

MULTISTRATEGY: pouvons nous en adopter les 2 stratégies?

Philippe Gabriel Steg, MD

L'ANGIOPLASTIE PRIMAIRE EST DEVENUE LE TRAITEMENT DE référence à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST, à la condition (et ces conditions sont importantes) qu'elle soit réalisée rapidement et dans un centre expérimenté. Parmi les décisions thérapeutiques que le cardiologue interventionnel est amené à prendre au cours de la procédure, deux sont particulièrement importantes en raison de leurs implications cliniques et économiques: le traitement antiplaquettaire adjuvant et le choix du type de stent.

Il existe un corpus de données important démontrant le bénéfice d'associer à cette angioplastie un bloqueur des récepteurs GPIIb-IIIa plaquettaire par voie intraveineuse, d'autant que l'administration orale de thiénopyridine et d'aspirine (qui est indiquée) a peu de chances, même avec une dose de charge élevée, de conduire à une inhibition marquée de l'agrégation plaquettaire dans les délais courts (quelques minutes) souhaités pour l'angioplastie primaire. Il s'agit donc d'un traitement utile pour les heures et les jours suivant l'angioplastie. L'écrasante majorité des données cliniques disponibles concernant les antiGpIIb/IIIa dans le contexte de l'angioplastie primaire porte sur l'utilisation de l'abciximab (Reopro®) et montre un bénéfice clinique à court, moyen et long terme de l'adjonction de ce traitement à l'angioplastie. Néanmoins, ce traitement a des inconvénients: il est en effet relativement coûteux et il s'agit d'un anticorps monoclonal et, à ce titre, il est générateur de réactions immunes, dont les plus fréquentes et les plus sérieuses sont des thrombopénies sévères, certes rares, mais qui nécessitent une surveillance attentive de la numération plaquettaire dans les heures suivant l'administration du bolus et de la perfusion du médicament (il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à 12H après le début de la procédure). Une stratégie alternative consiste à utiliser d'autres médicaments de la même classe, mais qui sont des petites molécules et non des anticorps, tels que le tirofiban ou l'intégrilin. Bien qu'il existe, au moins sur le papier, d'autres actions de l'abciximab que l'effet antiplaquettaire, il est très vraisemblable que le bénéfice clinique observé est en rapport avec l'effet antiplaquettaire

rapide et très puissant de la molécule. Pour cette raison, on peut espérer que les autres anti-GPIIb-IIIa puissent permettre d'obtenir la même efficacité clinique pour un coût moindre. Le tirofiban est en particulier le moins cher (au moins en Europe) des anti-GPIIb-IIIa, mais son utilisation a considérablement décliné après les résultats de l'essai TARGET montrant qu'il n'était pas « non-inférieur » à l'abciximab comme traitement adjuvant de l'angioplastie coronaire. A posteriori, il est apparu très vraisemblable que le manque d'efficacité du tirofiban dans l'étude TARGET était lié à l'utilisation d'une dose initiale trop faible et les études d'agrégation plaquettaire ex vivo ont bien montré que l'utilisation d'un bolus plus fort de 25µg/kg (au lieu de 15), suivi d'une perfusion de 18 à 24H à la dose de 0,15µg/kg/min, permettrait d'obtenir une efficacité antiplaquettaire sensiblement superposable à celle des autres anti-GPIIb-IIIa. Ces modalités d'administration du tirofiban ont fait l'objet d'un premier essai clinique pilote à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde qui était l'essai STRATEGY, ainsi que de trois autres études de petite taille. Les résultats encourageants de ces études ont conduit les investigateurs de l'essai MULTISTRATEGY à comparer tirofiban et abciximab comme traitements adjuvants à l'angioplastie primaire, dans un essai ayant une puissance raisonnable pour évaluer un critère de jugement intermédiaire: la résolution du sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, hautement corrélé au pronostic à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et directement en rapport avec le mécanisme d'action attendu de ces antiplaquettaire sur la perméabilité coronaire, tant au niveau épicaudique qu'au niveau microcirculatoire. Sept cent quarante cinq patients avec un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST ont ainsi été randomisés entre une stratégie utilisant l'abciximab et une stratégie utilisant le tirofiban avec un bolus à haute dose, et une réduction du sus-décalage du segment ST de plus de 50% a été observé chez 83,6% des patients traités par abciximab contre 85,3% des patients traités par tirofiban, ce qui remplit les critères de « non infériorité ». Il est important de noter que les événements cliniques, notamment

Affiliation de l'auteur: INSERM U-698. Recherche Clinique en Athérombose. Université de Paris VII – Denis Diderot. Centre Hospitalier Bichat-Claude Bernard. 46 rue Henri Huchard 75877 PARIS Cedex 18. France.

Correspondance: PG Steg. INSERM U-698. Recherche Clinique en Athérombose. Université de Paris VII – Denis Diderot. Centre Hospitalier Bichat-Claude Bernard. 46 rue Henri Huchard 75877 PARIS Cedex 18. France. Tél. 33 (0) 1 40 25 86 68; Fax: 33 (0) 1 40 25 88 65; e-mail: gabriel.steg@bch.aphp.fr

Liens financiers: Aucun déclaré

Voir résumé de l'article page 1788

le risque de décès ou de réinfarctus, étaient similaires dans les deux stratégies à 3,8 % au 30^{ème} jour dans les deux groupes. Après huit mois de recul, les proportions observées étaient de 7,5 % dans le bras abciximab et 5,9 % dans le bras tirofiban ($p=0,55$), suggérant que le tirofiban, suivant ces modalités d'administration « modernes », représente une alternative crédible au traitement par abciximab, permettant ainsi une économie substantielle. Il faut néanmoins souligner que cette étude n'avait pas la puissance pour conclure formellement sur un bénéfice clinique, ce qui aurait nécessité des effectifs beaucoup plus importants.

En parallèle avec la comparaison abciximab-tirofiban, les patients ont fait l'objet d'une deuxième randomisation, en plan factoriel 2 x 2, comparant stent actif au sirolimus et stent métallique nu. En effet, le rôle des stents actifs à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde reste encore débattu. Il est vraisemblable, sur la foi des nombreux essais randomisés déjà réalisés dans ce contexte, qu'ils réduisent de façon substantielle le risque de resténose et de nouvelle revascularisation dans les mois suivants l'angioplastie primaire. Néanmoins, se posent deux problèmes : le premier est que le risque de resténose et de nouvelle revascularisation est probablement plus faible dans le contexte de l'angioplastie primaire que lors de l'angioplastie élective, notamment parce que le territoire dépendant de l'artère dilatée est souvent partiellement ou complètement non viable, et donc ne justifierait pas une nouvelle revascularisation, même s'il existait un rétrécissement récurrent de l'artère stentée. Le deuxième problème plus inquiétant est la notion que les stents actifs sont associés à un risque de thrombose tardive et d'événements cliniques graves associés plus importants que les stents nus, notamment après la première année. Néanmoins, il faut souligner qu'il n'existe pour l'instant que très peu de données randomisées permettant l'évaluation du devenir clinique de ces deux types de stents après angioplastie pour infarctus aigu du myocarde, la plupart des données

disponibles provenant de comparaisons non randomisées et donc potentiellement très biaisées. Pour cette raison, l'essai MULTISTRATEGY fournit également des renseignements précieux. Le critère de jugement principal de cette comparaison était le composite des décès, des réinfarctus et des revascularisations du vaisseau cible après 8 mois de recul. Il a été observé chez 14,5 % des patients du groupe stent nu contre 7,8 % des patients du groupe stent actif ($p=0,004$) sans différence notable de mortalité ou de risque de réinfarctus, l'essentiel de la différence provenant d'une nouvelle revascularisation nécessaire chez 10,2 % des patients du groupe stent nu contre 3,2 % des patients du groupe stent au sirolimus ($p<0,001$). Il est néanmoins notable que ces taux de revascularisation sont faibles dans les deux groupes et que, même le groupe stent nu n'a que 10 % de revascularisation à 8 mois. Il faut également souligner que le recul dans cet essai n'est que de 8 mois et qu'il ne permet de fournir de données sur la sécurité à long terme au delà de la première année de la stratégie stent actif. Ceci est d'autant plus important que, il semble que le bénéfice des stents actifs soit directement conditionné à la poursuite d'un traitement prolongé par bithérapie antiplaquettaire associant une thiényridine et de l'aspirine, et il est notoirement délicat d'apprécier, dans le contexte de l'urgence à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'existence d'éventuelles contre-indications, la tolérance et l'observance au traitement antiplaquettaire chez les patients hospitalisés en urgence. Néanmoins la conclusion de cet essai est que l'association d'un stent actif au sirolimus et d'une administration de tirofiban utilisant un bolus élevé pourrait permettre d'obtenir une efficacité clinique optimale pour un coût restant sensiblement stable par rapport aux stratégies conventionnelles utilisant un stent actif et le bolus et la perfusion d'abciximab. Elle nécessite néanmoins, avant d'être adoptée en pratique, une évaluation plus précise de la sécurité à long terme (au-delà d'un an) des stents actifs dans le contexte de l'infarctus aigu.