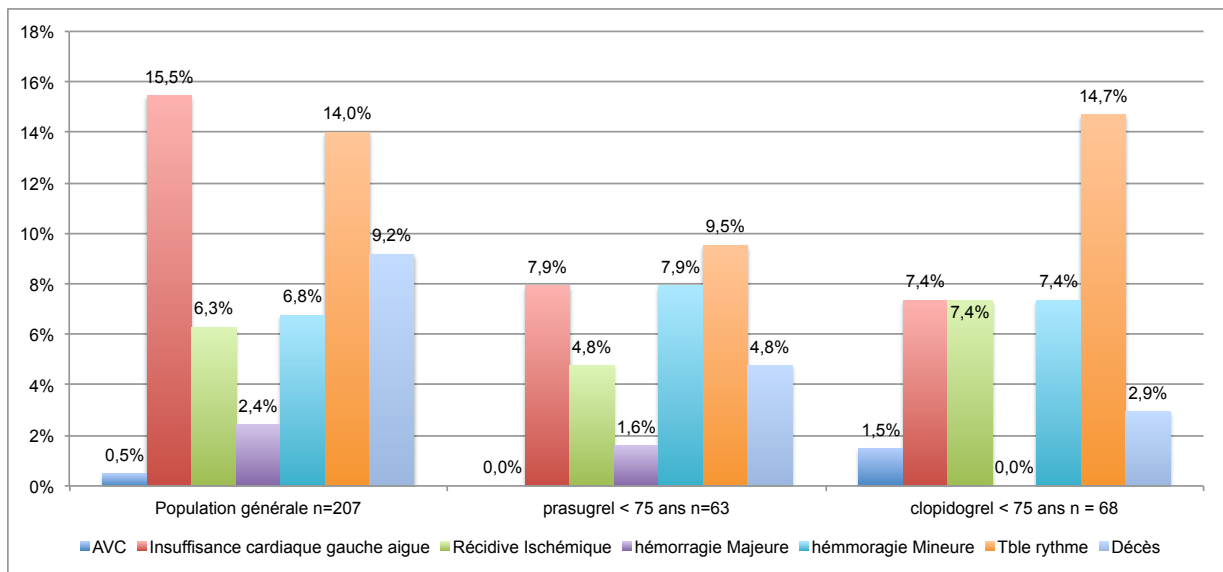


Figure 25 - Complications cumulées à 1 mois de la prise en charge pour SCA ST+ dans les différentes populations.

Dans l'analyse en sous groupe, il n'y avait pas de différence significative pour les complications analysées.

4.2 Evolution à 3 mois suivant le STEMI

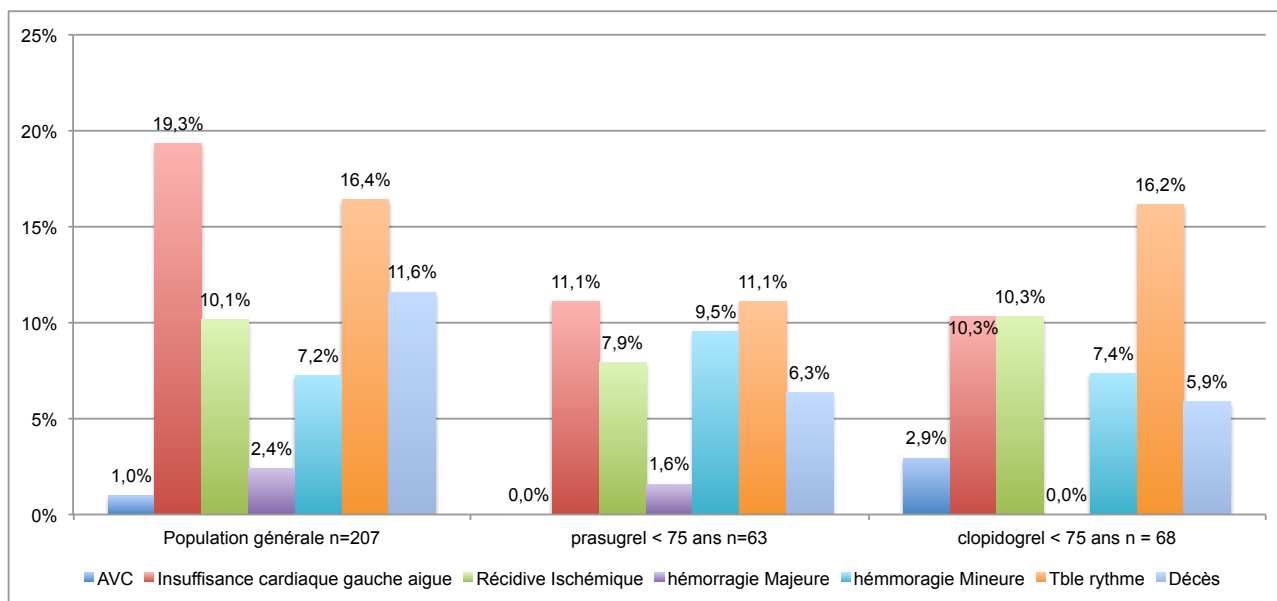


Figure 26 - Complications cumulées à 3 mois de la prise en charge pour SCA ST+ dans les différentes populations.

Quelque soit la complication analysée, l'analyse statistique en sous groupe ne retrouvait pas de différence significative.

Les 3 patients de plus de 75 ans ayant reçu du prasugrel par erreur n'ont pas présenté de complication lors de leur hospitalisation et lors du suivi à 1 mois et 3 mois.

VI- Discussion

1- Caractéristiques de la population

1.1 Taille de la population

Sur les 242 patients dont le diagnostic préhospitalier était celui de STEMI, nous avons retenu 210 patients (86,8%) dont le diagnostic de STEMI a été confirmé en intra-hospitalier. L'étude de phase II PRINCIPLE-TIMI 44 a inclus 201 patients (20) et l'étude en sous groupe TRITON STEMI, 3534 (65).

Le groupe prasugrel représentait 31,9% (n=67) et le groupe clopidogrel 52,9% (n=111) de notre population globale. Malgré une puissance statistique relativement faible, notre étude permet d'analyser nos pratiques professionnelles, chez nos patients au quotidien, notamment depuis l'introduction de cette nouvelle molécule, le prasugrel dans nos protocoles de soins.

Le diagnostic préhospitalier est erroné pour 32 patients (13,2%). Les principales causes d'erreurs de diagnostic sont une erreur d'interprétation de l'ECG, des troubles de repolarisation fonctionnels ou d'autres pathologies cardiaques (péricardite, syndrome de Brugada...) pouvant parfois mimer un SCA.

1.2 Sexe et Age de la population

L'âge moyen de notre population générale est de 62,6 ans, la médiane est à 61 ans. Notre population est un peu plus jeune que dans le registre FAST MI 2010 groupe STEMI, où l'âge moyen était de 63,7 ans (66).

Il y a une nette prédominance masculine puisqu'ils représentent 74% de l'effectif de la population générale. Ceci est superposable aux données du registre FAST MI 2010 groupe STEMI (75% d'hommes) (66) et à l'étude TRITON TIMI 38 groupe STEMI dont la population masculine représentait 77,4% de l'effectif (65). Le registre GRACE en comportait 72% dans sa population (67), ESTIM national 76% (68) et RESCUe 75% (69).

On retrouve cette même prédominance masculine dans l'analyse en sous groupe. Dans la population générale, le sex ratio est inversé pour les patients de plus de 75 ans avec une survenue classiquement plus tardive de la maladie coronarienne chez la femme (70-71).

1.3 Facteurs de risques cardiovasculaires

Le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent dans notre population est l'hypertension artérielle. Elle atteint 38,4% de la population générale, chiffre inférieur aux 48% de FAST MI 2010 groupe STEMI (66) ou aux 50% de GRACE (67).

20% de nos patients sont diabétiques, ceci est comparable au registre FAST MI 2010 (17%) (66), à l'étude TRITON TIMI 38 STEMI (19%) (65) et au registre GRACE (21%) (67).

Les fumeurs représentent 35% de notre population. Ils étaient plus nombreux dans le registre FAST MI 2010, groupe STEMI (40%) (66) et l'étude HORIZONS AMI (45,9%) (72) mais moins nombreux dans le registre USIC 2000 (25%) (73). Sur ce sujet, le bulletin d'épidémiologie hebdomadaire du 31 Mai 2011, rapporte une augmentation globale du tabagisme en France avec une chute constante du nombre de fumeurs masculins parallèlement à une hausse du nombre de fumeuses (74).

Enfin, 28% de nos patients ont un antécédent coronarien personnel (STEMI, NSTEMI et angor instable). Cette incidence est légèrement supérieure à celle retrouvée dans le registre FAST MI (21,5%) (75).

1.4 Indice de masse corporelle

L'IMC médian est de 26,1kg/m² (16,4 ; 40,1) dans notre population générale. Ceci est comparable aux données du registre GRACE (27kg/m²) (67).

1.5 Traitement en cours avant l'intervention de l'équipe médicale

25% des patients de notre échantillon prennent déjà de l'aspirine au long cours avant leurs prises en charge par l'équipe médicale. Ce chiffre est supérieur à celui retrouvé dans le registre FAST MI 2010 groupe STEMI (17%) (66) et comparable à ce que retrouvait l'étude HORIZONS AMI (27%) (72).

Les thiénopyridines sont déjà prescrites chez 14% des patients de la population générale de notre étude. Ce résultat est plus important que dans FAST MI 2010 (7%) (66) et HORIZONS AMI (4%) (72). Cette différence est expliquée par l'évolution des pratiques et des recommandations (sur la prescription de ces molécules) qui sont plus formelles depuis la publication de ces résultats, plus anciens que les nôtres (8, 76).

2- Phase préhospitalière

2.1 Symptomatologie lors de la prise en charge médicale

La douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent en cas de STEMI. Elle est présente chez 96,2% des patients à l'arrivée du SMUR. Ces chiffres sont supérieurs à ceux retrouvés dans les registres FAST MI 2010 (86%) (66) et ESTIM 2 (90%) (77).

Elle est accompagnée dans 19% des cas d'une sensation de dyspnée dans notre étude.

La dyspnée n'est retrouvée que chez 6% des patients d'ESTIM 2 (77).

2.2 Topographie du sus décalage du segment ST

Nos patients présentent majoritairement un sus décalage du segment ST dans le territoire inférieur (57%) et antérieur (34%). La prédominance de la localisation inférieure du sus décalage du segment ST est également retrouvée dans les registres ESTIM 2 (49,5%) (77), RESCUE (50%) (69) et les précédentes études Lilloises de 2008 (53,2%) (78) et 2009 (51%) (79).

2.3 Traitements administrés en préhospitalier

2.3.1 Les anti-agrégants plaquettaires

Dans notre étude, 94,3% des patients reçoivent une dose de charge d'aspirine de 250mg en IVD. Ceci est comparable avec l'ensemble des études et registres dont GRACE (67), FAST MI 2010 (66), HORIZONS AMI (72), ATOLL (80) et correspond aux recommandations ESC (8) et HAS (18). 12 patients (5,7%) ne reçoivent pas d'aspirine pour différentes raisons dont le manque d'arguments en faveur du diagnostic de SCA, patients en arrêt cardiaque à la prise en charge, allergie ou patients ayant déjà reçu de l'aspirine à domicile avant notre prise en charge (prise au long cours).

L'utilité des thiényridines n'est plus à prouver dans la phase aigue de prise en charge du STEMI (8, 18). Notre étude va dans le sens des dernières recommandations (8) puisque 52,9% des patients reçoivent du clopidogrel et 31,9% du prasugrel dans la population générale. Le prasugrel est moins souvent prescrit que le clopidogrel à cause de ses règles de prescription plus restreintes, déclinées dans l'AMM délivrée en Février 2009 par l'AFSSAPS (renommée ANSM depuis peu) (81).

Ces chiffres sont en accord avec FAST MI 2010 puisque 32% de leur population a également reçu du prasugrel. Cependant, le clopidogrel a été prescrit chez 75% de leur population mais FAST MI 2010 répertoriait les traitements instaurés durant les 48 premières heures de prise en charge et non pas spécifiquement en préhospitalier. De plus, certains patients avaient dû recevoir conjointement les deux molécules au vu de leurs résultats. Enfin, les données du registre n'explicitaient pas la posologie reçue par les patients (66).

Un patient traité par clopidogrel reçoit une dose de charge orale de 600mg si l'angioplastie primaire est retenue comme stratégie de reperfusion en urgence (52, 82) alors qu'un

patient bénéficiant d'une thrombolyse préhospitalière n'en reçoit que 300mg (9) (et 75mg si le patient avait plus de 75 ans).

Un patient bénéficiant de prasugrel reçoit une dose de charge orale de 60mg (8, 65) avant l'angioplastie primaire. Par absence d'AMM, le prasugrel n'est pas administré chez les patients bénéficiant d'une revascularisation par thrombolyse préhospitalière (8) ; ce qui contribue également à sa moindre utilisation que le clopidogrel.

De nouveaux anti-agrégants plaquettaires sont apparus sur le marché ces dernières années ou sont encore en cours de recherche :

Le ticagrelor (Brilique®)

Il a une AMM dans la prise en charge initiale du SCA depuis Décembre 2010 (83). L'étude PLATO a montré que le ticagrelor associé à l'aspirine réduisait le critère d'évaluation primaire de l'étude (critère composite comprenant les décès cardiovasculaires, AVC et infarctus du myocarde non fatals) comparé au clopidogrel chez les patients présentant un SCA (59).

L'ESC l'a classé dans ses dernières recommandations (classe I, Niveau B) (8). La dernière mise à jour des protocoles thérapeutiques du SMUR de Lille pour la prise en charge des patients présentant un SCA ST+ ajoute le Ticagrelor dans l'arsenal thérapeutique (**Annexe 5** - Protocoles STEMI SAMU 59, 2013). Celui ci doit être utilisé (associé à un bolus d'aspirine) chez un patient SCA ST+ allant bénéficier d'une stratégie de reperfusion coronaire par angioplastie primaire,

- et pesant moins de 60kgs
- et/ou âgé de plus de 75 ans
- et/ou ayant un antécédent d'AVC ou AIT
- et/ou patient non naïf de clopidogrel

Ces règles de prescription rejoignent les recommandations de l'ESC (8) et les conclusions de la méta-analyse de Biondi-Zoccai (84). Celle-ci retrouvait un bénéfice supérieur du prasugrel et du ticagrelor (notamment sur les critères majeurs d'efficacité clinique - MACEs- dont la mortalité) comparé au clopidogrel chez les patients présentant un SCA. Elle a également montré une meilleure faculté d'inhibition plaquettaire en faveur du prasugrel mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique comparé au ticagrelor (84). L'efficacité et la tolérance de cette nouvelle molécule pourront être évaluées sur notre bassin de population au cours d'une prochaine étude.

Le Cangrélol (60)

Médicament en cours de développement, il serait le premier inhibiteur réversible du récepteur P2Y₁₂ utilisable par voie parentérale.

A l'heure actuelle, l'étude CHAMPION PCI trial n'a pas montré de supériorité du cangrelor (bolus de 30 µg/kg puis relais en injection continue (IVSE) de 4 µg/kg/min) par rapport à une dose de charge orale de 600mg de clopidogrel (administrée 30 minutes avant l'angioplastie primaire) sur la réduction du critère de jugement principal de l'étude. Les recommandations 2012 de l'ESC ne mentionnent pas le cangrélol en pratique thérapeutique (8).

L'élinogrel (61)

Toujours à l'état de recherche clinique, il serait le premier inhibiteur sélectif et réversible du récepteur P2Y₁₂ administrable par voies parentérale et orale. Les derniers résultats de l'étude INNOVATE-PCI comparant l'élinogrel au clopidogrel (chez des patients allant bénéficier d'une angioplastie programmée non urgente) montre une augmentation statistiquement significative des événements hémorragiques post angioplastie chez les

patients traités par élinogrel (85). Les recommandations de l'ESC en 2012 ne le mentionnent pas en thérapeutique courante (8).

2.3.2 Les traitements adjuvants

2.3.2.1 L'anticoagulation

200 patients (95,4%) reçoivent un traitement anticoagulant en préhospitalier. Celui ci doit être administré précocement selon les recommandations de l'ESC (8).

L'administration intraveineuse d'un traitement anticoagulant pour tout patient présentant un STEMI et bénéficiant d'une reperfusion coronaire par angioplastie primaire est une recommandation de classe I et niveau C. L'administration d'énoxaparine IV chez ces mêmes patients est une recommandation de classe IIb et niveau B. La bivalirudine (Angiox®), non validée en médecine préhospitalière actuellement, est utilisée chez très peu de patients dans le cadre de l'étude EUROMAX (évaluation de la bivalirudine vs HNF en préhospitalier). L'ESC la recommande (classe I, niveau B) pour les patients allant bénéficier d'une angioplastie primaire (8).

L'introduction d'un traitement anticoagulant pour tout patient présentant un STEMI revascularisé par thrombolyse est une recommandation de l'ESC de classe I et de niveau A. Dans ce cas, l'énoxaparine doit être préférée à l'HNF (classe I et niveau A) (8).

81% (n=170) des patients de la population générale de notre étude reçoivent de l'énoxaparine et 11% (n=23) de l'HNF. Cette répartition est similaire dans l'analyse en sous groupe. L'administration d'énoxaparine est beaucoup plus importante dans notre étude que dans FAST MI 2010 (62%) (66), ESTIM 2 (46,6%) (77) ou GRACE (41%) (67).

Nos résultats sont en accord avec les conclusions des études internationales qui ont évalué l'énoxaparine versus l'HNF dans les différentes stratégies de reperfusion. L'étude ATOLL a montré que l'utilisation de l'énoxaparine IV vs HNF chez les patients atteints de

STEMI et allant bénéficier d'une angioplastie primaire, réduisait significativement l'apparition d'événements ischémiques sans majoration du risque hémorragique (80).

Les études ASSENT 3 PLUS (86) et ExTRACT TIMI 25 (87) ont montré que l'utilisation de l'énoxaparine vs HNF réduisait de manière significative l'apparition d'événements cliniques ischémiques chez les patients présentant un STEMI et allant bénéficier d'une reperfusion coronaire par thrombolyse.

2.3.2.2 L'analgésie

66,7% des patients de la population générale reçoivent une thérapeutique antalgique. 47,1% (n=99) d'entre eux reçoivent notamment du paracétamol par voie parentérale et 37,6% (n=79) des patients bénéficient d'une titration IV de morphine. Néanmoins, 33,3% (n=70) de nos patients ne reçoivent aucune analgie.

Dans le registre e-MUST, 54,2% des patients se voyaient administrer un antalgique (88) et 36% de la population de RESCA+ 31 ont reçu de la morphine (89).

L'activation sympathique secondaire au stress métabolique créé par l'ischémie entraîne une augmentation du travail cardiaque par vasoconstriction (8). Ceci explique la majoration de l'ischémie myocardique si la douleur n'est pas prise en charge rapidement et correctement. Si les résultats de notre étude sont satisfaisants par rapport aux différents registres nationaux et régionaux français, ils nous montrent que l'amélioration de la prise en charge antalgique de nos patients doit être poursuivie à la fois pour leur pronostic mais aussi pour leur confort.

2.4 Délais

Le délai dépendant du patient : Dans notre étude, sa médiane dans la population générale est de 73,5 minutes (7 ; 8862). Ce résultat confirme celui d'une étude Lilloise récente (71 minutes) (78) et est comparable à celui du registre FAST MI 2010 groupe STEMI pour

lequel le délai médian était de 74 minutes (66). Il est inférieur au délai de prise en charge du registre GRACE (139 minutes) (67). Ce dernier pouvant être plus long car il représentait le temps entre l'apparition de la symptomatologie douloureuse et l'admission hospitalière, sans savoir s'il y avait l'intervention d'une unité mobile de réanimation. Il est également inférieur au délai médian dépendant du patient de ESTIM 2 (100 minutes) (77). Dans l'analyse en sous groupe de notre population, le délai médian dépendant du patient est de 60 min (16 ; 1095) pour le sous groupe prasugrel < 75 ans et 69,5 min (20 ; 8862) pour le sous groupe clopidogrel < 75 ans. Ces derniers résultats de l'analyse en sous groupe confirment que les patients les plus jeunes de notre population appellent plus précocement les secours que les personnes de plus de 75 ans.

Les raisons pour lesquelles ce délai est parfois important sont multiples et bien décrites dans les recommandations de l'AHA en 2013 sur la prise en charge du STEMI : symptomatologie non prise au sérieux par le patient, attribution des symptômes à une pathologie préexistante, peur d'alarmer les secours et l'entourage pour rien, manque de connaissance sur les numéros d'urgence ou encore l'automédication (51).

Ce délai peut être réduit par des campagnes d'informations répétées auprès du grand public (apprentissage d'un numéro unique d'urgence, de la symptomatologie typique du SCA) (90). En France, la dernière campagne nationale « infarctus, une question de vie » a été lancée en Janvier 2011. (**Annexe 6** - Infarctus, une question de vie)

Aux Etats Unis, la campagne « Act in time to Heart Attack Signs » de l'AHA montre que les patients peuvent augmenter leurs chances de survie après un STEMI grâce à l'apprentissage de réflexes simples (51, 91).

Délai diagnostic : Quelque soit la population considérée de notre étude, la médiane du délai entre le premier contact médical et l'ECG est de 3 minutes (0 ; 66). Ce résultat est en accord avec les recommandations de l'ESC puisqu'il doit être inférieur à 10 minutes (8).

La variation est principalement expliquée par la symptomatologie du patient. Chez certains patients, en arrêt cardiaque lors de l'arrivée de l'équipe SMUR, une RCP (réanimation cardio-pulmonaire) longue peut être nécessaire pour obtenir une RACS (récupération d'une activité circulatoire systémique) permettant de dérouler un ECG évoquant une ischémie coronaire.

Délai premier contact médical - inflation du ballon : Le délai médian est de 104 minutes (53 ; 1785) dans la population générale quelque soit la stratégie de reperfusion décidée en situation préhospitalière. Dans l'analyse en sous groupe, ce délai est légèrement inférieur dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans sans qu'il n'y ait de différence significative. Nos résultats sont supérieurs aux 90 minutes « préférées » dans les recommandations de l'ESC (8), l'AHA (27) et l'HAS (18) mais restent acceptables puisqu'inférieurs aux 120 minutes proposées en 2012 par l'ESC (8). Nos délais sont inférieurs à une étude Lilloise récente dans laquelle ce délai était de 126,5 minutes pour les patients allant à la coronarographie directe (78). Ils sont comparables à ceux du registre RESCUE (104 minutes) (69).

Le délai médian de mise en place de la thrombolyse préhospitalière de 24 minutes (13 ; 56), reste stable et respecte quant à lui les délais dictés par les sociétés savantes puisqu'il doit être inférieur à 30 minutes (8).

Délai porte du service receveur - dilatation du ballon dans la coronaire lésée : Le délai médian est de 48,5 minutes (15 ; 1680) dans la population générale. Ce délai est semblable aux 45 minutes retrouvées dans une étude lilloise récente (79). En 2008, l'ESC distinguait pour un patient bénéficiant d'une prise en charge pré cardiologique un « délai porte du service de cardiologie - dilatation du ballon » et le recommandait à 45 minutes (76). Celui-ci n'est plus précisé en 2012 mais l'ESC recommande (8) un délai inférieur à

60 minutes entre l'arrivée du patient à l'hôpital (doté d'une salle de coronarographie) et la dilatation du ballon. L'AHA en 2013, elle recommande toujours un délai inférieur à 90 minutes pour ces mêmes patients (51).

Durée d'ischémie coronaire totale : Dans la population générale de notre étude, la durée médiane d'ischémie coronaire totale est de 205 minutes (42 ; 10014). Nos résultats sont inférieurs à ceux du registre ESTIM 2 (220 minutes pour l'angioplastie) (77) et aux précédentes études Lilloises sur le sujet (78, 79). En 2003, De Luca a montré qu'un délai apparition des douleurs - ballon > 4h était un facteur prédictif indépendant de décès à un an (28).

Nos résultats, comparés à ceux de la littérature et aux précédentes études Lilloises montrent que la réduction encourageante des délais de prise en charge passe par une complémentarité et une coordination grandissantes des équipes médicales d'un bout à l'autre de la filière de prise en charge dédiée au sein d'un « réseau syndrome coronaire » (92). En effet, l'élaboration de protocoles de prise en charge du STEMI entre urgentistes, cardiologues des USIC et cardiologues interventionnels vise à l'amélioration de cette filière de soin spécifique. Ceux ci ont permis de réduire les délais de prise en charge, d'augmenter le taux d'accès direct en salle de coronarographie pour tout patient présentant un STEMI en préhospitalier ou aux urgences et contribuent à la diminution de la morbi-mortalité secondaire aux SCA.

3- Phase hospitalière

3.1 Stratégies de reperfusion coronaire

Chez 181 patients (87,5%) de l'étude, une stratégie de revascularisation coronaire est tentée en urgence. 26 patients (12,5%) ne bénéficient d'aucune stratégie de reperfusion

en urgence. Les raisons de non reperfusion sont les suivantes : délais jugés trop tardifs le plus souvent, l'absence de douleur thoracique à la prise en charge. 6 de ces patients sont décédés précocement avant toute stratégie de reperfusion coronaire mécanique.

La tentative de reperfusion coronaire en urgence est réalisée lors d'une coronarographie en urgence chez 81,2% (n=168) des patients de la population générale dont 56,5% (n=117) de ceux-ci vont directement en salle de cathétérisme.

6,3% (n=13) des patients de la population générale bénéficient d'une thrombolyse préhospitalière. Certains de ceux-ci étaient inclus dans le cadre de l'étude STREAM qui comparait dans 2 bras parallèles de patients la TPH associée à l'angioplastie différée et l'angioplastie directe (93).

Nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux du registre FAST MI 2010 dans lequel 84% des patients bénéficient d'une stratégie de reperfusion coronaire en urgence (70% des patients bénéficiaient d'une coronarographie directe, 8% d'une thrombolyse préhospitalière et 6% d'une thrombolyse intra hospitalière) (66). Le registre ESTIM 2 dénombre 80% de patients bénéficiant d'une stratégie de reperfusion coronaire (77). USIC 2000 faisait état d'une tentative d'une reperfusion coronaire dans 43,5% des cas (dont 54,7% de thrombolyse et 45,3% d'angioplastie primaire) (73). Dans le registre GRACE, une stratégie de reperfusion en urgence était tentée chez 62% des patients du groupe STEMI parmi lesquels 48% ont bénéficié d'une angioplastie primaire (67).

L'augmentation du nombre de patients bénéficiant d'une stratégie de reperfusion coronaire est une bonne nouvelle pour nos patients et montre une amélioration constante de la prise en charge du STEMI. Nos bons résultats sont favorisés par un nombre important de centres de coronarographie dont certains disponibles 24h/24 et 7 jours/7 (6 centres dans un rayon de 20kms autour de Lille) dans le secteur d'intervention couvert par le SMUR de Lille.

Ce maillage serré entre les différents centres au sein de la métropole Lilloise devrait permettre, le plus souvent, de bénéficier d'un délai premier contact médical - dilatation du ballon à moins de 90 minutes. Notre délai médian premier contact médical - dilatation du ballon de 104 minutes prend en compte l'ensemble des patients mis sur table de coronarographie dans les 12 premières heures après l'apparition de la douleur (par accès direct à la salle de cathétérisme ou secondaire, après passage à l'USIC).

En 2012, L'ESC recommande (classe I, niveau A) de préférer l'angioplastie primaire versus la thrombolyse si ce délai est respecté (8). Nos résultats en terme de délai explique le choix préférentiel de l'angioplastie primaire au dépend de la thrombolyse pour le plus grand nombre de nos patients.

3.2 Voie d'abord en coronarographie

Dans notre étude, 197 patients ont une coronarographie. 177 coronarographies sont réalisées en urgence. 168 sont réalisées dans le but de réaliser une angioplastie primaire et 9 sont dites de sauvetage (post thrombolyse). 20 coronarographies sont différées.

La voie d'abord préférentielle est la voie fémorale (74,6% des patients de la population générale, n=147). La voie radiale est utilisée chez 24,9% (n=49) des patients de la population générale. Un patient a bénéficié d'une angioplastie par voie humérale. Nos résultats ne reflètent pas la littérature récente sur le sujet. Dans les recommandations de l'ESC 2012, la voie radiale est préférable à la voie fémorale (Classe IIa, niveau B) (8).

En 2011, l'étude RIVAL a montré que l'abord radial ne réduisait pas le critère de jugement principal de l'étude (décès, infarctus du myocarde, AVC et hémorragie majeure sans rapport avec un pontage coronarien) comparé à l'abord fémoral. Cependant il diminuait significativement les complications au point de ponction (hémorragies majeures) comparé à l'abord fémoral avec un taux de succès de l'angioplastie primaire identique (27).

En 2012, entre autres, l'étude RIFLE-STEACS a montré une supériorité de la voie radiale (en terme de morbi-mortalité cardiaque) versus la voie fémorale chez les patients présentant un STEMI et allant bénéficier d'une angioplastie primaire ou de sauvetage (94). La voie d'abord fémorale est néanmoins souvent préférée par sa maîtrise plus simple que la voie radiale en contexte d'urgence (95).

3.3 Gestes per coronarographie

104 patients (61,9%) de la population générale, 36 patients (61%) du sous groupe prasugrel < 75 ans et 35 patients (68,6%) du sous groupe clopidogrel < 75 ans bénéficiant d'une coronarographie en urgence ont une angioplastie primaire.

Nos résultats sont comparables à ceux du registre FAST MI 2010 (64%) (66) et RIKS-HIA 2006-2007 (61%) (13). Ils sont supérieurs au registre ESTIM 2 puisque l'angioplastie primaire n'était réalisée que chez 44% des patients (alors que la thrombolyse était choisie dans 36% des cas soit 80% des patients bénéficiant d'une revascularisation coronaire en urgence) (77). Dans le registre GRACE, 48% des patients du groupe STEMI bénéficiaient d'une angioplastie primaire (67). Dans une étude lilloise de 2008, 51,5% des patients bénéficiaient d'une angioplastie primaire (78).

Quelque soit la population considérée de notre étude, le stenting coronaire est le geste per coronarographie le plus souvent réalisé. En effet, dans la population générale, 87,4% (n=162) des patients coronarographiés se voient implanter au moins un stent. Ils sont 87,3% (n=55) dans le sous groupe prasugrel < 75 ans et 83,1% (n=54) dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans. Ces résultats suivent les recommandations 2012 de l'ESC, dans lesquelles, la mise en place d'au moins un stent coronaire lors de l'angioplastie primaire est une recommandation de classe I et de niveau A (8).

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude TRITON TIMI 38 groupe STEMI (65) et CIPAMI (groupe clopidogrel en préhospitalier) (82) dans lesquelles 91% des patients bénéficiant d'une angioplastie primaire se voyaient implanter au moins un stent sur l'une de leurs artères coronaires. Dans le groupe STEMI du registre GRACE, 87% des patients bénéficiant d'une angioplastie primaire se voyaient poser un stent coronaire (67). Dans l'étude HORIZONS-AMI, 95,5% des patients bénéficiaient de la pose d'au moins un stent coronaire lors de l'angioplastie (sans savoir s'il s'agit d'une angioplastie primaire ou secondaire) (72).

3.4 Flux TIMI

La littérature montre qu'un flux TIMI 3 avant tout geste d'angioplastie coronaire est un facteur indépendant de survie dans le STEMI (96). Lors notre étude, 60 à 62% des patients de nos différents groupes ont un flux TIMI 0 initial. Très peu de patients ont un flux TIMI 3 avant angioplastie, sans différence significative entre les 2 sous groupes étudiés ($p=0,734$). Il n'y a pas non plus de différence significative dans l'analyse en sous groupe pour l'étude du flux TIMI post procédural ($p=0,345$).

3.5 Prescription d'anti-agrégants plaquettaire à la sortie de l'hospitalisation

Dans notre étude, tous les patients sortent sous aspirine.

Ceci correspond aux données de la littérature. Dans le registre GRACE, 89% des patients sortaient sous Aspirine (67). Dans les registres FAST MI et RESCUE, ils étaient respectivement 97% (66) et 99% (69) à sortir sous aspirine. Ces bonnes pratiques de prescription respectent les recommandations 2012 de l'ESC dans lesquelles, la prescription d'aspirine à vie chez tout patient ayant présenté un STEMI est une recommandation de classe I et de niveau A (8).

Une bi anti-agrégation plaquettaire est instaurée chez 96% (n=181) des patients non décédés à l'USIC dans la population générale. Dans le sous groupe prasugrel < 75 ans, 98% (n=59) des patients sortent sous bi anti-agrégation plaquettaire dont 90% (n=54) restent sous prasugrel et 8% (n=5) sortent sous clopidogrel. Dans le sous groupe clopidogrel < 75 ans, 95% (n=64) des patients sortent sous bi anti-agrégation plaquettaire dont 73% (n=49) restent sous clopidogrel et 22% (n=15) sortent sous prasugrel.

Dans l'analyse en sous groupe, il y a une différence significative entre les sous groupes prasugrel < 75 ans et clopidogrel < 75 ans pour la modification de prescription de prasugrel et clopidogrel à la sortie de l'USIC par rapport à la prescription extra hospitalière initiale. Ce changement de prescription est plus fréquent dans le sous groupe clopidogrel < 75ans au bénéfice du prasugrel (p<0,05).

Ce « switch » correspond aux résultats des grandes études comme TRITON TIMI 38 (65), repris depuis dans les recommandations ESC 2012 (8). En effet, la poursuite d'une bi anti-agrégation plaquettaire aspirine associée au prasugrel ou au ticagrelor doit être préférée à l'association aspirine - clopidogrel (recommandation de classe I, niveau A) (8). Lors de notre étude, le ticagrelor n'était pas encore sur le marché.

3.6 Complications et mortalité hospitalière

Quelque soit la complication étudiée, l'analyse statistique en sous groupe prasugrel < 75 ans versus clopidogrel < 75 ans n'est pas significative. Les statistiques exposées sont strictement descriptives et montrent les résultats dans notre étude « real life » afin de les comparer à la littérature.

Dans notre étude, 27% (n=56) des patients de la population générale, 26,5% (n=18) du sous groupe clopidogrel < 75 ans et 19% (n=12) du sous groupe prasugrel < 75 ans présentent au moins une complication lors de leur hospitalisation.

La complication la plus fréquente à l'USIC est le trouble du rythme grave (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bloc atrio ventriculaire de haut degré). 13,5% (n=13) des patients de la population générale, 7,9% (n=5) patients du sous prasugrel < 75 ans et 14,7% (n=10) du sous groupe clopidogrel < 75 ans présentent un trouble du rythme durant l'hospitalisation. Nos résultats sont superposables à ceux du registre GRACE dans lequel 10% des patients du groupe STEMI présentaient une tachycardie ou fibrillation ventriculaire lors de l'hospitalisation à la phase aiguë et 5% des patients de ce même groupe présentaient un bloc atrio-ventriculaire complet (67).

La récurrence ischémique à l'USIC touche 2,4% (n=5) des patients de la population générale, 4,4% (n=3) des patients du sous groupe clopidogrel < 75 ans et 0 patient du sous groupe prasugrel < 75 ans. Dans le registre RIKS-HIA groupe 2006-2007, 1% des patients présentaient une récurrence ischémique à l'USIC (13).

La tolérance du traitement anti-agrégant plaquettaire est évaluée par la fréquence de survenue d'hémorragie. Les hémorragies majeures (selon la classification TIMI) sont peu fréquentes dans la population générale (1,9% [n=4] des patients) et dans les 2 sous groupes. Nos résultats sont comparables avec ceux de FAST MI 2010 (2,4%) (66), RIKS-HIA groupe 2006-2007 (2%) (13). Ils sont inférieurs à ceux de GRACE groupe STEMI (5%) (67). L'étude TRITON TIMI 38 n'a pas évalué le critère de tolérance en intra hospitalier (19, 20).

La mortalité hospitalière est de 7,8% (n=18) des patients dans la population générale, 4,8% (n=3) des patients du sous groupe prasugrel < 75 ans et 1,5% (n=1) des patients du sous groupe clopidogrel < 75 ans. En 2007, dans le registre RIKS-HIA, la mortalité intra hospitalière s'élevait à 5,1% de la population générale (13). La mortalité hospitalière est de 4,5% dans le registre FAST MI 2010 (66) et 5% dans le registre RESCUE (69).

La mortalité reste plus importante chez les patients les plus âgés (>75 ans) de notre population. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique, des délais et des stratégies

de reperfusion coronaire permet de diminuer la mortalité chez nos patients les plus jeunes. Chez nos patients plus âgés, l'appel est plus tardif, les facteurs de risques cardiovasculaires plus importants, les thérapeutiques anti-thrombotiques plus souvent contre indiquées après 75 ans et les hémorragies plus fréquentes.

4- Phase de suivi post hospitalier

Dans notre étude, nous avons suivi nos patients à 30 jours et 3 mois suivant le STEMI. Les complications recherchées étaient similaires à celles colligées lors de l'hospitalisation. Quelque soit la complication étudiée, l'analyse statistique en sous groupe prasugrel < 75 ans versus clopidogrel < 75 ans n'est pas significative.

A l'inverse de l'étude TRITON TIMI 38 groupe STEMI (65), nous ne retrouvons pas de différence significative dans l'efficacité et la tolérance du prasugrel versus clopidogrel sur notre population de patients STEMI < 75 ans. Cela était attendu devant les faibles effectifs étudiés dans notre étude ainsi que la durée de notre suivi des patients qui était de 3 mois contre 15 dans l'étude TRITON TIMI 38 (19). De plus, TRITON TIMI 38 était une étude désignée pour des patients allant bénéficier plus ou moins rapidement d'une angioplastie coronaire (primaire ou secondaire) suite au diagnostic d'un STEMI, NSTEMI ou angor instable (97). L'administration de prasugrel avait lieu après randomisation et jusqu'à 1h après la sortie de la salle de cathétérisme (19). La randomisation se faisait uniquement après programmation de l'angioplastie (sans coronarographie préalable si le patient présentait un STEMI depuis moins de 12h ou après coronarographie si il se présentait après 12h et avant 14 jours suivant l'apparition des symptômes). A l'inverse, dans notre étude, l'administration d'anti-agrégants plaquettaires avait lieu en situation d'urgence préhospitalière après diagnostic de STEMI basé sur le tableau clinique présenté par le patient et la lecture de l'ECG.

A 30 jours, nous constatons chez nos patients un taux de complications comparable à l'étude TRITON TIMI 38 groupe STEMI (65). Dans cette dernière, 4.9% des patients du groupe prasugrel et 7% du groupe clopidogrel présentaient une récurrence ischémique. Dans notre étude, 4.8% (n=3) des patients du sous groupe prasugrel < 75 ans et 7,4% (n=5) du sous groupe clopidogrel < 75 ans développent une récurrence ischémique.

Dans l'analyse du critère de tolérance, nous ne retrouvons pas non plus de différence significative entre les 2 sous groupes prasugrel et clopidogrel < 75 ans pour les hémorragies majeures ou mineures. Nos résultats sont superposables à ceux de TRITON TIMI 38 groupe STEMI dans laquelle 1% des patients du groupe prasugrel et 1.3% du groupe clopidogrel présentaient une hémorragie majeure à 30 jours. Dans notre étude, ces dernières touchent 1 patient (1.6%) du sous groupe prasugrel < 75 ans et aucun patient du sous groupe clopidogrel < 75 ans.

A 3 mois, la tendance non significative de réduction de récurrence ischémique dans le sous groupe prasugrel < 75 ans par rapport au sous groupe clopidogrel < 75 ans persiste. La survenue d'hémorragie reste stable dans les 2 sous groupes étudiés puisque 1 patient (1,6%) du sous groupe prasugrel < 75 ans et aucun patient du sous groupe clopidogrel < 75 ans a présenté une hémorragie majeure lors des 3 mois de suivi. Le seul patient du sous groupe prasugrel < 75 ans compliqué d'une hémorragie majeure l'a présenté lors de son hospitalisation. TRITON TIMI 38 n'a pas fait d'analyse intermédiaire de ses résultats à 3 mois (19, 65).

5- L'avenir

La prise en charge diagnostique et thérapeutique du STEMI est en constante évolution. Il s'agit d'une source pour de nombreux travaux scientifiques à tous niveaux : biologiques, pharmacologiques, iconographiques et interventionnels...

L'intérêt de l'iconographie est grandissant avec l'utilisation de plus en plus reconnue du coroscanner dans le SCA en plus de l'échographie cardiaque transthoracique. Sa place semble intéressante dans le bilan d'une douleur thoracique suspecte d'être d'origine coronarienne avec ECG normal (ou non contributif) et troponine négative. Elle reste à définir dans notre stratégie diagnostique chez les patients présentant un STEMI (98).

Actuellement, le développement de biomarqueurs pour le diagnostic et le pronostic de nos patients est également une voie de recherche. Le dosage associé troponine ultrasensible - Copeptine ainsi que celui de la CRP ultra sensible restent à préciser (99). Ces techniques doivent être testées dans le cadre de grandes études randomisées afin de trouver leur place dans notre stratégie diagnostique.

Le cangrélor et l'élinogrel sont 2 molécules anti-thrombotiques avec des intérêts pharmacologiques théoriquement avantageux pour les patients mais leurs supériorités restent à démontrer sur les thérapeutiques actuelles.

Toutes ces innovations et recherches montrent l'intérêt de la recherche médicale et de l'industrie pharmaceutique sur le SCA. Elles devraient permettre de poursuivre la diminution de la morbi-mortalité de cette pathologie encore trop fréquente mais aussi de réduire son coût socio-économique très important.

VII- Conclusion

Ce travail avait pour objectif essentiel d'analyser nos pratiques professionnelles depuis la mise en place du prasugrel, en Mars 2010, dans les protocoles de prise en charge du STEMI par le SMUR de Lille. Nous avons analysé les patients STEMI traités avec du prasugrel en les comparant à ceux traités par clopidogrel. Nous connaissons par avance les limites principales de notre étude, notamment le caractère rétrospectif de cette analyse et les faibles effectifs de patients étudiés qui diminueraient l'impact de l'analyse statistique. Néanmoins, cette analyse sur de nombreuses données, dès l'apparition de la douleur thoracique et jusqu'à 3 mois après l'événement ischémique, sur une population incluse consécutivement pendant 2 ans nous permet d'évaluer le prasugrel en « vie réelle ». Elle nous procure aussi, en l'absence de registre régional de l'infarctus du myocarde, de nombreuses informations sur les patients présentant un STEMI, l'évolution et la qualité des prises en charge préhospitalière et hospitalière.

Notre étude retrouve une tendance (non significative) à la réduction des événements ischémiques et des troubles du rythme graves pour les patients traités par prasugrel (versus ceux recevant du clopidogrel) sans majoration notable de complication iatrogène notamment le risque hémorragique. La prescription de prasugrel semble ainsi licite à la phase aigüe du STEMI en préhospitalier si celle ci respecte les contre indications et précautions d'emploi.

Cependant, à cause des effectifs faibles, aucune différence significative en terme d'efficacité et de tolérance entre le prasugrel et le clopidogrel ne peut être affirmée. Nous attendons impatiemment les résultats du registre MULTIPRAC (MULTInational Non-Interventional Study of Patients with ST - Segment Elevation Myocardial Infraction Treated with PRimary Angioplasty and Concomitant Use of Upstream Antiplatelet Therapy with a

Thienopyridine Agent) portant sur 4000 patients de 9 pays européens, traités par prasugrel ou clopidogrel et ayant bénéficié d'une angioplastie primaire suite à un STEMI.

Notre travail montre également que les délais de prise en charge continuent de diminuer. Cette amélioration concerne essentiellement le temps d'ischémie totale grâce à une diminution du délai premier contact médical - ballon de 15 à 20 min par rapport aux analyses précédentes. Ce constat est encourageant d'abord pour nos patients mais aussi pour les équipes médicales. Cette réduction des délais de prise en charge est une conséquence directe de l'amélioration du « réseau coronaire » et de l'évolution régulière (selon les recommandations françaises et internationales) des protocoles pluridisciplinaires de prise en charge des SCA. Ceux-ci optimisent la coopération entre médecins régulateurs du SAMU-Centre 15, urgentistes du SMUR, cardiologues des Soins Intensifs et ceux des centres de Cardiologie Interventionnelle répartis au sein de notre métropole.

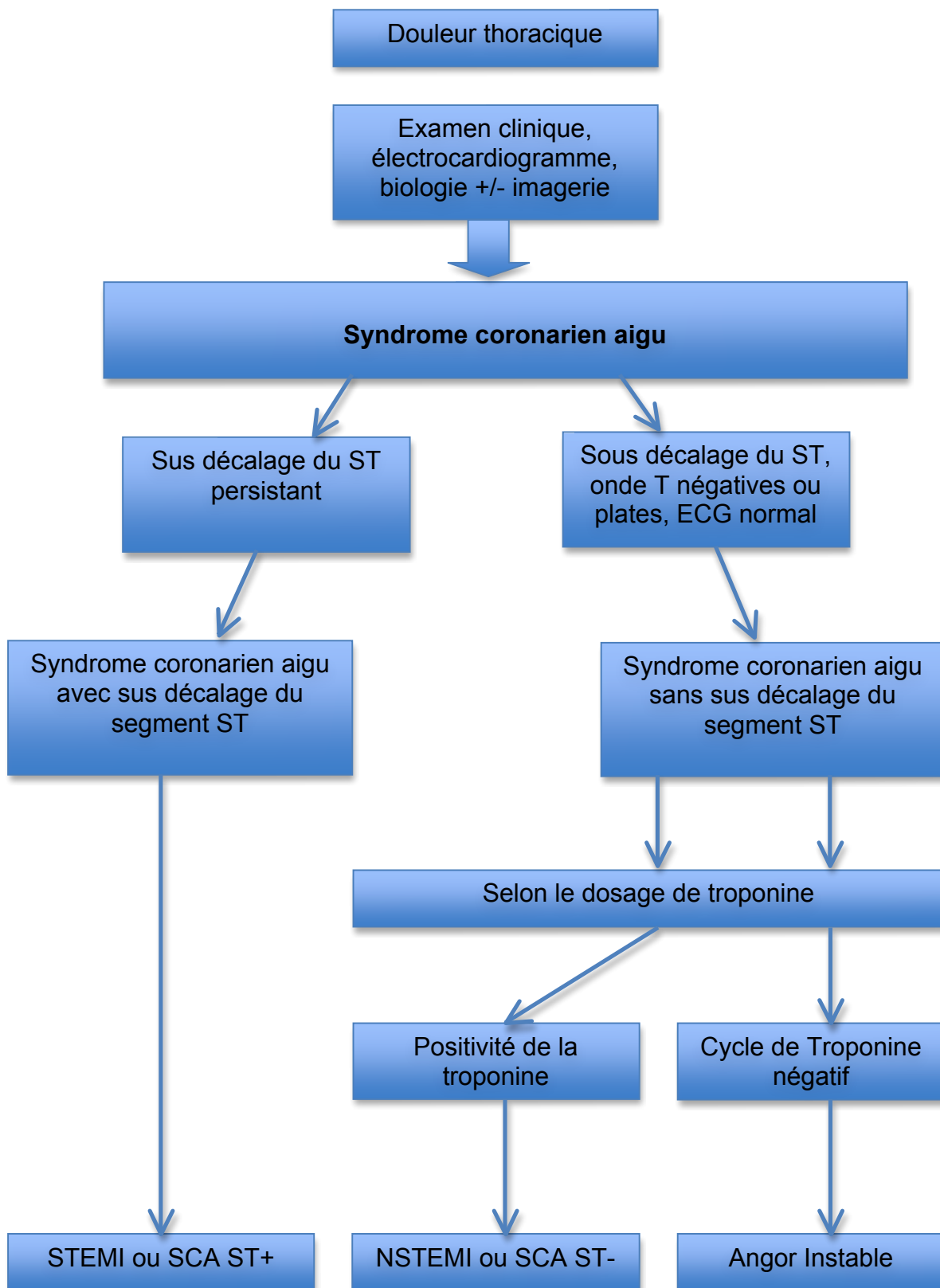
Des axes d'amélioration sont également à noter dans notre travail :

- améliorer le diagnostic préhospitalier de STEMI (13,2% d'erreurs) avec des formations médicales sur les diagnostics différentiels de sus décalage du segment ST
- diminuer le délai « premier contact médical - ballon », afin qu'il soit inférieur à 90 minutes de manière à respecter les recommandations internationales pour tous les patients voire 60 minutes pour les patients STEMI potentiellement graves (STEMI antérieurs de moins de 2h)
- augmenter le taux d'accès direct en salle de coronarographie pour nos patients présentant un STEMI ; seuls 56,5 % de nos patients y accèdent directement

Le dernier protocole de prise en charge du STEMI au CHRU de Lille lancé en Janvier 2013 a introduit le ticagrelor, anti-agrégant plaquettaire de nouvelle génération appartenant à la famille des CPTP. Une prochaine étude devra évaluer son action sur notre population à moins que l'ARS du Nord Pas de Calais ne mette en place un registre régional sur l'infarctus du myocarde à l'image de la région Rhône Alpes avec l'excellent registre RESCUe.

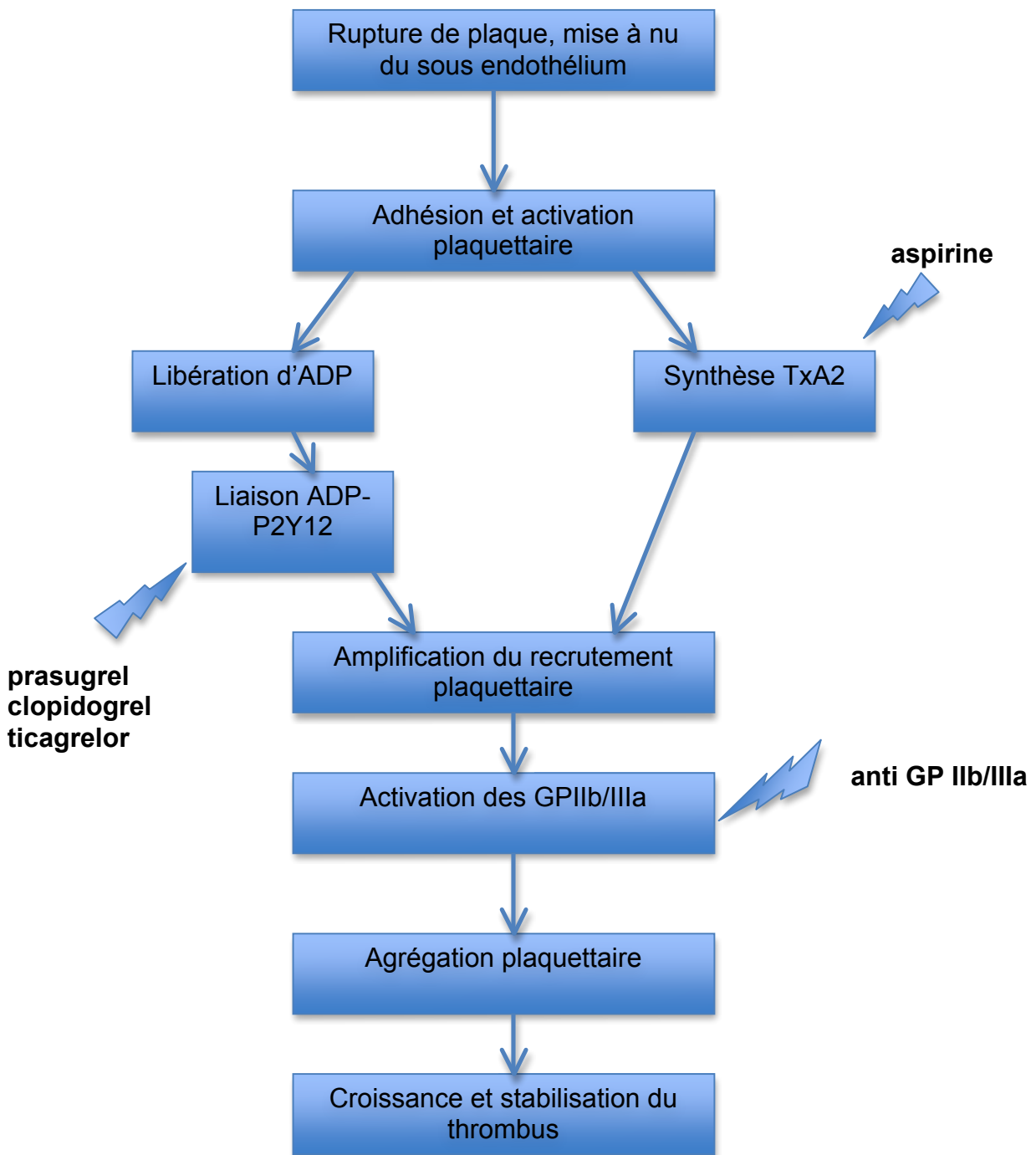
VIII- Annexes

Annexe 1- Les syndromes coronariens aigus



Inspiré par ESC Guidelines for the management of acute coronary in patients presenting without persistent ST-segment elevation - 2011

Annexe 3- La thrombogénèse et les cibles thérapeutiques

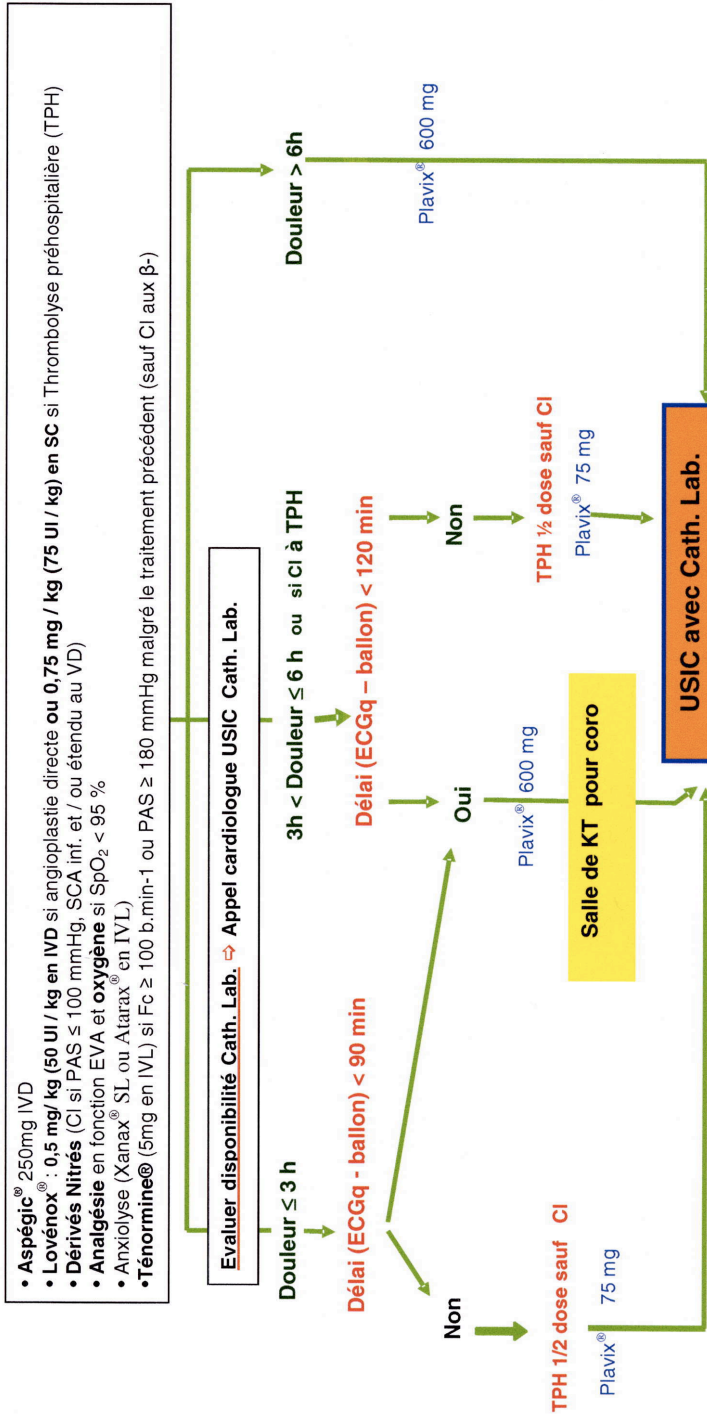


Annexe 4 - Protocoles STEMI SAMU 59, 2009

SCA ST+ > 75 ANS

• Clinique (Facteur de risque, Antécédent, examen)
 • **ECG qualifiant (ECG q)**, 18 dérivation, <10min après contact patient = **T0**

- Douleur = dernière douleur qui n'a pas cédé spontanément ou après TNT
 - **Plavix®** contre-indiqués si bloc cardio-vasculaire programmé ou potentiel



CAS PARTICULIERS : STEMI (=SCA ST+) avec état de choc et STEMI post-angioplastie récente (<1 mois) => priorité au transfert versUSIC Cath. Lab. avec
 Aspegic® 250 mg + Plavix® 600 mg + Lovénox® 0,5 mg (=50 UI)/kg ; si indisponibilité de la table, Thrombolyse Préhospitalière (TPH) + Plavix® 75 mg
 +aspegic®

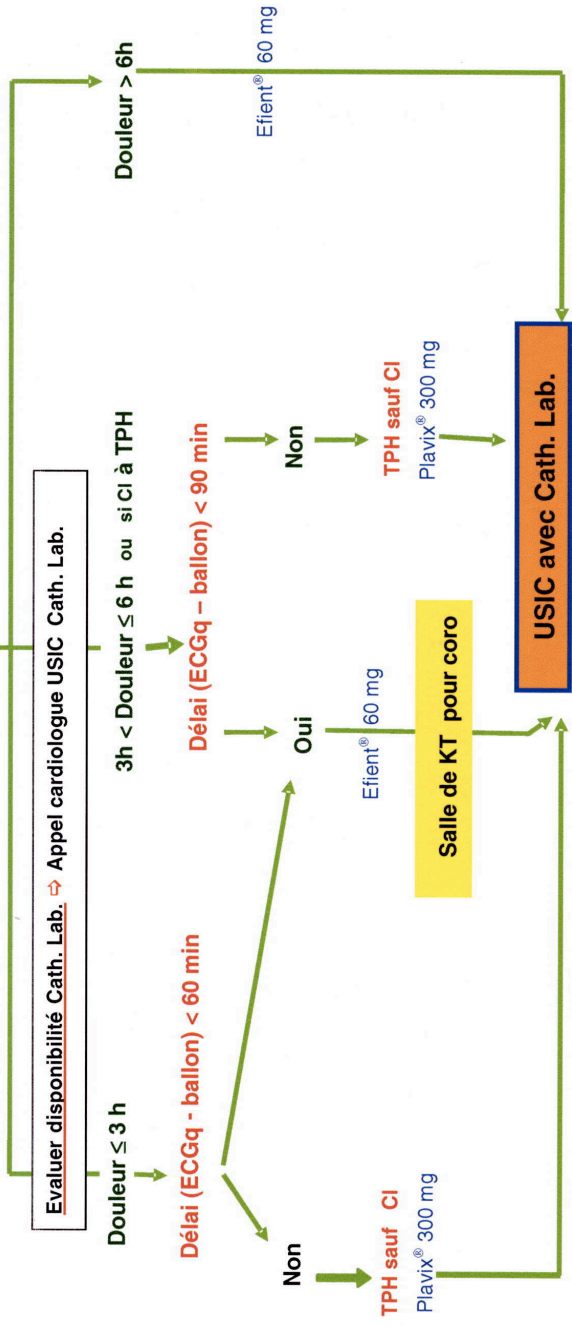
SCA ST+ < 75 ANS

EFIENT® Contre-indiqué si patient < 60 kgs ou > 75 ans

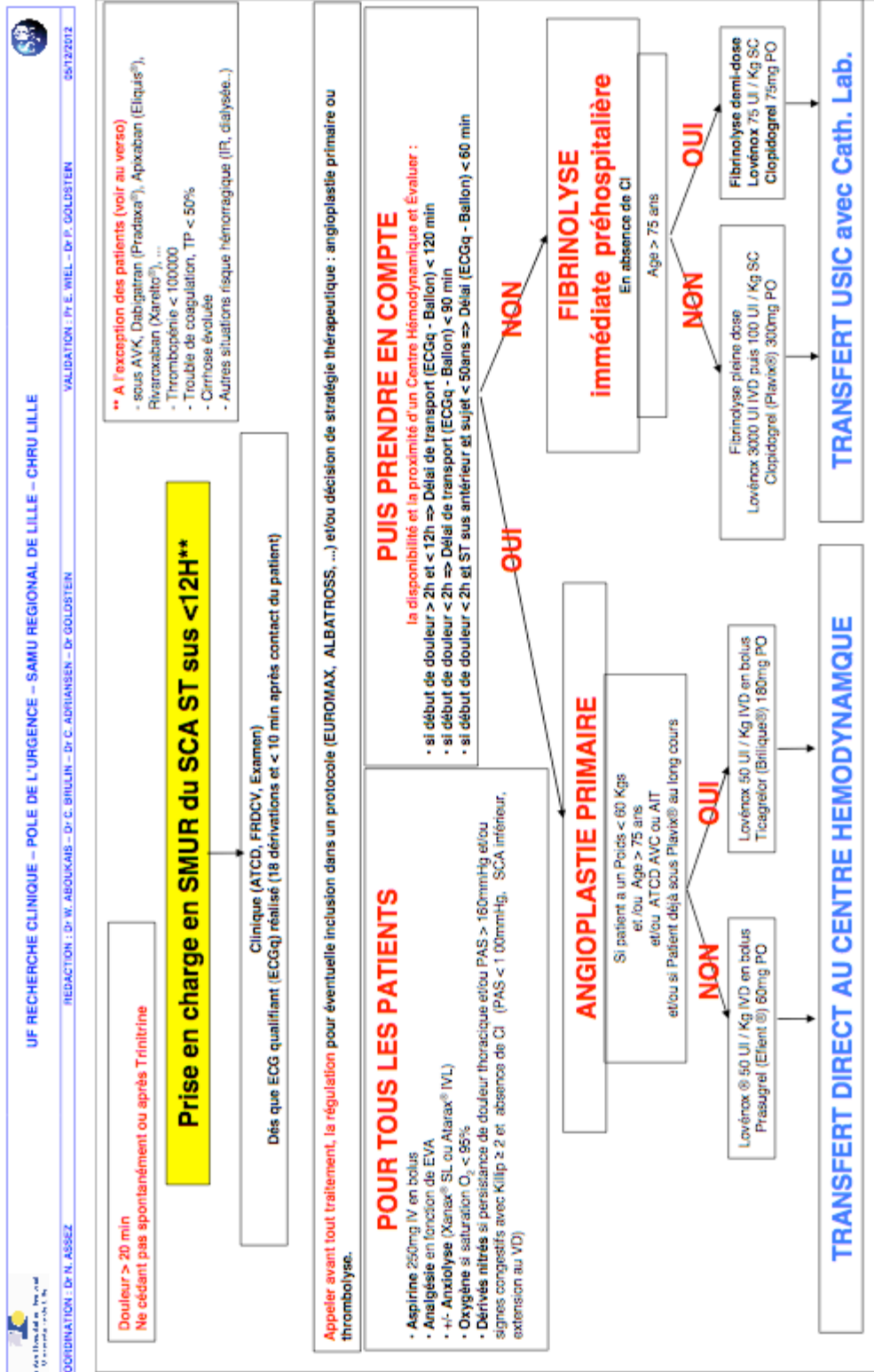
- Douleur = dernière douleur qui n'a pas cédé spontanément ou après TNT
- **Plavix®** ou **Efient®** contre-indiqués si bloc cardiovasculaire programmé ou potentiel

- Clinique (Facteur de risque, Antécédents, examen)
- **ECG qualifiant (ECG q)**, 18 dérivation, <10min après contact patient = **TO**

- **Aspégic®** 250mg IVD
- **Lovénox®** : 0,5 mg/kg (=50 UI/kg) en IVD si angioplastie directe ou bolus 3000 UI IVD + 100 UI/kg en SC si Thrombolyse préhospitalière (TPH)
- **Dérivés Nitrés** (CI si PAS ≤ 100 mmHg, SCA inf. et / ou étendu au VD)
- **Analgésie** en fonction EVA et **oxygène** si SpO₂ < 95 %
- Anxiolyse (Xanax® SL ou Atarax® en IVL)
- **Ténormine®** (5mg en IVL) si Fc ≥ 100 b.min-1 ou PAS ≥ 180 mmHg malgré le traitement précédent (sauf CI aux β-)



CAS PARTICULIERS : STEMI (=SCA ST+) avec état de choc et STEMI post-angioplastie récente (<1 mois) => priorité au transfert vers USIC Cath. Lab. avec Aspégic® 250 mg + Efient® 60 mg + Lovénox® 0,5 mg/kg (= 50 UI/kg) ; si indisponibilité de la table, Thrombolyse Préhospitalière (TPH) + Plavix® 300 mg + Aspégic®



CI spécifiques au BRILIQUE®
Dysfonction sinusale, et BAV II ou BAV III non appareillé / - Prise de Ketoconazole, Clarithromycine, Nefazodone, Ritonavir, Atazanavir

Consignes particulières pour prise en charge SMUR du SCA ST sus < 12H en situations particulières (cf. liste jointe)

Situations d'exception :

- Patients sous Anticoagulants oraux [AVK, Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®),...]
- Thrombopénie < 100000
- Trouble de coagulation, TP < 50%
- Cirrhose évoluée
- Autres situations risque hémorragique (IR dialysée..)

1 STRATEGIE = Reperfusion par Angioplastie primaire

POUR TOUS LES PATIENTS

- Aspirine 250mg IV en bolus
- Analgésie en fonction de EVA
- +/- Anxiolyse (Xanax® SL ou Alarax® IVL)
- Oxygène si saturation O₂ < 95%
- Dérivés nitrés si persistance de douleur thoracique et/ou PAS > 160mmHg et/ou signes congestifs avec Killip ≥ 2 et en absence de CI (PAS < 100 mmHg, SCA inférieur, extension au VD)

+ INHIBITEUR DU RECEPTEUR P2Y12 – ADP = Clopidogrel (Plavix®) 300 mg per os

+/- ANTICOAGULANT

- Chez les patients déjà traités par anticoagulants [AVK, Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®), ...], ne pas faire d'anticoagulants
- Chez les patients sans anticoagulant au domicile, privilégier HNF bolus IVD de 60 UI / Kg (max = 5000 UI) puis SAP de 12 UI/Kg/h (max = 1000 UI / H)

Annexe 6 - Infarctus, une question de vie



XI- Bibliographie

1 Ambrose JA, Weinrauch. Thrombosis in ischemic heart disease. *M. Arch Intern Med.* 1996 Jul 8; 156(13):1382-94.

2 Bardales RH, Hailey LS, Xie SS, et al. In situ apoptosis assay for the detection of early acute myocardial infarction. *Am J Pathol.* 1996; 149:821-829.

3 Données OMS 2008 N°310, updated June 2011,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.

4 Données INSERM 2008

5 P. Goldstein, E. Wiel, N. Assez, C. Adriansen, C. Alauze, F. Vaniet, F. Vanheems, S. Caussade. Le syndrome coronarien aigu dans le cadre de l'urgence préhospitalière. *Les Essentiels* 2005, p. 515-526. 2005 Elsevier SAS.

6 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:188-197.

7 Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. On the behalf of the ENAC (European Network for Acute Coronary Treatment) Investigators. The ENACT study: a pan-european survey of acute coronary syndromes. *Eur. Heart Journal* 2000; 21:1440-49.

8 Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct; 33(20):2569-619.

9 Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS and all. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST- elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI28 trial. *J Thrombolysis* 2007; 23:173-179.

10 Tubaro M, Danchin N, Goldstein P and all. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the working group Acute Cardiac Care of the European Society of cardiology. *Acute Card care* 2011; 13(2):56-67.

11 Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31:943-957.

12 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* 2011; 124:40-47.

13 Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011; 305:1677-84.

14 Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007; 297:1892-1900.

15 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71.

16 Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334(17):1084-89.

17 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24; 352(12):1179-89.

18 Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Recommandations professionnelles tirées de la conférence de consensus de la haute autorité de santé (HAS) du 23 Novembre 2006.

19 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.

20 Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.

21 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K, Alpert JS, White HD; Biomarker Subcommittee, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA; ECG Subcommittee, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H; Imaging Subcommittee, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ; Classification Subcommittee, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW; Intervention Subcommittee, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J; Trials & Registries Subcommittee, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML; Trials & Registries

Subcommittee, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G; Trials & Registries Subcommittee, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D; Trials & Registries Subcommittee, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16; 60(16):1581-98.

22 Référentiel national de cardiologie pour les DCEM,
<http://www.sfcadio.fr/enseignement/cardiologues-en-formation/documents-de-travail/cardiologie/>

23 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec; 32(23):2999-3054.

24 Valente S, Lazzeri C, Chiostrì M, Osmanagaj L, Giglioli C, Gensini GF. STEMI patients-the more you bleed, the more you die: a comparison between classifications. *Clin Cardiol*. 2011 Feb; 34(2):90-6.

25 Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987 Jul; 76(1):142-54.

26 Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT Jr, Drozda JP Jr, Fesmire FM, Fintel DJ, Fonarow GC, Fox KA, Gray DT, Harrington RA, Hicks KA, Hollander JE, Krumholz H, Labarthe DR, Long JB, Mascette AM, Meyer C, Peterson ED, Radford MJ, Roe MT, Richmann JB, Selker HP, Shahian DM, Shaw RE, Sprenger S, Swor R, Underberg JA, Van de Werf F, Weiner BH, Weintraub WS. 2013 ACCF/AHA Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and

- Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 5; 61(9):992-1025.
- 27 Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Apr 23; 377(9775):1409-20.
- 28 De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ; ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 17; 42(6):991-7.
- 29 Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000; 284:60-67.
- 30 Wang TY, Peterson ED, Ou FS, Nallamothu BK, Rumsfeld JS, Roe MT. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *Am Heart J*. 2011 Jan; 161(1):76-83.
- 31 Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44.
- 32 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
- 33 Tedgui A, Mallat Z. Acute coronary thrombosis. *Rev Prat*. 2003 Mar 15; 53(6):602-6.
- 34 Silvain J, Collet JP, Nagaswami S, Beygui F, Edmonson K, Bellemain A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12):1359-67.
- 35 Prise en charge de l'infarctus du myocarde : place des nouveaux antiagrégants
Johanne Silvain, Anne Bellemain, Patrick Ecollan, Gilles Montalescot, Jean-Philippe Collet. *La presse Med*. 2011; 40:615-624.
- 36 Zane S. Kaplan and Shaun P. Jackson. Antiplatelet Therapy : The Role of Platelets in Atherothrombosis. *Hematology* 2011; 2011:51-61.
- 37 Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood*. 2003; 102(2):449-461.
- 38 Giovanni Davì, M.D., and Carlo Patrono, M.D. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
- 39 Mills DC. ADP receptors on platelets. *Thromb haemost* 1996 Dec; 76(6):835-56.

- 40 Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res* 2006; 99:1293-304.
- 41 Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113:340-5.
- 42 Andre P, Delaney SM, LaRocca T, et al. P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J Clin Invest* 2003; 112:398-406.
- 43 Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000; 105:783-91.
- 44 Kolandaivelu K, Bhatt DL. Antiplatelet therapy in coronary heart disease prevention. *Cardiol Clin*. 2011 Feb; 29(1):71-85.
- 45 Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409:202-7.
- 46 Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y12 a new platelet ADP receptor target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283 :379-83.
- 47 Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011 Dec; 32(23):2922-32.
- 48 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). *Lancet*. 1988 Aug 13; 2(8607):349-60.
- 49 Sibbing D, Orban M, Massberg S. Potent P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndrome. Agents, indications, issues to consider in clinical practice. *Hamostaseologie*. 2013 Feb 8; 33(1):9-15.
- 50 Recommendations ANSM/HAS - Bon usage des agents antiplaquettaires. Juin 2012.
- 51 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX 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*. 2013 Jan 29; 61(4):485-510.
- 52 Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 trial investigators.

Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7) : a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 9; 376(9748):1233-43.

53 Résumé des caractéristiques du produit, Efiënt,
https://www.lilly.fr/products/download_file.cfm?objId=232

54 Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, Feit F, Gore JM, Hillis LD, Lambrew CT, et al. Hemorrhagic Events during Therapy with Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator, Heparin, and Aspirin for Acute Myocardial Infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med*. 15 August 1991; 115(4):256-265.

55 van Giezen JJ, Berntsson P, Zachrisson H, Björkman JA. Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y(12) binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res*. 2009 Nov; 124(5):565-71.

56 Résumé des caractéristiques du produit, Brilique,
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/anx_90969_fr.pdf

57 James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009 Apr; 157(4):599-605.

58 Tan GM, Lam YY, Yan BP. Novel platelet ADP P2Y12 inhibitors in the treatment of acute coronary syndrome. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug; 30(4):e167-73.

59 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10; 361(11):1045-57.

60 Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10; 361(24):2318-29.

61 Cattaneo M. New P2Y(12) inhibitors. *Circulation*. 2010 Jan 5; 121(1):171-9.

62 Données de l'INSEE 2010
<http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/departement.asp?dep=59&annee=2010>

63 Données INSEE 2009
http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=DTD006D

64 Données INSEE 2009

http://www.insee.fr/fr/regions/nord-pas-de-calais/default.asp?page=themes/tableau_de_bord/TB02Imcu.htm#population

65 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM ; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28; 373(9665):723-31.

66 Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012 May; 98(9):699-705.

67 Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA; GRACE Investigators Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002 Aug 15; 90(4):358-63.

68 Soulat L. ESTIM national, résultats 2001-2005. *La revue des SAMU – Médecine d'Urgence* 2007 ; 165-170.

69 El Khoury C. Network and practices assessment : HAS clinical practice indicators. Congrès TUC 2012.

70 Mendelsohn ME, Karas RH The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10; 340(23):1801-11.

71 Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978 Aug; 89(2):157-61.

72 Gregg W. Stone, M.D., Bernhard Witzenbichler, M.D., Giulio Guagliumi, M.D., Jan Z. Peruga, M.D., Bruce R. Brodie, M.D., Dariusz Dudek, M.D., Ran Kornowski, M.D., Franz Hartmann, M.D., Bernard J. Gersh, M.B., Ch.B., D.Phil., Stuart J. Pocock, Ph.D., George Dangas, M.D., Ph.D., S. Chiu Wong, M.D., Ajay J. Kirtane, M.D., Helen Parise, Sc.D., and Roxana Mehran, M.D. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.

73 J.-P. Cambou, N. Danchin, Y. Boutalbi, G. Hanania, R. Humbert, P. Clerson, L. Vaur, P. Guéret, D. Blanchard, N. Genès, J.-M. Lablanche, et les investigateurs USIK 1995 et USIC 2000 Evolution of the management and outcomes of patients admitted for acute myocardial infarction in France from 1995 to 2000: data from the USIK 1995 and USIC 2000 nationwide registries *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004 Jan; 53(1):12-7.

74 BEH 20-21 / 31 mai 2011

http://www.invs.sante.fr/beh/2011/20_21/beh_20_21_2011.pdf

75 Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007 Jun-Jul; 100(6-7):524-34.

76 Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909–2945.

77 Soulat L. ESTIM2, données nationales 2008. La revue des SAMU – Médecine d’Urgence – 2009 – 164-170.

78 Brulin-Lemanski C. Prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST dans la métropole lilloise de 2005 à 2008. Thèse soutenue le 15 Septembre 2009 pour le Diplôme d’Etat de Docteur en Médecine

79 Sebilleau Q. Intérêt de l’utilisation de l’abciximab dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus avec sus décalage du segment ST en préhospitalier. Etude descriptive, rétrospective des données du registre ESTIM pour les patients pris en charge par le SMUR de Lille de 2003 à 2008. Thèse soutenue le 9 Octobre 2009 pour le Diplôme d’Etat de Docteur en Médecine.

80 Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr, Bénézet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011 Aug 20; 378(9792):693-703.

81 HAS, commission de transparence, avis du 22 Juillet 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/efient_-_ct-6544.pdf

82 Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Schöller R, Zahn R, Diller F, Darius H, Dill T, Huber K. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol*. 2012 Apr; 101(4):305-12.

83 HAS, commission de transparence, avis du 19 octobre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/brilique_07-12-2011_avis_ct10968.pdf

84 Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Testa L, Gaita F, Sheiban I. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 4; 150(3):325-31.

85 Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, Thompson VP, Huber K, Kochman J, McClure MW, Gretler DD, Bhatt DL, Gibson CM, Angiolillo DJ, Gurbel PA, Berdan LG, Paynter G, Leonardi S, Madan M, French WJ, Harrington RA; INNOVATE-PCI Investigators. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and

reversible intravenous and oral P2Y12 inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Jun; 5(3):336-46.

86 Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen 5090 (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:135 - 142.

87 Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:1566 - 1573.

88 Lambert Y. e-MUST, évaluation en Médecine d'Urgence des Stratégies Thérapeutiques de l'Infarctus du Myocarde. Données 2002-2007. *La revue des SAMU - Médecine d'Urgence - 2009 ; 171-174.*

89 Charpentier S. RESCA+ 31, résultats à 1 an (N=291). *La revue des SAMU - Médecine d'Urgence - 2009 ; 175-177.*

90 Naegeli B, Radovanovic D, Rickli H, Erne P, Seifert B, Duvoisin N, Pedrazzini G, Urban P, Bertel O. Impact of a nationwide public campaign on delays and outcome in Swiss patients with acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 Apr; 18(2):297-304.

91 Faxon D, Lenfant C. Timing is everything: motivating patients to call 9-1-1 at onset of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104:1210-1.

92 Huber K, Goldstein P, Danchin N, Fox KA, Welsh R, Granger CB, Henry T, Gersh BJ. Enhancing the efficacy of delivering reperfusion therapy: A European and North American experience with ST-segment elevation myocardial infarction networks. *Am Heart J.* 2013 Feb; 165(2):123-32.

93 Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Ortiz FR, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2013 Mar 10. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092

94 Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012 Dec 18; 60(24):2481-9.

95 Louvard Y, Krol M, Pezzano M, Sheers L, Piechaud JF, Marien C, Benaim R, Lardoux H, Morice MC. Feasibility of routine transradial coronary angiography: a single operator's experience. *Louvard Y, Krol M, Pezzano M, Sheers L, Piechaud JF, Marien C, Benaim R, Lardoux H, Morice MC. J Invasive Cardiol.* 1999 Sep; 11(9):543-8.

- 96 Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001 Aug 7; 104(6):636-41.
- 97 Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E; TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006 Oct; 152(4):627-35.
- 98 Cury RC, Feuchtner GM, Batlle JC, Peña CS, Janowitz W, Katzen BT, Ziffer JA. Triage of patients presenting with chest pain to the emergency department: implementation of coronary CT angiography in a large urban health care system. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan; 200(1):57-65.
- 99 Makrygiannis SS, Ampartzidou OS, Zairis MN, Patsourakos NG, Pitsavos C, Tousoulis D, Prekates AA, Foussas SG, Cokkinos DV. Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1; 111(1):26-30.

AUTEUR : Nom : MAJCHRZAK

Prénom : Romain

Date de Soutenance : 8 Avril 2013

Titre de la Thèse : SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC SUS DECALAGE DU SEGMENT ST : évaluation du prasugrel vs clopidogrel sur une population prise en charge par le SMUR de Lille en 2010 et 2011.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *urgences, cardiologie*

Mots-clés : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST, prasugrel, anti agrégant plaquettaire, efficacité, tolérance

Résumé :

La mise en place en urgence d'une bi anti-agrégation plaquettaire à la phase aigue du STEMI (ST elevation myocardial infraction) est une recommandation internationale. Ces dernières années, de nouvelles molécules sont arrivées sur le marché dont le prasugrel, thiénopyridine de troisième génération. A la lecture de la littérature internationale, celui ci serait plus efficace que le clopidogrel au prix d'une légère majoration du risque hémorragique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du prasugrel comparé au clopidogrel sur une population de patients pris en charge en pré hospitalier à la phase aigue d'un STEMI.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur 210 patients pris en charge par le SMUR de Lille pour un STEMI du 1^{er} Janvier 2010 au 31 décembre 2011 et transportés dans 10 centres de cardiologie interventionnelle de la région Nord Pas de Calais et en Belgique.

L'efficacité était évaluée par l'existence de complications comprenant notamment le décès cardiovasculaire, l'AVC et l'infarctus du myocarde non fatals, l'insuffisance cardiaque gauche aigue et les troubles du rythme cardiaque. La tolérance était évaluée par la survenue d'hémorragies (classées selon la classification TIMI).

Le faible effectif de la population étudiée ne permet pas de mettre en évidence de différence significative quelque soit la complication recherchée. Néanmoins, leurs fréquences dans notre étude sont comparables à la littérature internationale. Nous retrouvons une tendance non significative de diminution du risque de récurrence ischémique au prix d'une très faible majoration du risque hémorragique chez les patients traités par prasugrel. Nos prises en charge et notamment les différents délais respectent les recommandations internationales.

Dans notre étude, sur des patients issus « de la vie réelle », non sélectionnés, le prasugrel est au moins aussi efficace que le clopidogrel sans majoration significative du risque hémorragique. Il doit être prescrit en respectant ses contre indications et précautions d'emploi.

Composition du Jury :

Président : Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs : Professeur Eric VAN BELLE

Professeur Eric WIEL

Docteur Christophe ADRIANSEN

Directeur de Thèse : Docteur Christophe ADRIANSEN