

A propos de l'étude TIMI II ou coronaires à demi ouvertes ou à demi fermées

La thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a transformé le pronostic de cette maladie mais, surtout, a révolutionné les mentalités des cardiologues.

Avant même que soit définitivement démontré le fait que la thrombolyse réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, certains parmi les plus actifs avaient repéré les deux plus grands défauts de cette technique. D'une part, l'artère coronaire, après thrombolyse, n'est au mieux qu'à moitié ouverte ; lorsque la thrombolyse a été efficace, il persiste le plus souvent une sténose coronaire éventuellement serrée. D'autre part, le risque de réocclusion est grand, 5 à 20 % suivant les études. Si bien que les pessimistes voyaient dans cette artère à demi ouverte une artère déjà à demi fermée.

Dès 1983, deux solutions furent proposées pour pallier ces défauts de la méthode. Première possibilité : se passer de la thrombolyse, recanaliser mécaniquement l'artère coronaire au moyen d'un guide et effectuer « dans la foulée » la dilatation coronaire. Deuxième possibilité : faire suivre la thrombolyse d'une coronarographie précoce dans le double but de recanaliser les artères restées occluses et de dilater les artères restées à demi fermées.

Ce courant de pensée très « plombier » connu un grand succès et en 1985, dans toutes les grandes institutions hospitalières, on envisageait, voire même on réalisait, une astreinte de dilatation pour effectuer ce que l'on considérait devoir être le traitement standard de l'infarctus du myocarde. Cette agressivité contenait une certaine forme de logique ; il nous paraissait évident qu'une artère bien ouverte vaut mieux qu'une artère à demi fermée.

Fort heureusement des gens sensés et curieux de nature ont considéré que ce qui n'a pas été démontré doit néanmoins l'être, même si la logique pousse à estimer que la démonstration est superflue. C'est ainsi que furent réalisées l'étude TAMI, l'étude du *European Cooperative Study Group* et l'étude TIMI II [1-3]. Reprenons les deux premières qui avaient un objet sensiblement différent de la troisième.

Dans l'étude TAMI, 386 patients furent traités trois heures après le début des symptômes par 150 mg d'activateur tissulaire du plasminogène (rt-Pa) et eurent 90 minutes plus tard une coronarographie. 96 patients avaient une artère coronaire fermée (25 %) et furent l'objet d'une tentative de dilatation ; dix moururent à la phase aiguë. 91 patients

avaient des artères tellement malades ou si peu malades que la dilatation était ou impossible, ou inutile ; 10 moururent à la phase aiguë. Restaient 197 patients ayant une artère à demi ouverte accessible à une dilatation. Le sort les répartit en deux groupes : 99 furent dilatés immédiatement : quatre moururent en phase aiguë, sept durent avoir un pontage en urgence, cinq durent être redilatés dans la première semaine et 11 avaient une artère occluse au septième jour malgré tous les efforts. 98 patients furent programmés pour une dilatation au septième jour ; un seul mourut en phase aiguë, deux eurent un pontage en urgence, 16 furent dilatés en urgence, 13 avaient une artère occluse au bout d'une semaine. En revanche, en refaisant la coronarographie au bout d'une semaine, on s'aperçut que 14 malades avaient une artère très peu sténosée ne nécessitant pas de dilatation, 11 au contraire relevaient d'un pontage, 20 ne nécessitaient qu'un traitement médical et seulement 35 eurent la dilatation programmée initialement. La fraction d'éjection de repos et d'effort était la même pour les deux groupes. Les avantages de l'attitude attentiste se précisaient alors : geste plus approprié, moins d'incidents et peut-être moins de décès. Les

contraintes étaient également évidentes : observation en milieu très équipé pour pouvoir pratiquer les éventuelles dilatations en urgence que nécessitent les récidives ischémiques.

L'étude du *European Cooperative Study Group for rt-PA* aboutit à des conclusions voisines. Son principe était plus simple encore : 367 patients reçurent dans les cinq heures suivant le début des troubles 100 mg de rt-PA, de l'aspirine et de l'héparine. Ils furent répartis en deux groupes : 183 eurent une coronarographie dans les trois heures suivant le début du traitement et furent dilatés dans les cas où cela était possible (168 angioplasties tentées et 149 réussies). 184 patients bénéficièrent d'une attitude rigoureusement non invasive à l'exception d'une coronarographie au 15^e jour. L'évolution clinique a été bien meilleure dans le groupe non invasif : la mortalité a été moindre, 3 % contre 7 %, la fréquence des récidives ischémiques au cours des 24 premières heures a été de 3 % contre 17 % dans le groupe angioplastie ; à l'angiographie de contrôle, le même nombre d'artères coronaires étaient ou occluses, ou correctement perméables ; enfin la fraction d'éjection des patients survivants était rigoureusement identique dans les deux groupes.

Que pouvait alors apporter l'étude TIMI II publiée dans le *New England Journal of Medicine* du 9 mars 1989 ? La question avait été sensiblement déplacée ; point d'agressivité en phase aiguë : le traitement invasif était une coronarographie entre 18 et 48 heures après l'infarctus suivie d'une angioplastie, si nécessaire angiographiquement ; le traitement contemplatif était une angioplastie seulement si les signes cliniques de récidive ischémique l'imposaient. Bref on comparait le traitement d'une image au traitement d'un malade. Plus de 3 000 patients ont été inclus dans cette monumentale étude. Ils ont tous reçu 100 ou 150 mg de rt-PA ; la plus faible dose s'est avérée aussi efficace et moins dangereuse que la plus forte. Ils recevaient en outre de l'aspirine et de l'héparine. Près de 1 500 patients ont une coronarographie entre 18 et

48 heures après. 60 % ont pu bénéficier d'une angioplastie ; 12 % avaient une artère peu sténosée ; 12 % avaient une artère occluse ; 16 % avaient une artère coronaire trop malade pour être dilatée. Dans ce groupe, 11,9 % des patients ont eu un pontage aorto-coronaire. Dans l'autre groupe, 420 patients ont eu une récidive ischémique : environ un patient sur quatre. Au total, 16 % ont eu une dilatation et 10,5 % ont eu un pontage aorto-coronaire. Le résultat brut est qu'il y a eu neuf morts de moins, huit récidives d'infarctus non mortel de moins, 29 pontages en urgence pour échec de dilatation de moins dans le groupe traitement conservateur. En additionnant le tout, la différence est à la limite de la signification statistique en faveur de la politique non agressive. La fraction d'éjection à la sortie de l'hôpital est la même dans les deux groupes. Il y avait un peu plus d'épreuves d'effort positives dans le groupe non dilaté que dans le groupe dilaté, et cela a abouti à proposer des cathétérismes différés à plus de patients du groupe traitement conservateur.

Une autre étude était incluse dans cette étude TIMI II : il s'agissait d'une étude de β -bloquants intraveineux débutés dès la prise en charge avec relais par le métoprolol *per os* comparée à une administration débutée *per os* au sixième jour. 1 390 patients ont été inclus dans cette partie de l'étude. La mortalité est rigoureusement la même dans les deux groupes ainsi que la fraction d'éjection à la sortie. En revanche le groupe β -bloquant immédiat a eu moins de récidives ischémiques et moins de récidives d'infarctus non fatal pendant la phase aiguë de l'infarctus que le groupe traité plus tard. Que peut-on tirer de tout cela ? L'enseignement majeur est que les artères coronaires à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde sont susceptibles ; si elles ont produit un thrombus, c'est en règle générale parce qu'il existe une plaque athéroscléreuse ulcérée. La thrombolyse remet de nouveau à nu cette plaque ulcérée, mais il est désormais démontré que ce n'est pas en donnant un coup de ballon par-dessus que l'on arrange les choses. En revanche, ces patients

sont remis dans un état très voisin de celui de l'angor instable : les plaquettes sont à l'affût et les catécholamines guettent la moindre occasion de déséquilibrer la situation. Dans ce contexte, l'aspirine et les β -bloquants sont des traitements logiques et impératifs. Les impressionnants résultats du groupe streptokinase + aspirine de l'étude ISIS-2 [4] sont là pour confirmer que l'aspirine est l'autre grand médicament de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Ce sont les optimistes qui avaient raison : une artère reperméabilisée est plus à moitié ouverte qu'à moitié fermée, mais la récidive ischémique menace. Il reste à trouver le meilleur moyen non agressif de déterminer qu'un malade est à risque d'une récidive ischémique et ainsi de choisir le moment de la coronarographie. La clinique, l'électrocardiogramme (ECG) per-critique, l'ECG d'effort précoce, l'échographie sensibilisée par le dipyridamole, la tomoscintigraphie au thallium nous donnent bien des moyens de réfléchir autrement que la sonde de coronarographie à la main ; et même dans les cas où nous aurions recours à la coronarographie, il est désormais clair que nous devons traiter une ischémie myocardique et non pas une image de sténose coronaire.

Alain Castaigne

RÉFÉRENCES

1. Topol EJ, Califf RM, George BS, *et al.* A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 581-8.
2. Simoons ML, Betriu A, Col J, *et al.* Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988 ; i : 197-203.
3. The TIMI study group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 618-27.
4. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet* 1988 ; ii : 349-60.