

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

1997-1998

THESE N°

134/1

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 042240 6

**THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE DANS
L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ET
SAMU 87**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 1998

par

CAHUZAC épouse POMPIER CECILE

née le 5 juin 1969, à AIX-EN-PROVENCE



EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur Pierre FEISS	Président
M. le Professeur Claude PIVA	Juge
M. le Professeur Philippe VIGNON	Juge
M. le Professeur Patrice VIROT	Juge
M. le Docteur Pierre-Bernard PETITCOLIN	Membre invité
M. le Docteur Claude CASSAT	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

PLAN

INTRODUCTION

1. INFARCTUS DU MYOCARDE

- 1.1. DEFINITION
- 1.2. ANATOMOPATHOLOGIE
- 1.3. DIAGNOSTIC
- 1.4. COMPLICATIONS PRECOCES DE L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE
- 1.5. REPERMEABILISATION CORONAIRE

2. THROMBOLYSE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

- 2.1. HISTORIQUE
- 2.2. LES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES
- 2.3. PRESENTATION DES GRANDES ETUDES PORTANT SUR LA THROMBOLYSE DANS L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE
- 2.4. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE
- 2.5. TRAITEMENTS ASSOCIES A LA REPERMEABILISATION CORONAIRE

3. THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE, ROLE DU SAMU

- 3.1. GENERALITES
- 3.2. PRESENTATION DE L'ACTIVITE DU SAMU 87
- 3.3. PRESENTATION DE L'ETUDE DE 137 THROMBOLYSES PRE-HOSPITALIERES EFFECTUEES PAR LE SMUR 87 DE 1991 A 1996
- 3.4. PRESENTATION DE L'ETUDE DE 101 DOSSIERS DE PATIENTS, VICTIMES D'UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE, NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE PAR LE SMUR 87 DE 1995 A 1996
- 3.5. PRESENTATION DE L'ETUDE COMPARATIVE DES PATIENTS THROMBOLYSES ET NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE PAR LE SMUR 87, POUR INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE, DE 1995 A 1996

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les maladies vasculaires sont la première cause de mortalité et morbidité en France à partir de 55 ans. Dans le domaine de l'infarctus aigu du myocarde, l'évolution des stratégies thérapeutiques s'est faite à un rythme accéléré. En 1912, HERRICK suggère qu'une thrombose coronaire aiguë est à l'origine d'un infarctus du myocarde. Les premières tentatives de destruction du thrombus intra-coronaire par thrombolyse ont été réalisées à la fin des années 50 par le groupe de FLETCHER et SHERY et par celui de SANBERG. Il faut attendre 1976 pour qu'une équipe soviétique obtienne la première preuve qu'un thrombus peut être lysé par des substances injectées directement dans les coronaires. L'absence d'unité de cardiologie interventionnelle dans la plupart des hôpitaux conduit à réévaluer la thrombolyse intraveineuse.

Il est reconnu que le rôle du temps est essentiel et que la désobstruction coronaire doit être la plus rapide possible après le début des symptômes de l'infarctus, afin de limiter la nécrose myocardique et de préserver le plus possible la fonction ventriculaire gauche(33,74). Cette constatation amène au développement de la thrombolyse pré-hospitalière, effectuée en France par les médecins du SAMU.

Nous allons vous présenter deux études :

- une étude, portant sur 137 patients, pris en charge par le SAMU 87, pour infarctus aigu du myocarde et ayant bénéficié d'une thrombolyse pré-hospitalière de janvier 1991 à décembre 1996 ;
- une étude, portant sur 101 patients, pris en charge par le SAMU 87, pour infarctus aigu du myocarde, n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique, de janvier 1995 à décembre 1996.

- et une étude comparative des deux études précédentes, portant sur 150 patients, pris en charge par le SAMU 87, pour infarctus aigu du myocarde, de janvier 1995 à décembre 1996 : 49 patients ayant bénéficié d'un traitement thrombolytique et 101 patients ne recevant pas de thrombolytique.

Chapitre 1

INFARCTUS DU MYOCARDE

Le symptôme principal de la maladie coronaire est décrit par William HEBERDEN en 1768, SENEQUE y aurait fait allusion. La relation entre l'athérosclérose coronaire et l'angor est suspectée dès 1770 par Edward JENNER. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance coronarienne s'améliore depuis plus d'un siècle. Les effets des dérivés nitrés sont connus depuis plus de 120 ans. Ces trente dernières années sont apparus des médicaments puissants (bêtabloquant, inhibiteur calcique). Le pontage aorto-coronarien permet une amélioration de la survie. L'angioplastie est utilisée en 1977 par GRUENTZIG. Mais l'idéal thérapeutique reste la prévention primaire. (21)

1.1. DEFINITION

L'infarctus du myocarde est un foyer de nécrose ischémique (ischémie irréversible), intéressant le muscle cardiaque, d'étendue et de topographie variable. L'ischémie est définie par un apport insuffisant en oxygène ; elle est responsable de :

- **angor de Prinzmetal** : il s'agit d'une baisse du débit coronaire par un spasme artériel,
- **angor d'effort** : l'athérosclérose coronaire obstructive est responsable d'une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène à l'effort,
- **angor instable** : il correspond à une aggravation des crises à l'effort,
- **infarctus** : il est secondaire à une obstruction artérielle complète. (18, 21)

1.2. ANATOMOPATHOLOGIE

1.2.1. ETIOLOGIE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Les causes d'infarctus du myocarde sont :

- **L'ATHEROSCLEROSE** : 95 pour-cent des infarctus sont liés à l'athérosclérose, définie par une « association variable de remaniements de l'intima des artères constituant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques. » (définition de l'OMS). La lésion d'athérosclérose non compliquée est la plaque fibrinolipidique, responsable d'un épaissement de l'intima et donc d'une réduction de la lumière vasculaire. Les complications possibles sont l'ulcération, la rupture et l'hémorragie à l'intérieur de la plaque. Toutes ces lésions même peu sténosantes peuvent se compliquer de thrombose artérielle. Les thromboses coronaires seraient le fait de sténoses artérielles peu serrées dans lesquelles les plaques se fracturent. Le risque de rupture de la plaque, donc de thrombose artérielle, est multi-factoriel ; il dépend du nombre de plaques à risque, de leur fragilité (et donc de leur composition), de facteurs extérieurs (stimuli adrénergiques), de facteurs prothrombotiques individuels (syndrome myéloprolifératif, déficit en inhibiteur de la coagulation).

Les facteurs de risque de l'athérosclérose sont :

- les antécédents familiaux,
- l'âge (40 à 50 ans chez l'homme, 60 à 70 ans chez la femme),
- le sexe masculin,
- l'hypercholestérolémie (élévation du LDL-cholestérol),

- l'hypertension artérielle (pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg et pression artérielle diastolique supérieure à 95 mmHg),

- le tabagisme,

- le diabète,

- la sédentarité,

- le stress environnemental. (11, 60)

- Le **SPASME CORONAIRE** : est cause d'angor instable plus que d'infarctus du myocarde. Dans 75 pour-cent des cas il survient sur une atteinte athéroscléreuse significative (sténose supérieure à 75 pour-cent de la section transversale artérielle). Sur le plan physiopathologique, l'étude des réponses des coronaires à la sérotonine illustre l'influence de l'atteinte athéroscléreuse sur la vasomotricité coronaire (vasodilatation de l'artère saine et vasoconstriction sur l'artère athéroscléreuse en réponse à l'injection de sérotonine). (26)

- **L'ATHEROSCLEROSE DES GREFFES CARDIAQUES** : il peut exister un rejet chronique après 3 ans, l'athérosclérose atteint alors les coronaires épocardiques et les branches transmuraux (formant des lésions concentriques).

- La **PATHOLOGIE CORONAIRE NON ATHEROSCLEREUSE** : comprend : les anomalies congénitales coronaires (fistule, anévrisme) ; les artérites (maladie de Takayasu, de Horton, maladie de Kawasaki, syndrome de Wegener, lupus érythémateux disséminé, angéite granulomateuse, allergique, hypersensibilité, maladie de Buerger, syphilis, spondylarthrite ankylosante) ; l'embolie coronaire (endocardite infectieuse, myxome de l'oreillette) ; la dissection aortique (spontanée, chirurgicale, traumatique, syndrome de Marfan).

-L'INFARCTUS DU MYOCARDE SANS PATHOLOGIE CORONAIRE : survient en cas d'intoxication aiguë à la cocaïne ou de chirurgie cardiaque. (18)

1.2.2.PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

- **ASPECT CELLULAIRE :** l'infarctus est une nécrose ischémique, entraînant une lésion irréversible des myocytes (c'est à dire une altération cellulaire biochimique, fonctionnelle et morphologique) ; la durée de l'ischémie entraînant des lésions irréversibles est de 15 à 30 minutes.

- **ASPECT TISSULAIRE :** l'occlusion d'une coronaire épocardique entraîne une ischémie dans le territoire irrigué : l'ischémie est totale en absence de circulation collatérale, et si le réseau de collatérales est développé, il existe un gradient transmural d'ischémie : l'atteinte est sous- endocardique après 15 à 30 minutes d'ischémie, atteinte du territoire moyen, puis sous-épocardique après 3 à 6 heures d'ischémie. Une réaction inflammatoire est observée au premier jour. Une organisation cicatricielle fibreuse de la zone infarctée survient après quelques semaines. La nécrose myocytaire est une nécrose de coagulation. (18)

1.2.3.TERRITOIRE

- LES INFARCTUS DU MYOCARDE **REGIONAUX** : comprennent les infarctus transmuraux, en l'absence de circulation collatérale de suppléance, et les infarctus sous-endocardiques, en cas de suppléance partielle par la circulation collatérale.

En fonction de l'artère atteinte (il existe une variation anatomique de la distribution coronaire) on distingue : en cas de lésion de l'artère interventriculaire antérieure : infarctus antéro-septal ; en cas de lésion de la coronaire droite : infarctus postéro- diaphragmatique ; en cas de lésion de la circonflexe : infarctus latéral gauche ou postéro-latéral étendu si le réseau gauche domine (10 pour-cent des cas).

En fonction du siège de la lésion sur la coronaire epicardique, on distingue : les atteintes proximales (responsables d'une lésion plus étendue) ou distales.

- LES INFARCTUS **NON REGIONAUX** : les lésions correspondent à une atteinte des trois troncs coronaires (par l'athérosclérose) avec des réseaux de collatérales développées.

La limitation de la nécrose est obtenue par désobstruction de l'artère coronaire responsable, le facteur temps est décisif (après 6 heures la nécrose est complète). La reperfusion entraîne des phénomènes délétères pour la cellule (par libération de radicaux libres toxiques). Au niveau du myocarde, si l'ischémie est sévère, on retrouve des troubles de la contraction de repos (**SIDERATION MYOCARDIQUE**) réversibles après quelques semaines. La récupération myocardique (évaluée par l'étude de la fonction ventriculaire gauche) est un élément pronostic à ne juger qu'après 2 à 3 semaines. (18)

1.3. DIAGNOSTIC DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

1.3.1. CLINIQUE :

Le signe fonctionnel évoquant un infarctus du myocarde est la présence d'une douleur rétro- sternale, constrictive, intense, irradiant dans les deux bras, les poignets, le cou, ne cédant pas à la prise de trinitrine, parfois accompagnée de sueurs, pâleur, vomissements ou lipothymie. L'infarctus survient soit d'emblée soit après un angor instable. Il existe de nombreuses formes cliniques: mort subite pré-hospitalière (1 infarctus sur 5), douleur atypique (par son intensité, par son siège, par son type), asymptomatique (un quart des infarctus). L'examen clinique est peu contributif au diagnostic ; il est essentiel pour établir le diagnostic différentiel, la recherche de complications et d'éventuelles contre-indications au traitement. L'examen doit être aussi exhaustif que possible. (27)

1.3.2. ELECTROCARDIOGRAMME :

Il confirme le diagnostic ; il comprend 17 dérivation (12 dérivation standards, V3R, V4R, V7, V8, V9) ; il doit être répété ; il objective : dans au moins deux dérivation : une onde T ample et positive puis une onde de Pardee (sus-décalage du segment ST supérieur à 2 mm dans les dérivation précordiales, supérieur à 1 mm dans les dérivation standards), puis une onde Q de nécrose (largeur supérieure à 0,04 s et profondeur supérieure à 1/3 de l'onde R). Dans les dérivation opposées on note des ondes S en miroir. Schématiquement, les signes directs apparaissent chronologiquement : ischémie sous-endocardique (onde T géante) pendant les 30 à 45 premières minutes ; puis lésion sous-épocardique (onde de Pardee) pendant les 4 à 8 heures suivantes ; puis retour du segment ST à la ligne isoélectrique, pendant que l'onde T devient négative (ischémie sous-épocardique), et apparition de l'onde Q de nécrose (parfois précoce apparaissant dès la deuxième heure). (27)

L'électrocardiogramme permet la localisation de la zone infarctée : territoire de l'infarctus et artère présumée responsable en fonction des signes électrocardiographiques : (23)

dérivations ECG présentant des signes directs	territoire infarcté	artère responsable de l'infarctus
D2 D3 aVF	inférieur	droite ou circonflexe
D2 D3 aVF V7 V8 V9	inféro-basal	droite ou circonflexe
V7 V8 V9	basal	circonflexe ou marginale
de V5 à V9	latéro-basal	circonflexe ou marginale
D2 D3 aVF, de V5 à V9	inféro-latéro-basal	circonflexe ou droite
V3R V4R	ventricule droit	droite ou circonflexe
D1 aVL	latéral haut	marginale ou diagonale
de V1 à V4	antéro-septal	IVA ou diagonale
de V1 à V6	antérieur étendu	IVA
D1 aVL, de V1 à V6	antérieur étendu	IVA proximale
V3 V4 +/- D2 D3 aVF	apical	IVA moyenne

Remarque : IVA : inter-ventriculaire antérieure .

L'électrocardiogramme permet de rechercher d'éventuelles complications : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, blocs de branche, troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire.

La lecture de l'électrocardiogramme peut être difficile : bloc de branche gauche, rythme electro-entraîné (pace maker), infarctus apical (signes localisés, micro-voltage et ondes T négatives dans toutes les dérivations précordiales), infarctus non transmural (troubles de la repolarisation fixes sans onde Q), infarctus postéro-basal (grandes ondes R et sous-décalage du segment ST en V1 V2, rechercher les signes directs en V7 V8 V9).(27)

1.3.3. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :

Elle est souvent normale en l'absence de complication dans l'infarctus du myocarde ; elle permet la recherche de complications et le diagnostic différentiel.

1.3.4. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE :

L'infarctus est responsable d'un trouble de la contraction myocardique segmentaire ; l'échographie permet le diagnostic différentiel, la recherche de complications, et d'évaluer l'étendue de la nécrose.

Effets de la taille de la nécrose sur la fonction ventriculaire gauche : (d'après C. E. RACKLEY) (23)

pourcentage de segment akinétique	fonction ventriculaire gauche
supérieur à 8 %	altération de la compliance
supérieur à 10 %	baisse de la fraction d'éjection
supérieur à 15 %	augmentation de la pression télédiastolique
supérieur à 17 %	augmentation du volume télédiastolique
supérieur à 23 %	insuffisance cardiaque clinique
supérieur à 40 %	choc cardiogénique

1.3.5. BILAN BIOLOGIQUE :

Nous observons l'élévation des enzymes d'origine cardiaque :

- de l'iso-enzyme MB de la créatine-kinase -CPK-MB- (élévation précoce à la 4^{ème} heure, normalisation en 36 heures),
- des transaminases -aspartate-amino-transférase -ASAT- (maximum à la 36^{ème} heure, persistant jusqu'au 3^{ème} jour),
- de la lactico-déshydrogénase -LDH- (augmentée de la 20^{ème} heure au 10^{ème} jour).

Le diagnostic biochimique de l'infarctus du myocarde s'est enrichi de nouveaux tests : dosage de la myoglobine, de la troponine T et I, dosage des isoformes MM et MB de la créatine-kinase, dosage pondéral de l'isoenzyme MB de la créatine-kinase. Ces marqueurs offrent une approche diagnostique et thérapeutique plus

performante que l'approche traditionnelle (par mesure de l'activité enzymatique) permettant un diagnostic précoce, un diagnostic de certitude ou rétrospectif, le suivi des thrombolyse avec la détection de ses échecs éventuels. Les caractéristiques de ces nouveaux marqueurs sont :

- myoglobine : délai d'apparition vers la 2^{ème} heure, pic entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure, normalisation à J1;
- troponine T : délai d'apparition vers la 4^{ème} heure, pic entre la 10^{ème} et la 24^{ème} heure, normalisation du 10^{ème} au 15^{ème} jour ;
- troponine I : délai d'apparition vers la 4^{ème} heure, pic de la 10^{ème} à la 24^{ème} heure, normalisation du 5^{ème} au 7^{ème} jour ;
- CPK-MB : délai d'apparition de la 3^{ème} à la 8^{ème} heure, pic entre la 10^{ème} et la 24^{ème} heure, normalisation vers le 3^{ème} jour ;
- isoforme de la créatine-kinase : délai d'apparition de la 1^{ère} à la 4^{ème} heure, pic de la 4^{ème} à la 8^{ème} heure, normalisation du 1^{er} au 2^{ème} jour.

Il faut souligner que des marqueurs négatifs n'éliminent pas le diagnostic (il faut savoir renouveler les tests) et qu'aucune thrombolyse ne doit être effectuée sur l'élévation isolée des marqueurs sans signe électrocardiographique, car il existe des faux positifs (élévation de la myoglobine dans les atteintes musculaires ou insuffisance rénale). (55)

Une étude prospective a évalué l'utilisation d'un test qualitatif de détection de la myoglobine sérique (Ratipex myoglobine Hoescht-Behring) pour l'aide au diagnostic de l'infarctus du myocarde chez 102 patients consécutifs pris en charge par le SAMU pour douleur thoracique (les dosages de la myoglobine par méthode quantitative ont été faits au laboratoire du centre hospitalier) :

- le temps de réalisation du test est de 8 minutes,
- sa sensibilité est de 72 pour-cent,
- sa spécificité de 97 pour-cent,

- sa valeur prédictive positive de 90 pour-cent,
- sa valeur prédictive négative de 70 pour-cent.

Par rapport au dosage quantitatif de la myoglobine, il n'existe aucun faux positif, il y a 7 pour-cent de faux négatifs, en l'absence de surélévation du segment ST à l'électrocardiogramme, ce test a la même valeur diagnostique (sensibilité : 40 pour-cent, spécificité : 96 pour-cent, valeur prédictive positive : 80 pour-cent, valeur prédictive négative : 80 pour-cent). Ce test simple est réalisable à domicile et donne des résultats acceptables par rapport à la méthode de référence (dosage quantitatif) ; il pourrait permettre une meilleure orientation des infarctus du myocarde atypiques en unités de soins intensifs de cardiologie et la réalisation éventuelle pré-hospitalière d'une fibrinolyse chez un plus grand nombre de patients. (4)

Le bilan sanguin doit comprendre par ailleurs la recherche d'un syndrome inflammatoire, des gaz du sang artériel, et un bilan d'hémostase (recherche de complications, diagnostic différentiel, contre-indication au traitement).

1.3.6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il faut, devant toute douleur thoracique, éliminer :

- une **PERICARDITE** : la douleur thoracique est de type mécanique, un frottement péricardique est perçu à l'auscultation, l'électrocardiogramme montre des troubles de la repolarisation diffus sans miroir (intérêt de l'échographie cardiaque).
- une **DISSECTION AORTIQUE** : on note un souffle d'insuffisance aortique, une asymétrie des pouls et tensionnelle, l'électrocardiogramme est souvent normal ou évoque un infarctus (intérêt de l'échographie cardiaque trans-oesophagienne).

- une **EMBOLIE PULMONAIRE** :est évoquée devant la présence de signes de thrombose veineuse périphérique, d'un contexte particulier, d'insuffisance ventriculaire droite, et un effet shunt aux gaz du sang artériel.

- les **URGENCES DIGESTIVES**.

1.3.7.REMARQUE : VIABILITE ET ISCHEMIE RESIDUELLE :

La **VIABILITE MYOCARDIQUE** est définie par la présence de zones non contractiles mais non nécrosées, liées à une sidération ou une hibernation myocardique. La **SIDERATION** est un blocage de la contraction après un épisode d'ischémie bref alors que la perfusion est redevenue normale ; le myocarde sidéré récupère spontanément dans un délai variable. L'**HIBERNATION** désigne un myocarde hypoperfusé au repos par une coronaire sténosée, le métabolisme n'assure que la survie cellulaire, si on lève la sténose le myocarde récupère sa fonction contractile. Il faut donc se garder d'évaluer trop tôt la fonction ventriculaire, ne l'évaluer qu'après la 3^{eme} semaine suivant l'infarctus (intérêt des examens isotopiques pour détecter la viabilité myocardique). L'**ISCHEMIE RESIDUELLE** désigne un myocarde non nécrosé, contractile au repos, mais dont la perfusion est insuffisante à l'effort avec une altération de la contractibilité, d'où l'intérêt des épreuves d'effort après un infarctus.(27)

1.4. COMPLICATIONS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE A LA PHASE AIGUE (50)

1.4.1. MORT SUBITE ET MORTALITE PRECOCE :

La MORT SUBITE représente 40 pour-cent des décès secondaires à un infarctus du myocarde, elle est souvent due à une fibrillation ventriculaire, survenant surtout dans l'heure suivant les premiers symptômes. La MORTALITE PRECOCE est secondaire à une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique ou une rupture cardiaque.

1.4.2. INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Elle répond à la classification de KILLIP :

- classe 1 (30 à 40 pour-cent des patients) : absence de signe clinique d'insuffisance ventriculaire gauche
- classe 2 (40 à 50 pour-cent des patients) : à l'auscultation présence d'un bruit B3 et de râles crépitants pulmonaires à moins de 50 pour-cent des champs pulmonaires
- classe 3 (5 à 10 pour-cent des patients) : présence de râles crépitants dans la totalité des deux champs pulmonaires
- classe 4 (moins de 10 pour-cent des patients) : choc cardiogénique.

La gravité du pronostic augmente avec la classification de KILLIP.

Les trois causes d'insuffisance cardiaque (ventriculaire gauche) sont la destruction myocardique avec akinésie ou dyskinésie précoce, la diminution de la qualité inotrope d'une zone bordante ischémique et les troubles de la

compliance ventriculaire d'origine ischémique. L'examen montre une tachycardie, des crépitations pulmonaires, un galop ou B3, une dyspnée avec tachypnée, une cyanose et une désaturation en oxygène. Il s'agit de signes d'insuffisance ventriculaire gauche retrouvés dans les infarctus antérieurs.

Le CHOC CARDIOGENIQUE est secondaire à une destruction myocardique supérieure à 40 pour-cent, à un trouble du rythme ou à une complication mécanique. L'examen montre une pression artérielle systolique inférieure à 85 mmHg, une oligurie, des signes de choc périphériques (marbrure, téguments froids et augmentation du temps de recoloration).

Le CHOC peut être d'origine VAGAL (infarctus postéro- inférieur) : les signes cliniques sont bradycardie (sinusale ou jonctionnelle secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire), pâleur et sueurs.

L'INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE, par extension des infarctus inférieurs, peut être mineure (asymptomatique avec simplement des signes électrocardiographiques en V3R et V4R) ou majeure (avec bas débit cardiaque et insuffisance ventriculaire droite).

1.4.3. COMPLICATIONS MECANIQUES PRECOCES :

Elles comportent :

- la **RUPTURE CARDIAQUE** atteignant la paroi libre, les piliers des valves auriculo-ventriculaires (surtout mitrale) ou le septum inter-ventriculaire ;
- la **DYSFONCTION VALVULAIRE** qui touche surtout la valve mitrale (5 pour-cent des infarctus), les facteurs favorisants sont : premier infarctus, sexe féminin, hypotension, diabète, absence de circulation collatérale.

1.4.4. TROUBLES DU RYTHME PRECOCES :

Il existe des modifications de la perméabilité membranaire aux différents électrolytes entraînant des modifications du potentiel d'action et une diminution de la période réfractaire durant les premières heures suivant l'infarctus. De la 24^{ème} à la 72^{ème} heure, on note un automatisme des cellules du réseau de Purkinje. A la phase plus tardive, il existe des phénomènes de réentrée en bordure de la zone ischémiée.

LES TROUBLES DU RYTHME SUPRA-VENTRICULAIRE sont :

- les TACHYCARDIES SINUSALES secondaires à des complications hémodynamiques (hypovolémie) ;
- les TACHYCARDIES ATRIALES : extra-systoles auriculaires (50 pour-cent des patients), fibrillation auriculaire (5 pour-cent des patients, dans les infarctus antérieurs, de mauvais pronostic car elle aggrave l'insuffisance cardiaque, le risque thrombo-embolique et le risque de passage en fibrillation ventriculaire par instabilité de la période réfractaire), flutter auriculaire (5 pour-cent des patients, risque d'insuffisance cardiaque), tachysystolie auriculaire (moins de 4 pour-cent des patients, risque d'ischémie et d'insuffisance cardiaque).

LES TROUBLES DU RYTHME JUNCTIONNEL sont rares :
TACHYCARDIES JUNCTIONNELLES paroxystiques.

LES TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE sont :

- les EXTRA SYSTOLES VENTRICULAIRES (péjoratives si leur fréquence est supérieure à 5/mn, si elles sont polymorphes, prématurées avec un phénomène R/T, bigéminées ou en salves) ;

- les TACHYCARDIES VENTRICULAIRES (10 pour-cent des patients, entraînent le décès dans 30 pour-cent des cas, il s'agit d'une succession de plus de trois extra-systoles ventriculaires, à une fréquence supérieure à 120/mn) ;
- les FIBRILLATIONS VENTRICULAIRES (5 à 20 pour-cent des patients, elles sont redoutables, primaires ou secondaires à une altération hémodynamique) ;
- les RIVA, rythmes idio-ventriculaires accélérés (il s'agit de la succession d'au moins trois complexes ventriculaires, à une fréquence comprise entre 80 et 120 par minute, secondaires à une augmentation du tonus adrénergique et à la présence de radicaux libres, retrouvés fréquemment en cas de thrombolyse).

1.4.5. TROUBLES DE LA CONDUCTION :

Les dysfonctions sinusales (25 pour-cent des infarctus) sont secondaires à une augmentation du tonus vagal (infarctus inférieur). On retrouve :

- les BRADYCARDIES SINUSALES ;
- les BLOCS SINO-AURICULAIRES ;
- les BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES : du 1^{er} degré (secondaires à une lésion supra-hissienne), du 2^{eme} degré (de type Mobitz 1 en cas de lésion nodale pour les infarctus inférieur ; de type Mobitz 2 en cas de lésion infra-hissienne), du 3^{eme} degré (8 pour-cent des patients, dissociation auriculo-ventriculaire) ;
- les BLOCS DE BRANCHE : bloc de branche droit, hémi-bloc antérieur gauche et bloc de branche gauche par ordre de fréquence (10 pour-cent des patients, dans les infarctus antérieurs surtout).

1.4.6. COMPLICATIONS THROMBO-EMBOLIQUES :

Les THROMBOSES INTRA-CARDIAQUES (15 à 35 pour-cent des patients) sont favorisées par les anévrismes ventriculaires, les infarctus antérieurs, et la baisse du débit cardiaque ; elles augmentent le risque d'embolies artérielles systémiques (cérébrale, rénale, des membres et mésentérique). L'EMBOLIE PULMONAIRE secondaire à une thrombose locale liée à la baisse du débit cardiaque est responsable de 3 pour-cent des morts subites.(50)

1.5. REPERMEABILISATION CORONAIRE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE :

La MYOCARDIOPATHIE ISCHEMIQUE traduit la dysfonction ventriculaire gauche causée par la maladie coronaire. Elle est la conséquence de l'association :

- d'infarctus segmentaire, responsable d'un remodelage ventriculaire, c'est à dire de l'expansion de la zone nécrosée et de l'hypertrophie-dilatation du reste du ventricule, concourant à terme à l'apparition de l'insuffisance cardiaque ;
- et de zones viables mais dont la fonction est compromise de façon réversible par une ischémie sévère, intéressant surtout le sous-endocarde, aiguë (sidération myocardique), chronique (hibernation myocardique).

L'évolution défavorable de la myocardiopathie ischémique peut être enrayée par la revascularisation du myocarde à risque (par la reperfusion coronaire), soit en urgence dans le contexte d'infarctus du myocarde en voie de constitution,

soit après détection des zones myocardiques viables (grâce aux explorations isotopiques) et la prévention ou la limitation du remodelage ventriculaire grâce à la reperfusion et à l'amélioration des conditions de charge ventriculaire par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de trinitrine (étude SAVE). (44)

La recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus permet de limiter la taille de la nécrose, de préserver la fonction ventriculaire gauche et de réduire la mortalité. Le bénéfice est d'autant plus grand que la recanalisation est plus précoce (maximal dans les trois heures, mais encore envisageable jusqu'à la douzième heure après le début des symptômes), et que la reperfusion est complète sans retard de flux. Le maintien de la perfusion à long terme influence également le résultat. Deux méthodes de reperfusion sont disponibles : le traitement thrombolytique par voie intra veineuse , le plus diffusé, et l'angioplastie directe sans thrombolyse préalable, d'application plus restreinte car plus difficile. (6)

Chapitre 2

THROMBOLYSE DANS L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE

2.1. HISTORIQUE

C'est dans les années 50 que le premier agent fibrinolytique a été expérimenté dans le but de dissoudre un thrombus intra-vasculaire. Après des essais disparates, il faut attendre les années 70 pour que les premières études de référence, démontrant la supériorité des fibrinolytiques sur l'héparine dans le traitement de l'embolie pulmonaire, soient publiées (les agents disponibles à l'époque sont l'urokinase et la streptokinase), l'accent est mis sur le risque hémorragique et le respect des contre-indications. Une Méta-analyse publiée par YUSUF, ne retenant que les essais randomisés, utilisant pour la plupart la streptokinase, et évitant l'association avec l'héparine, est peu concluante. Au début des années 80, PETER RENTROP, constatant au cours d'une coronarographie, la constitution d'un thrombus intra-coronaire obstructif, après une tentative de recanalisation transluminale, associe une dose de streptokinase intra-coronaire et obtient la dissolution rapide du thrombus. L'école de Rotterdam apporte une série de près de cinq cents cas d'infarctus du myocarde traités par streptokinase intra-coronaire. SCHODER démontre l'efficacité d'une « brève mais haute dose de streptokinase intraveineuse » administrée dès les premières heures d'un infarctus du myocarde. DE WOOD, chirurgien cardiaque, réalise une étude coronarographique d'une série d'infarctus du myocarde dès la première heure, et démontre la quasi constance d'un thrombus obstructif intra-coronaire, mais aussi la réalité d'une thrombolyse spontanée, certes insuffisante, mais pouvant bénéficier de l'appoint d'une thrombolyse thérapeutique, d'autant plus efficace qu'elle est précoce. Le développement de la thrombolyse pré-hospitalière arrive par la suite. L'exemple princeps de Tel Aviv, qui organisait un tour incessant d'ambulances médicalisées joignables par téléphone, montre une heure de gain de temps assuré par la précocité de la prise en charge. En France les expériences de SERRADIMIGNI, de CASTAIGNE et d'HERVE ont contribué à organiser une thrombolyse pré-hospitalière de qualité avec un gain de temps dans l'instauration du traitement appréciable. Les

progrès sont réels en France : en 1985, 18 pour-cent des infarctus du myocarde sont thrombolysés (enquête coopérative sur vingt-cinq unités de soins intensifs cardiaques); en 1991-1992, l'enquête RENATIM, réalisée par la société française de cardiologie, montre que les délais d'admission sont diminués et que 43 pour-cent des infarctus du myocarde admis en unités de soins intensifs de cardiologie sont thrombolysés.(15,33,66,74)

2.2. LES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES

2.2.1. PHYSIOPATHOLOGIE

La désobstruction coronaire est obtenue par la lyse du thrombus :

Le plasminogène est transformé en plasmine par : - des activateurs naturels du plasminogène : t-PA , urokinase, pro-urokinase (scu-PA),

- ou des thrombolytiques : streptokinase, rt-PA, APSAC, urokinase, rcsu- PA.

La plasmine permet la dégradation de la fibrine insoluble (à l'origine du thrombus) en produits de dégradation du fibrinogène.(74)

2.2.2. LES PRINCIPAUX THROMBOLYTIQUES

Dans les années 60, les thrombolytiques de première génération (streptokinase et urokinase) donnent de bons résultats dans la maladie thrombo-embolique veineuse et pulmonaire ; mais le risque hémorragique (secondaire à la fibrinogénolyse systémique) en diminue l'emploi. A la fin des années 70, on voit apparaître les coronarographies précoces et la dissolution des thromboses coronaires par l'injection de streptokinase et urokinase intra-coronaire. Puis apparaissent les thrombolytiques de deuxième génération, ayant une plus grande affinité pour la fibrine du thrombus (APSAC, activateur tissulaire du plasminogène -t-PA-, pro-urokinase):

- **streptokinase** (STREPTASE*): protéine obtenue à partir de filtrats de culture de streptocoque bêta-hémolytique du groupe C ; après neutralisation éventuelle des anticorps circulants, la streptokinase active le système fibrinolytique physiologique, une molécule de streptokinase et une molécule de plasminogène s'unissent pour former un complexe activateur du plasminogène ; celui-ci réagit avec un grand nombre de molécules de plasminogène les transformant en plasmine ; l'action protéolytique de cette dernière s'exerce non seulement sur la fibrine du caillot, mais aussi sur le fibrinogène circulant.

- **APSAC** (EMINASE*): anistreplase, agent thrombolytique de nouvelle génération ; le principe actif est formé d'un complexe enzymatique activateur lys-plasminogène/streptokinase, dans lequel le centre catalytique est temporairement masqué par un groupe p-anysole (acylation) ; après injection intraveineuse, l'activation par désacylation débute immédiatement avec formation d'un complexe activateur lys-plasminogène/streptokinase enzymatiquement actif et se poursuit de façon prolongée ; il en résulte une demi-vie plasmatique prolongée et le traitement en une seule injection

intraveineuse ; l'EMINASE* se lie fortement à la fibrine : cela potentialise son accumulation dans le thrombus et sa rétention à l'intérieur de celui-ci ; à l'intérieur du thrombus, la formation du complexe enzymatiquement actif transforme le plasminogène lié à la fibrine en plasmine ; la plasmine dissout la fibrine du thrombus ; l'efficacité enzymatique du complexe activateur est multipliée par cent par la fibrine du caillot, assurant une thrombolyse efficace ; il existe une activation systémique du système thrombolytique. La demi-vie plasmatique est de 90 minutes ; la fibrinolyse est donc progressive et soutenue. Dans l'infarctus du myocarde, il est injecté en bolus de 30 mg par voie intraveineuse lente (en 3 à 5 minutes) : la désobstruction coronaire est obtenue dans 80 pour-cent des cas en 30 minutes, la perméabilité coronaire obtenue dans 77 pour-cent des cas à 90 minutes, le taux de réocclusion est de 8 pour-cent, il y a 8,9 pour-cent de risque hémorragique (0,5 pour-cent d'hémorragies graves, cérébrales, gastriques ...).

- **t-PA**, activateur tissulaire du plasminogène, existe en simple chaîne (alteplase) et en version double chaîne (duteplase) ; il est produit par génie génétique sous forme monocatinaire (ACTILYSE*) ; le plasminogène circulant s'absorbe sur la fibrine à la surface du thrombus, cela dévoile le site récepteur du t-PA, qui se fixe alors sur le plasminogène qui se transforme en plasmine (à l'origine de la thrombolyse) ; normalement sans thrombus, il n'y a qu'une faible quantité de t-PA libre dans le sang circulant (une grande partie inactivée, fixée aux inhibiteurs du t-PA) ; sa demi-vie plasmatique est de 5 à 7 minutes. Dans l'étude de COLLEN et COLL, injecté par voie intraveineuse à la dose de 0.5 à 0.75 mg/kg en 30 à 60 minutes, on obtient : 75 pour-cent de désobstruction en 45 minutes, une absence de fibrinolyse significative, de rares hémorragies spontanées mineures, une réocclusion coronaire dans 20 pour-cent des cas (sa demi-vie plasmatique brève et sa faible fibrinogénolyse entraînant un taux de rethrombose plus élevé).

- **Pro-urokinase**, scuPA (single chain urokinase plasminogene activator), est un précurseur de l'urokinase, produit par génie génétique ; inactif dans le sang circulant, il est activé en présence de fibrine au niveau du thrombus, il stimule alors le plasminogène, dégradé en plasmine (impliquant la dégradation de la fibrine) ; sa demi-vie plasmatique est de 3 à 8 minutes ; il est injecté en intraveineux lentement; la posologie dans l'infarctus est de 40 à 70 mg en une heure. Dans l'étude de VAN DE WERF, on obtient un taux de reperfusion de 75 pour-cent en 46 minutes; la fibrinogénolyse augmente avec la quantité de produit utilisé.

Ces trois derniers produits ont l'avantage d'une plus grande spécificité pour la fibrine du thrombus, et d'une plus grande efficacité quant à la désobstruction coronaire. (20)

-Caractéristiques des principaux thrombolytiques (54) :

thrombolytique	fibrino spécificité	demi-vie (mn)	allergie	dose (IV)	coronaire perméable à 90 mn (%)
t-PA	oui	3-4	non	100mg en 90 mn	70-84
saruplase	oui	6-8	non	80mg	70
streptokina se	non	20	oui	1.5 MU en 90 mn	51
APSAC	non	70-120	oui	30mg en 5mn	70
urokinase	non	15-20	non	1.5 MU en 90 mn	60

- Remarque: un nouvel agent thrombolytique de troisième génération est en cours d'étude : **retéplase** (RAPILYSIN*); il s'agit d'un nouvel agent recombinant, activateur du plasminogène, produit par génie génétique, transformant le plasminogène en plasmine, le retéplase se distingue de l'alteplase par la délétion de trois domaines moléculaires lui conférant de nouvelles propriétés: meilleure diffusion à l'intérieur du caillot fibrinocruorique avec action puissante d'activation du plasminogène en plasmine, une demi-vie plasmatique plus longue (13 à 18 minutes) entraînant son utilisation en double bolus plutôt qu'en perfusion continue.(51)

2.2.3. PERSPECTIVES

Différentes stratégies sont envisagées pour améliorer les traitements thrombolytiques :

- la synthèse par génie génétique d'activateurs du plasminogène ou d'autres thrombolytiques plus actifs plus spécifiques de la fibrine et plus stables ;
- le ciblage de ces agents vers les caillots de fibrine riches en plaquettes, éventuellement par couplage à des anticorps spécifiques ;
- l'inhibition de la thrombogénèse associée à la thromolyse, notamment en neutralisant la thrombine liée au caillot en voie de dissolution ;
- la modification de la structure des caillots afin de les rendre plus accessibles aux thrombolytiques ;
- enfin, un rêve, qui est en train de se concrétiser, est de rendre la paroi exposée au flux, non thrombogénique.

Les techniques modernes de génie génétique permettent d'avancer dans plusieurs de ces voies et certains de ces produits et méthodes ainsi créés sont d'ores et déjà en cours d'étude chez l'animal ou d'essai clinique.

Les thérapeutiques thrombolytiques ont amélioré de façon indiscutable le traitement des maladies thrombotiques et en particulier celui de l'infarctus du myocarde. De gros efforts ont été réalisés pour améliorer ces thérapeutiques, mais il reste beaucoup à faire. En effet les traitements thrombolytiques doivent répondre aux critères suivants :

- ils doivent présenter l'efficacité maximale avec un risque hémorragique minimal, le thrombolytique idéal n'a pas encore été trouvé car aucun agent n'est encore capable de dissoudre les caillots d'hémostase des thrombi pathologiques;

- le problème du coût de ces thérapeutiques reste un problème majeur, le rt-PA assure une dégradation très rapide des caillots, mais son prix de revient est élevé ;

- la thrombolyse doit être adaptée à la composition du thrombus; en effet le thrombus n'est pas un simple caillot de fibrine car les plaquettes, comme les cellules mésenchymateuses et sanguines, colonisent le thrombus, qui acquiert ainsi une résistance particulière aux agents thrombolytiques; l'association des médicaments anti-plaquettaires aux agents thrombolytiques s'est avérée efficace; mais pour mieux agir au niveau du thrombus lui-même, un ciblage des thrombi riches en plaquettes par des anticorps monoclonaux antiplaquettaires activés a fait l'objet d'essais qui se révèlent encourageants chez l'animal;

- enfin l'idéal serait non seulement de modifier les agents thrombolytiques eux-mêmes, mais d'agir en amont en rendant les caillots plus sensibles aux substances thrombolytiques, tout en rendant la paroi non thrombogénique.(42)

2.3. PRESENTATION DES GRANDES ETUDES PORTANT SUR LA THROMBOLYSE DANS L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE

Cinq grandes études randomisées contre placebo ont établi un bénéfice, en terme de survie, du traitement thrombolytique administré à un patient dans les six premières heures d'un infarctus du myocarde, en l'absence de contre-indication : ISAM, GISSI, ISSI 2, AIMS, ASSET.

Les sept dernières années ont vu une floraison de nouvelles études à grande échelle permettant de répondre à une grande partie des questions suscitées par l'émergence du traitement thrombolytique : - quel est le meilleur agent thrombolytique et à quelle dose ? : ISSIS 3, GISSI 2, GUSTO investigateurs, GUSTO angiographie investigateurs.

- y a-t'il un bénéfice à débiter un traitement thrombolytique avant l'admission à l'hôpital ? : EMIP, MITI.

- y a-t'il un bénéfice à administrer un thrombolytique au delà de la sixième heure après le début des symptômes ? : LATE, EMERAS.

-quels traitements adjuvants associer à la thrombolyse ? : GISSI 3, ISSI 4.(54)

2.3.1. BENEFACTEUR DES THROMBOLYTIQUES : ETUDES CONTRE PLACEBO

- **GISSI** (34,35,36) : étude italienne, étude ouverte randomisée, comparant streptokinase versus groupe témoin; le traitement comporte 1,5 M UI de streptokinase en 60 minutes.

Les critères de sélections sont : la présence d'une douleur thoracique associée à un sus ou à un sous-décalage du segment ST (supérieur ou égal à 1 mm sur une dérivation périphérique et/ou supérieur ou égal à 2 mm sur une dérivation précordiale), douleur de moins de 12 heures, sans limite d'âge, avec ou sans anticoagulant à l'admission. Les critères d'exclusion sont : la présence de contre-indications absolues (hémorragie récente ou actuelle, accident vasculaire cérébral de moins de deux mois, intervention chirurgicale ou traumatisme inférieurs à dix jours, hypertension artérielle non contrôlée soit une pression artérielle systolique supérieure à 200 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHg, traitement antérieur par streptokinase, toute affection associée mettant en jeu le pronostic vital), et de contre-indications relatives (massage cardiaque externe récent, suspicion de thrombus du cœur gauche, trouble connu de l'hémostase dont ceux liés à l'insuffisance rénale ou hépatique sévère, endocardite bactérienne, grossesse, rétinopathie diabétique).

De février 1984 à juin 1985, 31826 infarctus sont hospitalisés et 11806 sont inclus et randomisés dans l'étude.

- **ISSI 2** (47) : étude randomisée, multicentrique, internationale, contre placebo en aveugle, comparant streptokinase versus placebo, aspirine versus placebo, streptokinase et aspirine versus double placebo. Le traitement comporte soit streptokinase 1,5 M UI en 1 heure, soit aspirine 160 mg/j pendant un mois, soit streptokinase et aspirine, soit double placebo.

Les critères de sélection sont : suspicion clinique d'infarctus du myocarde (pas de critères électrocardiographiques définis dans le protocole), douleur de moins de 24

heures, sans limite d'âge, sujet ne présentant ni contre-indication ni indication claire à l'un des traitements (les contre-indications absolues sont tout antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie digestive ou d'ulcère ; les contre-indications possibles comprennent: ponction artérielle récente, traumatisme sévère récent, allergie à la streptokinase ou à l'aspirine, faible risque de décès d'origine cardiaque, ou toute autre affection présentant un risque vital) ; le critère fondamental est que le médecin responsable ne sait pas, pour un patient donné, si le traitement par streptokinase ou aspirine est indiqué.

De mars 1985 à décembre 1987, 17187 patients sont inclus et randomisés dans cette étude.

- **ASSET** (2): étude randomisée en double aveugle, comparant t-PA et héparine versus placebo et héparine. Le traitement comporte soit t-PA 100 mg en trois heures (avec héparine) soit placebo (avec héparine).

Les critères de sélection sont suspicion clinique d'infarctus du myocarde (pas de critère électrocardiographique défini dans le protocole), douleur depuis moins de cinq heures, patients âgés de moins de 75 ans. Les critères d'exclusion sont : la présence d'un traitement anticoagulant à l'admission, allergie à la gentamycine (la préparation t-PA contient de la gentamycine), hémorragies ou accident vasculaire cérébral depuis moins de six mois, chirurgie ou traumatisme sévère depuis moins de six semaines, massage cardiaque externe, hypertension artérielle (pression artérielle systolique supérieure à 200 mmHg), ulcère gastro-duodéal actif, rétinopathie diabétique, grossesse.

De novembre 1986 à février 1988 sur 13318 infarctus hospitalisés, 5011 sont inclus et randomisés dans l'étude.

- **AIMS** (1): étude anglaise, randomisée, multicentrique, contre placebo, en aveugle. Le traitement comprend soit APSAC 30 UI en bolus intraveineux soit placebo, héparine intraveineuse six heures après la thrombolyse, anticoagulants per os pendant trois mois.

Les critères de sélection sont : la présence d'une douleur thoracique associée à un sus-décalage ST (d'au moins 1 mm sur deux ou plus dérivations périphériques, ou d'au moins 2 mm sur deux ou plus dérivations précordiales), douleur depuis moins de six heures et durant plus de trente minutes, patients âgés de moins de 70 ans, bêtabloquants (en l'absence de contre-indication) du premier jour à un an, les autres traitements sont libres. Les critères d'exclusions sont : antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie digestive récente, choc cardiogénique, hypertension artérielle sévère, infarctus du myocarde récent (de moins de un mois), traitement thrombolytique de moins de six mois, traitement anticoagulant, durée de vie estimée à moins de deux ans pour une autre pathologie.

En août 1987, 1004 patients sont inclus dans l'étude.

- **ISAM** (46) : étude randomisée, multicentrique, contre placebo en aveugle. Le traitement comprend soit 1,5 M UI de streptokinase en 60 mn soit placebo, aspirine (500 mg en intraveineux), methyl-prednisone (250 mg en intraveineux), héparine intraveineuse (5000 UI dès randomisation , puis 800 à 1000 UI/h) et relais par anticoagulants oraux.

Les critères de sélection sont : douleur thoracique associée à un sus-décalage du segment ST (d'au moins 1 mm sur une dérivation périphérique et d'au moins 2 mm sur une dérivation précordiale), douleur depuis moins de six heures, patients âgés de moins de 75 ans. Les critères d'exclusion sont : hémorragie, anticoagulant oral, traitement par streptokinase de moins de neuf mois, valvulopathie, fibrillation auriculaire, ulcère gastrique de moins de six mois, varices oesophagiennes, colite, anévrisme de l'aorte, hypertension artérielle (pression artérielle systolique supérieure à 200 mmHg, diastolique supérieure à 120 mmHg), massage cardiaque externe, abord veineux profond (jugulaire interne ou sous-clavier), traumatisme, chirurgie de moins de dix jours, pathologie oculaire, pacemaker permanent, accident vasculaire cérébral.

De mars 1982 à mars 1985 sur 7715 patients , 1741 patients sont randomisés dans l'étude.

- PRESENTATION DES PRINCIPAUX RESULTATS DE CES ETUDES :

	n patients	produit dose	délai heure	héparine	aspirine	mortalité placebo	mortalité thrombolyse	diminut° mortalité
ISAM	1741	SK	6	oui	non	7.1 %	6.3 %	-1.1%
		1.5 MU						(ns)
GISSI	11806	SK	12	non	non	13.0 %	10.6 %	-18%
		1.5 MU						
ISIS 2	17187	SK	24	oui	+/-	13.2 %	10.4 %	-22%
		1.5 MU						
AIMS	1004	APSAC	6	non	non	12.2 %	6.4 %	-47%
		30 U						
ASSET	5011	t-PA	5	oui	non	9.8 %	7.2 %	-26%
		100mg						

Ces études montrent une réduction de mortalité estimée à 30 pour-cent avec un thrombolytique par rapport au placebo (la réduction significative de mortalité n'est pas obtenue dans l'étude ISAM : faible effectif et faible mortalité globale malgré l'inclusion de sujet à haut risque).

L'étude de la variation de la mortalité hospitalière en fonction du délai de mise en place du traitement thrombolytique dans ces différentes études montre que le bénéfice sur la mortalité est d'autant plus marqué que les patients sont traités plus précocement, atteignant ou dépassant 50 pour-cent en cas de traitement dès la première heure (des résultats contradictoires ressortent des études où les patients ont été introduits tardivement, au delà de la 6^{ème} heure, dans GISSI et ISSI 2). (54)

- ETUDE DE LA TOLERANCE DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES, fréquence des complications (en pourcentage):

	GISSI	ISSI 2	ASSET	AIMS	ISAM
hypotension	1.4	10	/	1.6	9.7
allergie	0.7	4.4	/	0.4	/
saignement :					
mineur	3.2	3.5	6.3	4.9	5.9
majeur	0.3	0.5	1.4	/	/
accidents artériels cérébraux	0.2	0.7	1.1	0.4	0.5

Les patients âgés tirent un bénéfice de la thrombolyse , malgré une fréquence plus élevée de complications hémorragiques (neurologiques). La tolérance au traitement est généralement bonne. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques paraissent plus fréquents avec une diminution concomitante des accidents emboliques, chez les thrombolysés.(54)

- COMMENT JUGER DE L'EFFICACITE D'UN THROMBOLYTIQUE :

- par l'étude la MORTALITE : une baisse de la mortalité de 30 pour-cent signifie des milliers de vies sauvées ; mais ces études nécessitent un grand nombre de patients inclus et ne permettent pas d'établir le ou les mécanismes du bénéfice de la thrombolyse.
- par l'étude de la PERMEABILITE CORONAIRE : le bénéfice de la thrombolyse est lié à la réouverture précoce de l'artère. Il faut savoir distinguer perméabilité et recanalisation, le traitement thrombolytique n'est pas forcément responsable de la perméabilité (20 pour-cent de patients non thrombolysés ont une artère perméable à 24 heures); seule la recanalisation pourrait caractériser la thrombolyse (étude nécessitant une coronarographie avant et après thrombolyse, trop risquée). Il faut savoir distinguer perméabilité et reperfusion, une étude d'ITTO utilisant l'échographie montre une absence totale de perfusion myocardique chez 23 pour-cent de patients dont l'artère est recanalisée (par angioplastie ou thrombolyse). Il faut savoir distinguer la perméabilité au moment de la coronarographie et la perméabilité définitive, il existe une fluctuation de la perméabilité au stade aigu. Le taux de réocclusion est de 13 pour-cent tous thrombolytiques confondus . A l'issue de l'étude TIMI , on obtient une définition de la perméabilité coronaire à l'aide de la coronarographie : TIMI 0 : occlusion artérielle complète sans passage de contraste au delà de la thrombose; TIMI 1 : le contraste pénètre le site de l'occlusion mais ne remplit pas l'aval de l'artère; TIMI 2 : le contraste franchit le site de la thrombose et remplit l'aval de l'artère avec retard; TIMI 3 : remplissage sans retard de l'aval de l'artère. Seules les artères classées en TIMI 3 sont perméables.
- Se pose la question du moment où il faut juger de la perméabilité artérielle : l'étude coronarographique GUSTO montre que le bénéfice de la thrombolyse est étroitement lié à l'existence d'un flux TIMI 3 à 90 mn (et est sans relation avec la qualité du flux à la troisième heure). L'étude GUSTO indique une

relation entre le bénéfice de la thrombolyse et la perméabilité à la 60^{ème} voire à la 45^{ème} minute. Ces données autorisent l'utilisation de la perméabilité coronaire comme critère de substitution à la mortalité. (54)

- par l'étude de la TAILLE DE L'INFARCTUS : elle est difficile à estimer (échec des méthodes par mesure du relargage enzymatique, méthode électrocardiographique, et scintigraphique).
- par l'étude de la FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE : la thrombolyse permet d'obtenir une amélioration de la fonction ventriculaire dès les premiers jours suivant la thrombolyse; il existe une corrélation entre perméabilité artérielle et fonction ventriculaire (d'après l'étude GUSTO, il existe une différence de fraction d' éjection entre le groupe dont l'artère a un flux TIMI 3 et les autres groupes). Le gain sur la fonction ventriculaire gauche est corrélé à la précocité de réouverture de l'artère. (54)

- Remarque: l'absence de résolution du segment ST, indiquant un échec de la thrombolyse, prédit une mortalité précoce très élevée, tandis qu'une résolution complète traduit une zone infarctée de faible dimension et est associée à une faible mortalité. La résolution partielle du segment ST prédit également une zone d'infarctus plus étendue mais la mortalité est plus faible. La résolution plus ou moins importante du sus-décalage du segment ST peut être utilisée comme un critère d'évaluation indirecte, avec une bonne sensibilité , lors des essais cliniques (d'après l'étude INJECT: International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics Trial, portant sur 6010 patients). (63)

2.3.2. CHOIX DU THROMBOLYTIQUE

- **ISSI 3 (48)** : étude incluant 41299 malades suspects d'infarctus du myocarde, admis dans les vingt-quatre heures suivant l'apparition des symptômes évocateurs d'infarctus du myocarde aigu, sans contre-indication à la thrombolyse; double randomisation: randomisation entre trois thrombolytiques : streptokinase (SK) 1.5 MU en 60 mn, t-PA alteplase 0.6 MU/kg en 4 heures et APSAC 30 U en 3 mn ; dans chacun des groupes, randomisation entre la prescription d'héparine (12500 U par voie sous- cutanée 2 fois par jour, débutée à la 4^{ème} heure de la thrombolyse) et un placebo. Tous les patients reçoivent de l'aspirine (162,5 mg/j).

PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE ISSI 3 (en pourcentage) :

	SK	t-PA	apsac	SK vs t-PA	SK vs apsac	avec héparine	sans héparine	avec héparine vs sans héparine
mortalité à 35 jours	10.6	10.3	10.5	ns	ns	10.3	10.6	ns
mortalité à 3 mois	12.4	12.4	12.3	ns	ns	12.1	12.7	ns
mortalité à 6 mois	14	14.1	13.7	ns	ns	13.9	14	ns
AVC hémorrag.	0.2	0.7	0.5	p inf. à 0.0001	p inf. à 0.0001	0.6	0.4	p inf. à 0.05
allergie	3.6	0.8	5.1	p inf. à 0.0001	p inf. à 0.0001	3.3	3	ns
hypo.TA	11.8	7.1	12.5	p inf. à 0.0001	ns	10.4	10.4	ns

Remarque : hypo.TA :hypotension artérielle ; AVC hémorrag. : accident vasculaire cérébral hémorragique ; ns : non significatif ; vs : versus.

ANALYSE DES RESULTATS : il existe une équivalence des traitements en terme de mortalité à 35 jours, 3 et 6 mois, donc une absence de différence significative en terme de mortalité entre les différents thrombolytiques ; l'incidence d'événements cliniques majeurs durant la phase hospitalière définis par un choc cardiogénique, une décompensation cardiaque nécessitant un traitement médical, une fibrillation ventriculaire ou une rupture cardiaque, est quasi-identique dans les trois groupes; on note une moindre incidence d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sous streptokinase; une diminution faible mais significative de réinfarctus a été observée dans le groupe sous t-PA ; la streptokinase et l'APSAC sont associés à la survenue plus fréquente de réactions allergiques ou d'hypotensions, bien que l'incidence absolue de ces complications soit exceptionnellement basse pour les trois thrombolytiques ; par ailleurs on remarque l'absence de supériorité de l'héparine par rapport au placebo.

- **GISSI 2 (36)** : est une étude incluant 20891 patients, admis en unité de soins intensifs de cardiologie dans les six premières heures suivant le début des symptômes d'un infarctus du myocarde: randomisés entre streptokinase (SK) 1.5 MU en 60 mn et t-PA alteplase 100 mg en 3 heures; dans chaque groupe, randomisation entre héparine (même dose que dans ISSI 3 , mais débutée à la 12^{ème} heure de la thrombolyse) et placebo. Tous les patients reçoivent de l'aspirine

PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE GISSI 2 (en pourcentage) :

	SK	t-PA	SK vs t-PA	avec héparine	sans héparine	avec héparine vs sans héparine
mortalité à 35 jours	8.5	8.9	ns	9.3	9.4	ns
AVC hémorrag.	0.3	0.4	ns	0.3	0.3	ns

Remarque : AVC hémorrag. : accidents vasculaires cérébraux ; ns : non significatif.

ANALYSE DES RESULTATS : nous remarquons l'absence de supériorité du t-PA sur la streptokinase concernant la mortalité, l'absence de bénéfice de l'héparine par rapport au placebo, le plus grand nombre d'accidents vasculaires cérébraux sous t-PA (sans augmentation des accidents hémorragiques). Le suivi à long terme des patients de GISSI 2 n'a pas permis de mettre en évidence de modification significative entre t-PA et streptokinase pour l'ensemble des caractères cliniques étudiés. (55)

Les principales critiques de ces deux grandes études sont l'utilisation de la duteplase (emploi et efficacité moins bien connus que l'alteplase) dans ISSI 3, le protocole long (3 heures) pour l'alteplase dans GISSI 3, et surtout l'utilisation de

l'héparine à des posologies infra-thérapeutiques, fixes et débutées de manière tardive. (55)

- **GUSTO** (40,41) : les critères d'inclusion sont : six premières heures d'un infarctus du myocarde transmural, accompagné de modifications électriques significatives : sus-décalage du segment ST d'au moins 0,1 mV dans au moins deux dérivations standards ou d'au moins 0,2 mV dans au moins deux dérivations précordiales. Les critères d'exclusion sont : antécédent d'accident vasculaire cérébral, saignement, allergie à la streptokinase, traumatisme ou chirurgie récents, ponction vasculaire non compressible, hypertension artérielle non contrôlée.

L'étude GUSTO compare l'efficacité de la streptokinase (SK) versus t-PA versus streptokinase et t-PA. Cette étude inclut 41021 patients, randomisés entre : SK 1,5 MU et héparine sous-cutanée (SC) (12500 U deux fois par jour, débutée 4 heures après la thrombolyse) ; SK 1.5 MU et héparine intraveineuse (IV) (5000 U en bolus puis 1000 U/h, obtention d'un TCK entre 60 et 85 s) ; t-PA protocole accéléré 15 mg en bolus puis 0,75 mg/kg en 30 mn (inf. à 50 mg) puis 0,5 mg/kg en 60 mn (35 mg) et héparine intraveineuse ; combinaison entre SK (1 MU en 60 mn) et t-PA (1mg/kg en 60 mg) et héparine intraveineuse. Tous les patients reçoivent de l'aspirine (160 à 325 mg/j), en l'absence de contre-indication un bêtabloquant est administré par voie intraveineuse puis per os.

PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE GUSTO (en pourcentage) :

	SK et heparine SC	SK et héparine IV	t-PA et heparine IV	t-PA et SK	t-PA vs SK
mortalité à 24 heures	2.8	2.9	2.3	2.8	0.005
mortalité à 30 jours	7.2	7.4	6.3	7.0	0.001
AVC	1.2	1.4	1.5	1.6	ns
AVC hémorrag.	0.5	0.5	0.7	0.9	0.03
mortalité ou AVC invalidants	7.7	7.9	6.9	7.6	0.006

Remarque : AVC : accidents vasculaires cérébraux ; hémorrag : hémorragique ;
ns : non significatif ; vs : versus ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineux.

PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE GUSTO ANGIOGRAPHIQUE

(en pourcentage) :

	SK et heparine SC	SK et heparine IV	t-PA et heparine IV	t-PA et SK
TIMI 2 et 3 à 90 mn	56.0	61.0	81.0 p inf. à 0.001 par rapport à SK	73.0
TIMI 3 à 90 mn	30.0	33.0	54.0 p inf. à 0.001 par rapport à SK	37.0
réocclusion	7.7	5.6	6.3	5.3
fraction d'éjection ventriculaire gauche à 90 mn	58.5	57.3	60.5	59.3
fraction d'éjection ventriculaire gauche au 7 ^{me} jour	58.1	57.3	59.3	57.9

ETUDE DES DIFFERENTS RESULTATS : le critère de jugement essentiel est la mortalité à 30 jours, on note une réduction significative de la mortalité avec le protocole t-PA accéléré ; le bénéfice clinique net (survie sans accident vasculaire cérébral) est en faveur du t-PA accéléré, ce bénéfice persiste dans la survie à 1 an. L'étude GUSTO réhabilite le concept du bénéfice d'une reperfusion rapide et complète, en montrant pour la première fois une différence de mortalité entre les différentes stratégies thrombolytiques, avec une réduction de mortalité de 14 pourcent en faveur du protocole rt-PA « accéléré » et héparine intraveineuse (par rapport au groupe traité par streptokinase). Ce bénéfice peut paraître relativement

faible mais il représente près de 40 pour-cent du gain initialement obtenu avec l'avènement des traitements thrombolytiques. En comparaison avec la streptokinase, pour 1000 patients traités, la stratégie rt-PA « accéléré » et héparine par voie intraveineuse sauve 10 vies, induit un accident vasculaire cérébral non mortel supplémentaire et entraîne un bénéfice net de 9 vies sauvées sans accident vasculaire cérébral invalidant. Le bénéfice obtenu avec le rt-PA est lié à un taux de perméabilité coronaire plus élevé, à une reperfusion plus précoce et à une meilleure préservation de la fonction ventriculaire gauche. La combinaison rt-PA et streptokinase n'offre pas d'avantage par rapport à rt-PA seul et induit plus d'accidents vasculaires cérébraux. Les résultats obtenus dans GUSTO ne montrent pas de différence de mortalité pour les deux groupes streptokinase ; il semble donc que chez les patients traités par streptokinase l'héparine par voie intraveineuse n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'héparine par voie sous-cutanée. (54,73)

L'étude angiographique parallèle, incluant 2400 patients randomisés pour avoir une coronarographie à 90 minutes et 5-7 jours, ou 180^{ème} minutes, ou 24^{ème} heure, ou 5-7^{ème} jour, montre une relation entre la perméabilité artérielle TIMI 3 à 90 mn et la survie. Le rt-PA obtient un taux de perméabilité TIMI 3 supérieur aux autres thrombolytiques, et une meilleure préservation de la fonction ventriculaire gauche.(54)

- CONCLUSION : la stratégie t-PA « accéléré » et héparine intraveineuse permet une perfusion coronaire plus précoce, plus stable, et une meilleure préservation de la fonction ventriculaire gauche. En pratique ce protocole de thrombolyse doit être considéré comme donnant les meilleurs résultats ; sa diffusion ne doit pas être limitée par des considérations économiques. (54)

- Remarque: le coût moyen de la phase hospitalière (environ 45000 francs) par patient est sans différence significative selon le thrombolytique utilisé. Les coûts des thrombolytiques sont significativement différents, mais les 6000 francs de

surcoût par le thrombolytique de seconde génération sont partiellement compensés par une durée d'hospitalisation plus courte. La part du thrombolytique dans le coût de l'infarctus du myocarde thrombolysé est faible et ne représente que 15 pour-cent du coût de la phase hospitalière. Axer le choix du thrombolytique uniquement sur son coût est probablement une erreur . (57)

- A noter que la randomisation de plus de 100000 patients dans les trois études, GISSI 2, ISIS 3 et GUSTO 1, à grandes échelles comparant les différents thrombolytiques entre eux , permet de tirer un certain nombre de conclusions cliniques pertinentes ; tout d'abord que le choix du thrombolytique est beaucoup moins important pour la survie du patient que le délai entre le début des symptômes et l'initiation de la thrombolyse. La mise en place de programmes locaux au sein des unités d'urgence, destinés à réduire le délai avant thrombolyse représente la meilleure méthode en terme de coût/bénéfice pour sauver le plus grand nombre de vies. Les différences en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi entre les agents thrombolytiques doivent être considérées comme ayant une importance clinique moins grande que la généralisation de la thrombolyse, indépendamment du choix du thrombolytique . (63)

2.3.3. THROMBOLYSE TARDIVE

La limite des 6 heures est arbitraire, reposant sur des notions de physiopathologie (après 6 heures, le myocarde menacé est censé être nécrosé). GISSI 1 montre le bénéfice de la thrombolyse jusqu'à la 9^{ème} heure, ISIS 2 jusqu'à la 12^{ème} heure. Les études expérimentales montrent que la reperfusion même tardive est un facteur favorable (prévention de la dilatation cavitaire et de l'expansion de la zone infarctée et stabilité électrique accrue).

- **LATE** (56) est une étude prospective, randomisée, entre t-PA et placebo, testant l'efficacité de la thrombolyse six à vingt-quatre heures après le début d'un infarctus aigu du myocarde. L'étude est effectuée en double aveugle: rt-PA (100 mg sur trois heures) versus placebo. Les traitements associés sont l'aspirine (75 à 360 mg/j), l'héparine par voie intraveineuse est recommandée (débutée pendant ou à la fin du traitement thrombolytique), les bêtabloquants sont recommandés.

5711 patients sont randomisés d'avril 1989 à février 1992.

Les critères d'inclusion sont : âge supérieur à 18 ans, sans limite d'âge supérieure, douleur évoquant un infarctus du myocarde depuis plus de trente minutes, critères électrocardiographiques comprenant un sus-décalage du segment ST de plus de 1 mm dans au moins deux dérivations standards, et de plus de 2 mm dans les dérivations précordiales, un sous-décalage du segment ST dans au moins deux dérivations précordiales, une onde Q de type infarctus, une inversion de l'onde T dans au moins deux dérivations suggérant un infarctus sans onde Q, en cas d'électrocardiogramme atypique ou de bloc de branche, une élévation des CPK-MB (supérieures à 2 fois la normale) permet l'inclusion secondaire. Le traitement est mis en place dans les six à vingt-quatre heures après le début de la douleur. Les critères d'exclusion sont : présence de risque hémorragique (digestif, postopératoire, post-traumatique, génito-urinaire) dans le mois précédent, antécédent d'accident vasculaire cérébral de moins de six mois, état de choc, hypertension artérielle non contrôlée. 5711 patients sont randomisés d'avril 1989 à février 1992.

RESULTATS DE L'ETUDE LATE (en pourcentage) :

	t-PA	placebo	réduction de mortalité
mortalité au 35^{eme} jour	8.9	10.3	p=0.07
mortalité à 1 an	identique dans les 2 groupes	identique dans les 2 groupes	/
thrombolyse après la 12^{eme} heure	8.7	9.2	NS
mortalité			
thrombolyse avant la 12^{eme} heure	8.9	11.9	p=0.02
mortalité			

L'étude LATE fournit des indications claires pour étendre le délai de traitement par rt-PA aux patients jusqu'à la douzième heure d'évolution d'un infarctus du myocarde, avec une réduction de mortalité de 25 pour-cent (ce résultat est comparable avec ceux obtenus avec l'étude ASSET). De plus l'analyse plus précise du retard éventuel de la mise en œuvre du traitement (inférieur ou supérieur à trois heures) apporte des renseignements essentiels. Ainsi, en cas de diagnostic clair et de traitement mis en œuvre sans délai (avant trois heures), le bénéfice de la thrombolyse se traduit par une réduction de la mortalité de 30 pour-cent avant la 12^{eme} heure et de 22 pour-cent entre la 12^{eme} et la 24^{eme} heure (résultat comparable aux 19 pour-cent du sous-groupe traité par streptokinase dans l'étude ISIS 2). A

l'inverse, quelles que soient les raisons du retard de mise en œuvre du traitement (au delà de trois heures), la réduction de mortalité n'est plus que de 9 pour-cent ; et entre 12 et 24 heures, le traitement par rt-PA entraîne une augmentation de la mortalité au 35^{ème} jour. Le risque d'accident vasculaire cérébral, notamment hémorragique, dans les deux premiers jours, est supérieur à celui du traitement conventionnel (accidents vasculaires cérébraux hémorragiques mortels dans la majorité des cas). Mais en cas de mise en œuvre du traitement sans délai (avant trois heures), le bénéfice de la thrombolyse reste incontestable ; ce rapport risque/bénéfice est inversé en cas de retard de mise en œuvre du traitement. Bien que survenant plus précocement, les ruptures cardiaques, dissociation électromécaniques et les asystolies ne sont pas plus fréquentes avec le rt-PA. A la suite de cette étude, le délai de la thrombolyse peut être étendu jusqu'à la 12^{ème} heure d'évolution d'un infarctus du myocarde. En revanche, au delà de la 12^{ème} heure, si l'indication est claire, si le traitement est mis en route sans délai, en l'absence de contre-indication, le patient peut bénéficier d'un traitement par rt-PA, mais de façon moindre. (19,54)

- **EMERAS** (29) est une étude portant sur 4534 patients thrombolysés avant la 24^{ème} heure après le début de la douleur, randomisés entre streptokinase (SK) (1.5 MU en 1 heure) et placebo.

RESULTATS DE L'ETUDE EMERAS (en pourcentage) :

	SK	placebo	réduction de la mortalité
mortalité globale	11.9	12	ns
mortalité entre 7^{ème} et 12^{ème} heure	11.7	13.7	oui

- AU TOTAL : une thrombolyse tardive préserverait la fonction ventriculaire gauche, précoce (avant la 12^{ème} heure) elle réduirait la mortalité. (54)

2.3.4. THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE

Les premières études, à la fin des années 80, ont montré la faisabilité de la méthode avec une unité de soins mobile médicalisée, l'absence de surmortalité pré-hospitalière, le gain de temps (60 mn environ), la rareté des erreurs diagnostiques (0 à 2 pour-cent).

- La **première étude multicentrique hollandaise**, coordonnée par le groupe de Rotterdam, a permis d'établir près de dix ans avant GUSTO, une relation entre la précocité du traitement, la préservation de la fonction ventriculaire gauche et la survie. Dans cette étude, les patients sont traités par streptokinase intra-coronaire dans les quatre heures suivant le début des douleurs d'un infarctus du myocarde.

La taille de l'infarctus, estimée par méthode enzymatique, est globalement de 30 pour-cent moindre chez les patients recevant le thrombolytique par rapport à ceux recevant le placebo, avec une franche différence selon que les patients aient été traités dans la première heure (-51 pour-cent), avant la deuxième heure (-31 pour-cent), ou entre la deuxième et la quatrième heure (-13 pour-cent); avec un suivi de un à quarante-huit mois, la réduction de la mortalité tend à être plus importante chez les patients qui étaient reperfusés au contrôle précoce, mais le petit nombre de décès ne permet pas de tirer de conclusion sur l'influence de la précocité du traitement à l'intérieur même des quatre premières heures. (69)

- L'**étude Israélienne**, conduite à Tel-Aviv, ville dans laquelle les auteurs de cette étude soulignent la situation privilégiée pour l'administration précoce des thrombolytiques, avec les premières unités mobiles qui administrent déjà les traitements thrombolytiques à domicile au début des années 1980, cette étude porte sur trois cents patients vus moins de quatre heures après le début des douleurs d'un infarctus, un traitement par streptokinase (1,5 MU) ou APSAC (30 mg) est délivré par voie intraveineuse. Dans soixante-deux cas le traitement a été délivré à domicile par le médecin d'une unité de soins intensifs de cardiologie.

Le temps écoulé avant l'administration de la streptokinase a été de 1,2 +/- 0,6 heures chez les patients traités à domicile et de 2,1 +/- 1,0 heures pour les patients traités à l'hôpital. La mortalité à l'hôpital a été de 3 pour-cent, plus de 3 pour-cent pendant les dix-huit premiers mois de suivi. Il y a eu 2 pour-cent d'hémorragies majeures. La tachycardie ventriculaire a été la plus importante des arythmies de reperfusion, elle a été observée dans 24 pour-cent des cas. Le sauvetage myocardique et la réduction de la taille de l'infarctus exprimés par le score du complexe QRS, les courbes cumulative de créatinine-kinase et l'indice de dysfonctionnement ventriculaire gauche ont été supérieurs chez les patients traités à domicile, dans les deux heures suivant l'apparition de la douleur, si la durée totale de la douleur était inférieure à quatre heures, dans l'infarctus inférieur et lorsque la sténose résiduelle de l'artère coronaire associée à l'infarctus était inférieure à 75 pour-cent. La thrombolyse pré-hospitalière, appliquée par une unité mobile de soins intensifs, a l'avantage de permettre un gain de temps par rapport aux méthodes courantes d'administration en service d'urgences. (25,32,39)

- La **Méta-analyse du Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group** a permis de préciser le degré de réduction de la mortalité en fonction du délai d'administration des thrombolytiques à partir d'une série de neuf études, regroupant un total de 58600 patients.

Le bénéfice sur la mortalité à trente-cinq jours est maximum pour les patients traités dans les trois heures suivant le début des douleurs (26 pour-cent de réduction, $2p$ inf. à 0.00001). Il diminue progressivement ensuite, en restant significatif, pour les patients traités entre la septième et la douzième heure (14 pour-cent de réduction, $2p=0.005$), mais pas pour ceux traités au delà de ce délai. De plus lorsque le délai d'administration est retardé, il y a une augmentation proportionnelle des décès survenant à J0 et J1 chez les patients recevant le thrombolytique, sans que la mortalité à trente-cinq jours en soit affectée. Cette relation entre l'efficacité du traitement et son délai d'administration est encore plus

nette pour les seuls patients ayant un sus-décalage du segment ST ou un bloc de branche. (31)

- La **Méta-analyse du Thorax Center de Rotterdam** prend en compte des essais de taille relativement petite (pas seulement les essais de plus de mille patients comme l'étude du Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group).

Elle permet d'estimer le nombre de vies sauvées au cours du premier mois à soixante-cinq, trente-sept et vingt-six pour mille patients traités, lorsque le traitement est instauré respectivement au cours de la première, deuxième ou troisième heure. Une telle prise en compte du bénéfice de la thrombolyse dite « ultra-précoce » permet d'évaluer à 44 pour-cent et 20 pour-cent la réduction relative du risque lorsque le traitement est administré au cours de la première ou de la deuxième heure après le début des douleurs.(9)

- **EMIP** (30) est une étude randomisée, en double aveugle, incluant 5469 patients. Les critères d'inclusion sont : douleur thoracique évoluant depuis moins de six heures, présence de critères électrocardiographiques (sus-décalage du segment ST supérieur à 1 mm dans deux dérivations périphériques, et/ou supérieur à 2 mm dans deux dérivations précordiales), absence de contre-indication à la thrombolyse. Les patients sont randomisés entre APSAC (30 UI en bolus) par l'équipe d'urgence (2750 patients) et APSAC à l'arrivée à l'hôpital (2719 patients), après validation du diagnostic par un cardiologue hospitalier .

L'analyse des résultats montre un gain de temps d'environ 55 minutes si la thrombolyse est effectuée à domicile. Le diagnostic est confirmé dans 92,6 pour-cent des cas dans le groupe « pré-hospitalier » , dans 92,2 pour-cent des cas dans le groupe « hospitalier » , les erreurs diagnostiques ne sont jamais suivies d'accident

mortel. Des épisodes de fibrillation ventriculaire surviennent dans 2,5 pour-cent des cas dans le groupe « pré-hospitalier », dans 1,6 pour-cent des cas dans le groupe « hospitalier » (p inf. à 0.002). Le nombre total de complications attribuables à la thrombolyse a été comparable dans les deux groupes, mais de chronologie différente (dans le groupe des thrombolyse pré-hospitalières il y a une incidence plus élevée de fibrillation ventriculaire et d'état de choc survenant avant l'hospitalisation, mais cette augmentation est compensée par une diminution du risque de complications après l'arrivée à l'hôpital dans ce même groupe). Le pourcentage d'accidents vasculaires cérébraux est identique dans les deux groupes (0,8 pour-cent d'hémorragies cérébrales). La mortalité hospitalière avant le 30^{ème} jour est de 7,8 pour-cent pour les thrombolyse en pré-hospitalier, contre 9,6 pour-cent pour les thrombolyse en hospitalier (p inf. à 0.003) ; la mortalité au 30^{ème} jour est de 9,7 pour-cent dans le groupe « pré-hospitalier » contre 11.1 pour-cent dans l'autre groupe (non significatif). Les décès d'origine cardiaque sont moins fréquents dans le groupe pré-hospitalier, 8,9 pour-cent versus 9,8 pour-cent (p inf. à 0,05).

- **MITI** (60), expérience de Seattle, de 1988 à décembre 1991, il s'agit d'un essai effectué avec la collaboration de paramédicaux spécialement formés, intervenant au domicile des patients. L'appel par le patient d'un numéro de téléphone spécialement réservé (911) entraîne l'envoi d'une ambulance avec les paramédicaux : évaluation des symptômes sur une « check-list », électrocardiogramme de douze dérivations transmis par téléphone, consultation par téléphone avec un cardiologue qui confirme ou non la décision de thrombolyse. L'étude porte sur 360 patients randomisés entre t-PA (100 mg) avant et après admission à l'hôpital, les patients souffrant depuis moins de six heures.

Les résultats montrent que le diagnostic est confirmé dans 98 pour-cent des cas (erreurs de diagnostic: cinq épisodes d'angor instable, une péricardite, un ulcère gastro-duodéal). L'incidence des complications est la même dans les deux

groupes. La mortalité est de 5,4 pour-cent chez les patients thrombolysés en pré-hospitalier contre 9,6 pour-cent en hospitalier (non significatif). La fraction d'éjection est de 53 pour-cent pour les patients thrombolysés en pré-hospitalier contre 54 pour-cent pour ceux thrombolysés à l'hôpital. Le gain de temps est de 33 minutes; 60 pour-cent des patients sont traités dans les deux premières heures. Il semble qu'il faille considérer l'essai MITI comme une comparaison entre la thrombolyse pré-hospitalière très précoce et la thrombolyse hospitalière précoce (il existe un biais, avant l'étude le délai pour débiter une thrombolyse à l'hôpital est de 60 minutes, pendant l'étude il reste de 60 minutes pour les patients non pré-dépistés; ce délai est réduit à 20 minutes pour les patients entrant dans l'étude, les équipes étant mise en alerte sont intervenues plus précocement). Pour les patients thrombolysés avant 70 minutes, le gain sur tous les critères étudiés est significatif. Plus le patient est thrombolysé tôt (avant 70 minutes), plus le gain en terme de mortalité et morbidité est important, que le patient soit thrombolysé à domicile ou à l'hôpital. (15)

- En CONCLUSION, la thrombolyse pré-hospitalière améliore la survie et si elle est effectuée dans l'heure suivant l'apparition des symptômes elle empêcherait la survenue de la nécrose effective (MITI : si la thrombolyse est effectuée au cours de la 1^{ère} heure, il n'existe pas de séquelles à la scintigraphie myocardique dans 40 pour-cent des cas).

2.3.5. ELARGISSEMENT DES INDICATIONS A LA THROMBOLYSE

L'idéal serait de thrombolysier les patients de moins de 75 ans, dans les 6 premières heures suivant la douleur, avec un électrocardiogramme montrant un sus-décalage du segment ST dans au moins deux dérivations.

Les « EXCLUS » de la thrombolyse :

- Les patients de PLUS DE 75 ANS : ils représentent 15 pour-cent des infarctus du myocarde, les patients de plus de 65 ans 50 pour-cent des infarctus. Le pronostic spontané des infarctus chez le sujet âgé est défavorable (mortalité sup. à 20 pour-cent avec le traitement conventionnel). Le bénéfice relatif de la thrombolyse est identique chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé. Le bénéfice absolu est plus important chez le sujet âgé (en raison de la surmortalité spontanée). Le gain sur la mortalité n'est pas statistiquement significatif. Les complications hémorragiques (accidents vasculaires cérébraux) augmentent en fréquence avec l'âge surtout avec t-PA, et en cas d'antécédent d'hypertension artérielle et de diabète. L'âge n'est en aucun cas une contre-indication formelle à la thrombolyse (savoir juger au cas par cas). (54)

- Des cas de thrombolyse de patients au décours d'une REANIMATION CARDIO-PULMONAIRE sont signalés. Il s'agit souvent d'actes exceptionnels. L'étude de 100 dossiers extraits de la littérature, et de la mémoire des SAMU de France, tend à indiquer que la séquence thérapeutique réanimation cardio-pulmonaire-thrombolyse précoce possède un rapport bénéfice/risque favorable à son emploi dans des indications élargies. L'étude prospective d'un grand nombre de cas demeure nécessaire pour conforter cette impression. (8)

OBSTACLE A LA REUSSITE DE LA THROMBOLYSE :

Le « early hazard » représente la surmortalité du premier jour avec la thrombolyse (excès de mortalité 20 % contre placebo). Ce phénomène augmente avec le délai de la thrombolyse. Les causes en sont la rupture cardiaque, les hémorragies cérébrales et les arythmies mortelles. L'origine en est la présence de lésions de reperfusion lors de la réouverture de l'artère : la libération de radicaux libres, de calcium, d'angiotensine 2, de polynucléaires activés (entraînant des lésions des myocytes reperfusés, puis sidération ou nécrose), les arythmies ventriculaires, les lésions coronaires de la reperfusion mécanique (obstruction des capillaires par des débris et des polynucléaires entraînant une absence de perfusion myocardique malgré une artère perméable) et fonctionnelle (dysfonction endothéliale entraînant une sidération microvasculaire). (54)

2.3.6. THROMBOLYSE ET/OU ANGIOPLASTIE CORONAIRE

La thrombolyse intraveineuse reste la méthode de reperfusion la plus couramment utilisée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Cependant, dans 25 à 30 pour-cent des cas, cette thérapeutique échoue, l'artère coronaire restant occluse en phase aiguë. La mortalité dans ce sous-groupe à haut risque des « échecs de la thrombolyse » est élevée, environ deux fois plus importante que celle des « succès de la thrombolyse ».

Dès le début des années 80, J.MEYER et COLL ont montré la faisabilité de l'angioplastie au décours immédiat des échecs de la thrombolyse par streptokinase, avec un taux de succès de 81 pour-cent et une fréquence modérée de réocclusion. Les essais randomisés ultérieurs se sont intéressés à l'angioplastie après thrombolyse, et ont démontré qu'elle n'était pas souhaitable à titre systématique et qu'elle pouvait être délétère après une thrombolyse réussie (augmentation du risque hémorragique au point de ponction, du risque de récurrence ischémique et surcroît de mortalité). En revanche la place de **l'angioplastie de sauvetage**, immédiatement après échec de la thrombolyse, reste à définir : si l'angioplastie de sauvetage est réussie la mortalité hospitalière semble comparable à celle de la thrombolyse en cas de succès, mais se pose le problème de la détection des échecs de la thrombolyse. Ces études ne portent que sur peu de patients (395 dans l'étude PAMI), cette notion confirme les limites de la méthode, nécessité d'une infrastructure lourde et d'une équipe médicale compétente 24h/24h.

Les indications de **l'angioplastie primaire** reste les contre-indications au traitement thrombolytique, le choc cardiogénique, les thromboses des greffons veineux et les rethromboses après thrombolyse.

L'angioplastie d'emblée ou la thrombolyse : certaines études montrent que la mortalité hospitalière est inférieure dans les groupes de patients traités par angioplastie primaire (PAMI : 2,6 pour-cent versus 6,5 pour-cent ; étude hollandaise : 2 pour-cent versus 7 pour-cent) que dans celui traité par thrombolyse. Il en est de même pour les accidents neurologiques (PAMI : 0 pour-

cent versus 3,5 pour-cent ; étude hollandaise 0 pour-cent versus 3 pour-cent). Deux autres études ont donné des résultats identiques pour les deux types de traitement. Le choix de la meilleure stratégie thérapeutique doit toujours tenir compte du délai de reperfusion (notamment du temps de transfert du patient).(54)

Quelle que soit la technique utilisée il est important d'obtenir une artère ouverte, il semble qu'à dégât myocardique équivalent, la survie soit supérieure si l'artère est perméable, en tout cas la mortalité hospitalière est réduite (taux de mortalité hospitalière : 1,7 pour-cent artère ouverte, 18,5 pour-cent artère occluse, 4,7 pour-cent pour l'ensemble des patients). (52,15)

2.4. INDICATION ET CONTRE-INDICATION DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE

Les grands principes de raisonnement sont :

- Le bénéfice de la thrombolyse, associée à l'aspirine (et à l'héparine à des doses adaptées en cas d'usage du t-PA), est démontré quelle que soit la localisation de l'infarctus du myocarde. Il est d'autant plus grand que le thrombolytique est administré plus tôt (mais tangible jusqu'à la 12^{ème} heure après le début des symptômes). Ce bénéfice n'est démontré qu'en cas de signes électrocardiographiques, sus-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche, présents à l'admission. Il est démontré quels que soient le sexe, les antécédents et quelle que soit la présentation clinique initiale (sauf pour le choc cardiogénique où il est discuté). Dans toutes ces circonstances, le traitement thrombolytique doit être administré, la plus grande précocité d'administration est recommandable, ce qui justifie la mise en place d'un réseau de thrombolyse pré-hospitalière lorsque, dans une région, les délais d'admission sont longs (supérieurs à 1 heure).

- L'efficacité de la thrombolyse n'est pas démontrée en l'absence de sus-décalage du segment ST ou de bloc de branche gauche complet à l'admission. Elle est discutée chez les patients de plus de 75 ans. Elle n'est pas démontrée au delà de 12 heures après le début des symptômes.

- Le traitement thrombolytique s'accompagne d'un taux incompressible d'accidents hémorragiques, notamment cérébraux (quatre accidents supplémentaires pour mille patients, quel que soit le produit utilisé); l'observation des contre-indications est le meilleur garant de la diminution du risque hémorragique.(21)

La conduite à tenir devant un accident hémorragique très sévère, inaccessible à un traitement local, avec mise en jeu du pronostic vital, sous thrombolytique (par

exemple hémorragie intracrânienne, comportant une mortalité de 25 à 70 pour-cent) est l'arrêt du traitement thrombolytique, l'arrêt du traitement anticoagulant éventuellement associé. Il faut effectuer un bilan d'hémostase complet et un hémogramme, neutraliser si nécessaire l'héparine par du chlorhydrate de protamine par voie intraveineuse lente (1 mg pour 100 unités d'héparine circulante), il existe un risque d'intolérance à la protamine survenant chez 1 pour-cent des malades, surtout chez les diabétiques (hypotension artérielle, hypertension artérielle pulmonaire, réaction anaphylactique). Il faut instaurer un traitement substitutif de la déperdition sanguine si elle est importante : culots globulaires, plasma frais viro-inactivé, cryoprécipités. On doit discuter l'opportunité d'administrer un anti-fibrinolytique (une interruption du traitement pendant un temps égal à sept fois la demi-vie de l'agent thrombolytique entraîne une disparition quasi-complète de l'activité circulante) ; le risque du traitement anti-fibrinolytique est la réocclusion. Le produit disponible en France est l'acide tranexamique (EXACYL*), il a une bonne tolérance et la marge thérapeutique est large (par voie intraveineuse, sa posologie est de 10 mg/kg ; il est contre-indiqué en cas d'hématurie car il existe un risque de blocage des voies excrétrices par le caillot). Il est préférable d'injecter l'agent anti-fibrinolytique avant de perfuser du plasma ou du fibrinogène. (65)

CONTRE-INDICATIONS A LA THROMBOLYSE :

- Contre-indications absolues :

- hémorragie viscérale active ou datant de moins de 10 jours;
- anomalies de l'hémostase, thrombocytopénie, antécédent d'hémorragie intracrânienne spontanée ; traitement anticoagulant à dose efficace au moment de l'indication ;
- intervention intracrânienne inférieure à 1 an ;

- grossesse et post-partum ;
- dissection aortique ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique inférieur à 3 mois ou de malformation vasculaire connue ; processus intracrânien évolutif ; traumatisme crânien récent ;
- chirurgie majeure, polytraumatisme, biopsie d'un organe profond, ponction d'un vaisseau non compressible inférieurs à 10 jours, injection intramusculaire inférieure à deux jours ;
- péricardite ;
- hypertension artérielle non contrôlée ;
- allergie à la streptokinase, thrombolyse par streptokinase ou infection streptococcique récente (inférieur à 1 an) pour la streptokinase.

- Contre-indications relatives :

- ulcère gastrique évolutif ;
- massage cardiaque externe ;
- endocardite infectieuse évolutive ;
- rétinopathie diabétique grave ;
- insuffisance rénale ou hépatique ;
- traitement par corticoïde au long court ;
- prothèse vasculaire (Dacron) ;

- thrombose intracardiaque.

Cas particuliers : les risques d'une thrombolyse, chez un patient ayant un traitement anticoagulant par voie orale, diabétique ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou des antécédents hémorragiques, sont mal évalués ; il semblerait que seule une hémorragie active ou une plaie vasculaire récente soit une contre-indication formelle à la thrombolyse. Une réanimation prolongée ou un accident vasculaire cérébral ischémique (supérieur à 6 mois) font partie des contre-indications relatives. S'il existe un choc cardiogénique, la thrombolyse n'est indiquée que si l'angioplastie secondaire n'est pas envisageable pour des raisons logistiques ; en effet en cas d'antécédents de pontage coronarien (importance du thrombus) ou de choc cardiogénique (hypoperfusion), la thrombolyse est discutable car de moindre efficacité (lui préférer l'angioplastie). (10,21)

La thrombolyse chez le sujet âgé : un traitement thrombolytique peut être entrepris dans une sous-population de patients âgés de plus de 70 ans ; les risques d'hémorragie intra-cérébrale peuvent être plus élevés mais la mortalité liée à l'infarctus du myocarde est beaucoup plus élevée dans cette classe d'âge, et peut être notablement réduite par un traitement thrombolytique. (3)

Un recours plus large à la thrombolyse dans le traitement de l'infarctus du myocarde se traduirait par des gains significatifs en matière de santé publique ; l'accroissement du pourcentage des infarctus aigus du myocarde traités par thrombolyse est un défi majeur auquel le corps médical est aujourd'hui confronté. Il ne s'agit pas d'utiliser de manière indiscriminée la thrombolyse chez tous les patients suspects d'infarctus aigu du myocarde, car certains sous-groupes ne tirent aucun bénéfice de ce traitement. Il faut inciter plutôt à intensifier le recours à la thrombolyse pour les patients chez qui elle sera probablement bénéfique, voici une évaluation des résultats qu'il est possible d'atteindre en utilisant les connaissances et les technologies actuellement disponibles. L'application de ces recommandations augmenterait de 61 pour-cent le nombre d'infarctus aigus du myocarde traités par thrombolyse et triplerait le nombre annuel de vies sauvées. Les restrictions initiales concernant l'inclusion des patients dans les essais

cliniques de la thrombolyse avait pour but d'exclure les patients chez lesquels le risque de complications iatrogènes semblaient majoré. La réduction de la mortalité et de la morbidité offerte par ce traitement , avec un rapport risque/bénéfice acceptable, rend obsolètes un grand nombre de ces critères d'éligibilité. Il existera certainement des sous-groupes de patients où le rapport risque/bénéfice sera inacceptable, mais il faut garder à l'esprit que de nombreux patients chez lesquels ce rapport risque/bénéfice est acceptable ne sont actuellement pas traités. Dans l'esprit d'un grand nombre de médecins, le risque d'événement hémorragique catastrophique, voire fatal, imputable au traitement thrombolytique a souvent paru occulter le bénéfice clinique potentiel. (28)

2.5. TRAITEMENTS ASSOCIES A LA REPERMEABILISATION CORONAIRE

La mortalité à la phase aiguë hospitalière de l'infarctus du myocarde a considérablement diminué depuis 15 ans. Le développement d'unités de soins intensifs et de la reperméabilisation coronaire par thrombolyse ou angioplastie sont les deux principales explications de cette diminution de la mortalité, mais l'intérêt des autres traitements n'est pas négligeable.

Des **mesures générales** méritent d'être toujours appliquées:

- surveillance en unité de soins intensifs de cardiologie, avec surveillance électrocardiographique continue et tensionnelle ;

repos au lit ;

- traitement antalgique (chlorydrate de morphine, prodafalgan) ; réduction de l'anxiété (utilisation de benzodiazépines) ;

- administration d'oxygène;

- mise sous héparine (les anticoagulants permettent de prévenir la formation de thrombose intra-ventriculaire, les embolies systémiques, les complications thromboemboliques veineuses de décubitus et dans une certaine mesure préviennent la réocclusion coronaire après thrombolyse, l'héparine aggrave cependant le risque hémorragique) ;

- traitement par aspirine (l'aspirine permet de réduire le taux de mortalité, le risque de récurrence d'infarctus et le risque d'accident vasculaire cérébral) ;

- contrôle du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

L'utilisation de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion renforce l'arsenal thérapeutique pour lutter contre la morbidité et la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Les mesures visant à limiter la taille de l'infarctus et la mortalité comprennent: les traitements visant à réduire les besoins en oxygène: par diminution de la fréquence cardiaque, diminution de la force contractile du myocarde et diminution des résistances artérielles périphériques ; utilisation de bêtabloquant (sauf contre-indication: bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension, choc cardiogénique, asthme ...), des inhibiteurs calciques, des vasodilatateurs (inhibiteurs de enzymes de conversion et dérivés nitrés), de l'amiodarone (surtout en cas de troubles du rythme).

Il faut prendre en charge les **complications** :

- troubles du rythme supra-ventriculaire: la bradycardie (liée à une hypertonie vagale) est traitée par atropine (1 mg en IV); les tachycardies supra-ventriculaires (fibrillation, flutter, tachycardie atriale) répondent au traitement par amiodarone (5 mg/kg en IV) ;

- troubles du rythme ventriculaire: les extra-systoles ventriculaires doivent être traitées par lidocaïne ou amiodarone, si elles sont supérieures à 5 par minute, polymorphes, en salve, prématurées ; le traitement des tachycardies ventriculaires est le choc électrique externe, la lidocaïne, l'amiodarone, ou la stimulation endocavitaire ; les RIVA (rythmes idioventriculaires accélérés, ayant une fréquence inférieure à 120 par minute) sont respectés ;

- les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{ème} degrés, sont traités par atropine, isuprel ou sonde d'entraînement électro-systolique.

- Insuffisance cardiaque : suivant la classification de Killip, le stade 2 est traité par diurétiques (furosémide) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le stade 3 par diurétiques, vasodilatateurs, voire inotropes positifs (dopamine et dobutamine), le stade 4 par revascularisation rapide, ballonnet de contre-pulsion intra-aortique ou assistance circulatoire complète.

- une reprise de l'angor (par extension de la nécrose ou autre nécrose) nécessite un traitement anti-angineux, par bêtabloquant, dérivés nitrés ou angioplastie en urgence.
- le traitement de la péricardite, apparaissant dans les premiers jours en cas nécrose antérieure surtout, est la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine ; celui de la tamponnade est la ponction ou le drainage chirurgical péricardique.
- le traitement de la rupture cardiaque (rupture de la paroi ventriculaire, du septum inter-ventriculaire, du pilier de la valve mitrale) est chirurgical.
- l'extension de l'infarctus au ventricule droit nécessite un remplissage vasculaire sous contrôle des pressions auriculaire droite et artérielle pulmonaire, et l'utilisation d'inotropes positifs. (24,61)

Chapitre 3

THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE

**DANS L'INFARCTUS AIGU DU
MYOCARDE ,**

ROLE DU SAMU

3.1. GENERALITES

Une étude effectuée en France auprès de 104 SAMU en février 1994 montre que la thrombolyse n'est pratiquée que dans 61 SAMU (soit 58.7 pour-cent des SAMU). Les médecins réalisant la thrombolyse sont des résidents en médecine générale ou des faisant-fonction d'interne dans 61 pour-cent des SAMU (il y a 14 SAMU où ils ne sont pas autorisés à mettre en route ce traitement). Les raisons invoquées pour ne pas pratiquer la thrombolyse pré-hospitalière sont: la réticence du cardiologue (30 pour-cent), la brièveté du délai de transport (30 pour-cent), les autres raisons (14 pour-cent) sont coronarographie systématique avec possibilité d'angioplastie, absence de médecin thésé dans les SMUR, infarctus du myocarde trop rare, absence d'électrocardiographe. Le produit le plus utilisé est le rt-PA (63 pour-cent des cas). (22)

Une étude des délais d'hospitalisation et des possibilités de thrombolyse a montré que la diffusion de la thrombolyse intraveineuse chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde dépend de deux principaux facteurs: le délai d'hospitalisation et l'existence d'éventuelles contre-indications. L'enquête nationale **ENIM 84** est une étude comparative prospective, représentative à l'échelle nationale de la population des infarctus du myocarde reconnus et hospitalisés. Elle permet de quantifier l'incidence annuelle de l'affection à 60000 cas annuels environ. Le délai moyen d'hospitalisation est chiffré à neuf heures. 53 pour-cent des patients sont admis dans les six premières heures après le début de la douleur; 15 pour-cent des patients, soit environ 9000, pourraient bénéficier d'un traitement thrombolytique (compte tenu du respect des contre-indications). L'enquête marseillaise a analysé les différentes phases constituant le délai d'instauration du traitement: le temps de décision, ou le temps nécessaire au patient pour prévenir les secours, est responsable de 50 pour-cent du délai, tandis que le temps du transport est bref. Le délai peut être raccourci par une meilleure information du public d'une part et une amélioration de la prise en charge d'autre part. (64)

La thrombolyse pré-hospitalière nécessite la présence de médecins d'urgence, le transfert de la responsabilité du geste initial incombe aux seuls cardiologues, la présence d'anesthésistes réanimateurs ou de leurs élèves dans les véhicules permettent une prise en charge médicale réelle de l'infarctus du myocarde. Des achats onéreux d'appareils de transmission des données électrocardiographiques ne pourraient cautionner un recul des compétences des médecins, voire leur remplacement par des infirmiers même spécialisés. (43)

LES ACQUIS DE LA THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE :

- **FAISABILITE** : équipe d'aide médicale d'urgence avec des moyens matériels spécialisés, ayant un rôle dans l'élimination des contre-indications, réalisant la thrombolyse, prenant en charge la survenue des complications.

- **SECURITE** : les erreurs diagnostic sont rares (inférieures à 2 pour-cent) ; 25 pour-cent des malades non thrombolysés à domicile, pour insuffisance de critères, reçoivent le traitement à l'arrivée à l'hôpital après réévaluation des critères diagnostiques. Les règles de sécurité de la thrombolyse sont :

- faire un interrogatoire et un examen clinique minutieux ;
- réaliser un électrocardiogramme comprenant 12 dérivations (ou mieux 17), répété à 15 minutes, parfois transmis au cardiologue ou au régulateur ;
- éliminer tous les cas douteux cliniques ou électrocardiographiques ;
- passer en revue la liste exhaustive des contre-indications ;
- collaborer avec les cardiologues ;
- posséder un plateau technique offrant monitoring électrocardiographique, défibrillateur, matériel de réanimation cardio-respiratoire.

- **ESTIMATION DU GAIN DE TEMPS** : l'étude SIMON ET AL montre une réduction de la taille de l'infarctus du myocarde (51 pour-cent en cas de thrombolyse avant la 1^{ère} heure, 31 pour-cent thrombolyse entre la 1^{ère} et la 2^{ème} heure, 13 pour-cent thrombolyse entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure), ces résultats allant de pair avec une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et une baisse de la létalité. L'étude GISSI confirme la réduction de la mortalité (47 pour-cent thrombolyse avant la 1^{ère} heure, 23 pour-cent avant la 3^{ème} heure, 10 pour-cent entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure). Le gain de temps est d'environ 56 minutes (selon EMIP). Le délai d'appel à un service d'urgence est d'environ 4 heures.

- **EFFICACITE** : l'étude EMIP montre que la thrombolyse pré-hospitalière permet un gain de temps pour l'instauration du traitement et qu'il existe une corrélation entre le délai début du traitement-thrombolyse et la mortalité, par ailleurs on n'observe pas d'augmentation d'incidence des effets secondaires, la fréquence des erreurs diagnostiques est faible. L'étude MITI montre l'accélération du début du traitement et la diminution de taille de l'infarctus. (5,15,58)

Les contraintes liées au milieu extra-hospitalier sont des contraintes liées au malade (antécédent, âge, traitement en cours, facteurs de risque, examen complet, respect scrupuleux des critères d'exclusion et d'inclusion) et les contraintes liées aux drogues utilisées (savoir maîtriser les effets secondaires, souvent en rapport avec la reperfusion ; les moyens techniques : monitoring électrocardiographique, défibrillateur, oxymètre de pouls (SaO₂), appareil de stimulation trans-thoracique, tensiomètre automatique, matériel de réanimation ventilatoire et cardiaque).

La **prise en charge et la thrombolyse pré-hospitalière** consistent en :

- la **réception de l'appel** : rôle du médecin régulateur du SAMU-centre 15

- analyse de l'appel (antécédents, facteurs de risque, âge pathologie coronaire ...) ; le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde doit être évoqué devant un tableau douloureux typique, ou moins typique mais survenant chez un patient coronarien ou ayant des antécédents d'infarctus, devant un tableau évoquant une simple crise angineuse, un malaise, un oedème aigu pulmonaire, un tableau digestif aigu ou un arrêt cardio-respiratoire ;
- choix et envoi d'une équipe spécialisée avec matériel de thrombolyse ;
- suivi de l'intervention et recherche du service d'accueil ;

Il est essentiel de faire intervenir une équipe médicale du SMUR, afin de prévenir toute survenue d'arythmie mortelle ou d'initier le traitement thrombolytique. Parfois une prise en charge pré-hospitalière très rapide associée à une régulation efficace orientant le patient vers un centre pouvant réaliser l'angioplastie peut se révéler être plus rapide que la thrombolyse pré-hospitalière et peut être plus efficace (la comparaison entre angioplastie et thrombolyse en urgence ne bénéficie pas des mêmes données scientifiques car les études publiées portent sur des séries beaucoup plus limitées).

- L'**équipe sur les lieux** procède à l'examen du malade, confirme le diagnostic, pose l'indication de la thrombolyse, conditionne le malade, s'assure de son accueil hospitalier, effectue le transport sous surveillance.

Les CRITERES D'INCLUSION sont : diagnostic formel d'infarctus du myocarde :

- douleur angineuse typique, continue depuis plus de 30 minutes, résistant à la prise de trinitrine ;
- critères électriques : sus-décalage du segment ST supérieur à 0,1 mV dans deux dérivations des membres , ou d'au moins 0,1 mV dans au moins deux dérivations précordiales, ou les deux, avec images en miroir ;
- délai d'apparition des symptômes inférieur à 6 heures (+/-) ;
- âge : inférieur à 75 ans (+/-) ;
- informer le patient des dangers de la thrombolyse.

Les CRITERES D'EXCLUSION sont :

- doute diagnostic, risque hémorragique ou allergie,
- respect des contre-indications formelles et relatives.

Le conditionnement du malade comprend : surveillance des constantes hémodynamiques, oxygénothérapie, mise en place d'au moins deux voies veineuses de bon calibre, fixées correctement, prélèvement sanguin, injection des traitements (antalgiques, thrombolyse, traitements des complications...).

Il faut assurer la surveillance pendant le transport, l'accueil hospitalier (bilan clinique au régulateur qui assure accueil en fonction du choix du malade et de son médecin, de son état clinique, et des traitements entrepris).(5,62,71)

En coopération avec un groupe de médecins généralistes, de 1986 à 1987, une étude a été réalisée sur les risques et les avantages possibles liés à l'administration du traitement thrombolytique dans la phase pré-hospitalière de l'infarctus du myocarde aigu, au domicile des patients, en utilisant l'APSAC. L'étude a porté sur une période de 14 mois, 58 patients, suspects d'infarctus du myocarde aigu, sont évalués par leur médecin généraliste, selon un protocole avec des critères

d'inclusion et d'exclusion sévères (critères d'inclusion : surélévation du segment ST de plus de 0.2 mV dans au moins deux dérivations, douleur évoluant depuis plus de vingt minutes, mais inférieure à deux heures et ne cédant pas à la trinitrine - critères d'exclusion : plus de 75 ans, hypertension artérielle sévère non contrôlée, hémorragie, traitement par anticoagulant, femme en âge de procréer, choc cardiogénique, oedème pulmonaire, ulcère gastro-duodenal de moins de trois mois, accident vasculaire cérébral inférieur à six mois, chirurgie ou traumatisme depuis moins de dix jours, massage cardiaque externe, injection intramusculaire de moins de douze heures, infarctus du myocarde depuis six mois, traitement par streptokinase ou APSAC dans les six mois). Dans 19 cas les médecins généralistes mobilisent l'unité coronaire spéciale mobile; cette équipe administre l'APSAC à domicile dans 13/19 cas; une reperfusion est obtenue chez 10/13 patients. Excepté un épisode de bradycardie/hypotension, aisément traité, observé chez 4/13 patients après l'injection d'APSAC, il n'existe pas de problème grave dans la phase immédiate après le traitement. Le gain de temps obtenu par l'initiation du traitement à domicile au lieu de l'hôpital est de 46 ± 14 minutes. (12)

- **EXPERIENCE DU SAMU 75**, sur cinq années de thrombolyse pré-hospitalière (de 1987 à 1992), 433 patients bénéficient d'une thrombolyse par le SAMU 75. Les produits utilisés sont rt-PA (301 patients), streptokinase (130 patients) et acyl-streptokinase (2 patients). L'âge moyen des patients est de 55 ± 11 ans, pour 88 pour-cent d'hommes. Le gain de temps dans l'administration du traitement est estimé à 50 minutes. L'intervalle début de la douleur- thrombolyse est de 2 heures (135 ± 81 minutes), l'arrivée dans le centre hospitalier est de moins de quatre heures (délai d'hospitalisation 168 ± 71 minutes); un tiers des patients sont traités dans les 90 premières minutes de l'infarctus; il existe dix erreurs diagnostic (3 pour-cent); la mortalité pré-hospitalière est nulle; la morbidité est faible (14 fibrillations ventriculaires, 24 bradycardies, 8 allergies, 6 hypotensions). (15,67)

- **EXPERIENCE DU SAMU 78**, sur deux années de 1987 à 1989, 91 patients ont été thrombolyés. Le produit utilisé est la streptokinase (1,5 MU en 60

minutes). 60 pour-cent des patients ont été admis dans les 150 premières minutes. Le gain de temps sur une thrombolyse hospitalière est de 57 minutes. Les principales complications rencontrées au moment du transport sont les hypotensions, les troubles de la conduction et/ou les troubles du rythme non spécifiques du traitement thrombolytique. Le suivi des patients permet de reconnaître 69 pour-cent de reperméation. Cette expérience de deux années permet de confirmer la faisabilité de la thrombolyse pré-hospitalière, en respectant des critères stricts, de continuer en intégrant des produits thrombolytiques à l'équipement de base des véhicules SMUR et de diffuser l'information afin d'améliorer la prise en charge pré-hospitalière des insuffisances coronaires aiguës. (13)

3.2. PRESENTATION DE L'ACTIVITE DU SAMU 87

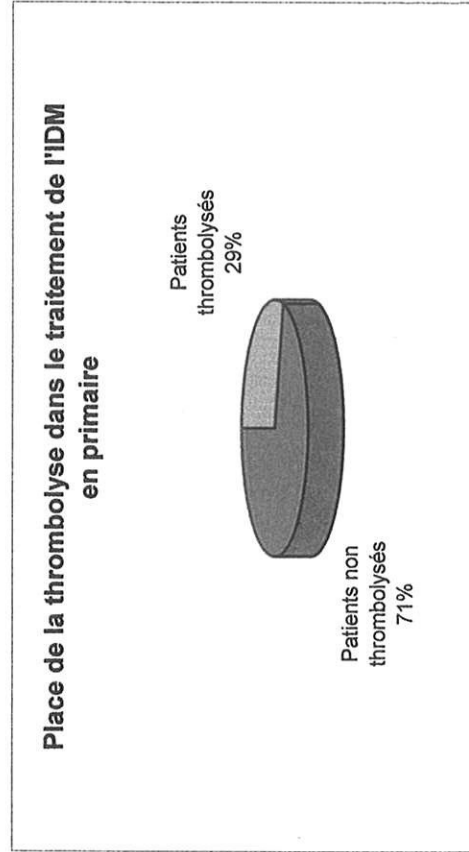
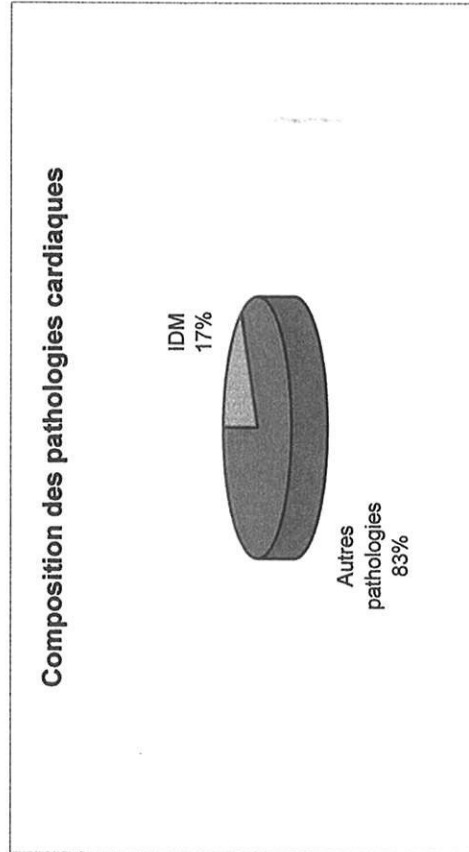
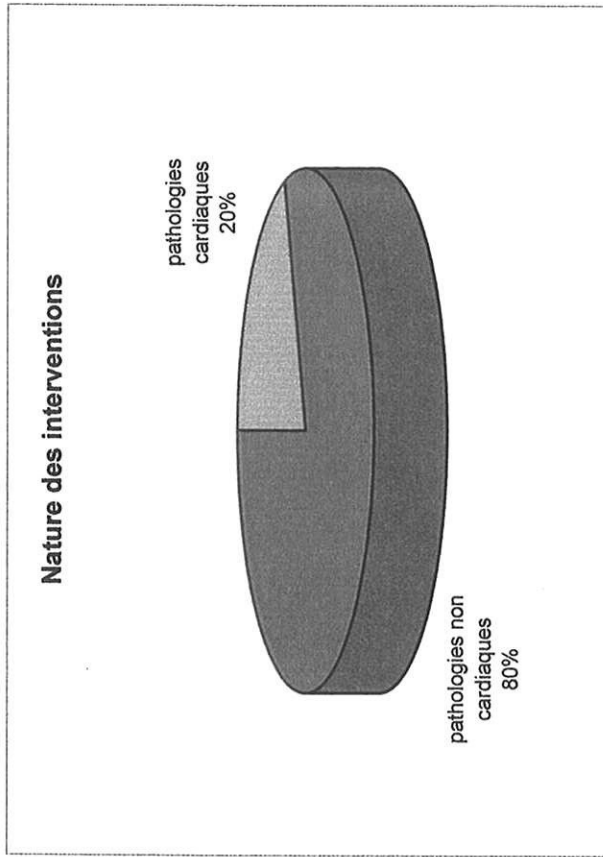
Nous avons étudié le rapport d'activité du SAMU de Limoges de 1994 à 1996 (absence de données détaillées pour les années antérieures à 1994) :

	1994	1995	1996	TOTAL
Nombre d'interventions pour pathologies cardiaques	611	670	897	2178
Nombre total d'interventions	3708	3668	3564	10940
Nombre de patients thrombolysés en primaire	29	27	27	83
Nombre de patients non thrombolysés en primaire	68	55	82	205
Nombre total d'IDM rencontrés en primaire	97	82	109	288
Nombre d'IDM en secondaire	25	29	29	83

tableau 1- graphique 1

Les interventions pour une pathologie cardiaque représentent environ 20 pour-cent de l'activité du SMUR de Limoges. 17 pour-cent des patients pris en charge pour un problème cardio-vasculaire souffrent d'un infarctus du myocarde. Notons que près d'un tiers des patients (29 pour-cent) pour lesquels le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde est suspecté bénéficie d'un traitement thrombolytique, dans le cadre de sorties primaires.

Activité du SMUR 87 de 1994 à 1996



3.3. PRESENTATION DE L'ETUDE DE 137 THROMBOLYSES PRE-HOSPITALIERES EFFECTUEES PAR LE SMUR 87 DE 1991 A 1996

3.3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

- Dans cette étude seuls les patients bénéficiant d'une thrombolyse pré-hospitalière, dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde, pris en charge en primaire par le SMUR 87, sont étudiés de 1991 à 1996. Certains dossiers ont été exclus de l'étude pour défaut de données (âge du patient, délai de prise en charge, délai de la thrombolyse par rapport à l'apparition de la douleur ...); par ailleurs la participation du SAMU 87 à l'étude EMIP explique le petit nombre de thrombolyse retrouvées en 1991 (de nombreux patients bénéficiant du traitement thrombolytique à l'hôpital). Cette étude ne porte donc que sur 137 dossiers :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL
nombre de dossiers étudiés	14	29	17	28	24	25	137

- **AGE** de la population étudiée : le tableau ci-dessous représente le nombre de cas étudiés par tranche âge en fonction des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL
Moins de 50 ans	2	5	1	4	4	3	19
De 50 à 59 ans	6	2	3	5	2	5	23
De 60 à 69 ans	3	10	7	7	9	7	43
De 70 à 79 ans	3	8	4	9	6	8	38
Plus de 80 ans	0	4	2	3	3	2	14
TOTAL	14	29	17	28	24	25	137

tableau 2-graphique 2

La majorité des patients thrombolysés dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde ont entre 60 et 80 ans : 14 pour-cent ont moins de 50 ans, 17 pour-cent ont entre 50 et 59 ans, 31 pour-cent entre 60 et 69 ans, 28 pour-cent entre 70 et 79 ans, 10 pour-cent ont plus de 80 ans.

AGE MOYEN de la population étudiée :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996
âge moyen (en années)	59	65	65	64	65	65

L'âge moyen de la population étudiée est de 64 ans (calculé sur l'ensemble des dossiers étudiés). Le patient le plus jeune a 40 ans, le plus âgé a 80 ans.

- **SEXE** de la population étudiée :

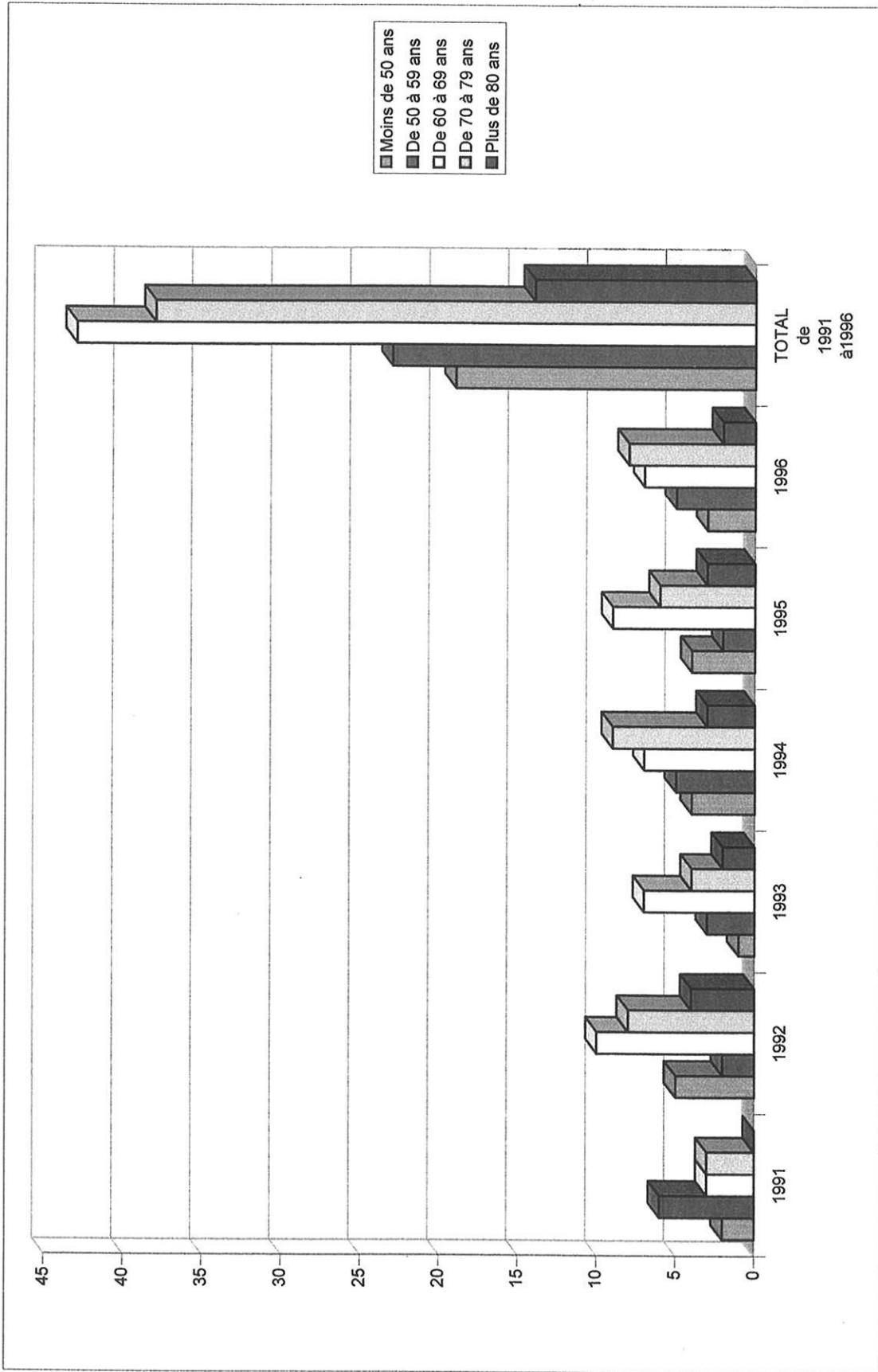
Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas étudiés par sexe féminin ou masculin en fonction des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL
Hommes	10	19	12	26	21	19	107
Femmes	4	10	5	2	3	6	30
TOTAL	14	29	17	28	24	25	137

tableau 3- graphique 3

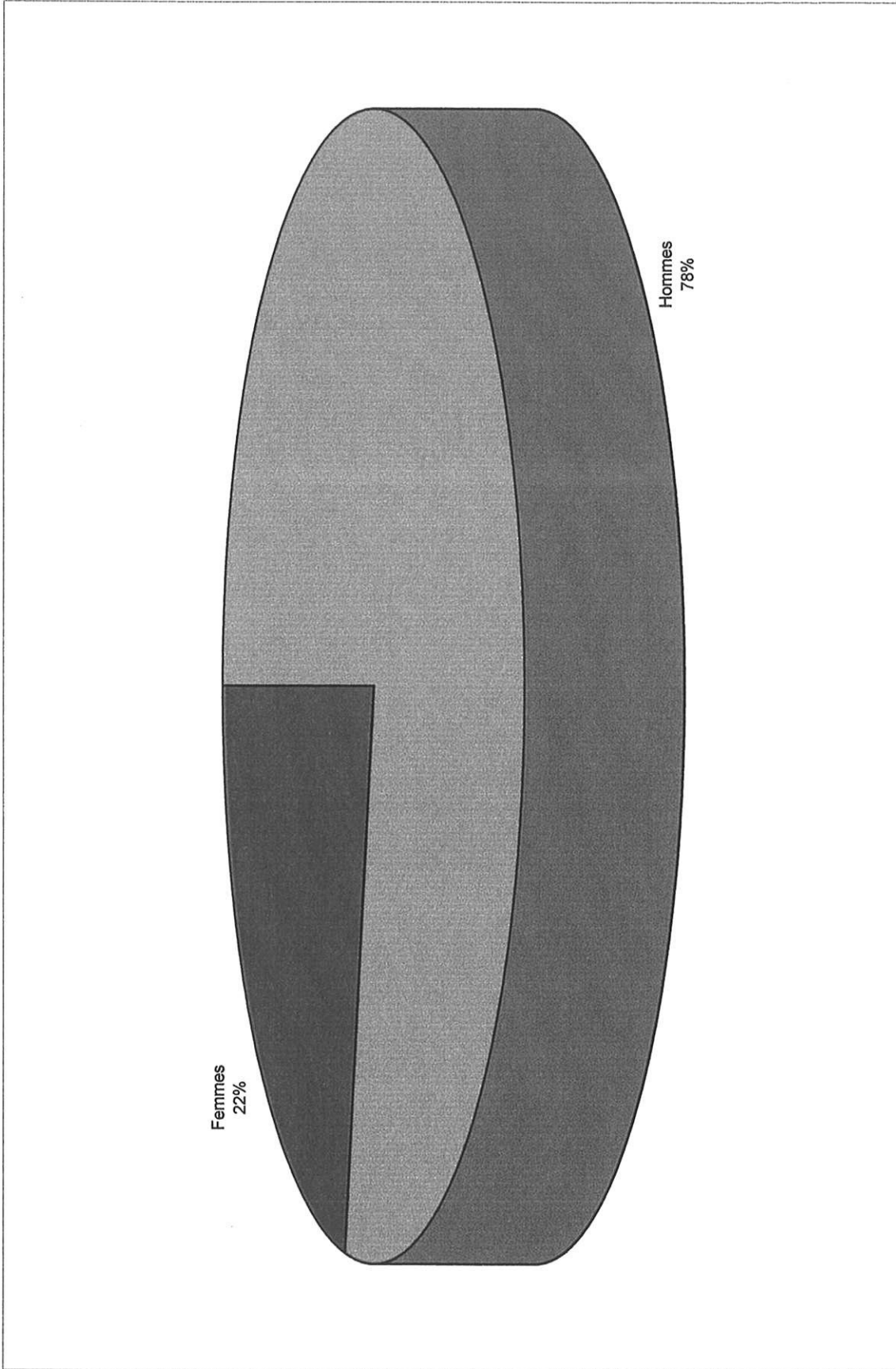
Près de huit patients sur dix sont des hommes : 21,9 pour-cent de femmes, 78,1 pour-cent d'hommes.

Age de la population thrombolysée en nombre de cas par année



Graphique n°2

Sexe de la population thrombolysée



Graphique n°3

- FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES de la population étudiée :

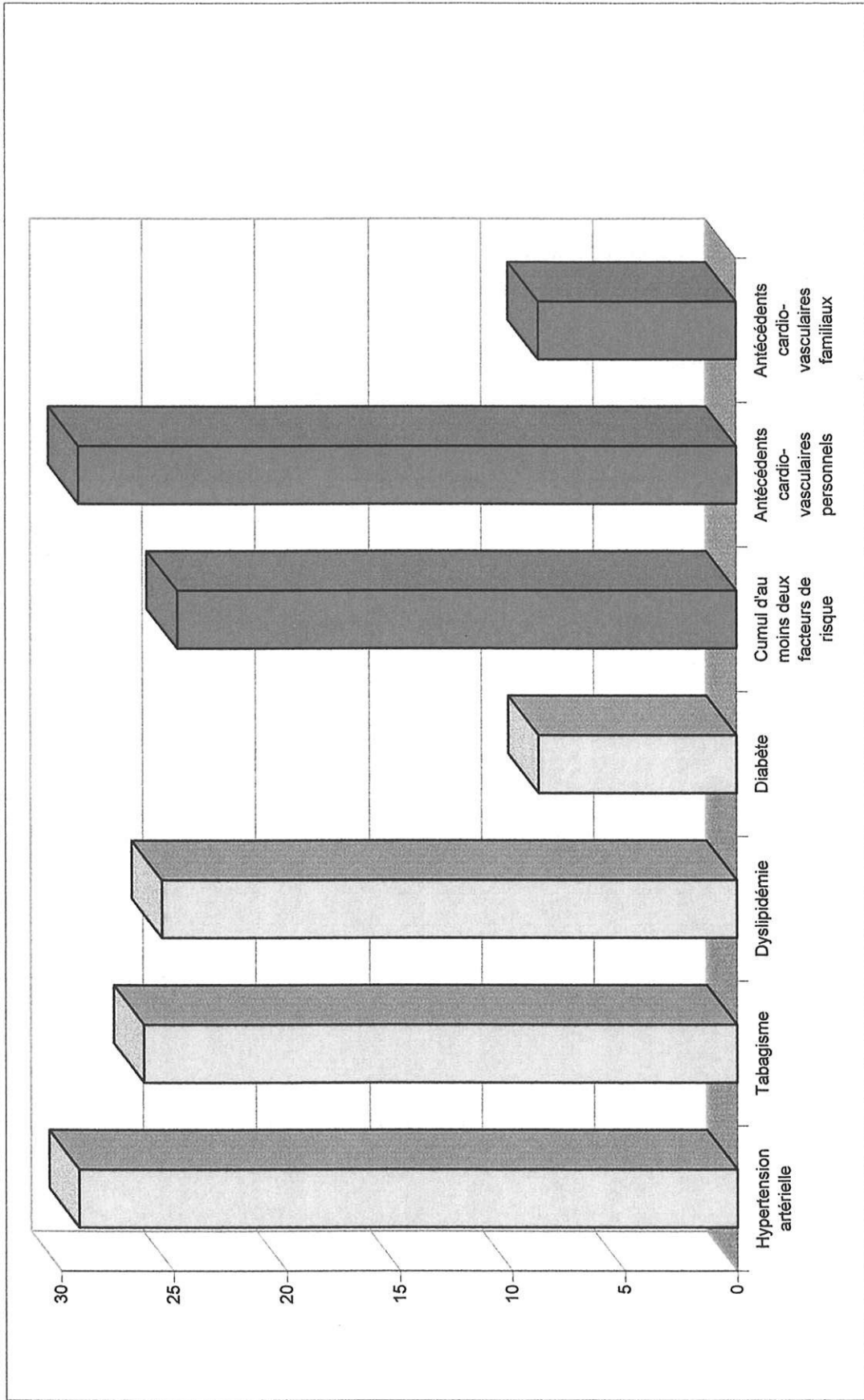
Sont reportés ci-dessous les principaux facteurs de risque d'athérosclérose (diabète, hypertension artérielle, tabagisme et dyslipidémie), les antécédents personnels d'infarctus du myocarde, d'angor ou d'artériopathie ainsi que les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde ou d'angor, connus au moment de la thrombolyse, recueillis par l'interrogatoire des patients à domicile. Par ailleurs nous avons comptabilisé le nombre de patients présentant au moins deux facteurs de risque associés (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, dyslipidémie) ; les patients sont comptabilisés une première fois pour chacun des facteurs de risque puis une deuxième fois s'ils cumulent au moins deux facteurs de risque. Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas comptabilisés en fonction des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Hypertension artérielle	3	8	1	6	13	9	40	29,2
Tabagisme	1	3	7	5	9	11	36	26,3
Dyslipidémie	3	4	4	6	9	9	35	25,5
Diabète	0	2	0	3	3	4	12	8,8
Cumul d'au moins deux facteurs de risque	2	3	3	6	10	10	34	24,8
Antécédents cardio-vasculaires personnels	4	10	6	7	5	8	40	29,2
Antécédents cardio-vasculaires familiaux	4	0	2	1	3	2	12	8,8
Nombre de patients étudiés	14	29	17	28	24	25	137	/

tableau 4- graphique 4

Près d'un patient sur trois présente des antécédents cardio-vasculaires personnels ou d'hypertension artérielle. Près d'un patient sur quatre présente des antécédents de tabagisme, de dyslipidémie ou cumule au moins deux facteurs de risque d'athérosclérose. Le diabète et les antécédents familiaux sont les facteurs de risque les moins rencontrés (8.8 pour-cent).

Antécédents cardio-vasculaires de la population thrombolysée étudiés en pourcentages



Graphique n°4

3.3.2. ETUDE DES DONNEES DE LA REGULATION

- ORIGINE DES APPELS :

Les appels au «15» proviennent soit du médecin généraliste, soit d'un particulier (le malade, sa famille, l'entourage ...). Le tableau ci-dessous représente le nombre d'appels en fonction de l'année :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Particuliers	0	7	5	6	7	5	30	21,9
Médecins	14	22	12	22	17	20	107	78.1

tableau 5- graphique 5

Dans 78 pour-cent des cas, l'appel au « 15 » provient du médecin généraliste.

-MOYENS DE TRANSPORT UTILISES :

Les moyens de transport utilisés sont variables, ils dépendent essentiellement de l'éloignement par rapport au domicile du patient : les ambulances de réanimation, permettant le transport du patient, sont utilisées pour des distances proches (environ 20 kilomètres); si l'éloignement est plus important, des ambulances privées sont envoyées en jonction avec des véhicules de réanimation légers, dans des lieux publics il peut y avoir une jonction avec un VSAB; et enfin on peut avoir recours à l'utilisation de l'hélicoptère. Le tableau ci-dessous représente le nombre de patients transportés en fonction du moyen de transport utilisé et au cours des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Ambulance de réanimation	9	15	12	16	11	14	77	56,2
Ambulances privées	0	8	5	9	8	5	35	25.5
Hélicoptère	4	3	0	2	5	5	19	13,9
V.S.A.B.	1	3	0	1	0	1	6	4,4

tableau6-graphique6

La majorité des transports sont effectués en ambulance de réanimation.

- **COMPOSITION DE L'EQUIPE MEDICALE** effectuant la thrombolyse :

L'équipe médicale est composée dans la majorité des cas d'un ambulancier, d'un infirmier anesthésiste, associés soit à un médecin généraliste attaché au SAMU, soit à un interne (interne en médecine générale, en anesthésie, en réanimation, ou en cardiologie), soit à un médecin spécialisé en anesthésie ou réanimation. Le tableau ci-dessous représente le nombre de thrombolyse effectuées en fonction de l'intervenant au cours des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Généralistes	1	6	2	6	2	2	19	13,9
Anesthésistes	5	6	9	4	4	4	32	23,3
Internes	8	17	6	18	18	19	86	62,8

tableau 7- graphique 7

La majorité des thrombolyse sont effectuées par des internes. A noter que la formation des internes au SAMU de Limoges comporte d'une part une formation théorique (cours), et d'autre part une formation sur le terrain (sorties en présence d'un médecin sénior durant les deux premiers mois de stage). Depuis un an environ, les internes n'effectuent plus de sorties sans médecin sénior.

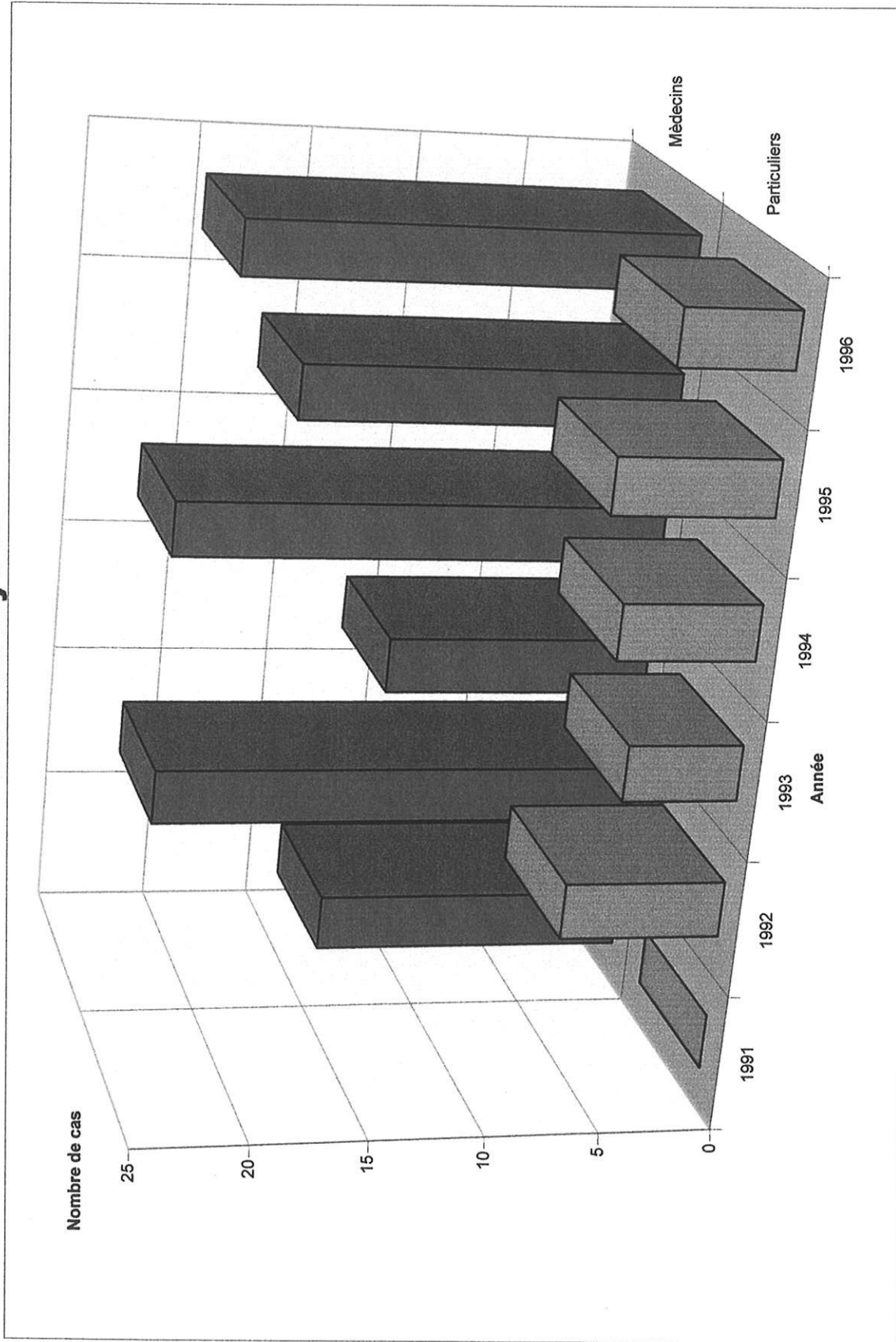
- **LIEUX D'HOSPITALISATION** du patient thrombolysé :

Les patients pris en charge par le SMUR, en cours de thrombolyse, sont transférés en unité de soins intensifs de cardiologie soit au centre hospitalier universitaire de Limoges (CHU), soit en clinique privée, en fonction du souhait du patient, du nombre de places disponibles dans l'établissement receveur, avec l'accord du cardiologue du service receveur. Dans tous les cas, l'admission s'effectue directement en unité de soins intensifs de cardiologie ou de réanimation, sans passage par un service intermédiaire. Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas étudiés en fonction de l'établissement receveur :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	total	%
clinique	1	3	5	2	7	1	19	13,9
CHU	13	26	12	26	17	24	118	86,1

La majorité des patients en cours de thrombolyse sont transférés au CHU ; à noter que seul le CHU possède un plateau technique permettant d'effectuer les coronarographies et les désobstructions coronaires.

Origine des appels au "15" en nombre de cas par année pour la population thrombolysée

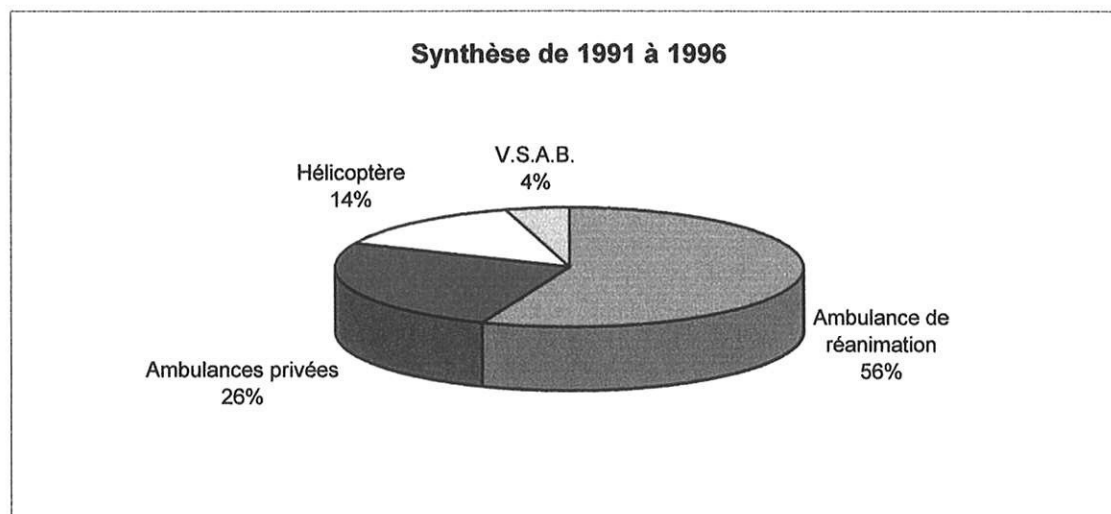
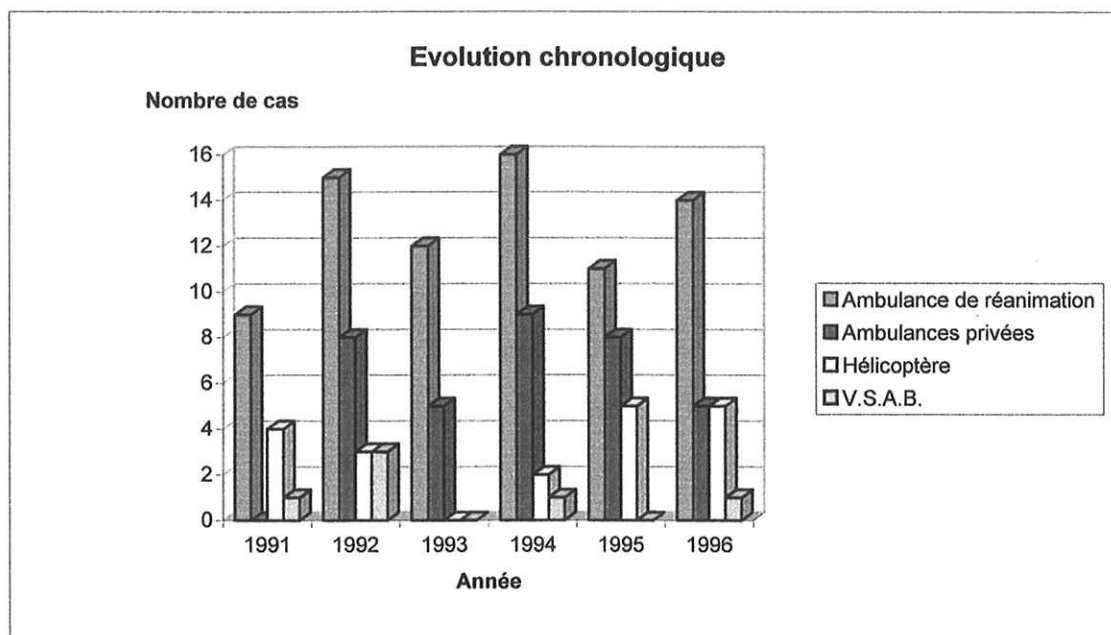


Graphique n°5

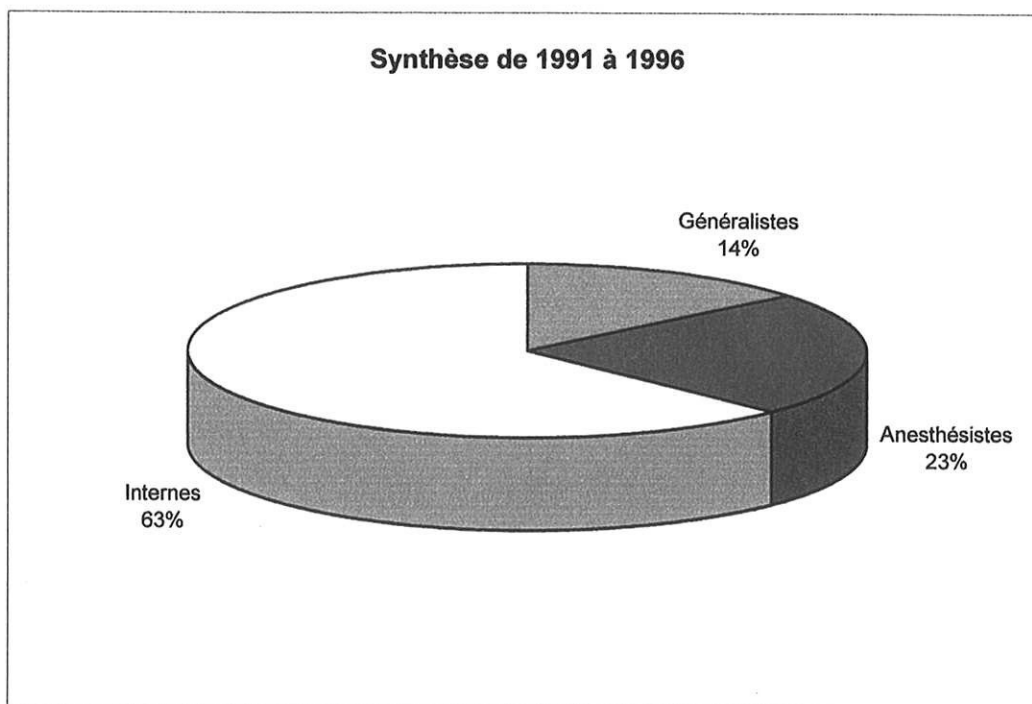
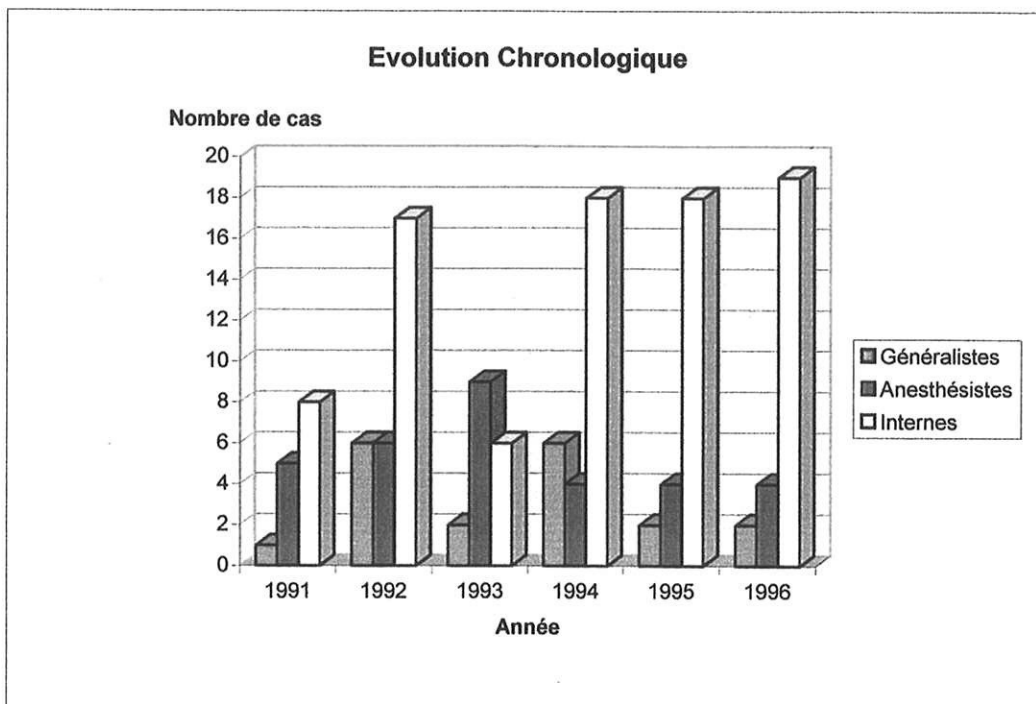
POPULATION THROMBOLYSEE

Moyens de transport

94



Equipe médicale réalisant les thrombolyses



3.3.3. ETUDE DES DIFFERENTS DELAIS

- DELAI DEBUT DE LA DOULEUR-APPEL :

Il s'agit de l'étude du délai entre le début de la douleur évoquant un infarctus du myocarde et l'appel au «15» par le médecin généraliste ou le particulier. Le tableau ci-dessous indique le nombre d'appels par tranche d'heure après le début de la douleur évoquant un infarctus du myocarde aigu, la dernière ligne du tableau indique pour chaque année le délai moyen qui s'écoule entre le début des symptômes et l'appel au « 15 ».

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Inférieur à 1 h	7	14	4	15	9	8	57	41,6
de 1 h à 2 h	4	9	7	5	6	6	37	27
de 2 h à 3 h	2	6	4	3	4	7	26	19
de 3 h à 4 h	1	0	1	1	2	1	6	4,4
de 4 h à 5 h	0	0	1	2	1	0	4	2,9
de 5 h à 6 h	0	0	0	2	1	2	5	3,6
de 6 h à 12 h	0	0	0	0	0	0	0	0
Supérieur à 12 h	0	0	0	0	1	1	2	1,5

Délai moyen	1h27	1h15	1h33	1h41	1h48	1h55	1h37
--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

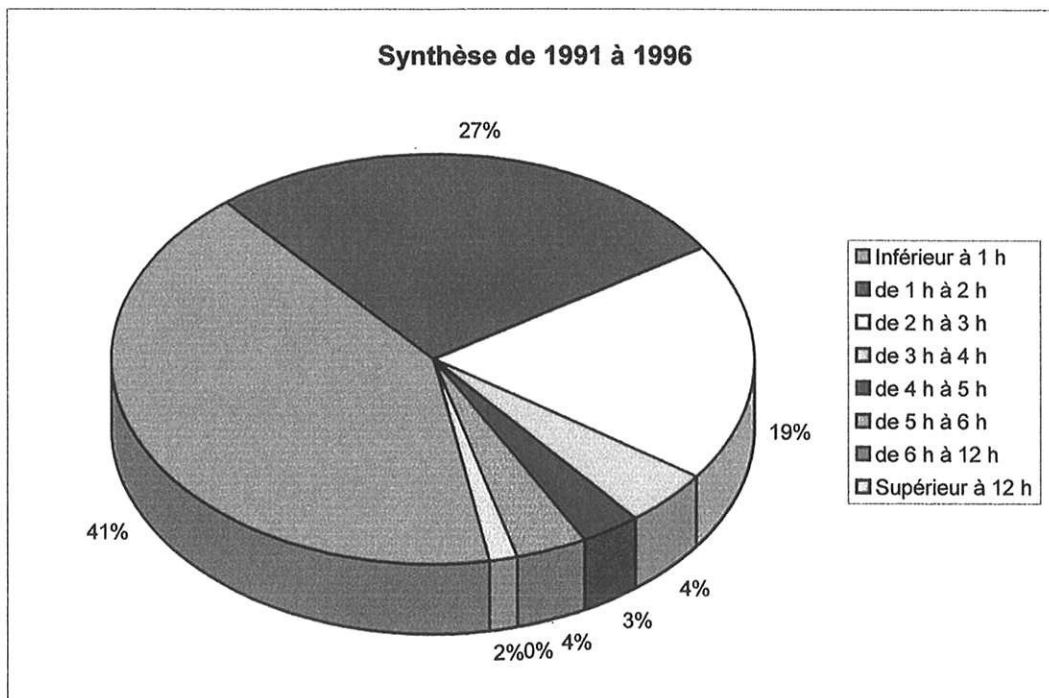
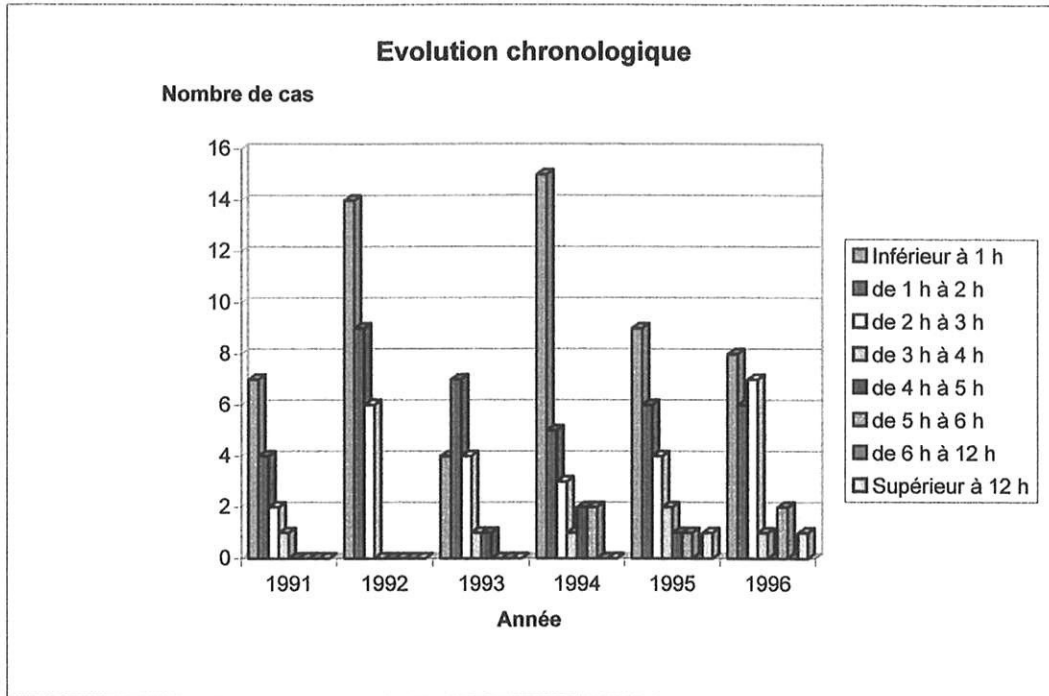
tableau 8- graphique 8

Il s'écoule en moyenne 1h37mn entre le début de la douleur et l'appel au «15», la majorité des patients (42 pour-cent) appellent durant la première heure suivant le début des symptômes. L'étude porte sur les patients thrombolysés, sachant que la thrombolyse est indiquée dans les six premières après le début des douleurs, cela explique l'absence d'appel entre 6 et 12 heures dans ce groupe de patients thrombolysés. En ce qui concerne les patients ayant appelé plus de douze heures après le début de la douleur, ils ont pu bénéficier d'une thrombolyse parce que la recrudescence de la douleur était antérieure à six heures.

POPULATION THROMBOLYSEE

Délai début de la douleur - appel au "15"

97



Graphique n°8

- DELAI APPEL-ARRIVEE SUR LES LIEUX :

Il s'agit du délai qui s'écoule entre la réception de l'appel par le SAMU et l'arrivée de l'équipe du SMUR auprès du patient. Ce délai est bien entendu fonction du nombre de kilomètres parcourus, comme le montre le tableau ci-dessous (nombre de cas par tranche de kilomètre), il s'agit de l'étude du délai d'intervention par la route (sont exclus les transports hélicoptés) :

	0-15 min.	15-30 min.	30-45 min.	45 min-1h	Plus de 1h
Moins de 10 km	43	9	0	0	0
10-20 km	1	15	0	0	0
20-30 km	0	18	11	0	0
30-40 km	0	4	9	1	0
Plus de 40 km	0	2	5	0	1

tableau 9- graphique 9

La majorité des interventions s'effectue dans un rayon de 10 kilomètres et l'équipe arrive en moins de 15 minutes auprès du malade. En hélicoptère, on retient une majorité de prise en charge entre 16 et 30 minutes après la réception de l'appel.

Le tableau ci-dessous représente le délai entre l'appel au « 15 » et l'arrivée de l'équipe auprès du patient en nombre de cas, en fonction des années :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min.	8	8	5	6	11	10	48	35
De 15 à 30 min.	5	13	6	15	10	9	58	42,3
De 30 à 45 min.	0	7	6	6	3	6	28	20,5
De 45 min. à 1h	0	0	0	1	0	0	1	0,7
Plus de 1h	1	1	0	0	0	0	2	1,5

Délai moyen	20 min.	25 min.	24 min.	25 min.	21 min.	21 min.	23 min.
--------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Tableau10-graphique10

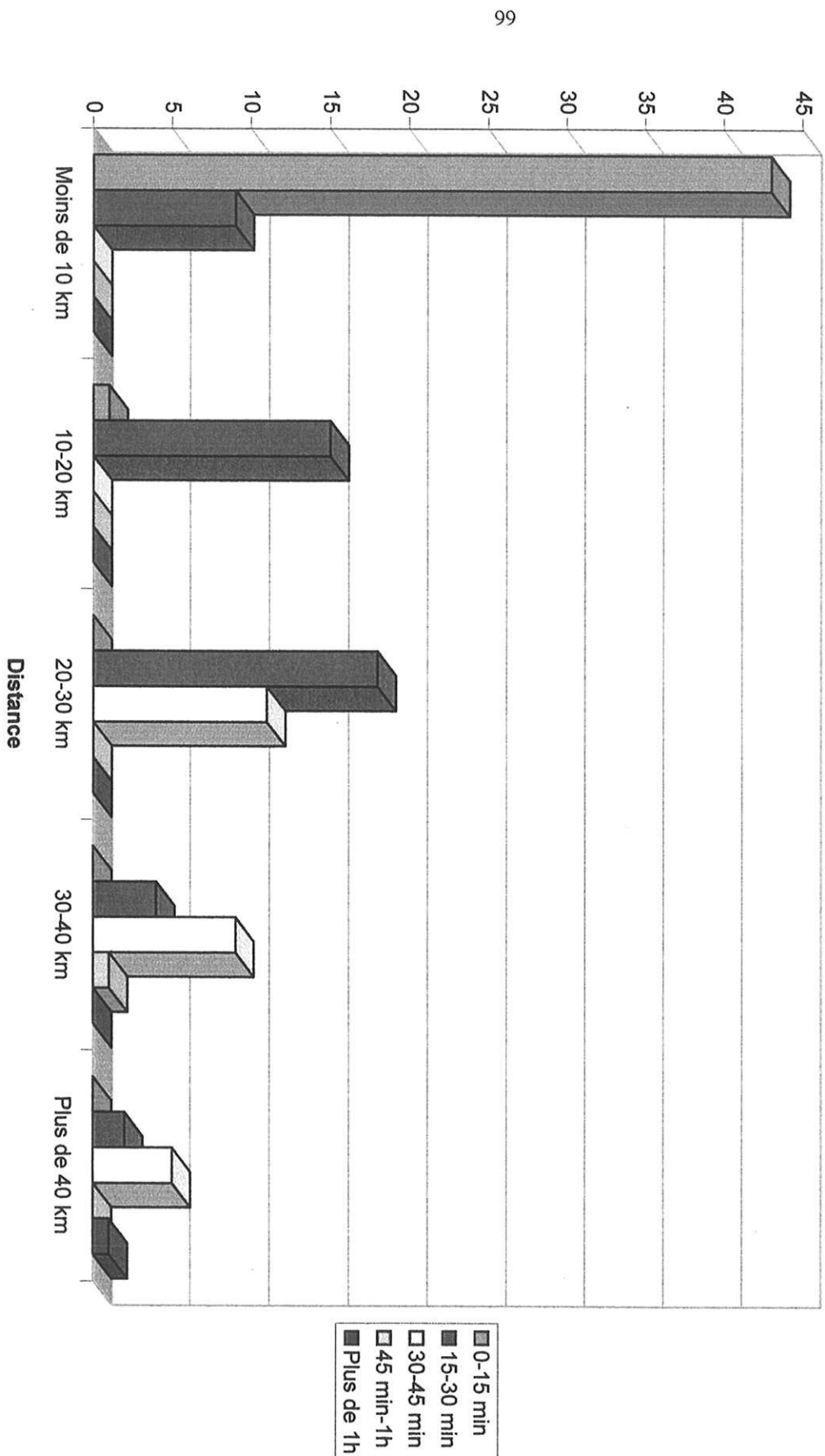
La

majorité des patients sont pris en charge en moins de 30 minutes, le délai moyen d'intervention étant de 23 minutes.

POPULATION THROMBOLYSEE

Délai d'intervention par la route de 1991 à 1996

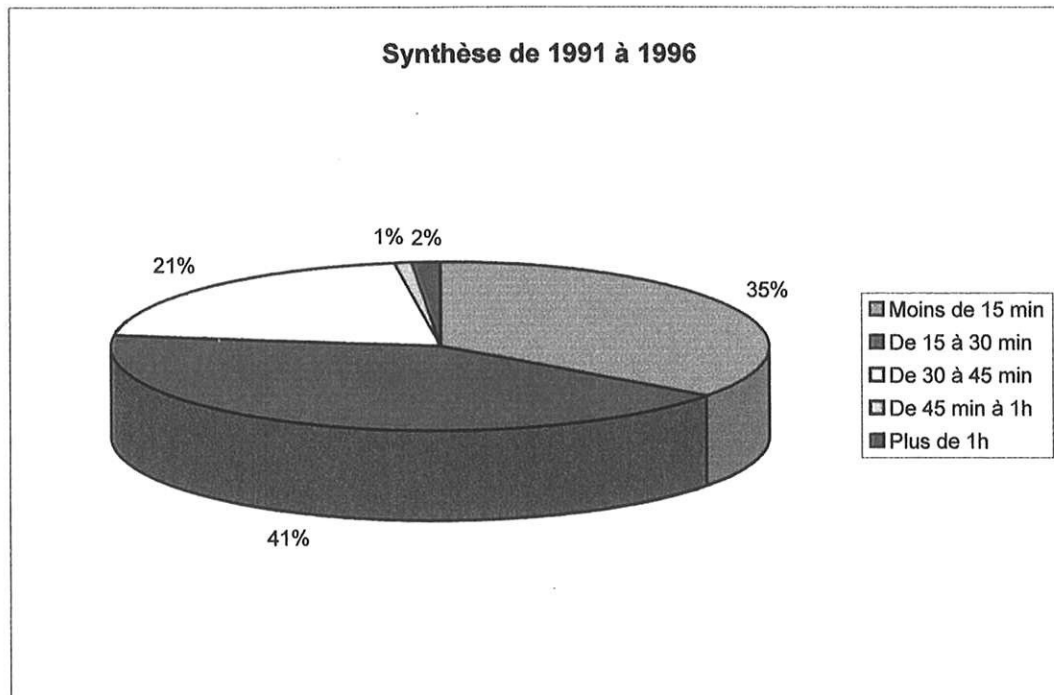
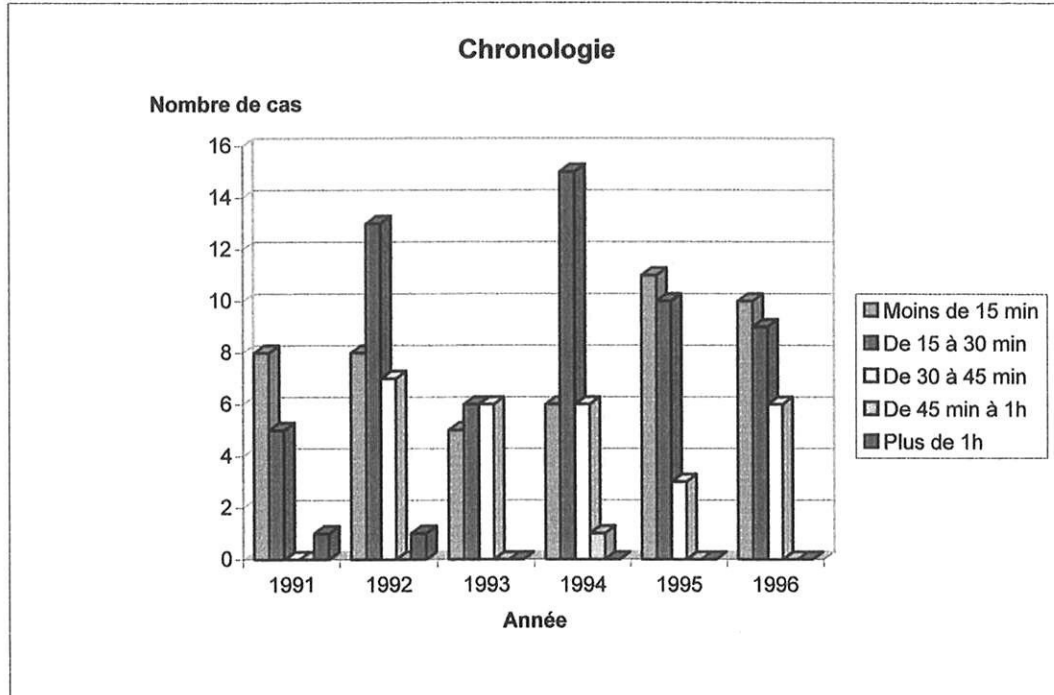
Nombre de cas



POPULATION THROMBOLYSEE

Délai appel-arrivée sur les lieux

100



Graphique n°10

- DELAI ARRIVEE DU SMUR-DEBUT DE THROMBOLYSE :

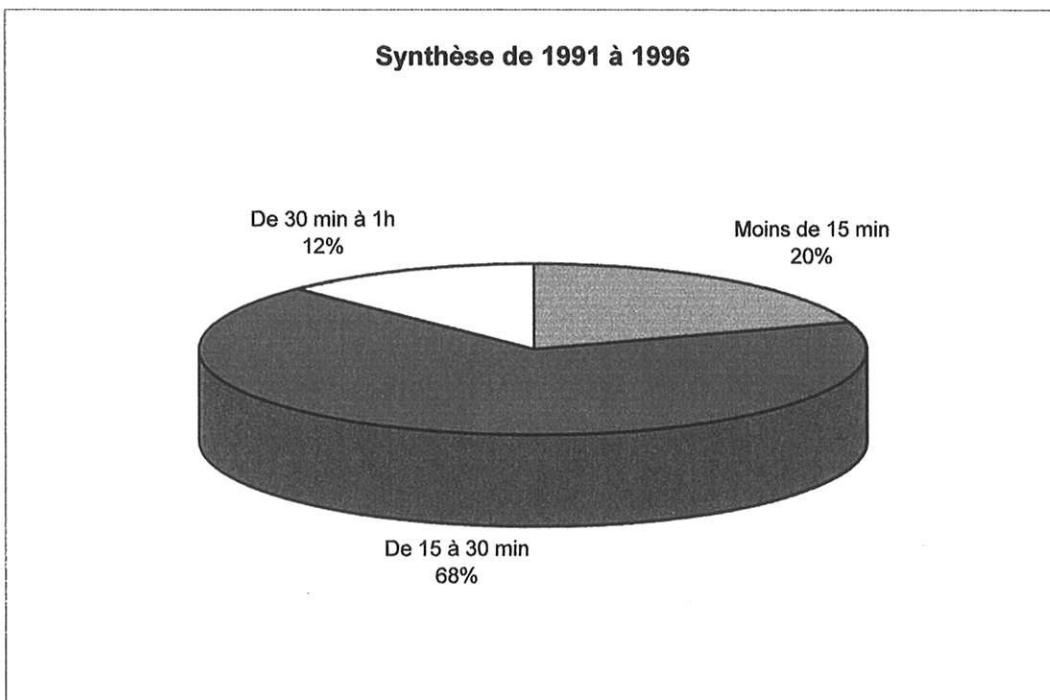
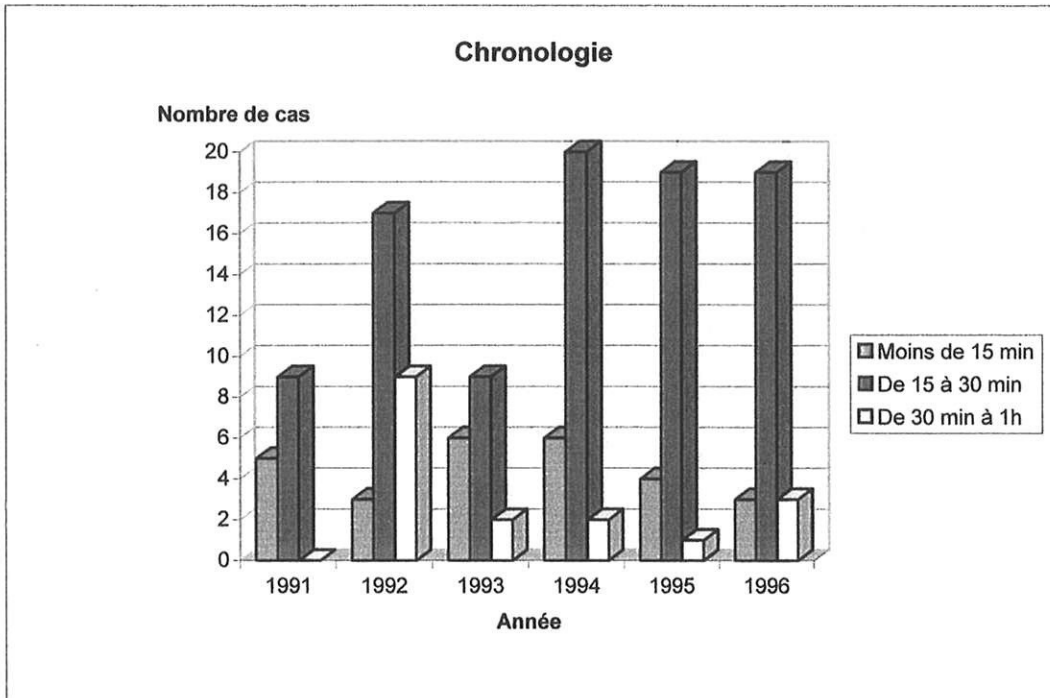
Il s'agit de l'étude du délai entre l'arrivée de l'équipe du SMUR et le début de la thrombolyse. Nous avons effectué une approximation de ce délai, en effet il est calculé en divisant par deux le temps passé sur les lieux (l'heure exacte de début de thrombolyse n'étant pas indiquée sur les dossiers). Le tableau ci-dessous indique en fonction des années, par tranches de quinze minutes, le nombre de cas trouvés :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min.	5	3	6	6	4	3	27	19,7
De 15 à 30 min.	9	17	9	20	19	19	93	67,9
De 30 min. à 1h	0	9	2	2	1	3	17	12,4
Délai moyen	17 min.	26 min.	22 min.	21 min.	22 min.	24 min.	23 min.	

Tableau 11- graphique 11

La majorité des patients sont thrombolysés de 15 à 30 minutes après l'arrivée de l'équipe médicale, le délai moyen de mise en place de la thrombolyse étant de 23 minutes.

Délai arrivée du SMUR-début de thrombolyse



- DELAI DEBUT DE THROMBOLYSE-ARRIVEE EN UNITE DE SOINS INTENSIFS DE CARDIOLOGIE :

Il s'agit de l'étude du temps écoulé entre le début de la thrombolyse (même estimation que précédemment concernant l'heure de début du traitement) et l'arrivée du patient en unité de soins intensifs de cardiologie, il est bien entendu fonction du nombre de kilomètres parcourus. Le tableau ci-dessous représente l'étude de ce délai, en nombre de cas, par tranche de 15 à 30 minutes :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min.	2	0	0	0	0	0	2	1,5
De 15 à 30 min.	5	5	5	6	9	1	31	22,6
De 30 min. à 1h	6	20	11	20	14	23	94	68,6
De 1h à 1h30	1	4	1	2	1	1	10	7,3

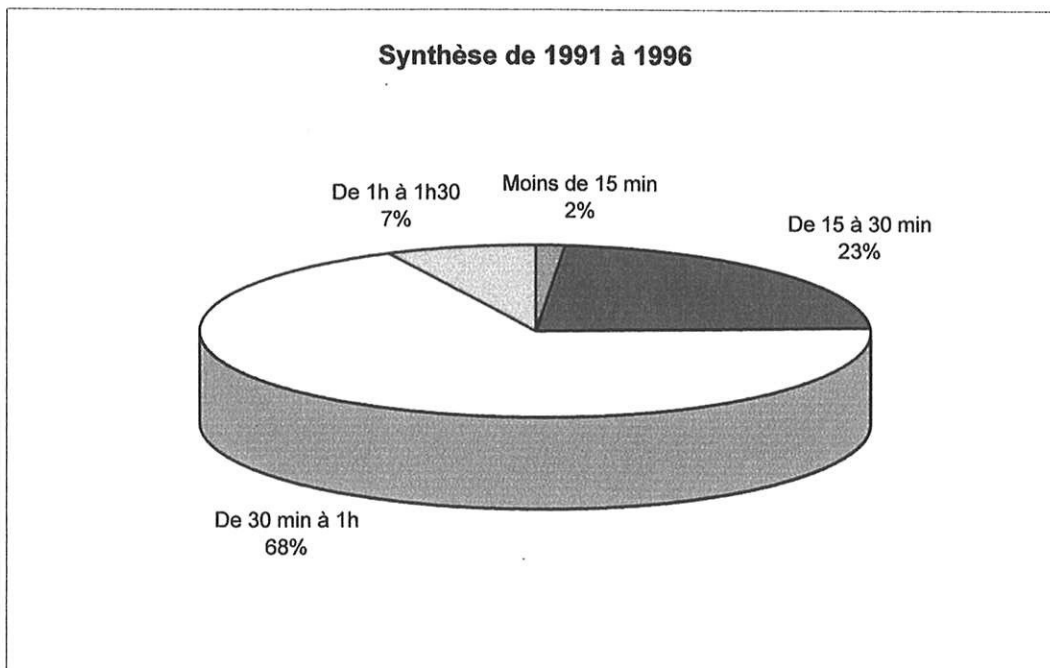
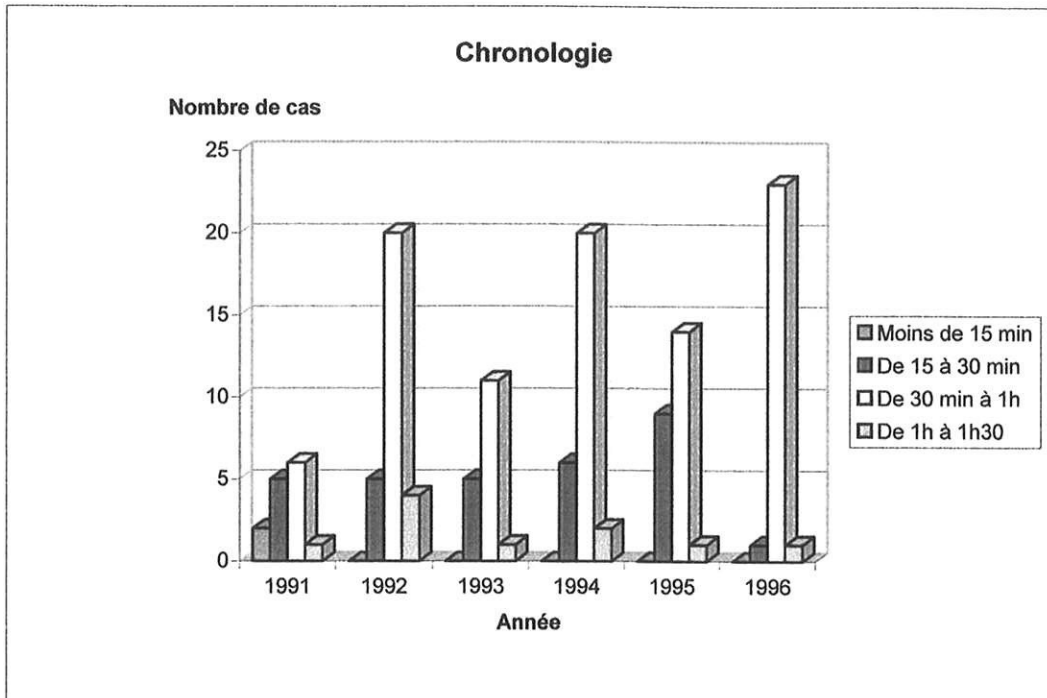
Délai moyen	33 min.	46 min.	40 min.	42 min.	37 min.	41 min.	41 min.
--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Tableau 12-graphique 12

Il s'écoule environ 41 minutes entre le début de la thrombolyse et l'arrivée dans le service de cardiologie.

Délai début de thrombolyse-arrivée en unité de soins intensifs de cardiologie

104



Graphique n°12

- DUREE TOTALE DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Le tableau ci-dessous indique la durée totale de la prise en charge du patient, de l'arrivée de l'équipe du SMUR au domicile à l'arrivée du patient en unité de soins intensifs de cardiologie, en nombre de cas :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min	1	0	0	0	0	0	1	0,7
De 15 à 30 min	2	0	2	0	0	0	4	2,9
De 30 à 45 min	1	4	3	4	5	0	17	12,4
De 45 mn à 1 h	7	5	3	9	11	10	45	32,8
De 1h à 1h15	2	8	5	8	4	8	35	25,5
De 1h15 à 1h30	0	7	2	7	3	7	26	19
De 1h30 à 1h45	1	5	2	0	1	0	9	6,6

Délai Moyen	50 min	1h12	1h03	1h04	59 min	1h05	1h03
-------------	--------	------	------	------	--------	------	------

Tableau 13 graphique 13

La durée totale de prise en charge d'un patient, pour infarctus aigu du myocarde par le SMUR, bénéficiant d'une thrombolyse, de 1991 à 1996, est de moins de quinze minutes pour seulement 1 pour-cent des patients, elle est comprise entre 15 et 30 minutes pour 3 pour-cent des malades, entre 30 et 45 minutes pour 12 pour-cent des patients, entre 45 minutes et 1 heure pour 33 pour-cent des patients, entre 1 heure et 1h15mn pour 26 pour-cent des patients, entre 1h15mn et 1h30mn pour 19 pour-cent des patients, et entre 1h30mn et 1h45mn pour 6 pour-cent d'entre eux.

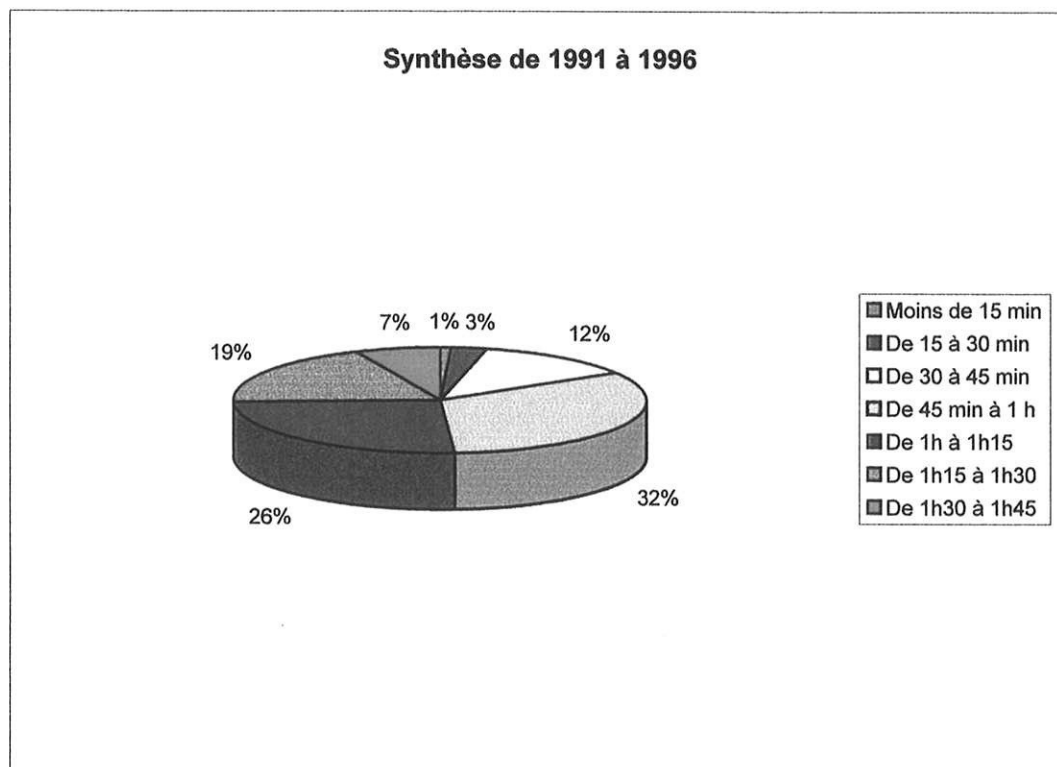
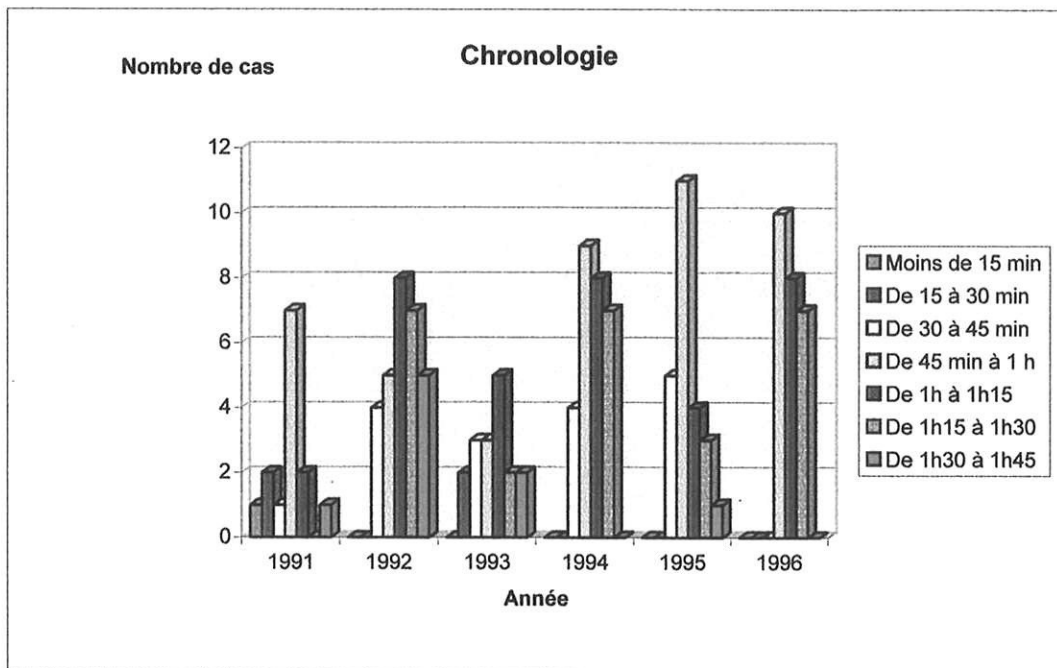
En 1991, la durée totale de la prise en charge est en moyenne de 50 minutes, en 1992 de 72 minutes, en 1993 de 63 minutes, en 1994 de 64 minutes, en 1995 de 59 minutes, en 1996 de 65 minutes.

La durée de médicalisation par le SMUR (de l'arrivée de l'équipe sur les lieux à l'arrivée du patient dans le service receveur) d'un patient victime d'un infarctus du myocarde, traité par thrombolyse, est en moyenne de 63 minutes.

POPULATION THROMBOLYSEE

Durée totale de la prise en charge par le SMUR

106



Graphique n°13

3.3.4. ETUDE DES TRAITEMENTS INSTAURES ET DES TERRITOIRES DES INFARCTUS

- TERRITOIRES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DES INFARCTUS :

De façon arbitraire, nous avons distingué quatre localisations d'infarctus du myocarde en fonction des signes électrocardiographiques : les infarctus inférieurs, latéraux, antérieurs et étendus (association d'au moins deux territoires : antérieur étendu, antéro-latéral, antéro-septal ...).

Le tableau ci-dessous représente le nombre d'infarctus en fonction de la localisation :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
IDM latéral	0	1	0	4	3	0	8	5,8
IDM antérieur	2	3	4	6	3	8	26	19
IDM étendu	3	10	3	8	7	8	39	28,5
IDM inférieur	9	15	10	10	11	9	64	46,7

tableau 14-graphique 14

La majorité des infarctus rencontrés sont des infarctus inférieurs ou étendus.

- TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE UTILISE :

Les différents protocoles de thrombolyse utilisés sont :

STREPTASE* (streptokinase) : posologie : 1,5 million d'unités par voie intraveineuse lente, en 45 minutes. L'association à des corticoïdes est préconisée afin d'éviter le risque allergique.

EMINASE* (anistreplase) : posologie : 1 flacon (30 unités) par voie intraveineuse en 2 à 5 minutes. L'association de corticoïdes est préconisée pour les mêmes raisons.

ACTILYSE* (alteplase) : posologie : bolus intraveineux de 15mg, puis 50mg par voie intraveineuse lente en 30 minutes, ensuite 35mg par voie intraveineuse lente en 60 minutes (dose maximale : 100mg). La posologie varie en fonction du poids. Il est recommandé d'effectuer un bolus d'héparine de 5000 unités avant la thrombolyse, puis de prendre le relais par de l'héparine à la seringue électrique à dose efficace.

Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas en fonction des produits utilisés :

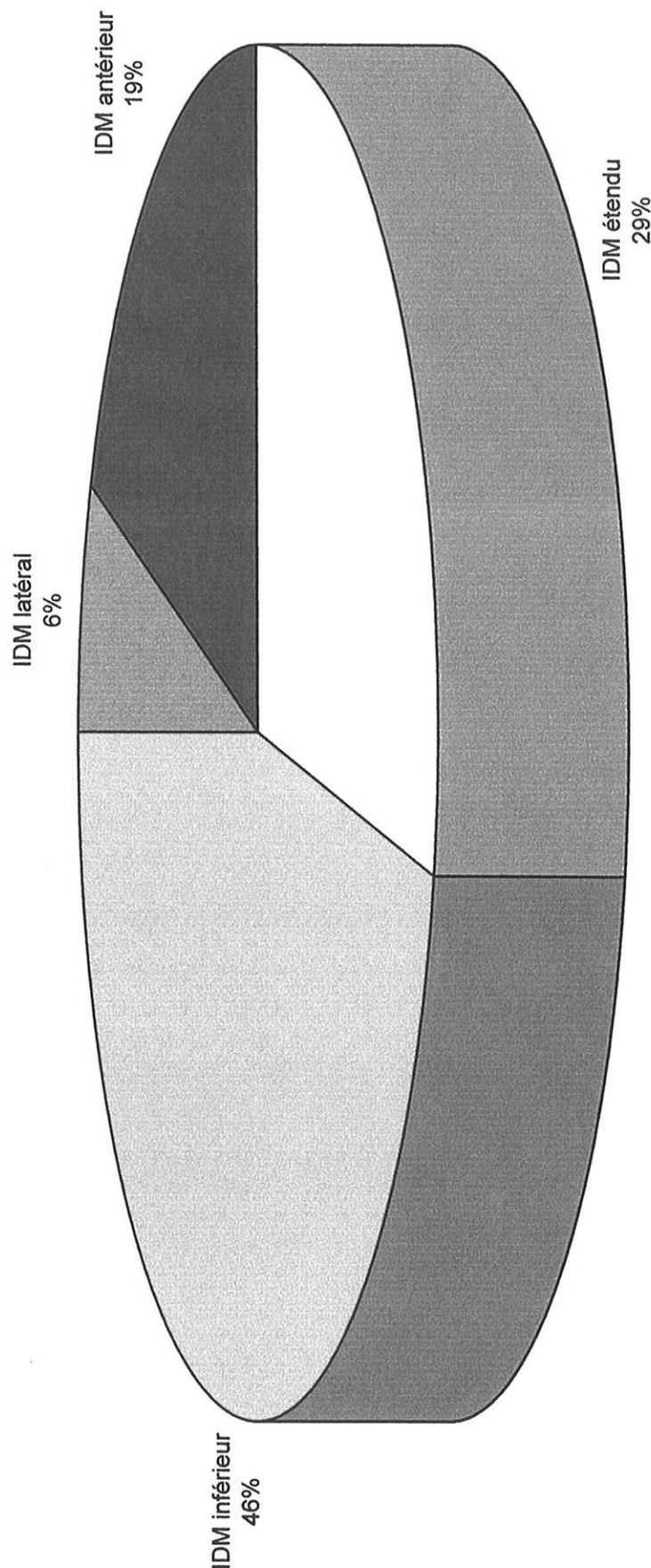
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Eminase	13	28	16	3	4	0	64	46,7
Actilyse	0	1	1	25	20	25	72	52,6
Streptase	1	0	0	0	0	0	1	0,7

tableau 15-graphique 15

L'EMINASE* est utilisée jusqu'en 1993, depuis 1994 l'ACTILYSE* est le thrombolytique utilisé.

POPULATION THROMBOLYSEE

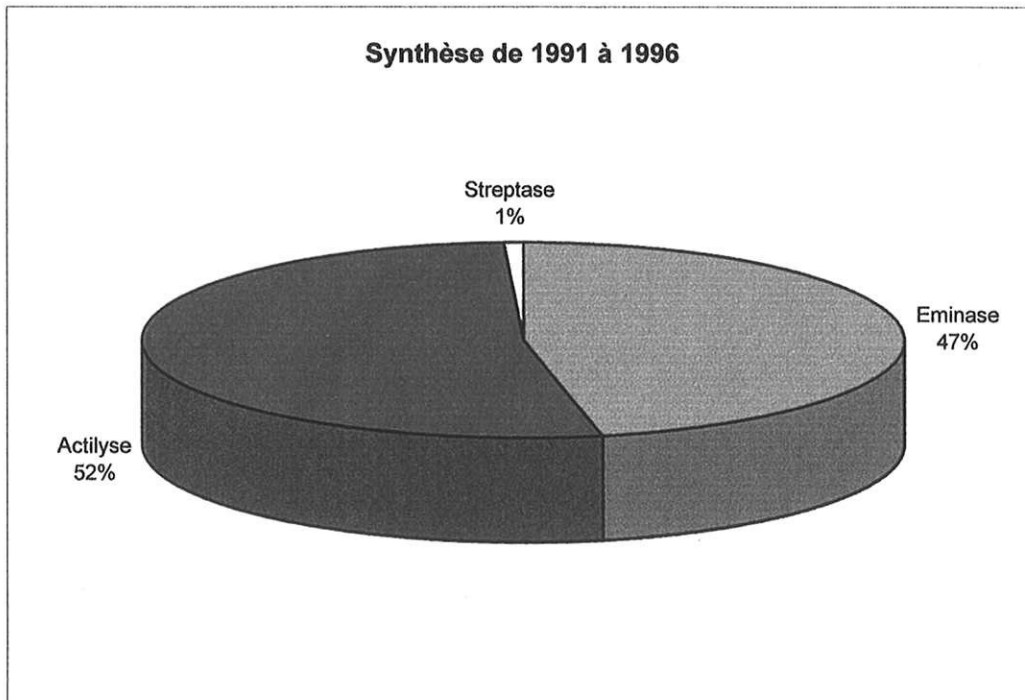
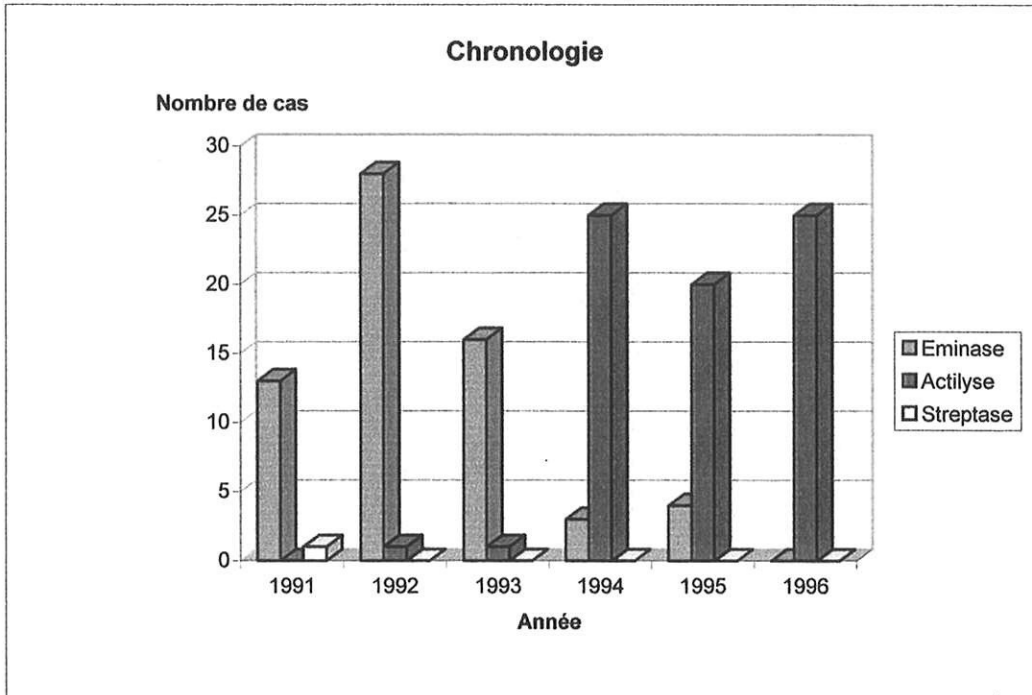
Territoires électrocardiographiques des IDM en pourcentages



Graphique n°14

Thrombolytiques utilisés

110



Graphique n°15

- TRAITEMENTS ASSOCIES A LA THROMBOLYSE

le tableau ci-dessous indique les traitements associés à la thrombolyse, en fonction des années (en nombre de cas) :

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	total	%
nitrés	11	20	12	20	14	15	92	67,2
oxygène	14	27	16	28	23	25	133	97
morphine	14	23	12	26	14	18	107	79,3
benzodiazépine	14	3	6	20	15	10	68	49,6
morphine et benzodiazépine	10	3	4	20	9	8	54	39,4
aspirine	7	22	14	25	17	16	101	73,7
corticoïde	9	24	13	4	4	0	54	39,4
héparine	0	0	0	22	14	22	58	42,3
remplissage	2	5	3	3	3	1	17	12,4
atropine	3	7	4	1	4	4	23	16,8
xylocaine	0	1	1	1	0	1	4	2,9
magnésium	0	1	0	7	0	0	8	5,8
cordarone	0	1	0	0	0	0	1	0,7
dobutamine	1	4	1	0	0	1	7	5,1
diurétique	0	2	0	0	0	0	2	1,4

Il est intéressant d'observer que la quasi-totalité (97 pour-cent) des patients bénéficie d'une oxygénothérapie. Notons aussi l'importance de la prise en charge de la douleur et de l'anxiété associée (près de 80 pour-cent des patients bénéficient d'un traitement par morphine, 50 pour-cent par benzodiazépine, et 40 pour-cent de l'association des deux traitements).

3.3.5. ETUDE DES COMPLICATIONS RENCONTREES

- ERREURS DE DIAGNOSTIC :

Sur les 137 dossiers étudiés, trois erreurs de diagnostic sont relevées :

- un homme, âgé de 72 ans, souffrant d'une péricardite a été thrombolysé, le diagnostic de péricardite est effectué dès son arrivée au soins intensifs de cardiologie; la thrombolyse (par ACTILYSE*) est interrompue, il n'y a eu aucune complication hémorragique (notamment absence d'hémopéricarde). L'électrocardiogramme montrait des troubles de la repolarisation dans le territoire antéro-latéral;
- une femme, âgée de 80 ans, est thrombolysée (par ACTILYSE*) pour un angor fonctionnel secondaire à un bloc trifasciculaire, malgré la correction de l'erreur diagnostique et l'arrêt de la thrombolyse, la patiente est décédée au 3^{ème} jour d'un accident vasculaire cérébral hémorragique (inondation ventriculaire);
- une femme, âgée de 85 ans, est thrombolysée par ACTILYSE*, pour un angor non compliqué, il n'est pas observé de complication hémorragique.

Nous observons donc 2,2 pour-cent d'erreurs de diagnostic, à noter un décès secondaire à une hémorragie cérébrale pour une thrombolyse erronée.

- COMPLICATIONS PRECOCES

Les complications secondaires à l'emploi d'un thrombolytique sont rares :

- aucun épisode allergique n'est signalé ;
- trois patients sont victimes d'accident hémorragique : ces hémorragies sont toutes survenues au décours de la thrombolyse dans le service d'accueil, aucune hémorragie durant le transport par le SMUR. Nous observons une épistaxis associée à un saignement sur extraction dentaire (thrombolyse par ACTILYSE*); cet épisode n'a pas nécessité l'interruption de la thrombolyse; le second incident est la constitution d'un hématome spontané du membre supérieur avec chute de l'hémoglobine impliquant l'arrêt immédiat du traitement thrombolytique (EMINASE*); il y a eu un accident vasculaire cérébral hémorragique avec inondation ventriculaire responsable du décès d'une patiente (thrombolyse par ACTILYSE* effectuée sur une erreur diagnostic).

Donc nous observons 2.2 pour-cent d'hémorragie, dont une hémorragie cérébrale mortelle.

ETUDE DES COMPLICATIONS PRECOCES SURVENUE PENDANT LE TRANSPORT

Le tableau ci-dessous présente les principales complications survenues durant le transport du patient (en nombre de cas, en fonction des années)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL	%
Troubles du rythme								
ESSV	0	0	1	0	0	0	1	0,7
ESV-RIVA	5	4	2	7	6	3	27	19,7
AC-FA	0	0	1	4	1	0	6	4,4
TV	0	1	0	0	0	0	1	0,7
FV	0	0	0	0	0	2	2	1,4
TP	1	0	0	0	0	0	1	0,7
Troubles de la conduction								
Bradycardie	1	8	0	2	2	3	16	11,7
BAV	2	1	3	2	2	2	12	8,8
Hypotension artérielle	4	4	2	0	2	4	16	11,7
Hypertension artérielle	0	0	0	3	1	1	5	3,6
Insuffisance cardiaque	3	2	0	3	0	0	8	5,8
Malaise vagal	0	0	2	0	0	0	2	1,5

tableau 16-graphique 16

remarque : ESSV : extra-systoles supra-ventriculaires; ESV : extra-systoles ventriculaires; RIVA : rythme idio-ventriculaire accéléré; AC/FA : arythmie cardiaque par fibrillation ventriculaire; TV : tachycardie ventriculaire; FV : fibrillation ventriculaire; TP : torsade de pointe; BAV : bloc auriculo-ventriculaire.

Les complications les plus fréquemment retrouvées sont les RIVA et les extra-systoles ventriculaires, secondaires à la reperfusion. Les épisodes de bradycardie et d'hypotension artérielle surviennent dans près de 12 pour-cent des cas, imputables à la thrombolyse ou à un infarctus inférieur. Nous n'observons aucun décès durant le transport des patients.

Un suivi durant les trois premiers jours d'hospitalisation montre :

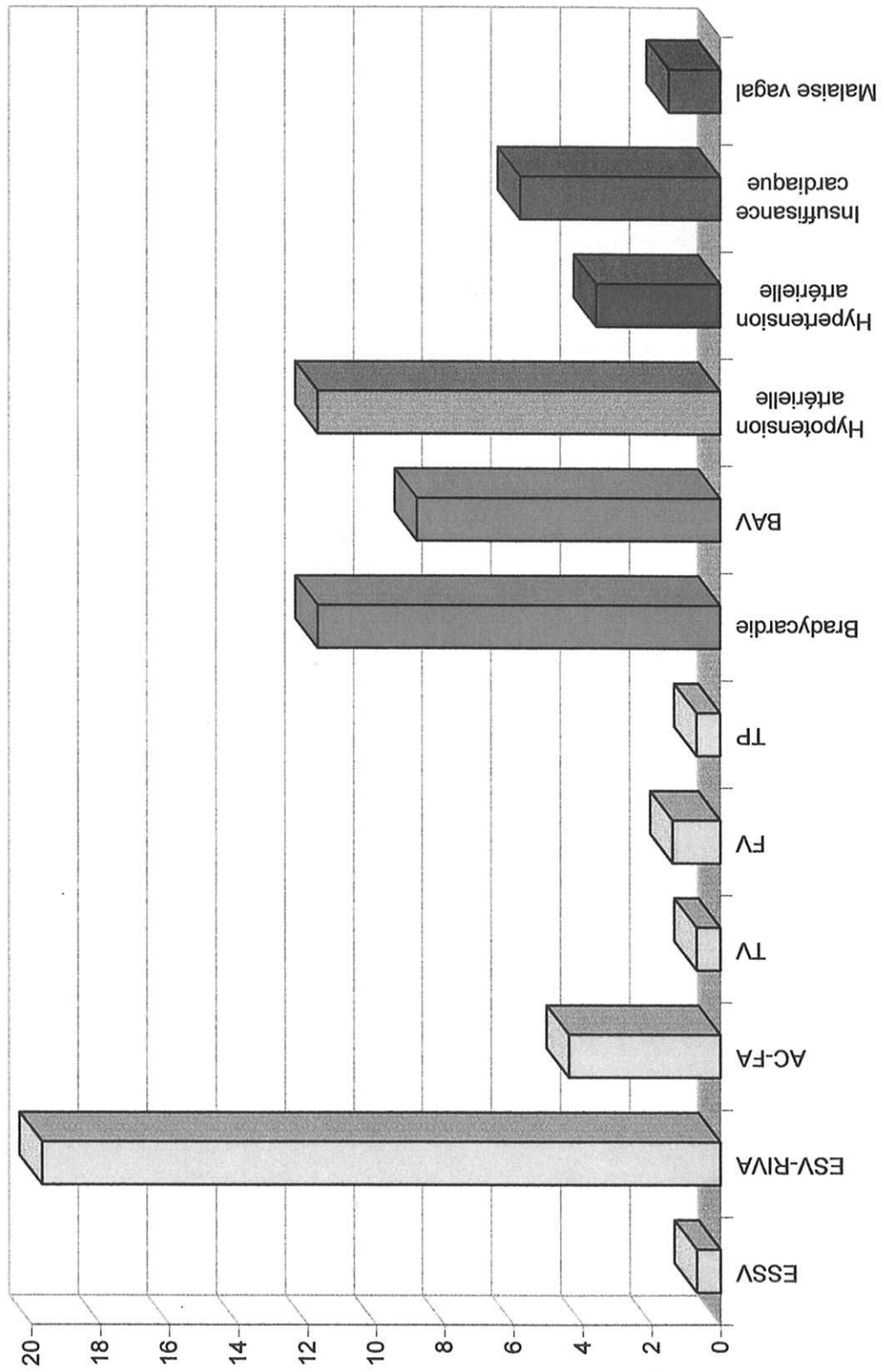
12 décès survenus de J1 à J3 (soit 8,7 pour-cent de décès sur l'ensemble des thrombolyses). Les causes de ces décès sont

- l'extension de la nécrose compliquée de choc cardiogénique (4 cas),
- la survenue de troubles du rythme ventriculaire, tachycardie ventriculaire ou torsade de pointes (3 cas),
- la survenue de complications mécaniques, rupture myocardique et communication inter-ventriculaire (3 cas),
- l'apparition de troubles de la conduction, bloc auriculo-ventriculaire complet (1 cas),
- accident vasculaire cérébral hémorragique (1 cas).

Nous notons par ailleurs la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique de J1 à J3.

POPULATION THROMBOLYSEE

Complications précoces en pourcentages



Graphique n°16

3.3.6. SYNTHÈSE

L'étude porte sur 137 dossiers de patients thrombolysés pour un infarctus aigu du myocarde, par l'équipe du SMUR de Limoges, de 1991 à 1996.

L'âge moyen de la population étudiée est de 64 ans, la majorité des patients sont des hommes (78,1 pour-cent). Les facteurs de risques d'athérosclérose les plus souvent rencontrés sont l'hypertension artérielle (présente chez 29,2 pour-cent de la population étudiée), le tabagisme (26,3 pour-cent), et la dyslipidémie (25,5 pour-cent). Prés d'un patient sur quatre (24,5 pour-cent) cumule au moins deux facteurs de risque (hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, diabète). Notons par ailleurs que près de 30 pour-cent d'entre eux ont des antécédents cardio-vasculaires connus (infarctus du myocarde, angor, artériopathie des membres inférieurs). Nous constatons cependant que la majorité des appels proviennent des médecins généralistes (78,1 pour-cent des appels). Des campagnes de sensibilisation, une meilleure information du public sur les signes cliniques évoquant un infarctus du myocarde, surtout chez les patients « à risque », permettraient d'augmenter le nombre d'appels provenant des particuliers et peut-être de réduire le délai entre le début des douleurs et l'appel au SAMU.

Le traitement est le plus souvent instauré par un interne (62,8 pour-cent). Depuis près d'un an les internes n'effectuent plus de sorties sans un médecin sénior. Le pourcentage d'erreur de diagnostic n'est pas plus élevé que dans la moyenne nationale (2,2 pour-cent d'erreur de diagnostic). Insistons sur la qualité de la formation à la fois théorique et pratique du médecin effectuant la thrombolyse et sur la possibilité de transmettre par modem téléphonique l'électrocardiogramme du patient au médecin régulateur.

Les patients, en cours de thrombolyse, sont dans la majorité des cas (86,1 pour-cent) hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie du centre hospitalo-universitaire de Limoges. L'admission dans le service est directe (absence de passage par une structure d'accueil). Le service de cardiologie possède un plateau technique offrant la possibilité d'effectuer des désobstructions coronaires en urgence.

La majorité des patients ou leurs médecins appellent dans les trois heures suivant le début des symptômes : 41,6 pour-cent appellent durant la première heure, 27 pour-cent entre la première et la deuxième heure, 19 pour-cent entre la deuxième et la troisième heure. Le délai moyen s'écoulant entre le début des douleurs et l'appel au « 15 » est de 1h37mn. L'équipe du SMUR est au chevet du patient en 23 minutes environ. Il faut 23 minutes supplémentaires pour que soit débutée la thrombolyse. Nous constatons que ce délai ne varie pas au cours des années, il correspond à l'examen du malade et la réalisation de l'électrocardiogramme. La durée totale de prise en charge par le SMUR est en moyenne de 63 minutes. Il s'écoule donc en moyenne 1h30mn entre l'appel au « 15 » et l'arrivée du patient en unité de soins intensifs de cardiologie.

Les infarctus du myocarde les plus fréquents sont les infarctus inférieurs (46,7 pour-cent) et les infarctus étendus (28,5 pour-cent des cas). Les thrombolytiques utilisés sont de 1991 à 1993 l'EMINASE*, depuis 1994 (résultats de l'étude GUSTO) l'ACTILYSE*. Les traitements associés à la thrombolyse sont l'héparine (il s'agit du bolus avant le début de traitement par l'ACTILYSE*), les corticoides (en association avec l'EMINASE*), l'aspirine est injectée par voie intraveineuse dès la prise en charge à domicile dans 73,3 pour-cent des cas. Les traitements antalgiques sont nécessaires pour le plus grand nombre : 79,3 pour-cent des patients bénéficient d'un traitement par morphine, 49,6 pour-cent d'un traitement par benzodiazépine, et 39,4 pour-cent de l'association de l'antalgique et de l'anxiolytique. L'oxygénothérapie est quasi-systématique (97 pour-cent des cas. Dans 67,2 pour-cent des cas un dérivé nitré

par voie intraveineuse est mis en place. Les autres traitements (remplissage par des macromolécules, utilisation d'inotropes positifs, et traitement des troubles du rythme sont instaurés en fonction des complications rencontrées.

Les principales complications rencontrées pendant le transport sont en rapport avec la reperfusion myocardique : 19,7 pour-cent des patients thrombolysés présentent des extra-systoles ventriculaires ou des rythmes idio-ventriculaires accélérés. Les autres complications les plus fréquentes sont la survenue de bradycardies (11,7 pour-cent des cas) et d'hypotension artérielle (11,7 pour-cent des cas) : ces deux incidents étant en rapport à la fois avec la thrombolyse et la localisation de l'infarctus (inférieur). Nous n'observons aucun décès pendant le transport, il n'est pas non plus noté d'hémorragie.

Un suivi de J1 à J3 dans le service de cardiologie montre 12 patients, soit 8,7 pour-cent des patients thrombolysés décèdent dans les trois premiers jours : les causes de décès sont l'extension de la nécrose et la survenue de choc cardiogénique, les troubles du rythme ventriculaire, ou les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde. Notons cependant 1 décès secondaire à un accident vasculaire cérébral avec inondation ventriculaire (erreur de diagnostic).

Ce suivi de J1 à J3 montre 3 épisodes d'hémorragie : soit 2,2 pour-cent des patients thrombolysés en pré-hospitalier dont une hémorragie cérébrale mortelle.

**3.4.PRESENTATION DE L'ETUDE DE 101 DOSSIERS DE
PATIENTS VICTIMES D'UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE,
NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE PAR LE SMUR
87 DE 1995 A 1996**

3.4.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

L'étude porte sur 101 dossiers de patients pris en charge par le SMUR de Limoges pour un infarctus aigu du myocarde de 1995 à 1996; il s'agit de transports primaires, 35 dossiers ont été retenus en 1995 et 66 dossiers en 1996 : sont exclus les dossiers des patients victimes d'angor, et surtout les dossiers ne présentant pas l'ensemble des données étudiées (absence de précision sur l'heure de début des symptômes surtout).

- **AGE** de la population étudiée : le tableau ci-dessous représente la répartition de la population en nombre de cas par tranche d'âge.

	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 50 ans	6	11	17	16,8
De 50 à 59 ans	3	4	7	6,9
De 60 à 69 ans	7	16	23	22,8
De 70 à 79 ans	6	18	24	23,8
Plus de 80 ans	13	17	30	29,7
TOTAL	35	66	101	

tableau17-graphique17

Nous constatons qu'un patient sur trois a plus de 80 ans (29,7 pour-cent), près de 23 pour-cent des patients ont entre 60 et 70 ans ou entre 70 et 80 ans.

AGE MOYEN de la population étudiée :

	1995	1996
âge moyen (en année)	70	68

L'âge moyen de la population étudiée est de 69 ans.

Le plus jeune patient a 34 ans.

- **SEXE** de la population étudiée :

le tableau ci-dessous représente la répartition de la population en nombre de cas par sexe féminin ou masculin :

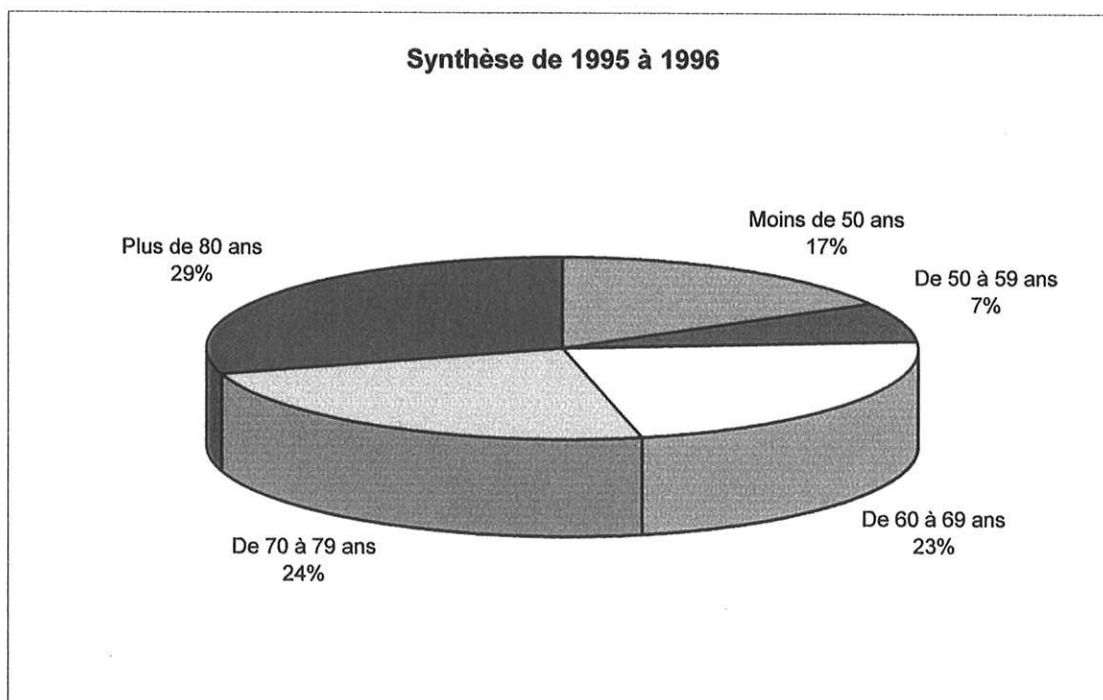
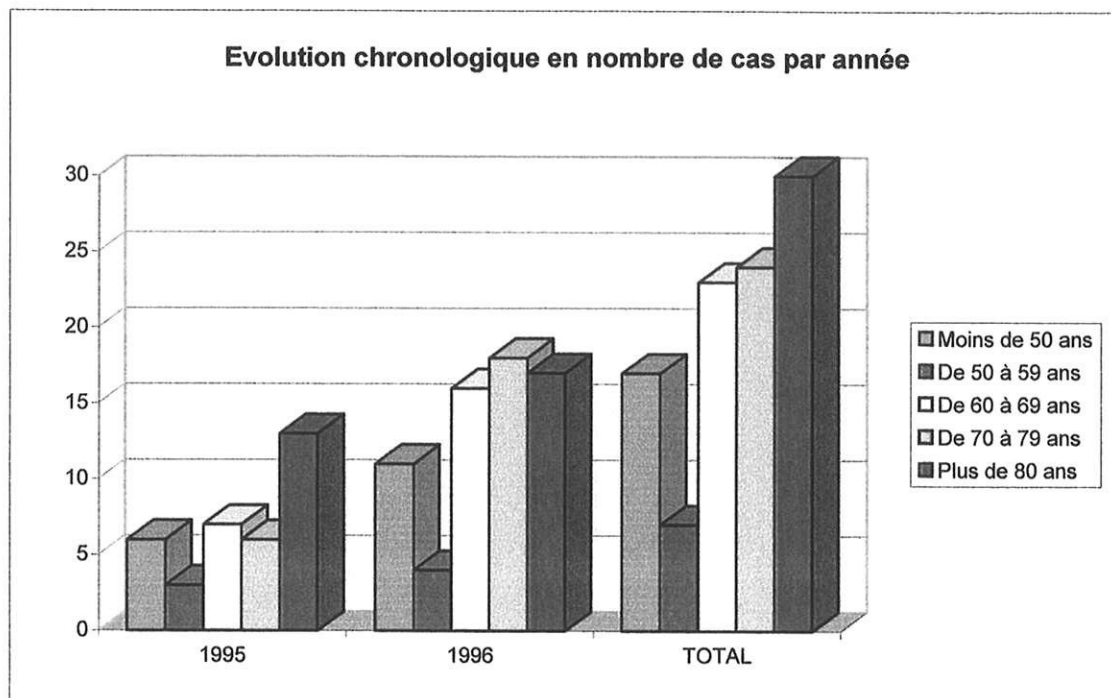
	1995	1996	TOTAL	%
Hommes	26	44	70	69,3
Femmes	9	22	31	30,7
TOTAL	35	66	101	

tableau 18-graphique 18

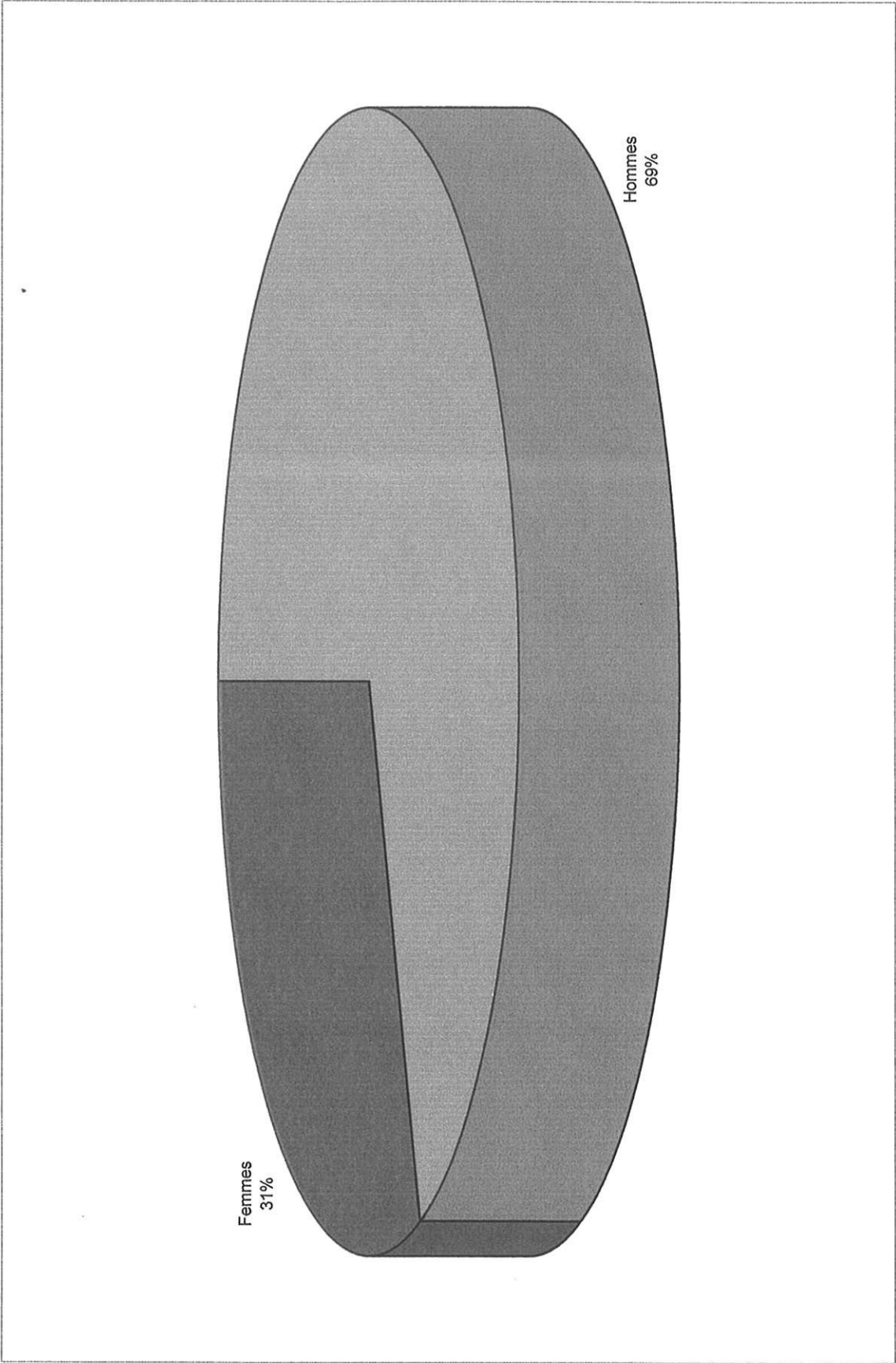
La majorité des patients sont des hommes (69,3 pour-cent d'hommes).

Age de la population non thrombolysée

122



Sexe de la population non thrombolysée



Graphique n°18

- **FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES** de la population étudiée :

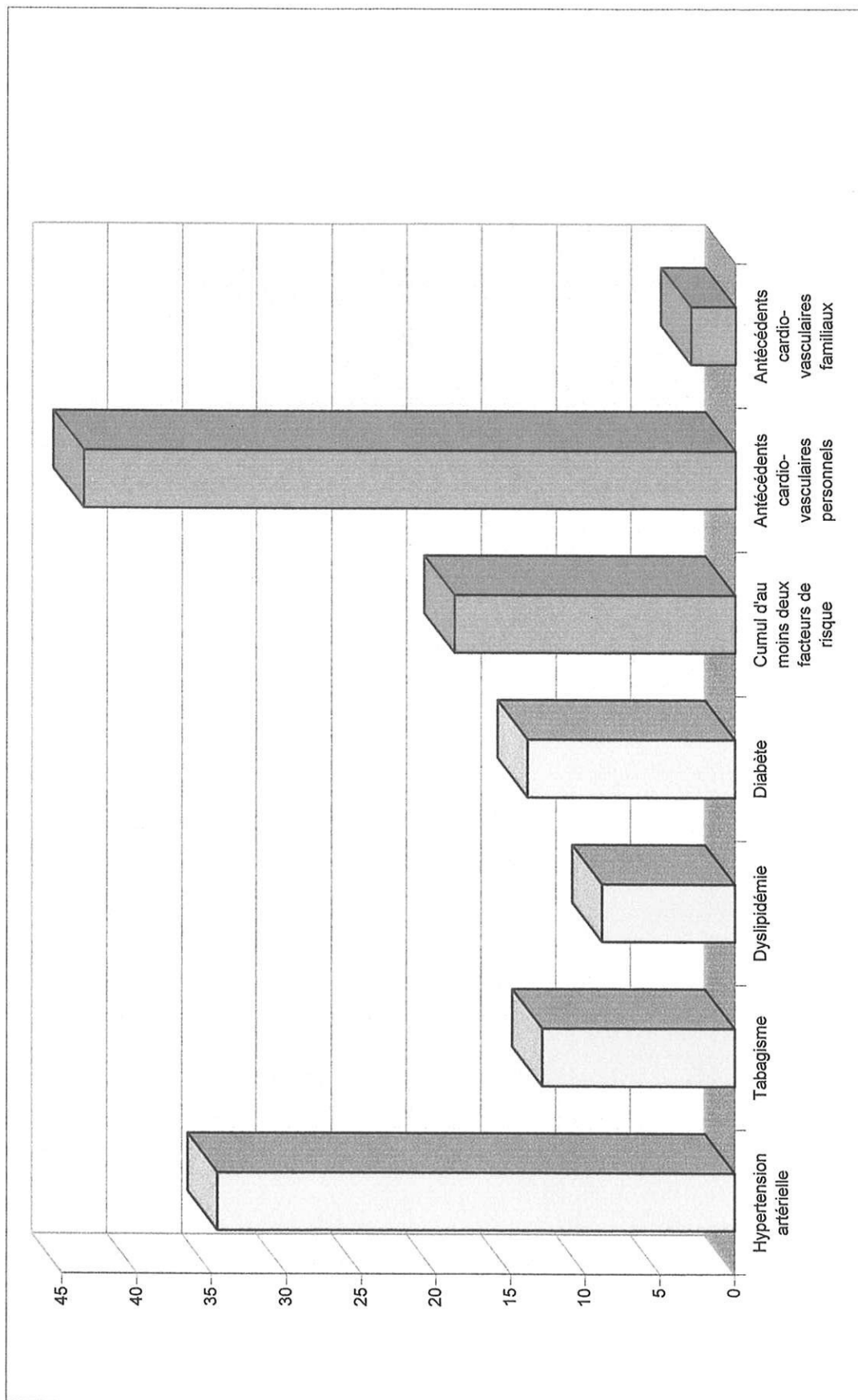
Sont reportés ci-dessous les principaux facteurs de risque d'athérosclérose, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, les antécédents personnels cardio-vasculaires (angor, infarctus du myocarde, artériopathie) et les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde ou d'angor. Nous avons comptabilisé une deuxième fois les patients cumulant au moins deux facteurs de risque. Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas rencontrés :

	1995	1996	TOTAL	%
Hypertension artérielle	12	23	35	34,6
Tabagisme	4	9	13	12,9
Dyslipidémie	4	5	9	8,9
Diabète	2	12	14	13,9
Cumul d'au moins deux facteurs de risque	6	13	19	18,8
Antécédents cardio-vasculaires personnels	14	29	44	43,6
Antécédents cardio-vasculaires familiaux	1	2	3	3
Nombre de patients	35	66	101	/

tableau 19- graphique 19

Le facteur de risque le plus fréquemment rencontré est l'hypertension artérielle (34,6 pour-cent de la population est hypertendue), puis viennent le diabète (13,9 pour-cent) et la dyslipidémie (12,9 pour-cent), puis le tabagisme (8,9 pour-cent). Près de 19 pour-cent des patients cumulent au moins deux facteurs de risque. Par ailleurs 43,6 pour-cent d'entre eux ont déjà présenté un problème cardio-vasculaire.

Antécédents cardio-vasculaires de la population non thrombolysée étudiés en pourcentages



Graphique n°19

3.4.2. ETUDE DES DONNEES DE LA REGULATION

- ORIGINE DES APPELS :

Le tableau ci-dessous représente le nombre d'appels reçus au « 15 » en fonction de leur origine, particulier ou médecin :

	1995	1996	TOTAL	%
Particuliers	11	20	31	30,7
Médecins	24	46	70	69,3

tableau 20-graphique 20

Deux appels sur trois proviennent du médecin généraliste du patient.

- MOYENS DE TRANSPORT UTILISES :

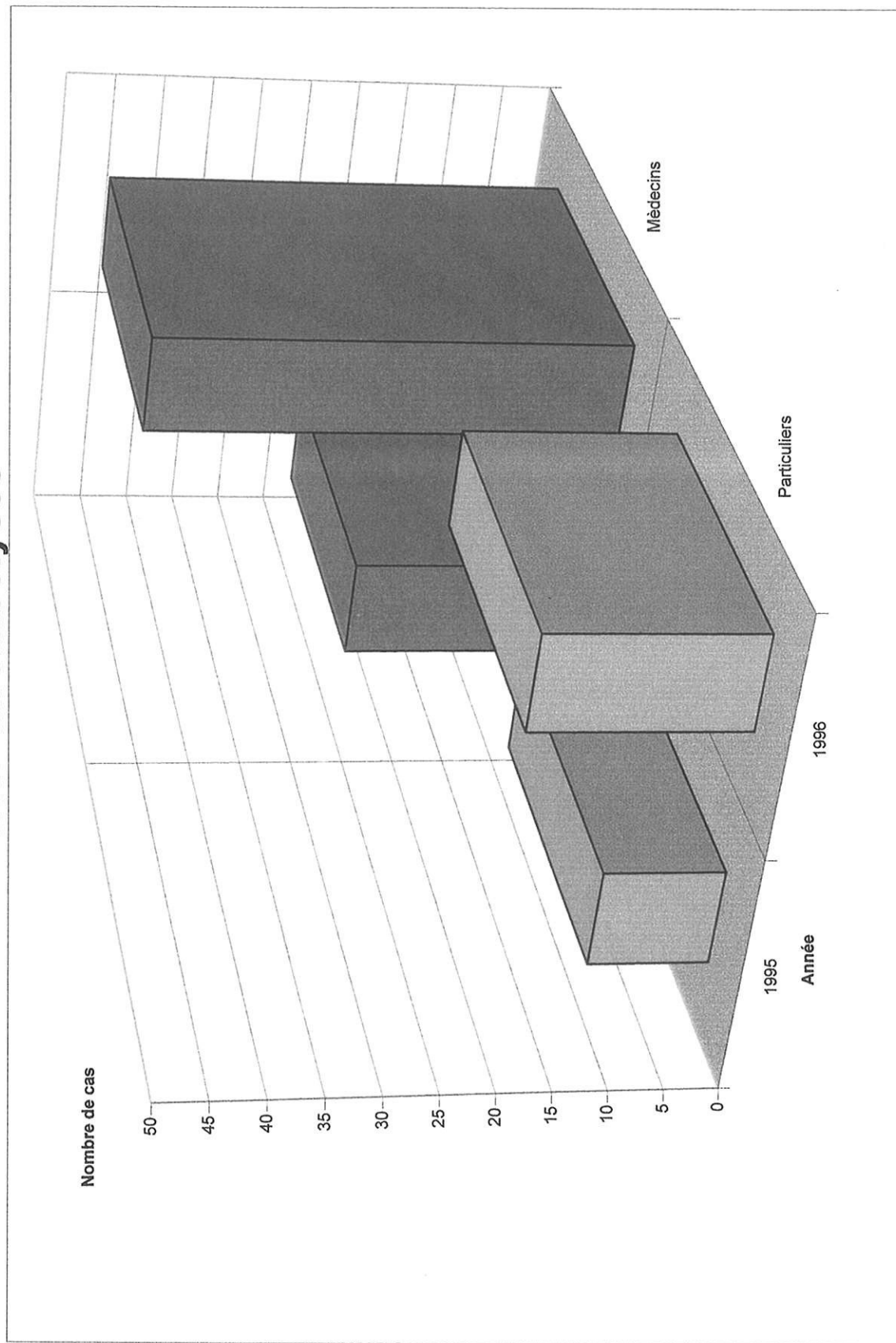
Le tableau ci-dessous représente en nombre de cas les modes de transport utilisé : ambulance de réanimation, ambulance privée ou VSAB en jonction avec un véhicule de réanimation léger, ou hélismur :

	1995	1996	TOTAL	%
Ambulance de réanimation	19	42	61	60,4
Ambulances privées	6	8	14	13,9
Hélicoptère	7	15	22	21,8
V.S.A.B.	3	1	4	3,9

tableau 21-graphique 21

La majorité des patients sont transportés en ambulance de réanimation (60,4 pour-cent des patients), notons l'importance des transport hélicoptérés (21,8 pour-cent).

Origine des appels au "15" en nombre de cas par année pour la population non thrombolysée

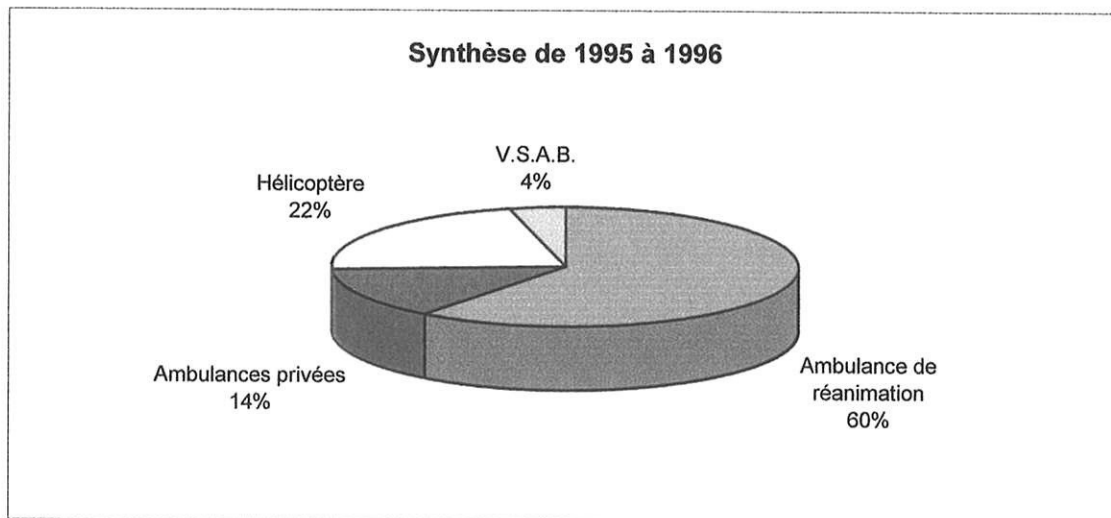
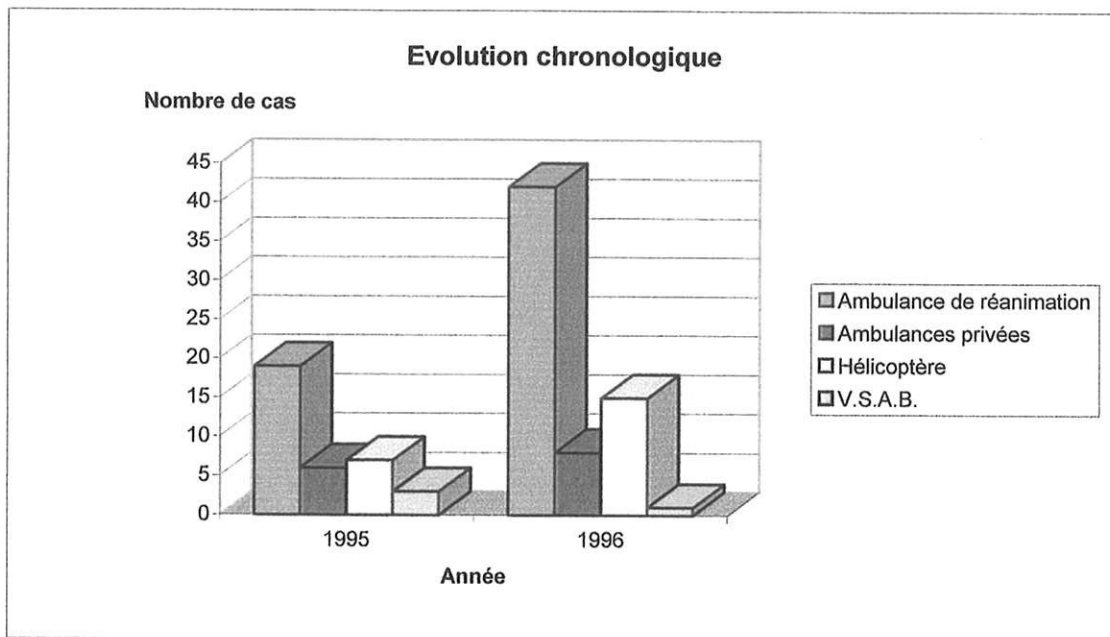


Graphique n°20

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Moyens de transport

128



- **COMPOSITION DE L'EQUIPE MEDICALE** effectuant la prise en charge du patient :

L'équipe du SMUR est composée d'un ambulancier, d'un infirmier anesthésiste, et soit d'un médecin attaché, soit d'un interne, soit d'un médecin anesthésiste ou réanimateur, le tableau ci-dessous (en nombre de cas) indique qui a effectué la prise en charge :

	1995	1996	TOTAL	%
Généralistes	5	7	12	11,9
Anesthésistes	10	19	29	28,7
Internes	20	40	60	59,4

tableau 22-graphique 22

La prise en charge est effectuée dans la majorité des cas par un interne (59,4 pour-cent des cas).

- **LIEU D'HOSPITALISATION :**

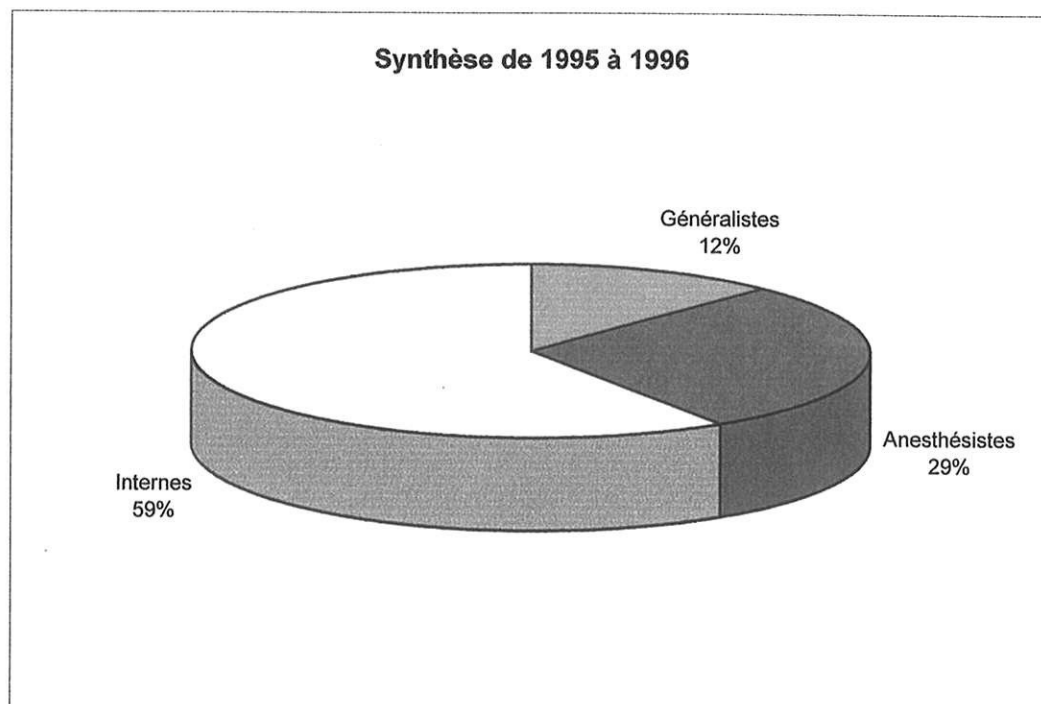
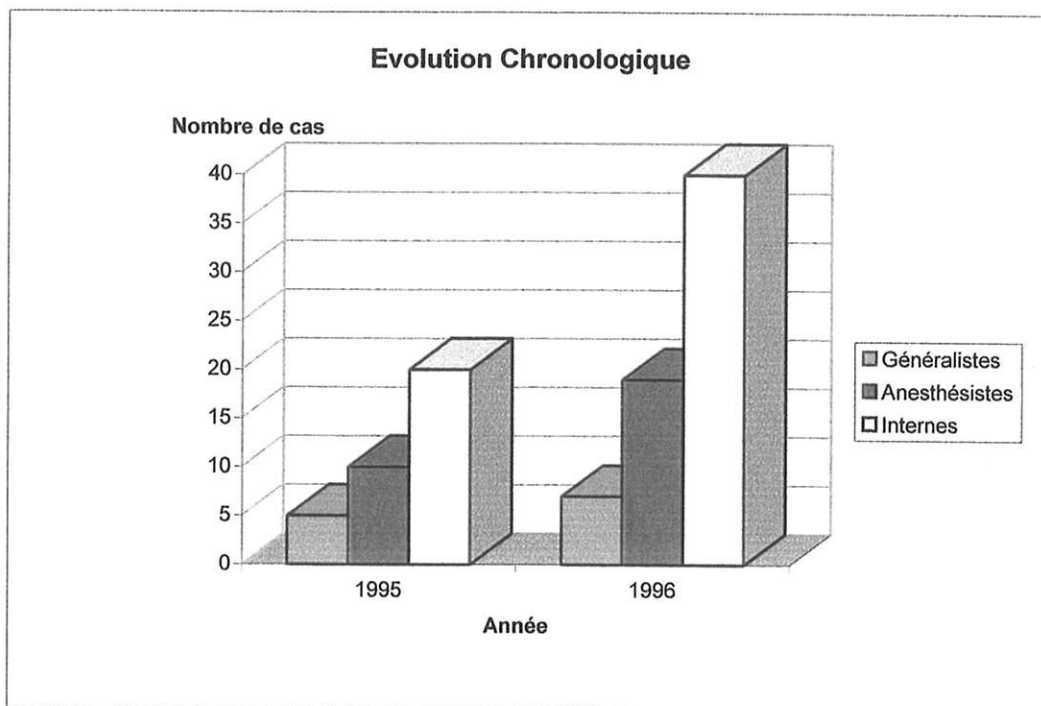
En fonction du souhait du patient et de son médecin, du nombre de place disponible, et avec l'accord du cardiologue du service, le malade est transféré en unité de soins intensifs de cardiologie ou centre hospitalo-universitaire (CHU) ou en clinique. L'admission s'effectue directement en unité de soins intensifs, sans passage par un service d'accueil. Le tableau ci-dessous représente les lieux d'hospitalisation en nombre de cas :

	1995	1996	TOTAL	%
CHU	27	46	73	72,3
Clinique	6	10	16	15,8
Non transporté	2	10	12	11,9

Près de deux patients sur trois sont transférés au centre hospitalo-universitaire de Limoges, 11,9 pour-cent des patients sont décédés et laissés sur place.

Equipe médicale prenant en charge le malade non thrombolysé

131



Graphique n°22

3.4.3. ETUDE DES DIFFERENTS DELAIS

- DELAI DEBUT DE LA DOULEUR-APPEL :

Le tableau ci-dessous indique le nombre d'appels au « 15 » par tranche d'heure après le début de la douleur évoquant un infarctus du myocarde :

	1995	1996	TOTAL	%
Inférieur à 1 h	17	28	45	44,6
de 1 h à 2 h	8	12	20	19,8
de 2 h à 3 h	3	3	6	5,9
de 3 h à 4 h	2	0	2	2
de 4 h à 5 h	0	1	1	1
de 5 h à 6 h	1	2	3	3
de 6 h à 12 h	1	5	6	5,9
Supérieur à 12 h	3	15	18	17,8

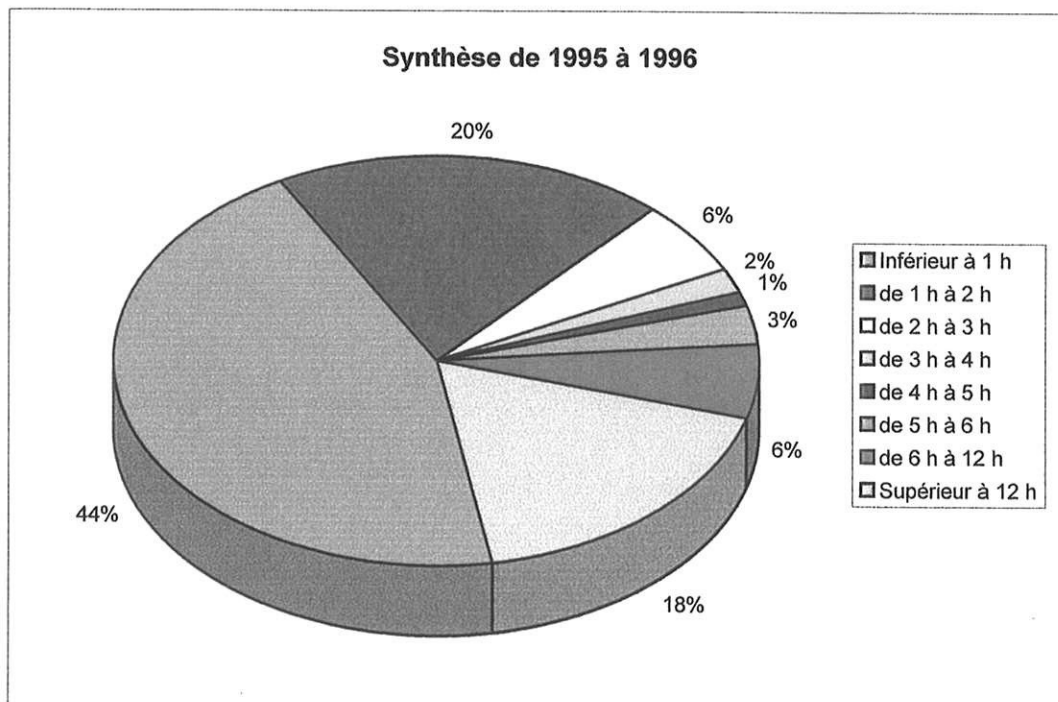
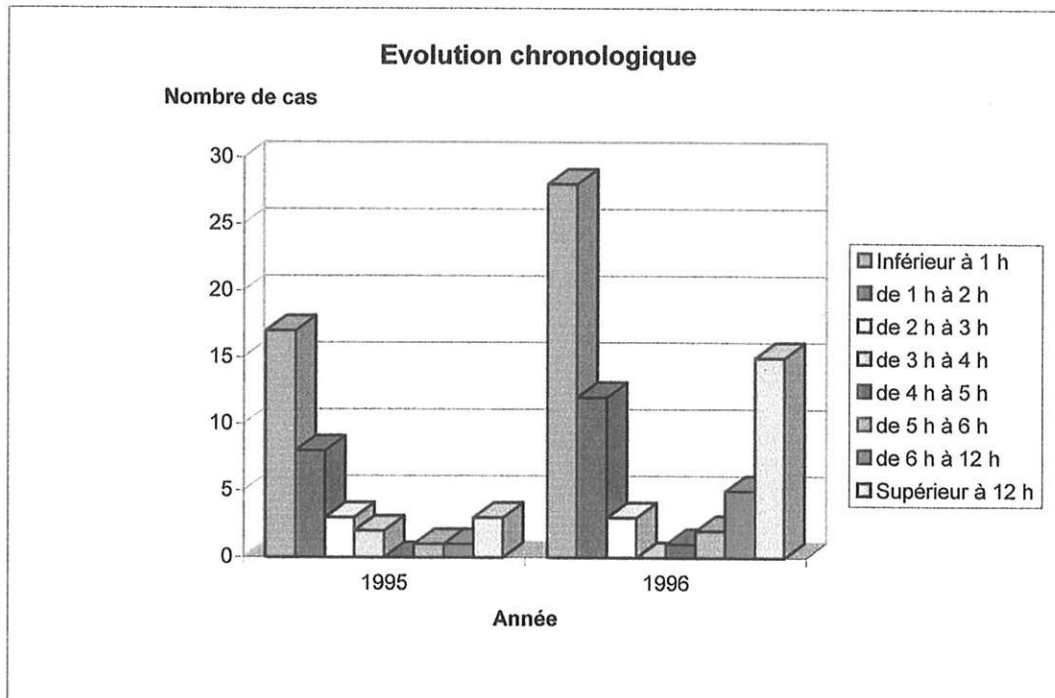
tableau 23-graphique 23

La majorité des patients appellent dans la première heure suivant le début des symptômes (44,6 pour-cent des cas), près de 20 pour-cent d'entre eux appellent dans la deuxième heure. Notons que 17,8 pour-cent des appels sont enregistrés plus de douze heures après les premières douleurs.

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Délai début de la douleur - appel au "15"

133



- DELAI APPEL-ARRIVEE SUR LES LIEUX :

Il s'agit du délai qui s'écoule entre la réception de l'appel et l'arrivée de l'équipe du SMUR sur les lieux, ce délai est comme précédemment fonction du nombre de kilomètres parcourus. Le tableau ci-dessous indique en nombre de cas la répartition de ce délai :

	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min	15	33	48	47,5
De 15 à 30 min	16	23	39	38,6
De 30 à 45 min	4	8	12	11,9
De 45 min à 1h	0	2	2	2
Plus de 1h	0	0	0	0

Délai moyen	19 min	19 min	19 min
--------------------	--------	--------	--------

tableau 24-graphique 24

L'équipe est sur les lieux en 19 minutes en moyenne (ces données portent à la fois sur les transports par la route et par les airs).

- DUREE DE LA PRISE EN CHARGE SUR LES LIEUX :

Le tableau ci-dessous indique la durée de prise en charge du patient à son domicile, en nombre de cas :

	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min	4	2	6	5,9
De 15 à 30 min	11	30	41	40,6
De 30 à 45 min	15	25	40	39,6
De 45 min à 1 h	3	8	11	10,9
De 1 h à 1h15	2	1	3	3

Délai moyen	34 min	33 min	33 min
--------------------	--------	--------	--------

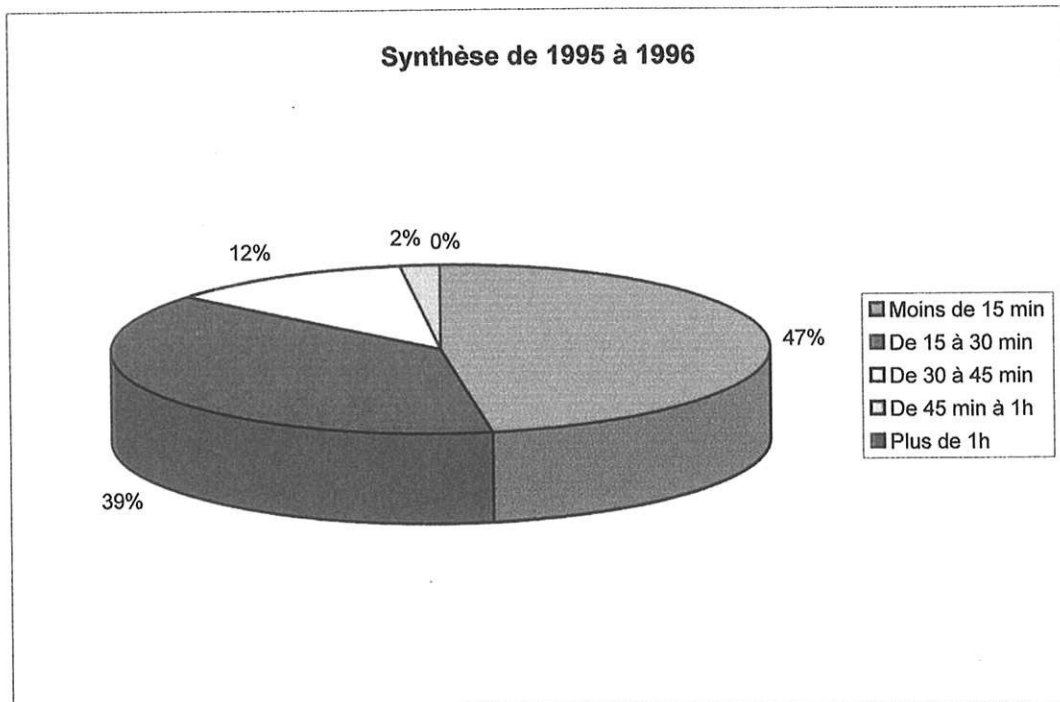
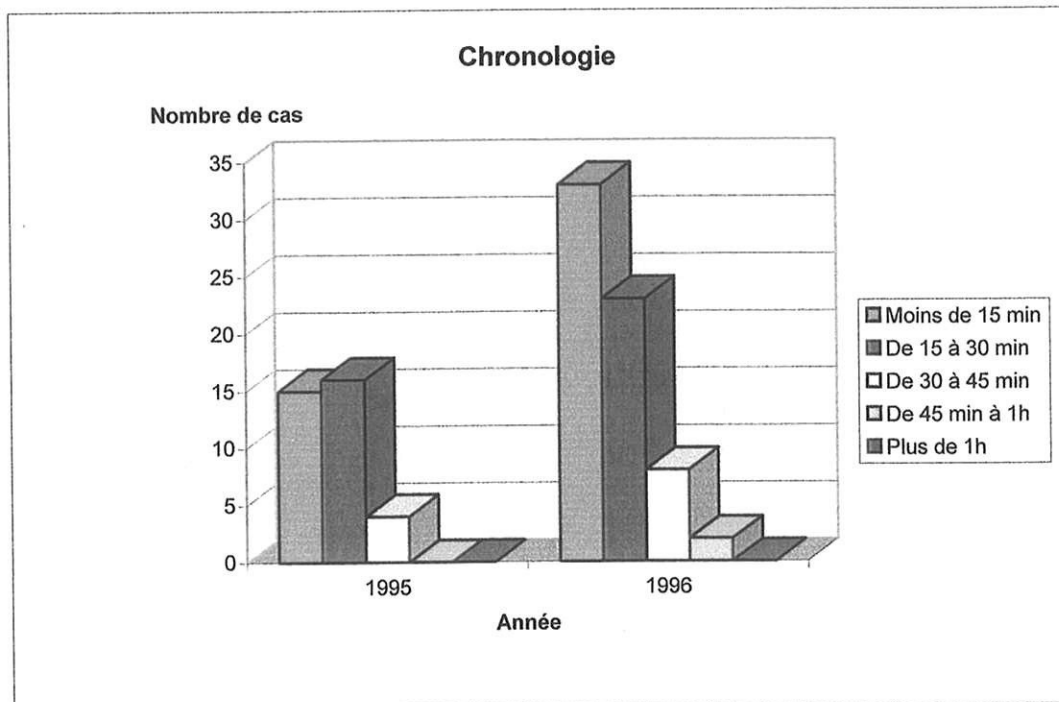
tableau 25-graphique 25

La durée moyenne de prise en charge au domicile est de 33 minutes, dans la majorité des cas l'équipe du SMUR reste de 16 à 45 minutes sur place.

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Délai appel-arrivée sur les lieux

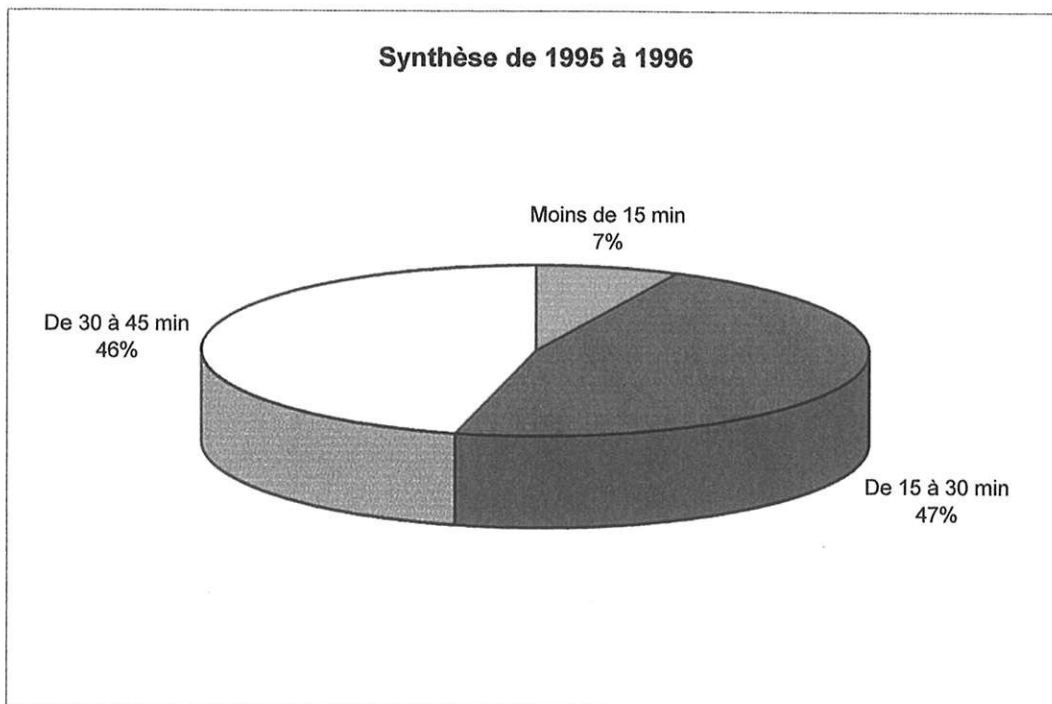
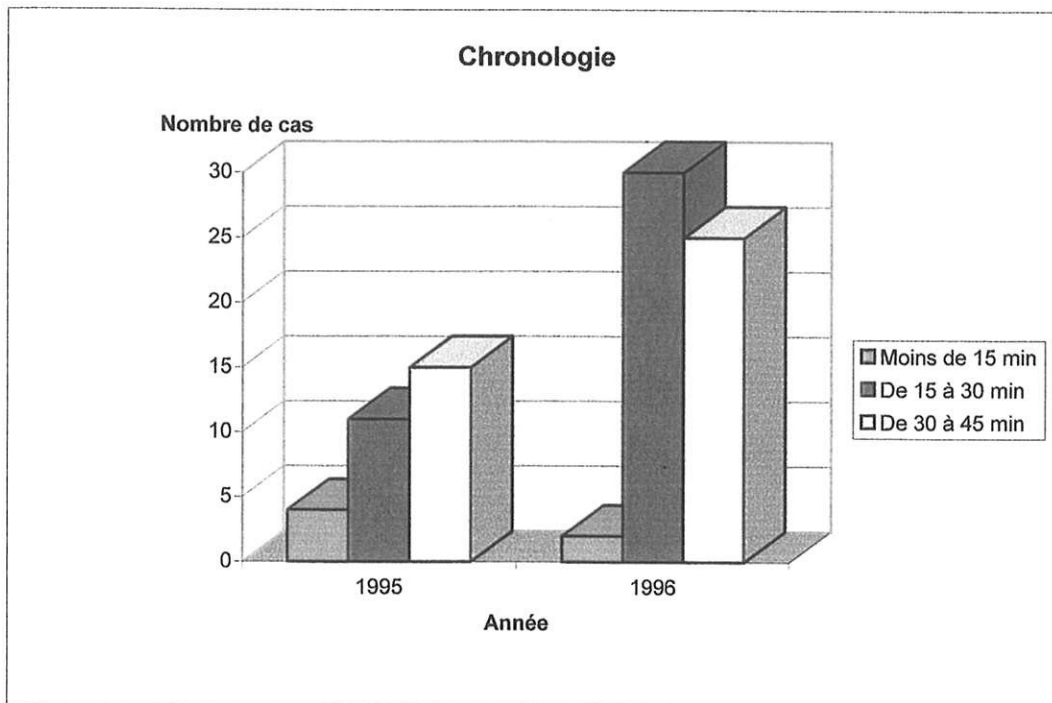
135



POPULATION NON THROMBOLYSEE

Prise en charge totale sur les lieux

136



- DELAI DEPART DES LIEUX-ARRIVEE EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

Les patients décédés laissés sur place ne sont pas comptabilisés (en 1995 : 33 patients sont transportés, en 1996 : 56 patients). Le tableau ci-dessous indique en nombre de cas la répartition de ce délai :

	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min	22	40	62	69,7
De 15 à 30 min	8	13	21	23,6
De 30 à 45 min	3	3	6	6,7

Délai moyen	15 min	13 min	14 min
-------------	--------	--------	--------

tableau26-graphique26

Le délai moyen de transport du domicile au service de cardiologie receveur est de 14 minutes.

- DUREE TOTALE DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT :

Il s'agit de l'étude de la durée totale de prise en charge d'un patient victime d'un infarctus du myocarde, non thrombolysé, de l'arrivée de l'équipe du SMUR au domicile à l'arrivée en unité de soins intensifs de cardiologie. Pour les patients non transportés, le temps de retour au SAMU est pris en compte. Le tableau ci-dessous montre la répartition de ce délai en nombre de cas :

	1995	1996	TOTAL	%
Moins de 15 min	0	1	1	1
De 15 à 30 min	5	5	10	9,9
De 30 à 45 min	6	31	37	36,6
De 45 min à 1 h	17	14	31	30,7
De 1h à 1h15	5	13	18	17,8
De 1h15 à 1h30	2	2	4	4

Délai Moyen	49 min	46 min	47 min
-------------	--------	--------	--------

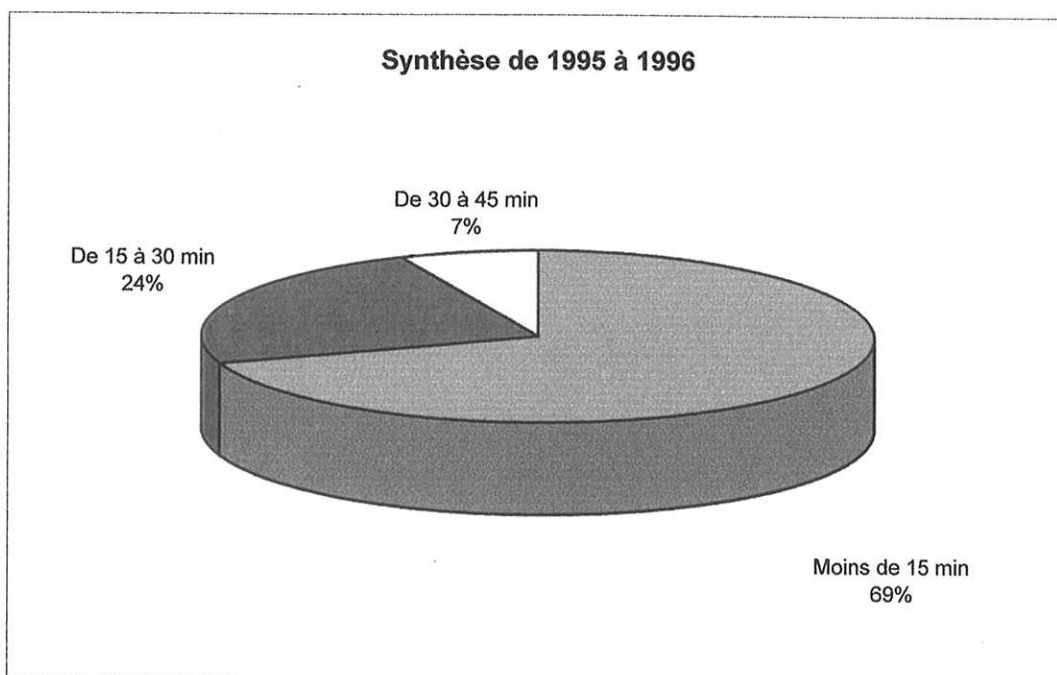
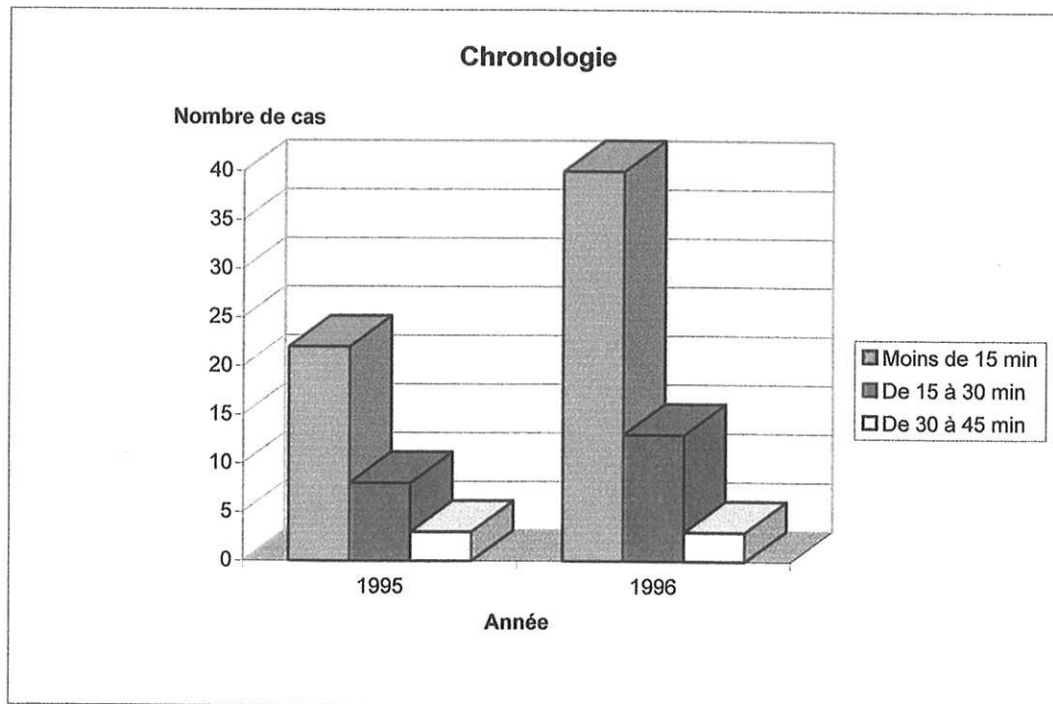
tableau27-graphique27

La durée totale de la prise en charge par l'équipe du SMUR est en moyenne de 47 minutes.

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Délai départ des lieux-arrivée en unité de soins intensifs de cardiologie

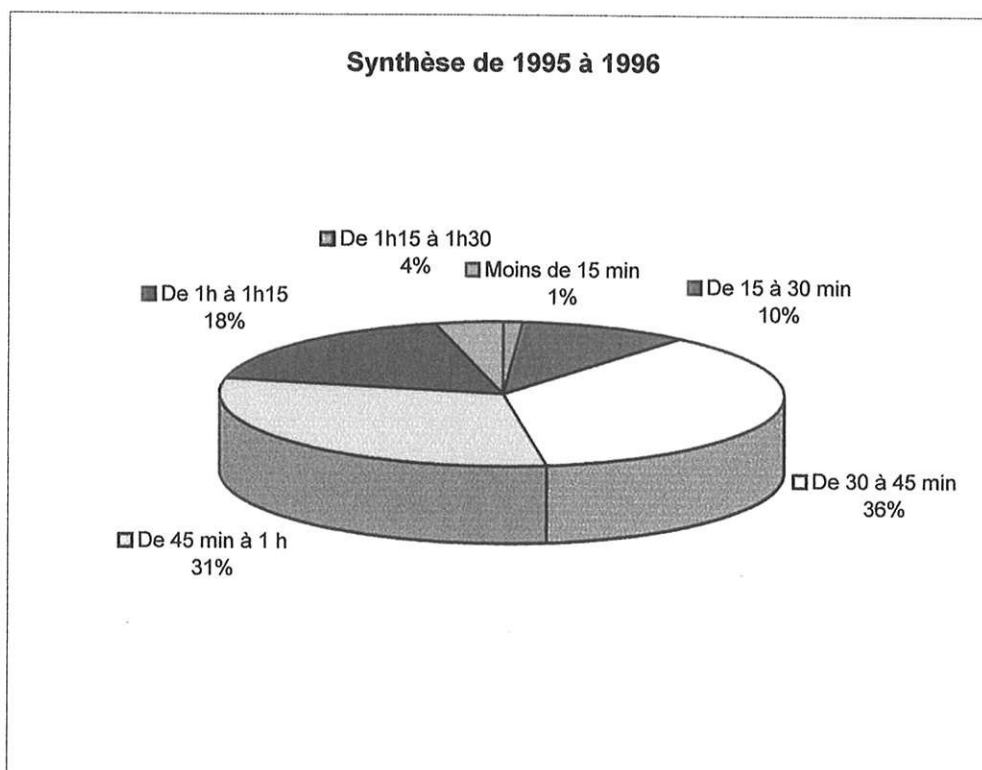
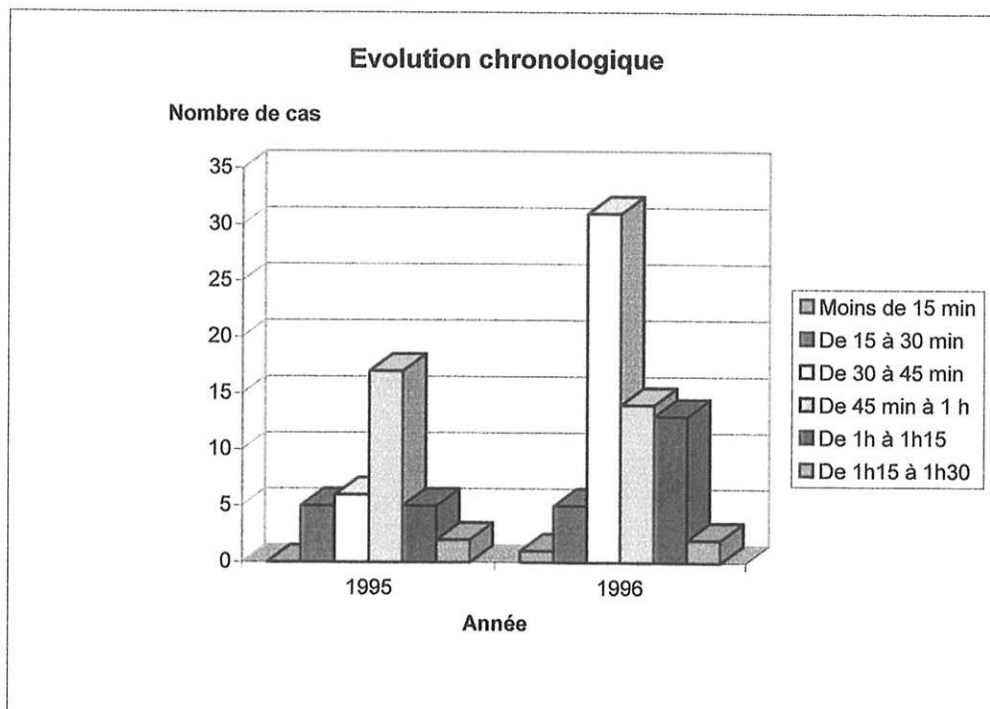
138



POPULATION NON THROMBOLYSEE

Durée totale de la prise en charge par le SMUR

139



3.4.4.ETUDE DES TRAITEMENTS INSTAURES ET DES TERRITOIRES DES INFARCTUS

-TERRITOIRES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DES INFARCTUS

Nous avons distingué quatre localisations en fonction des signes électrocardiographiques : infarctus inférieur, antérieur, latéral, et étendu (association d'au moins deux territoires). Le tableau ci-dessous représente le nombre d'infarctus en fonction de leur localisation :

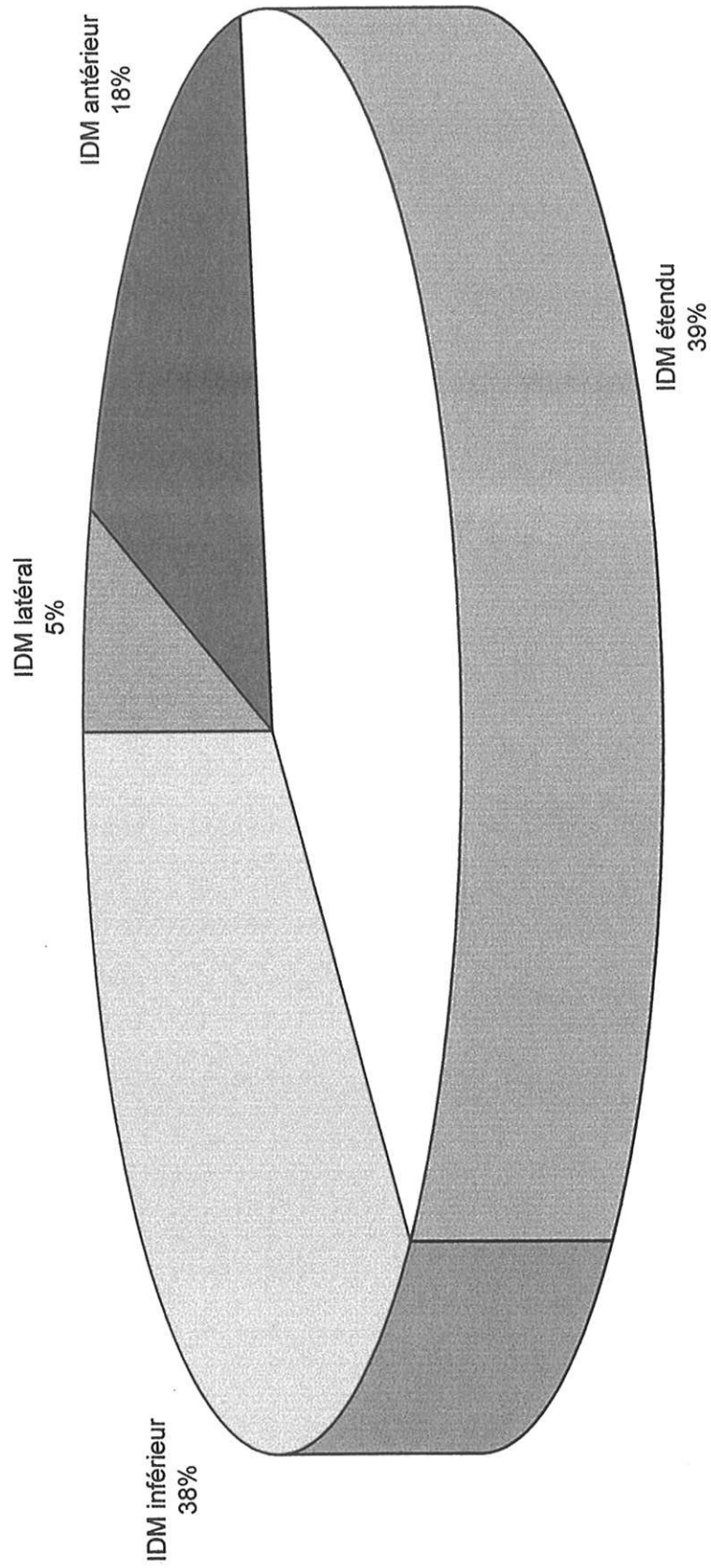
	1995	1996	TOTAL	%
IDM latéral	2	3	5	5
IDM antérieur	7	11	18	17,8
IDM étendu	10	30	40	39,6
IDM inférieur	16	22	38	37,6

tableau 28-graphique 28

La majorité des infarctus rencontrés sont des infarctus étendus (39,6 pour-cent des cas) et inférieurs (37,6 pour-cent).

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Territoires électrocardiographiques des IDM en pourcentages



- TRAITEMENTS INSTAURES chez les patients non thrombolysés :

	1995	1996	total	%
nitrés	27	47	74	73,3
oxygène	27	60	87	86,1
morphine	10	14	24	23,8
benzodiazépine	11	15	26	25,7
morphine et benzodiazépine	4	5	9	8,9
aspirine	11	19	30	29,7
héparine	2	3	5	5
remplissage	1	6	7	6,9
atropine	5	5	10	9,9
adrénaline	4	9	13	12,9
xylocaïne	5	4	9	8,9
magnésium	4	1	5	5
cordarone	1	0	1	1
dobutamine	4	2	6	5,9
diurétique	3	4	7	6,9

Nous constatons que 73,3 pour-cent des patients reçoivent un traitement à base de dérivés nitrés par voie intraveineuse, 86,1 pour-cent des patients ont une oxygénothérapie. Prés d'un patient sur quatre (23,8 pour-cent) reçoit un

traitement antalgique à base de morphine, 25,7 pour-cent des patients bénéficient d'un traitement anxiolytique (benzodiazépine), seuls 8,9 pour-cent reçoivent l'association des deux traitements. Près d'un patient sur trois (29,7 pour-cent) reçoit de l'aspirine à domicile.

Les autres traitements sont fonction des complications rencontrées.

Nous notons par ailleurs que 10 patients (9,9 pour-cent) sont intubés et que 5 patients (5 pour-cent) bénéficie d'un choc électrique externe pour des troubles du rythmes ventriculaires.

3.4.5. ETUDES DES COMPLICATIONS RENCONTREES

Le tableau ci-dessous représente en nombre de cas les différentes complications rencontrées durant la prise en charge par le SMUR de ces 101 infarctus du myocarde :

	1995	1996	TOTAL	%
Troubles du rythme				
ESSV	0	0	0	0
ESV	3	6	9	8,9
AC-FA	1	0	1	1
TV-FV	3	4	7	6,9
TP	1	0	1	1
Troubles de la conduction				
Bradycardie	4	5	9	8,9
BAV	2	2	4	4
Hypotension artérielle	5	13	18	17,8
Hypertension artérielle	1	0	1	1
Insuffisance cardiaque	8	6	14	13,9
Malaise vagal	1	0	1	1
Convulsion	0	1	1	1
Arrêt cardio-respiratoire	5	11	16	15,8

tableau 29-graphique 29

Notons le nombre important d'arrêt cardio-respiratoires (15,8 pour-cent) : 1 décès est survenu pendant le transport, 15 décès sont constatés des l'arrivée de l'équipe au domicile, 3 arrêts cardio-respiratoires secondaires à des troubles du rythme ventriculaire sont récupérés. Les autres patients décédés sont laissés au domicile après échec des manoeuvres de réanimation cardio-respiratoires.

Les complications les plus souvent rencontrées sont, en dehors des arrêts cardiaques :

- l'hypotension artérielle (17,8 pour-cent des cas),
- l'insuffisance cardiaque (13,9 pour-cent),

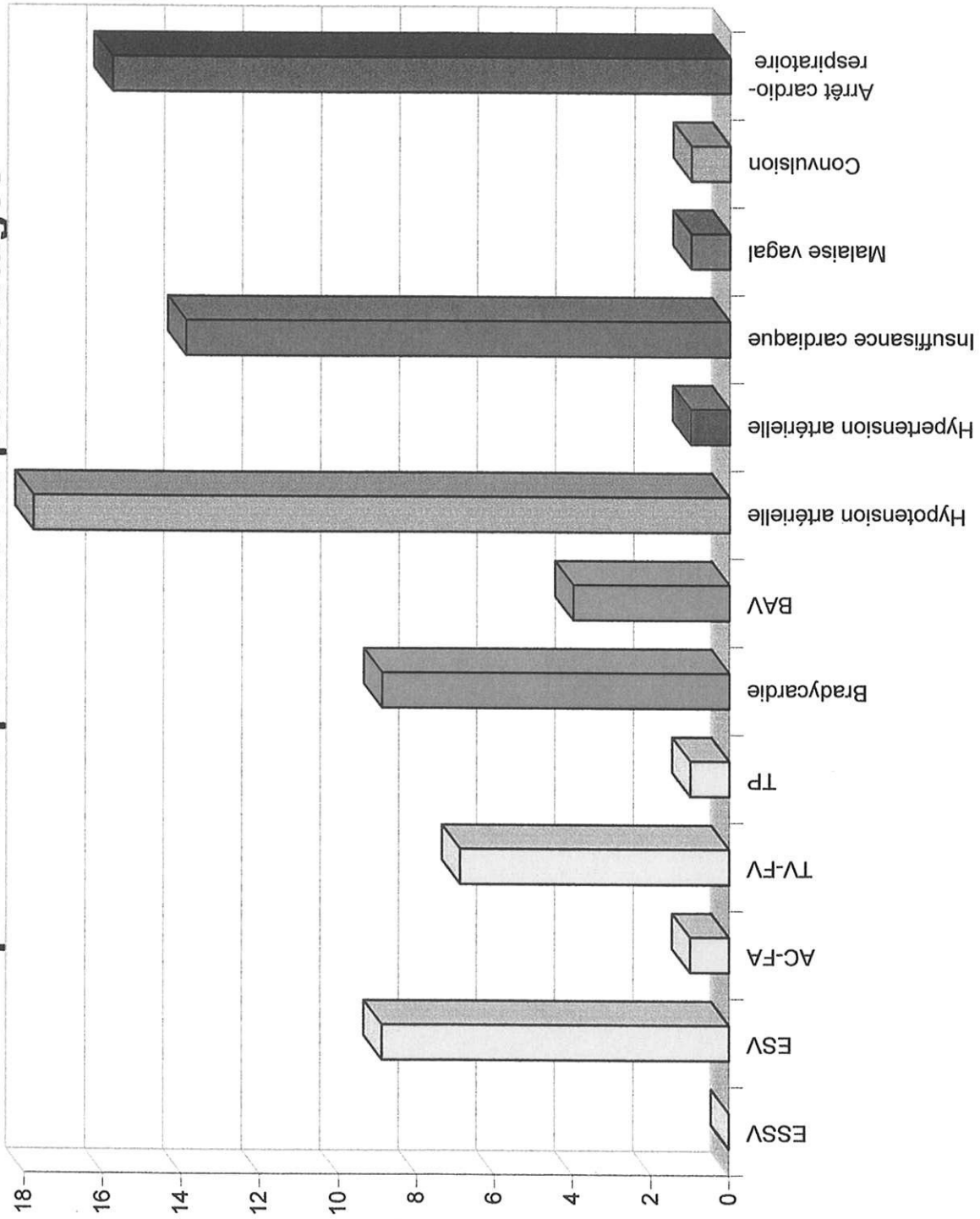
- les bradycardies (8,89 pour-cent),
- les troubles du rythme ventriculaire (8,9 pour-cent d'extra-systoles ventriculaires et 6,9 pour-cent de tachycardie ou fibrillations ventriculaires).

Les autres complications rencontrées sont rares :

- 4 pour-cent de bloc auriculo-ventriculaire,
- 1 pour-cent de torsade de pointe, d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, de convulsion, d'hypertension artérielle, et malaise vagal.

POPULATION NON THROMBOLYSEE

Complications précoces en pourcentages



Graphique n°29

3.4.6. CAUSE D'ABSENCE DE THROMBOLYSE

Le tableau ci-dessous présente en nombre de cas les raisons pour lesquelles ces 101 patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde n'ont pas bénéficié de l'instauration d'un traitement thrombolytique en pré-hospitalier.

Les causes les plus fréquentes d'absence de thrombolyse sont :

- des critères électrocardiographiques insuffisants,
- le délai entre le début des douleurs et l'appel supérieur à douze heures,
- la proximité du centre hospitalier,
- les arrêts cardio-respiratoires.

Dans un cas, la thrombolyse n'a pu être effectuée en raison de conditions météorologiques défavorables qui ont obligé l'hélicoptère à décoller sans délai.

Causes d'absence de thrombolyse	1995	1996	total	%
critères ECG insuffisants	9	8	17	16,8
arrêt cardio-respiratoire	5	11	16	15,8
proximité de l'hôpital	3	13	16	15,8
délaï début de la douleur-appel sup. à 12 h	2	10	12	11,8
âge physiologique trop important	1	5	6	5,9
ulcère gastro-duodéna1 évolutif	4	2	6	5,9
choc cardiogénique	2	3	5	5
traitement anticoagulant per os	2	1	3	3
ATCD d'accident vasculaire cérébra1	2	1	3	3
mise en jeu du pronostic vital à court terme	0	3	3	3
chirurgie récente	1	1	2	2
thrombolyse inf. à 3 mois	0	2	2	2
trouble de l'hémostase	1	1	2	2
hémorragie récente	0	1	1	1
allergie	0	1	1	1
refus du patient	0	1	1	1
météo défavorable	0	1	1	1
ATCD de convulsion	0	1	1	1
hypertension artérielle non équilibrée	1	0	1	1
trouble du rythme grave	1	0	1	1
injection intramusculaire	1	0	1	1

3.4.7. SYNTHÈSE

Cette étude inclut 101 dossiers de patients pris en charge par le SMUR de Limoges de 1995 à 1996 pour infarctus aigu du myocarde; ces patients n'ont pas bénéficié d'un traitement thrombolytique.

L'âge moyen de la population étudiée est de 69 ans, notons que la répartition de la population est différente par rapport à l'étude précédente : 29,7 pour-cent des patients ont plus de 80 ans ; l'âge n'est pas une contre-indication à la thrombolyse si l'âge physiologique du malade permet ce traitement, une estimation du rapport risque/bénéfice est indispensable ; ainsi 14 pour-cent de plus de 80 ans ont été thrombolysés de 1991 à 1996. La majorité des patients sont des hommes (69,3 pour-cent).

Les appels au 15 proviennent surtout des médecins généralistes (69,3 pour-cent). L'étude du délai entre le début des symptômes et l'appel au 15 montre que 17,8 pour-cent des appels sont enregistrés plus de 12 heures après le début des symptômes. Ces deux données mettent en évidence qu'une information et une éducation de la population est indispensable, plus importante elle permettrait peut-être une prise en charge plus précoce. Cette notion de sensibilisation du public insuffisante est renforcée par l'étude des facteurs de risque : 43,6 pour-cent des patients ont des antécédents d'angor, d'infarctus du myocarde ou d'artériopathie, 18,8 pour-cent cumulent au moins deux facteurs de risque d'athérosclérose (le facteur de risque le plus répandu étant l'hypertension artérielle, 34,6 pour-cent).

Les internes réalisent la majorité des prises en charge (59,4 pour-cent), insistons à nouveau sur l'importance de la formation et sur la possibilité de transmettre par téléphone l'électrocardiogramme du patient au régulateur. La majorité des patients sont transférés vers le centre hospitalo-universitaire (72,3 pour-cent), l'accueil s'effectue directement en unité de soins intensifs de cardiologie sans

passage par un service d'urgence, quel que soit l'établissement receveur, avec l'accord du cardiologue du service.

L'étude des différents délais montre que la majorité des appels au « 15 » sont reçus dans les heures suivant le début des symptômes (44,6 pour-cent des patients appellent dans l'heure suivant le début des douleurs et 19,8 pour-cent entre la première et la deuxième heure), hélas 17,8 pour-cent ne parviennent au « 15 » que plus de douze heures après le début des signes d'infarctus.

La durée totale de la prise en charge par l'équipe du SMUR est d'en moyenne 47 minutes pour un patient souffrant d'un infarctus aigu du myocarde et ne bénéficiant pas d'une thrombolyse.

L'étude des complications rencontrées lors de la prise en charge des patients victimes d'un infarctus du myocarde non thrombolysés rappelle qu'il est impératif de demander une médicalisation du transport et l'intervention du SMUR en cas de suspicion d'infarctus, en effet nous notons 15,8 pour-cent d'arrêts cardio-respiratoires à l'arrivée des secours. Nous observons une reprise de l'activité cardio-respiratoire chez 3 patients, après réanimation cardio-respiratoire. La médicalisation permet par ailleurs la prise en charge des autres complications (17,8 pour-cent d'hypotension artérielle, 13,9 pour-cent d'insuffisance cardiaque, 8,9 pour-cent de bradycardie ou d'extra-systoles ventriculaires et près de 8 pour-cent de troubles du rythme ventriculaire grave : tachycardie ou fibrillation ventriculaire, voire torsade de pointe).

L'analyse des raisons de l'absence de thrombolyse révèle que :

- 16,8 pour-cent des patients ne sont pas thrombolysés à cause de critères électrocardiographiques insuffisants. Une transmission de l'électrocardiogramme au cardiologue ou la présence de tests biologiques spécifiques pourrait peut-être diminuer ce pourcentage ;

- aucun des 16 arrêts cardio-respiratoires rencontrés ne bénéficient d'une thrombolyse de sauvetage, les études à venir évaluant le bénéfice de la thrombolyse de sauvetage changeront peut-être cette attitude ;
- 15,8 pour-cent des patients ne sont pas thrombolysés à cause de la proximité du centre hospitalier, l'admission directe du patient en unités de soins intensifs de cardiologie, la présence du cardiologue prévenu par le régulateur dès l'arrivée du patient dans son service permettent une éventuelle angioplastie primaire ;
- nous retrouvons ensuite les contre-indications classiques du traitement thrombolytique : début des symptômes supérieur à 12 heures, âge physiologique trop important, ulcère gastro-duodenal, traitement anticoagulant, antécédent d'accident vasculaire cérébral, mise en jeu du pronostic vital à court terme, chirurgie récente, trouble de l'hémostase...

3.5. PRESENTATION DE L'ETUDE COMPARATIVE DES PATIENTS THROMBOLYSES OU NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE PAR LE SMUR 87, POUR INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE, DE 1995 A 1996

Nous comparons dans cette étude les résultats obtenus dans les deux études précédentes, de janvier 1995 à décembre 1996 :

- 150 dossiers sont étudiés : 49 patients bénéficiant d'une thrombolyse (24 en 1995, 25 en 1996), 101 patients ne recevant de traitement thrombolytique durant cette période, l'ensemble des patients étant pris en charge par le SMUR 87 pour un infarctus aigu du myocarde.

La comparaison des pourcentages obtenus précédemment n'est effectuée que si le nombre de dossiers étudiés est statistiquement suffisant (sinon le signe « / » est reporté dans le tableau), les valeurs approchées des probabilités (p) sont données en fonction de la table de l'écart réduit (loi normale) d'après FISHER et YATES.

3.5.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

- **AGE** de la population étudiée :

Le tableau ci-dessous représente la répartition des patients par tranche d'âge, en pourcentage :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
Moins de 50 ans	14.3	16.8	2.5 NS
De 50 à 59 ans	14.3	6.9	7.4 NS
De 60 à 69 ans	32.6	22.8	9.8 NS
De 70 à 79 ans	28.6	23.8	4.8 NS
Plus de 80 ans	10.2	29.7	19.5 (p0.01)

remarque : NS : non significatif

Il existe une proportion plus importante de patients ayant plus de 80 ans, dans la population des patients non thrombolysés.

L'âge moyen des patients thrombolysés est 64,5 ans, celui des patients non thrombolysés est 69 ans. Rappelons que les sujets de plus de 70 ans peuvent bénéficier d'une thrombolyse dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde en tenant compte de rapport risque/bénéfice de la thrombolyse.

- **SEXE** de la population étudiée :

Le tableau ci-dessous représente, en pourcentage, le sexe de la population étudiée :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
hommes	81.6	69.3	12.3 (NS)
femmes	18.4	30.7	12.3 (NS)

Il n'existe pas de différence significative entre les deux population.

- FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES de la population étudiée :

Le tableau ci-dessous représente, en pourcentage, les principaux facteurs de risque d'athérosclérose, les antécédents cardio-vasculaires personnels et familiaux (facteurs de risque et antécédents identiques aux deux études précédentes), des patients thrombolysés et non thrombolysés :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
hypertension artérielle	44.9	34.6	10.3 (NS)
tabagisme	40.8	12.9	27.9 (p0.0001)
dyslipidémie	36.7	8.9	27.8 (p0.0001)
diabète	14.3	13.9	0.4 (NS)
cumul d'au moins deux facteurs de risque	40.8	18.8	22 (p0.01)
antécédents cardio-vasculaires personnels	26.5	43.6	17.1 (p0.03)
antécédents cardio-vasculaires familiaux	10.2	3	/

Il n'existe pas de différence significative entre les deux populations quant à la fréquence de l'hypertension artérielle et du diabète. Par contre nous retrouvons un pourcentage plus important de patients présentant une dyslipidémie ou un tabagisme dans la population des thrombolysés. Chez les patients ne bénéficiant pas d'une thrombolyse, la fréquence des antécédents personnels cardio-vasculaires est plus importante que chez les patients thrombolysés.

3.5.2. ETUDE DES DONNEES DE LA REGULATION

- ORIGINE DES APPELS :

Le tableau ci-dessous représente la répartition des différents dossiers en fonction de l'origine de l'appel, particulier ou médecin, en pourcentage :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
particuliers	24.5	30.7	6.2 (NS)
médecins	75.5	69.3	6.2 (NS)

Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne l'origine des appels entre les deux populations.

- MOYENS DE TRANSPORT UTILISE :

Le tableau ci-dessous (en pourcentage) représente les différents moyens de transport utilisés :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
ambulance de réanimation	51	60.4	9.4 (NS)
ambulance privée	26.5	13.9	12.6 (NS)
hélicoptère	20.5	21.8	1.3 (NS)
VSAB	2	3.9	/

Il n'existe pas de différence significative quant au moyen de transport utilisé entre les deux populations.

- **COMPOSITION DE L'EQUIPE MEDICALE** effectuant la prise en charge du patients :

Le tableau ci-dessous indique qui a effectué la prise en charge du patient (répartition exprimée en pourcentage) :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
généraliste	8.1	11.9	/
anesthésiste	16.3	28.7	12.4 (NS)
interne	75.6	59.4	16.2 (NS)

Quel que soit le médecin, il n'y a donc pas de différence significative pour la possibilité d'une thrombolyse.

- LIEU D'HOSPITALISATION :

Le tableau ci-dessous représente, en pourcentage, les différents lieux d'hospitalisation :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
CHU	83.6	72.3	11.3 (NS)
clinique	16.3	15.8	0.5 (NS)
non transporté	0	11.9	/

Que le patient soit thrombolysé ou non, il est transféré en unité de soins intensifs de cardiologie d'une clinique ou du CHU selon la même fréquence, au moins deux patients sur trois sont transférés vers le CHU (absence de différence significative entre les deux populations étudiée).

3.5.3. ETUDE DES DIFFERENTS DELAIS

- DELAI DEBUT DE LA DOULEUR-APPEL :

Le tableau ci-dessous (en pourcentage) représente la répartition des appels au « 15 » par tranches d'heure, il s'agit de l'étude du délai s'écoulant entre le début de la douleur évoquant un infarctus aigu du myocarde et l'enregistrement de l'appel par le SAMU :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
inférieur à 1h	34.7	44.6	9.9 (NS)
de 1h à 2h	24.5	19.8	4.7 (NS)
de 2h à 3h	22.5	5.9	16.6 (p0.001)
de 3h à 4h	6.1	2	/
de 4h à 5h	2	1	/
de 5h à 6h	6.1	3	/
de 6h à 12h	0	5.9	/
supérieur à 12h	4.1	17.8	/

Nous observons une répartition des appels différentes pour les deux populations : il existe un pourcentage d'appel plus important entre 2 et 3 heures pour la population thrombolysée ; par ailleurs on note un pourcentage important d'appel survenant plus de douze heures après le début de la douleur

dans la population non thrombolysée (le bénéfice d'une thrombolyse au delà de 12 heures n'étant pas démontré).

- DUREE TOTALE DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT :

Le tableau ci-dessous représente la durée totale de prise en charge du patient, de l'arrivée de l'équipe du SMUR sur les lieux à l'arrivée du patient en unité de soins intensifs de cardiologie, par tranche horaire (en pourcentage) :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
moins de 15mn	0	1	/
de 15 à 30mn	0	9.9	/
de 30 à 45mn	10.2	36.6	26.4 (p0.01)
de 45mn à 1h	42.9	30.7	12.2 (NS)
de 1h à 1h15	24.5	17.8	6.7 (NS)
de 1h15 à 1h30	20.4	4	/
de 1h30 à 1h45	2	0	/

Nous retrouvons une prise en charge plus brève pour les patients non thrombolysés, un plus grand nombre de patients étant pris en charge de 30 à 45 minutes (à pondérer selon le lieu d'habitation du patient).

Le délai moyen de prise en charge d'un patient thrombolysé est de 1h02mn, il est de 47mn si le patient n'est pas thrombolysé : soit environ 15 minutes supplémentaires en cas de thrombolyse.

3.5.4. ETUDE DES TRAITEMENTS INSTAURES ET DES TERRITOIRES DES INFARCTUS

- TERRITOIRES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DES INFARCTUS :

Le tableau ci-dessous représente la répartition en pourcentage des infarctus en fonction des quatre principaux territoires électrocardiographiques :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
IDM latéral	6.1	5	/
IDM antérieur	22.5	17.8	4.7 (NS)
IDM étendu	30.6	39.6	9 (NS)
IDM inférieur	40.8	37.6	3.2 (NS)

La répartition des infarctus en fonction de leur localisation est la même (sans différence statistiquement significative) dans les deux populations étudiée.

- TRAITEMENTS INSTAURES :

Le tableau ci-dessous compare en pourcentage les traitements instaurés, en dehors des traitements des complications secondaires à l'infarctus :

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
nitrés	59.2	73.3	14.1 (NS)
oxygène	98	86.1	11.9 (p0.02)
morphine	65.3	23.8	41.5 (p0.00000001)
benzodiazépine	51	25.7	25.3 (p0.01)
morphine et benzodiazépine	34.7	8.9	25.8 (p0.0001)
aspirine	67.3	29.7	37.6 (p0.0001)
héparine	73.4	5	68.4 (p000000001)

Nous observons une différence de prise en charge thérapeutique dans les deux populations : les traitements antalgiques et anxiolytiques sont moins utilisés si le patient ne bénéficie pas d'une thrombolyse, il en de même pour l'utilisation d'oxygène et d'aspirine ; l'héparine n'est que rarement utilisée par le SMUR, sauf en bolus dans le cadre d'un traitement par ACTILYSE*.

3.5.5. ETUDE DES COMPLICATIONS PRECOCES RENCONTREES

	patients thrombolysés	patients non thrombolysés	différence (en valeur absolue)
troubles du rythme			
ESV-RIVA	18.4	8.9	9.5 (NS)
AC-FA	2	1	/
TV-FV	4.1	6.9	/
TP	0	1	/
troubles de la conduction			
bradycardie	10.2	8.9	1.3 (NS)
BAV	8.2	4	4.2 (NS)
hypotension artérielle	12.2	17.8	5.6 (NS)
hypertension artérielle	4.1	1	/
insuffisance cardiaque	0	13.9	/
malaise vagal	0	1	/
convulsion	0	1	/
arrêt cardio-respiratoire	0	15.8	/

Le tableau ci-dessus compare les différentes complications rencontrées durant le transport du patient (pourcentage).

Nous ne retrouvons pas de différence significative dans la survenue des principales complications entre les patients thrombolysés et non thrombolysés. Notons que les patients présentant une insuffisance cardiaque ou en arrêt cardio-respiratoire ne bénéficient pas d'un traitement thrombolytique.

CONCLUSION

L'infarctus aigu du myocarde est une **URGENCE cardiologique**, rappelons que, de 1995 à 1996, 15.8 pour-cent des patients victimes d'un infarctus sont en arrêt cardio-respiratoire à l'arrivée du SMUR.

Le **GAIN DE TEMPS** pour la mise en place du traitement est un facteur primordial, le message doit être que l'apparition d'une douleur thoracique doit entraîner un **appel au « 15 » et la mise en place de la chaîne de l'urgence** :

- L'apparition d'une douleur thoracique évoquant un infarctus du myocarde doit entraîner un appel au « 15 » : de 1991 à 1996, l'étude des patients thrombolysés par le SMUR 87 montre que l'enregistrement de l'appel au « 15 » survient en moyenne 1h37mn après le début de la douleur. De 1995 à 1996, 11,8 pour-cent des patients pris en charge par le SMUR 87 ne bénéficient pas d'une thrombolyse car il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'apparition des premiers symptômes.

Il faut sensibiliser le public à l'appel au « 15 », l'information et l'éducation de la population présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire est essentielle ; plus de 25 pour-cent de la population thrombolysée étudiée présente des antécédents personnels cardio-vasculaires, d'hypertension artérielle, de tabagisme, de dyslipidémie, ou cumule au moins deux facteurs de risque ; plus de 30 pour-cent de la population non thrombolysée présente des antécédents personnels d'infarctus, d'angor, d'artériopathie, ou d'hypertension artérielle. Il faut éduquer les patients à risque : qui appeler, quand appeler, ne pas attendre.

Nous pourrions aussi améliorer la coordination avec les médecins traitants en vue d'une médicalisation précoce et suffisante, il semble indispensable d'associer les généralistes aux campagnes d'information sur le SAMU.

- Les performances du SAMU 87 sont :

- La RAPIDITE d'intervention : l'équipe arrive sur les lieux environs 23 minutes après la réception de l'appel, la thrombolyse est débutée 23 minutes plus tard, le patient est admis directement en unité de soins intensifs de cardiologie en moyenne 41 minutes après le début de la thrombolyse. Notons un délai moyen de prise en charge de 63 minutes, stable de 1991 à 1996. Le délai moyen de prise en charge d'un patient victime d'un infarctus du myocarde, non thrombolysé, est de 47 minutes.
- La SECURITE de la prise en charge : 2,2 pour-cent d'erreurs de diagnostic (dont 1 seul cas compliqué d'hémorragie cérébrale entraînant le décès du patient), absence de complication hémorragique pendant le transport, absence de décès pour les patients thrombolysés pendant la transport, prise en charge des complications essentiellement liées à la reperfusion (19,7 pour-cent d'extra-systoles ventriculaires, 11,7 pour-cent de bradycardies et d'hypotensions) répondant bien au traitement médical.
- Le rôle primordial de la REGULATION permettant notamment l'admission directe de tous les patients victimes d'un infarctus du myocarde, thrombolysés ou non, en unité de soins intensifs de cardiologie.

La thrombolyse pré-hospitalière dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde n'est plus discutée, elle doit s'étendre à un plus grand nombre de patients, l'activité de SAMU 87 montre que, de 1994 à 1996, 29 pour-cent des patients souffrant d'un infarctus bénéficient de ce traitement. A l'avenir se pose la question de l'intérêt de l'angioplastie primaire en prenant en compte les moyens médico-techniques qu'une telle thérapeutique impose, la coordination étroite entre les médecins régulateurs et les cardiologues, et les études à venir répondront aux questions en suspens.

ABREVIATIONS

IDM : Infarctus du Myocarde
S.A.M.U. : Service d'Aide Médicale Urgente
S.M.U.R. : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
Primaire : Réanimation extra-hospitalière et médicalisation des secours
V.S.A.B. : Véhicule de Secours aux Asphyxiés et Blessés
A.P. : Ambulance Privée
A.R. : Ambulance de Réanimation
V.L. : Véhicule léger
Secondaire : Transfert inter-hospitalier
ECG : Electrocardiogramme
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
FDR : Facteurs De Risque
ATCD : Antécédent

BIBLIOGRAPHIE

1. AIMS : trial study group

Effect of intravenous APSAC on mortality after acute infarction : preliminary report of a placebo-controlled clinical trial.

Lancet 1, 1988 , 842-847.

2. ASSET

Trial of tissue plasminogene activator for mortality reduction in acute myocardial infarction.

Lancet 2, 1988 , 525-530.

3. BAERISWYL G. , URBAN P. , MEIER B. , CHEVROLET J.C. , UNGER P.F. , RUTISHAUSER W.

Thrombolyse et infarctus du myocarde chez le sujet de plus de 70 ans.

Rean. Urg. , 1992 , 1 (3) , 403-408.

4. BARRAU P. , BOLLOTTE B. , ARNAUDO B. , HUFNAGEL G. , DEFFOND I. , POITINEAU Y.

Dosage qualitatif pré-hospitalier de la myoglobine sérique dans les douleurs thoraciques.

JEUR , 1995 , 8 , 57-60.

5. BARRIOT P.

Rôle des services d'urgence dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde.

JEUR , 1989 , 2 , 211-218.

6. BASSAND J.P. , VUILLEMONT A.

Reperméabilisation coronaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Rev. Prat. ,1995 ,45 , 2137-44.

7. BASSAND J.P. , CASTAIGNE A.

Traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde.

La Lettre du Cardiologue, 1995, supplément au n°242 , 5-13.

8. BESSERE R. , M'BOU P. , DELORT P.

Place de la thrombolyse intraveineuse systémique dans le traitement pré-hospitalier des infarctus aigus du myocarde réchappés d'un arrêt cardio-respiratoire.

La Revue des SAMU, 1996, 1, 4-11.

9. BOERMAN E. , MAAS ACP , SIMONS M.L.

Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hour.

Lancet , 1996 , 348, 771-5.

10. BONNET J.L.

Les grandes études sur la thrombolyse, conséquences pour la thrombolyse pré-hospitalière.

JEUR , 1996, 9, 32-41.

16. CARLI P. , SAUVAL P.

Thrombolyse ou angioplastie un défi pour les SMUR.

JEUR , 1996 , 9, 6-7.

17. CASTAIGNE A.

Dix ans de thrombolyse pré-hospitalière.

JEUR, 1996 , 9, 4-5.

18. CAPRON L. , BRUNEVALL L.P.

Athérosclérose : anatomie pathologique.

Rev. Prat. , 1997, 43, 13, 1700-1704.

19. CHARBONNIER B.

Etude LATE.

JAMA, 1993, n° hors série, 23-29.

20. CHARBONNIER B.

Les nouveaux thrombolytiques.

Rev. Prat., 1988, 38, 19.

21. CHENIER F. , BASSAND J.P. , VUILLEMENOT A. , et al.

Traitement de l'ischémie myocardique.

Rev. Prat., 1995, 45, 17, 2133-3197.

22. COMPAGNON F. , DUVAL O. , BOUVERT F.

IDM et thrombolyse en réanimation pré-hospitalière : les résultats d'une enquête auprès de 104 SAMU .

La lettre de la thrombolyse, sept.1995, 15 , 59-61.

23. CRISTOFINI P.

Infarctus du myocarde.

Urgences Médico-Chirurgicales de l'adulte, ed. Arnette, 1991, vol 5, 61-85.

24. GISTOFINI P.

Les médicaments du traitement pré-hospitalier de l'infarctus du myocarde (à l'exclusion de la thrombolyse).

JEUR , 1996 , 9 , 25-31.

25. DANCHIN N.

Quatre ans après EMIP, le point sur la thrombolyse pré-hospitalière.

Etude et évaluation cardio-vasculaire, 1998, vol.5 , n°1, 19-26.

**26. DANCHIN N. , BEURRIER D. , BUFFET P. , ANCONINER. J. ,
JUILLIERE Y.**

Perturbations vasomotrices de l'artère coronaire athéroscléreuse.

Rev. Prat. , 1992, 42, 17, 2133-5.

27. DUBOIS-RANDE J.L. , PIOT O.

Infarctus du myocarde : physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement.

Rev. Prat. , 1995, 45, 1433-1444.

28. DOOREY A.D., MD ; MICHELSON E. L., MD ; TOPOL E.J. ,MD.

La thrombolyse dans l'infarctus du myocarde : tenir des promesses non satisfaites.

JAMA, 1992, 268, 3108-3113.

29. EMERAS : estudio multicentrico estreptoquinasa republicas de america del sur . collaborative group.

Randomized trial of late thrombolysis in patient suspected acute myocardial infarction .

Lancet, 1993 , 342 , 767-792.

30. EMIP : The european myocardial infraction project group

Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction .

N Engl J Med,1993 , 329 , 383-389.

31. FIBRINOLYTIC THERAPY 'TRIALISTS' (FTT) COLLABORATIVE GROUP.

Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute infarction : collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.

Lancet , 1994 , 343 , 311-22.

32. FINE D.G, WEISS A.T. , SAPOZNIKOV D. et al.

Importance or early initiation of intravenous streptokinase therapy for acute myocardial infarction Am.

J. Cardiol. , 1986 , 58,411-417.

33. FUSTER V.,MD, PH.D.

La thrombolyse coronaire un point de vue pour le clinicien.

N. Engl. J. Med.,1993 , 239, 10, 723-725.

34. GISSI

Effets à long termes de la thrombolyse intraveineuse dans l'infarctus du myocarde aigu : rapport final de l'étude GISSI.

Lancet (ed. Fr.), 1987, 871-874.

35. GISSI : gruppo italiano per lo studio della streptokinasi nell' infarto miocardico.

Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction.

Lancet ,1986 , 1, 397-402.

36. GISSI 2 : gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell' infarto miocardico.

A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin , versus no heparin among 14 , 490 patients with acute myocardial infarction

Lancet, 1990 , 336, 65-71.

37. GISSI 3 : gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell' infarto miocardico .

Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week , mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.

Lancet, 1994 , 343 , 1115- 1122.

38.GOLDSTEIN P.

SAMU et urgences cardiologiques : qualité et efficacité.

JEUR , 1996, 9 , 2-3.

39. GOTSMAN M.S. MD, WEISS A.T MD, MOSSERI M. MD, ADMON D. MD, POLLACK A. MD , WELBER S. BSc

Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction and the rôle of prehospital management.

JEUR (ed. Fr.), 1989 , 2 , 170-183.

40. GUSTO investigators

An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infraction .

N. Engl. J. Med., 1993 , 329 , 673-682.

41. GUSTO angiography investigators

The effect of tissue plasminogene, streptokinase, or both on coronary- artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial. infraction.

N. Engl. J. Med., 1993 , 329, 1615-1622.

42. LU H.,SORIA J., SORIA C., CAEN J.

Thrombolyse 1992 , nouvelles stratégies : réalités et rêves.

Médecine/sciences, 1992 , 8, 688-94.

43. HERVE C. , CASTAIGNE A.

Thrombolyse pré-hospitalière dans l'infarctus du myocarde.

La Revue Médicale , 1991 , 20 , 38 , 1877-79.

44. HUMBERT D. , GUIOMARD A. , AUMONT M.C. , GOURGON R.

La myocardio-pathie ischémique : remodelage, hypertrophie, sous-endocar-de à risque : des processus que l'on peut enrayer ?

Rev. Prat. , 1992 , 42 , 17, 2156-2161.

45. The international study group.

In hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction .

Lancet, 1990 , 336, 65-71.

46. ISSAM study group.

A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction . Mortality , morbidity and infarct size at 21 day.

N. Engl. J. Med., 1986 , 314 , 1465-1471.

47. ISIS 2 : second international study of infarct survival . collaborative group.

Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither, among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction .

Lancet , 1988 , 2 , 349-360.

48. ISIS 3 : third international study of infarct survival collaborative group.

A randomized comparison of streptokinase us tissue plasminogen activator us anistreplase and of aspirine + heparin us aspirin alone among 49,299 cases of suspected acute myocardial infraction .

Lancet, 1992 , 339, 753-770.

49. ISIS 4 : fourth international study of infarct survival collaborative group

Randomized study of oral isosorbide mononitrate in over 50 , 000 patients with suspected acute myocardial infarction .

Abstract Circulation, 1993 , 88 , 1-392.

50. JOLY R. , GOLDSTEIN P.

Complications de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.

JEUR , 1996 , 9 , 20-24.

51. JUIN C.

Le point sur le traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux , 1997, tiré à part d'une information communiquée par Boehringer Mannheim , extrait des n°42et 43 des 20 janvier et 5 février 1997.

52. JUILLARD

Taux de mortalité hospitalière.

Am. J. Card. , 1992 , 69 , 353-358.

53. JUILLARD J.M. , HIMBERT D. , STEG P.G. , KARRILLON G.

La place de l'angioplastie de sauvetage par rapport à la thrombolyse .

JAMA (ed. Fr.), 1993 , n° hors série , 35-40.

54. KARILA-COHEN D. , STEG P. G.

La thrombolyse dans l'infarctus du myocarde : bilan et perspectives.

Médecine thérapeutique , 1995 , 1 , 4 , 405-416.

55. LAPERCHE T. , JUIN C.

Les marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde : quelle place dans le diagnostic précoce ?

JEUR , 1996 , 9 , 8-14.

56. LATE : late study group.

Late assessment of thrombolytic efficacy study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infraction.

Lancet, 1993 , 342 , 759-766.

57. MACHECOURT J. , FORONI L. , DUMOULIN J. , TERISSE M.P. , HENON T. , VANZETTO G. , PETIT L. , CALOP J. , DENIS B. ? BASSAND J.P , CASSAGNES .

Aspects économiques de la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

JAMA (ed. Fr.) , 1993 , n° hors série , 41-48.

58. MEYRAN D. ,FABBRI J.,CAMPILLO A.,BERTHIER F.

Thrombolyse intraveineuse pré-hospitalière.

GUERIN F., Progrès en cardiologie 1 : Infarctus du myocarde à la phase aiguë,
Paris , 1993 , ed. Doin , 87-103.

59. MITI : the myocardil infarction triage and intervention project group

Prehospital initiated us hospital initiated thrombolytic therapy. The
myocardial infarction triage and intervention trial.

JAMA, 1993 , 270 , 1210-1216.

60. MONTALESCOT G.

La thrombose coronaire.

Médecine thérapeutique , 1996, 2 ,4 , 311-318.

61. PANAGIDES D. , BORY M.

Traitements de l'infarctus aigu du myocarde autres que la reperméabilisation.

Rev. Prat.(Paris), 1995 , 45 , 2147-51.

62. PETIT P.

Diagnostic de l'infarctus du myocarde à la phase pré-hospitalière.

JEUR , 1996, 9 , 15-19.

63. RIDKER P.M. , MD , O'DONNELL C. , MD , MADER V.J. , MD ,
HENNEKENS C.H. , MD.

Les grandes études sur les thrombolytiques à la phase aiguë de l'infarctus du
myocarde : GISSI 2 , ISIS3 , GUSTO.

Annals of Internal Medicine , 1993 , 119 , 6 , 530-532.

64. SAINSOUS J. , BONNET J.L. , PIETRI P. , SERRADIMIGNI A.

Délais d'hospitalisation et possibilités de thrombolyse au décours de l'infarctus
du myocarde.

JEUR , 1989 , 2 , 159-163.

65. SAMAMA M.

Conduite à tenir devant un accident hémorragique grave sous traitement
thrombolytique.

La Lettre de la Thrombolyse , 1996 , 19 , 75-78.

66. SAMAMA M.

La thérapeutique thrombolytique de l'enfance à l'âge adulte.

JEUR , 1989 , 2 , 146.

67. SAUVAL P. , CRISTOFINI P.

La thrombolyse pré-hospitalière de l'infarctus du myocarde : une stratégie
thérapeutique d'avenir ?

JAMA (ed. Fr.) , 1993 , n° hors série , 30-33.

68. SCHRODER R., MD, FACC, WEGSCHEIDER K.,PHD, SCHRODER K., MD, DISSMAN R, MD, MEYER-SABELLEK W.,MD.

Extent of Early Segment ST Elevation Resolution : A Strong Predictor of Outcome in Patients With Acute Myocardial Infarction and a Sensitive Measure to Compare Thrombolytic Regimens - A Substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial.

J. Am. Coll. Cardiol. , 1995, 26,1657-64.

69. SIMONS M.L. , SERRUYS P.W. , VAN DER BRAND M. et al.

Early thrombolysis in acute myocardial infarction : limitation of infarct size and improved survival.

JACC ,1986 , 7 , 717-8.

70. SLAMA M.S., MOTTE G.

Les thrombolytiques dans l'infarctus du myocarde : résultats des grandes études sur la mortalité.

Rev. Prat. , 1992 , 42 , 17 , 2143-2149.

71. Thrombolyse pré-hospitalière jusqu'où aller ?

Rev. Prat. , 1994 , 8 , 240.

72. VAHANIAN A.

Editorial.

JEUR , 1989, 2 , 143-145.

73. VAHANIAN A.

L'essai GUSTO.

JAMA , 1993 , n° hors série , 18-22.

74. VAN DE WERF F.

L'infarctus du myocarde et la thrombolyse.

La Recherche , 1991 , 22 , 424-433.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u> -----	p 7
<u>1.INFARCTUS DU MYOCARDE</u> -----	p 10
1.1.DEFINITION -----	p 11
1.2.ANATOMOPATHOLOGIE -----	p 12
1.2.1.Etiologie-----	p 12
1.2.2.Physiologie-----	p 14
1.2.3.Territoire-----	p 15
1.3.DIAGNOSTIC -----	p 16
1.3.1.Clinique-----	p 16
1.3.2.Electrocardiogramme-----	p 16
1.3.3.Radiographie pulmonaire-----	p 18
1.3.4.Echographie cardiaque-----	p 18
1.3.5.Bilan biologique-----	p 19
1.3.6.Diagnostic différentiel-----	p 21
1.3.7.Remarque-----	p 22
1.4.COMPLICATIONS PRECOCES DE L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE -----	p 23
1.4.1.Mort subite-----	p 23
1.4.2.Insuffisance cardiaque-----	p 23
1.4.3.Complication mécaniques-----	p 24
1.4.4.Troubles du rythme-----	p 25
1.4.5.Troubles de la conduction-----	p 26
1.4.6.Complications thromboemboliques-----	p 27
1.5.REPERMEABILISATION CORONAIRE -----	p 27
<u>2.THROMBOLYSE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE</u> -----	p 29
2.1.HISTORIQUE -----	p 30
2.2.LES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES -----	p 31
2.2.1.Physiopathologie-----	p 31
2.2.2.Principaux thrombolytiques-----	p 32
2.2.3.Perspectives-----	p 33

2.3.PRESENTATION DES GRANDES ETUDES PORTANT SUR LA THROMBOLYSE DANS L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE	p 37
2.3.1.Bénéfice des thrombolytiques : études contre placebo	p 38
2.3.2.Choix du thrombolytique	p 45
2.3.3.Thrombolyse tardive	p 53
2.3.4.Thrombolyse pré-hospitalière	p 57
2.3.5.Elargissement des indications à la thrombolyse	p 62
2.3.6.Thrombolyse et/ou angioplastie coronaire	p 64
2.4.INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE	p 66
2.5.TRAITEMENTS ASSOCIES A LA REPERMEABILISATION CORONAIRE	p 71

3.THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE, ROLE DU SAMU

3.1.GENERALITES	p 75
3.2.PRESENTATION DE L'ACTIVITE DU SAMU 87	p 82
3.3. PRESENTATION DE L'ETUDE DE 137 THROMBOLYSES PRE-HOSPITALIERES EFFECTUEES PAR LE SMUR 87 DE 1991 A 1996	p 84
3.3.1.Caracteristiques de la population étudiée	p 84
3.3.2.Etude des données de la régulation	p 90
3.3.3.Etude des différents délais	p 96
3.3.4.Etude des traitements instaurés et des territoires des infarctus	p 107
3.3.5.Etude des complications rencontrées	p 112
3.3.6.Synthèse	p 117
3.4.PRESENTATION DE L'ETUDE DE 101 DOSSIERS DE PATIENTS, VICTIME D'UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE, NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE PAR LE SMUR 87 DE 1995 A 1996	p 120
3.4.1.Caracteristiques de la population étudiée	p 120
3.4.2.Etude des données de la régulation	p 126
3.4.3.Etude des différents délais	p 132
3.4.4.Etude des traitements instaurés et des territoires des infarctus	p 140
3.4.5.Etude des complications rencontrées	p 144
3.4.6.Cause d'absence de thrombolyse	p 147
3.4.7.Synthèse	p 149

**3.5.PRESENTATION DE L'ETUDE COMPARATIVE DES PATIENTS
THROMBOLYSES ET NON THROMBOLYSES, PRIS EN CHARGE
PAR LE SMUR 87, POUR INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE, DE
1995 A 1996-----p 152**

3.5.1.Caractéristiques de la population étudiée-----p 153

3.5.2.Etude des données de la régulation-----p 156

3.5.3.Etude des différents délais-----p 159

3.5.4.Etude des traitements instaurés et des territoires des infarctus-----p 161

3.5.5.Etude des complications rencontrées-----p 163

CONCLUSION-----p 165

ABREVIATIONS-----p 168

BIBLIOGRAPHIE-----p 169

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs n'y a favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 34

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

191

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

11. BONNET J.

Athérosclérose: anatomopathologie, physiologie, épidémiologie, facteurs de risque et prévention

Rev. Prat.,1994, 44,1833-1839.

12. BOSSAERT L.L. MD , DEMEY H.E. MD .

Thrombolyse dans la phase pré-hospitalière de l'infarctus du myocarde.

JEUR, 1989, 2 , 184-189.

**13. BOUTOUT F. , BOURDON D. , CAUSSANEL J.M. , MOREAU F. ,
TERNEVILLE J.P. , FILIV E.**

Deux ans de thrombolyse pré-hospitalière par streptokinase à la phase aiguë de l'infarctus : perspectives ?

La Revue des SAMU, 1990, 8, 1, 36-41.

14. BROCHIER M.L.

Réflexions à propos de la thrombolyse thérapeutique de l'infarctus du myocarde.

JAMA, 1993, n° hors série, 3-6.

**15. BROCHER B. , VAHANIAN A. , BASSAND J.P. , SAMAMA M. ,
KUDENCHUK , CARLI P. , SAUVAL P. , MACHECOURT J. ,
MONASSIER P.**

Thrombolyse : actualité et perspectives.

Symposium , Paris , Nov. 1992.

RESUME

La thrombolyse précoce dans les six premières heures d'un infarctus aigu du myocarde permet d'obtenir un bénéfice en terme de survie, pour le patient. Durant ces dix dernières années, un grand nombre d'études, à l'échelle nationale et internationale, sur les traitements thrombolytiques ont mis en évidence le bénéfice de la thrombolyse, ce bénéfice étant d'autant plus grand que le thrombolytique est administré plus tôt. Nous avons donc assisté au développement de la thrombolyse pré-hospitalière effectuée en France par les médecins des SMUR. L'étude de 137 dossiers de patients bénéficiant d'une thrombolyse par le SMUR 87 pour un infarctus aigu du myocarde de 1991 à 1996 confirme les deux principaux acquis de la thrombolyse pré-hospitalière : faisabilité et sécurité.

MOTS CLES :

- Infarctus du myocarde
- Thrombolyse
- SAMU

RESUME

La thrombolyse précoce dans les six premières heures d'un infarctus aigu du myocarde permet d'obtenir un bénéfice en terme de survie, pour le patient. Durant ces dix dernières années, un grand nombre d'études, à l'échelle nationale et internationale, sur les traitements thrombolytiques ont mis en évidence le bénéfice de la thrombolyse, ce bénéfice étant d'autant plus grand que le thrombolytique est administré plus tôt. Nous avons donc assisté au développement de la thrombolyse pré-hospitalière effectuée en France par les médecins des SMUR. L'étude de 137 dossiers de patients bénéficiant d'une thrombolyse par le SMUR 87 pour un infarctus aigu du myocarde de 1991 à 1996 confirme les deux principaux acquis de la thrombolyse pré-hospitalière : faisabilité et sécurité.

MOTS CLES :

- Infarctus du myocarde
- Thrombolyse
- SAMU