



Université Claude Bernard Lyon 1  
Ecole doctorale  
**Evolution Ecosystèmes Microbiologie Modélisation**

Thèse en vue de l'obtention du  
**Doctorat en Epidémiologie, Santé publique**  
**et Recherche sur les services de santé**

Discipline  
**Biologie Evolutive, Biologie des Populations, Ecophysiologie**

Présentée par  
**Carlos El KHOURY**

Titre  
**Modélisation des stratégies de reperfusion  
de l'infarctus du myocarde**

Directeur  
**Professeur Eric BONNEFOY-CUDRAZ**

Soutenance  
**mardi 1er mars 2016**

Membres du jury :

**Professeur Eric BONNEFOY-CUDRAZ**  
**Professeur Pierre-Yves GUEUGNIAUD**  
**Professeur François GUEYFFIER**  
**Professeur Sandrine CHARPENTIER** (rapporteur)  
**Professeur Gérald VANZETTO** (rapporteur)

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Vice-président du Conseil d'Administration  
 Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire  
 Vice-président du Conseil Scientifique  
 Directeur Général des Services

## **M. François-Noël GILLY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID  
 M. le Professeur Philippe LALLE  
 M. le Professeur Germain GILLET  
 M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard  
 Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux  
 Faculté d'Odontologie  
 Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
 Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation  
 Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE  
 Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON  
 Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS  
 Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA  
 Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON  
 Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies  
 Département Biologie  
 Département Chimie Biochimie  
 Département GEP  
 Département Informatique  
 Département Mathématiques  
 Département Mécanique  
 Département Physique  
 UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives  
 Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon  
 Polytech Lyon  
 Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique  
 Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1  
 Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education  
 Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI  
 Directeur : M. le Professeur F. FLEURY  
 Directeur : Mme Caroline FELIX  
 Directeur : M. Hassan HAMMOURI  
 Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCH  
 Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV  
 Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID  
 Directeur : M. Jean-Claude PLENET  
 Directeur : M. Y. VANPOULLE  
 Directeur : M. B. GUIDERDONI  
 Directeur : M. P. FOURNIER  
 Directeur : M. G. PIGNAULT  
 Directeur : M. le Professeur C. VITON  
 Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE  
 Directeur : M. N. LEBOISNE

*"Freedom of thought is best promoted by the gradual illumination of men's minds,  
which follows from the advance of science"*  
Charles Robert Darwin (1809 – 1882)

## Remerciements

Au Professeur Eric BONNEFOY-CUDRAZ, plus qu'un directeur de thèse, un grand frère, plus qu'un confrère, un ami,

Au Professeur Pierre-Yves GUEUGNIAUD, pour sa confiance et ses précieux conseils,

Au Professeur François GUEYFFIER, pour la qualité de la formation et les échanges enrichissant que nous avons pu avoir,

Au Professeur Sandrine CHARPENTIER, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail, pour son soutien et ses encouragements sans faille,

Au Professeur Gérald VANZETTO, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail, un exemple pour nous à suivre,

Au Docteur Olivier MATAS, pour sa vision et sa pertinence d'analyse qui nous ont permis de construire une collaboration inébranlable,

Au Docteur Jean-François BEC, pour sa confiance, son soutien et son humanisme exemplaire,

A tous les urgentistes de Vienne, Ernesto, Nathalie, François-Charles, Patricia, Carole, Florian, Raphaël, Mohamed, Julie, Stéphanie, Marie, Céline, Olivier, Eric, Delphine, pour leur soutien et leur confiance,

A l'ensemble de l'équipe soignante des urgences de Vienne, pour leur engagement et la qualité de leur investissement,

A toute l'équipe de RESCUe et RESUVaL, Magali, Sylvie, Nicolas, Alexandra, Cathy, Nathalie, Elodie et Nathalie, sans qui ce travail n'aurait sans doute jamais vu le jour,

A tous mes amis, que j'ai la chance d'avoir nombreux, pour leurs encouragements et leur solidarité,

A mes parents, pour leur affection et leur confiance,

A Théa et Sasha, pour avoir gardé le sourire,

A Jenny, à qui je dois beaucoup !

## Résumé

**Objectifs.** L'infarctus aigu du myocarde (IDM) touche chaque année plus de 120 000 personnes en France. Nous nous sommes intéressés à la prise en charge du SCA avec sus-décalage du segment ST (ST+). Deux stratégies de revascularisation coronaires s'offrent à nous : la thrombolyse intraveineuse et l'angioplastie primaire. Notre travail a évalué l'impact du choix de ces stratégies dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, à travers la mise en place d'un réseau associant la médecine d'urgence et la cardiologie interventionnelle autour d'un référentiel partagé.

**Méthode.** Nous avons mis en place un réseau cardiologie - urgence (RESCUE), qui a fédéré au sein d'une association 37 structures d'urgence (SU), 19 structures mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) et 10 centres de cardiologie interventionnelle (CCI) dans un bassin géographique de 3 millions d'habitants. Notre méthode de travail s'articulait autour de trois axes : édition de référentiels partagés, formation et évaluation.

**Résultats.** Dès la mise en place de RESCUE, nous avons lancé un essai multicentrique, contrôlé et randomisé, l'étude AGIR<sup>2</sup>. En douze mois 320 SCA ST+ ont été inclus. Dès la prise en charge en SMUR tous les patients ont reçu 250 mg d'aspirine, 600 mg de clopidogrel, un bolus intraveineux de 60 IU/kg d'héparine avant d'être transférés en CCI pour une angioplastie primaire. Si le bénéfice d'une administration de tirofiban en SMUR n'était pas supérieur à son administration en CCI, AGIR<sup>2</sup> a conforté les bases d'une collaboration en réseau entre médecine d'urgence et cardiologie interventionnelle autour d'un référentiel thérapeutique partagé.

Depuis, l'angioplastie primaire est progressivement devenue la stratégie de reperfusion de référence du SCA ST+ sur notre bassin. Pour évaluer son impact nous avons mis en place un registre observationnel couvrant l'ensemble des SU, SMUR et CCI du réseau. Entre 2009 et 2013 nous avons pris en charge 2418 patients en SMUR avec un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde. Parmi eux, 2119 (87.6%) ont bénéficié d'une angioplastie primaire et 299 (12.4%) d'une thrombolyse intraveineuse. Nous avons observé une augmentation du recours à l'angioplastie primaire de 78.4% en 2009 à 95.9% en 2013 ( $P<0.001$ ). Le délai médian ECG - arrivée en CCI était de 48 min, ECG - angioplastie 94 min et arrivée – angioplastie 43 min. Les délais symptôme – ECG et ECG – thrombolyse sont restés stables de 2009 à 2013, mais les délais symptôme – angioplastie et ECG – arrivée en CCI – angioplastie ont diminué ( $P<0.001$ ). Au total 2146 (89.2%) patients avaient un délai ECG – arrivée en CCI  $\leq 90$  min, un délai confortant le choix d'une angioplastie primaire chez 97.7% d'entre eux en 2013, conformément aux recommandations. De 2009 à 2013, la mortalité hospitalière (4-6%) et celle à 30 jours (6-8%) est restée stable.

Nous avons complété notre travail par une analyse de la conformité des mesures de prévention secondaire aux recommandations. A un an post-IDM, l'association bétabloquants – aspirine – statines – inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la correction des facteurs de risque était liée à une meilleure survie. Parmi les 5161 patients pris en charge dans nos SU et en SMUR et sortis vivant de CCI, 2991 (58%) ont bénéficié de cette stratégie optimale avec un

HR de 0.12 (95% CI 0.07–0.22;  $P<0.001$ ). Les patients les plus graves étaient ceux les moins bien traités, à cause des contre-indications aux traitements (insuffisance rénale, risque hémorragique).

**Conclusion.** Dans notre bassin géographique, la mise en place d'un réseau cardiologie urgence a abouti à l'augmentation du recours à l'angioplastie primaire, conformément aux recommandations. Il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité précoce. Un bénéfice sur la mortalité à un an est observé chez les patients qui ont bénéficié de mesures de prévention secondaire optimales.

**Mots clés :** médecine d'urgence - réseau – syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST – angioplastie primaire – thrombolyse – mortalité

**Nombre de mots :** 598

## Modeling of myocardial reperfusion strategies

### Abstract

**Objective.** Acute myocardial infarction (AMI) annually affects more than 120 000 people in France. We studied the management of ST elevation MI (STEMI). Two reperfusion strategies are available: intravenous thrombolysis (TL) and primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Our study aimed to evaluate the impact of these strategies in the acute phase of myocardial infarction through the establishment of an emergency network based on a shared protocol with interventional cardiology.

**Methods.** We established a regional emergency cardiovascular network (RESCUE Network) that covers a population of 3 million inhabitants across five administrative counties, including urban and rural territories. All nineteen MICUs, thirty seven emergency departments and 10 catheterization laboratories participate in the network. We edited regularly updated guidelines, set up a doctors' training program and implemented an evaluation registry.

**Results.** We setup the AGIR-2 study, a multicenter, controlled, randomized study, to explore prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing PPCI. Three hundred and twenty patients with STEMI were included over a period of 12 months. All of them received 250 mg of aspirin, 600 mg of clopidogrel and 60 IU/kg bolus of high molecular weight heparin before admission to the catheterization laboratory. If prehospital initiation of high-dose bolus of tirofiban did not improve outcome, AGIR-2 study reinforced the collaborative network between emergency medicine and interventional cardiology.

Since then, PPCI has gradually become the reference reperfusion strategy for STEMI in our network. Using data from our registry, we studied STEMI patients treated in mobile intensive care units (MICUs) between 2009 and 2013. Among 2418 patients, 2119 (87.6%) underwent PPCI and 299 (12.4%) prehospital TL (94.0% of whom went on to undergo PPCI). Use of PPCI increased from 78.4% in 2009 to 95.9% in 2013 ( $P_{trend}<0.001$ ). Median delays included: first medical contact (FMC)–PCI centre 48 min, FMC–balloon inflation 94 min, and PCI centre–balloon inflation 43 min. Times from symptom onset to FMC and FMC to TL remained stable during 2009 to 2013, but times from symptom onset to first balloon inflation and FMC to PCI centre to first balloon inflation decreased ( $P<0.001$ ). In total, 2146 (89.2%) had an FMC–PCI centre delay  $\leq 90$  min with PPCI use up to 97.7% in 2013 in accordance with guidelines. In-hospital (4–6%) and 30-day (6–8%) mortalities remained stable from 2009 to 2013.

Finally, we sought to assess the effect of strict adherence to current international guidelines on 1-year all-cause mortality in a prospective cohort of patients with STEMI. After multivariable adjustment, the association between the optimal therapy (OT) group (Beta-blockers, Antiplatelet agents, Statins, angiotensin-converting enzyme [ACE] Inhibitors, and Correction of all risk factors) and survival remained significant, with a hazard ratio of 0.12 (95% CI 0.07–0.22;  $P<0.001$ ). Of the 5161 patients discharged alive, 2991 (58%) were prescribed OT. Patients characteristics in the under treatment (UT) group were worse than those in the OT group because of contraindications to optimal treatment (renal failure, bleeding risk).

**Conclusion.** The establishment of an emergency network in our area resulted in an increased use of PPCI in accordance with ESC guidelines with no effect on early mortality. Reduction of one year mortality was observed in patients who received optimal secondary prevention treatment.

**Keywords.** Emergency medicine – network - ST-segment elevation myocardial infarction - Primary percutaneous coronary intervention - Thrombolysis – Mortality

**Word count:** 524

## Laboratoire de rattachement

UMR CNRS 5558 – LBBE, "Biométrie et Biologie Évolutive"  
UCB Lyon 1 - Bât. Grégor Mendel, 43 bd du 11 novembre 1918  
69622 VILLEURBANNE cedex

Directrice : Dominique MOUCHIROUD

## Table des matières

1.	Introduction .....	9
2.	Stratégies de reperfusion de l'infarctus du myocarde .....	10
a.	La thrombolyse intraveineuse .....	10
b.	L'angioplastie primaire .....	13
c.	La mortalité dans l'infarctus .....	15
3.	Mise en place du réseau RESCUe .....	17
4.	Y a-t-il encore une place à la thrombolyse intraveineuse ? (article publié) .....	20
5.	Organisation en réseau et recherche sur l'angioplastie primaire (article publié) .....	39
6.	Impact de l'organisation en réseau sur la thrombolyse intraveineuse (article accepté) .....	52
7.	Suivi à un an post-infarctus (article soumis).....	75
8.	Perspectives de recherche.....	90
9.	Abstracts issus de la thèse.....	92
	Références des chapitres 1 et 2.....	117

## 1. Introduction

L'infarctus aigu du myocarde (IDM) touche chaque année plus de 120 000 personnes en France.<sup>1</sup> En 2014, l'analyse des séjours hospitaliers (publics et privés) dans la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), recense 145 387 séjours avec un diagnostic principal I21 (infarctus aigu du myocarde, transmural ou sous-endocardique).<sup>2</sup>

A l'échelle d'un individu la survenue d'un infarctus aigu du myocarde est favorisée par la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire<sup>3</sup> (tabagisme, hypertension artérielle, obésité, diabète, hypercholestérolémie,...) à l'origine de la formation dans le temps de plaques d'athérome dans une ou plusieurs artères coronaires.

La rupture ou la fissuration d'une plaque (liée à des facteurs mécaniques et cellulaires non complètement élucidés)<sup>4-5</sup> entraîne une cascade d'adhésion puis d'agrégation plaquettaire jusqu'à la formation d'un thrombus occlusif.<sup>6,7</sup> Il résulte de cette occlusion une réduction de l'apport en oxygène au niveau cellulaire, à l'origine d'une ischémie myocardique.<sup>8</sup>

Si les mesures de prévention primaire tendent à réduire le risque de survenue d'IDM, elles n'ont que peu d'effet sur le degré de sténose intracoronaire.<sup>9</sup> Ainsi le risque de survenue d'un syndrome coronaire aigu (SCA) chez les patients traités par statines reste élevé.<sup>10</sup>

Notre travail s'intéresse à la prise en charge du SCA avec sus-décalage du segment ST (ST+). Le SCA ST+ est lié à la formation d'un thrombus occlusif en regard d'une plaque coronaire.<sup>11</sup> Au-delà de 30 min, l'ischémie qui en résulte aboutit à une nécrose irréversible. La vitesse de destruction myocardique et la masse musculaire atteinte dépend de la durée de l'occlusion artérielle.<sup>12</sup>

Le premier signe clinique est le plus souvent une douleur thoracique brutale, pouvant évoluer vers des signes d'insuffisance cardiaque en cas d'atteinte de plus de 25% du ventricule gauche, jusqu'au choc cardiogénique à partir de 40% du ventricule gauche atteint.

Deux stratégies de revascularisation coronaires s'offrent à nous : la thrombolyse intraveineuse et l'angioplastie coronaire.

Notre projet vise à évaluer l'impact du choix de ces stratégies dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, à travers la mise en place d'un réseau associant la médecine d'urgence et la cardiologie interventionnelle autour d'un référentiel partagé.

## 2. Stratégies de reperfusion de l'infarctus du myocarde

### a. La thrombolyse intraveineuse

Les premières études ayant évalué le bénéfice clinique de la thrombolyse datent des années 1980, avec l'utilisation intracoronaire des thrombolytiques. La première d'entre elles a inclus 533 patients et a permis de montrer un bénéfice en terme de préservation de la fonction ventriculaire gauche, de réduction de la taille de la nécrose et de réduction de la mortalité précoce et à un an, avec un bénéfice maintenu à 10 ans.<sup>13,14</sup> L'efficacité de la thrombolyse est temps-dépendante comme l'a démontré E. Boersma en 1996 à travers une méta-analyse de 22 études de plus de 50 000 patients randomisés.<sup>15</sup> Ces études ont validé le concept de reperméabilisation précoce de l'artère « coupable » grâce à une thrombolyse médicamenteuse. Le bénéfice maximal en termes de mortalité après administration de thrombolyse intraveineuse est atteint dans les 2 heures suivant la douleur.

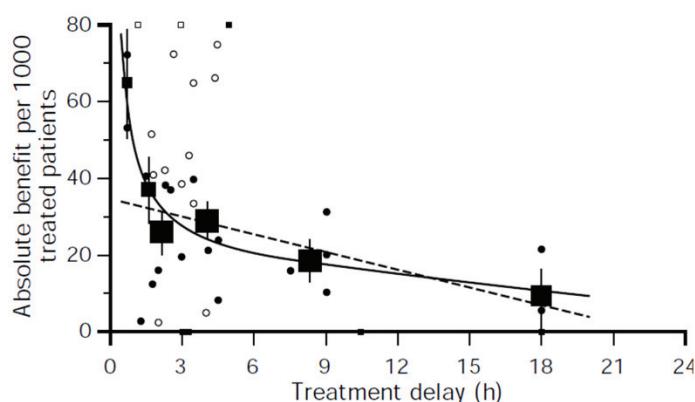


Figure 1. D'après Boersma, le bénéfice de la thrombolyse à un mois est réduit de moitié quand elle est administrée entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> heure, comparé à la 1<sup>ère</sup> heure. Boersma. Lancet 1996 ; 348 : 771-775

De nombreux essais sont venus par la suite mettre en évidence l'intérêt d'une telle stratégie et d'évaluer les traitements adjutants. L'étude ISIS-2 a inclus 17 187 patients admis pour suspicion d>IDM dans un essai en plan factoriel permettant de comparer au placebo, l'aspirine, la streptokinase et leur association.<sup>16</sup> Cette étude est la première qui a permis de constater l'action synergique de la thrombolyse et d'un traitement antiagrégant plaquettaire dans le contexte de l>IDM. La seconde étude majeure est l'étude GUSTO qui a comparé la streptokinase, le rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) et l'association des deux, en combinaison avec l'aspirine et l'héparine intraveineuse ou sous-cutanée (IV ou SC).<sup>17</sup> Cette étude avec 41 021 patients inclus est une des plus vastes réalisées sur les traitements de reperfusion et a permis, grâce à une étude annexe sur la perméabilité artérielle précoce évaluée par coronarographie à la quatre-vingt-dixième minute, d'établir le lien entre reperfusion précoce, fonction ventriculaire gauche et mortalité. La mortalité à 30 jours était de 6,3% dans le groupe rt-PA, contre 7,4% dans le groupe streptokinase. Cette réduction de

mortalité, statistiquement significative, allait de pair avec une amélioration de la perméabilité précoce et de la fonction ventriculaire gauche. A la suite de l'étude GUSTO, le rt-PA, en bolus IV suivi de perfusion, associé à l'aspirine et à l'héparine non fractionnée (HNF) IV est devenu la référence.

Différents essais ont ensuite comparé de nouveaux thrombolytiques, ou de nouveaux modes d'administration, au traitement de référence. Ainsi il a pu être démontré que le TNKtPA permettait, avec un mode d'administration plus simple (bolus IV), d'avoir des résultats comparables à ceux du rtPA en régime accéléré.<sup>18</sup>

Une autre étape a consisté à comparer différentes associations de traitement antithrombotiques et, en particulier l'association de thrombolytiques avec les antiGP-IIbIIIa ou les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). L'étude GUSTO V a testé une association demi-dose de rt-PA et abciximab contre un traitement classique par rt-PA à pleine dose : il n'y pas eu de bénéfice sur la mortalité, mais les récidives d'infarctus ont été moins nombreuses.<sup>19</sup> L'étude ASSENT-3 a eu pour but de comparer trois types de traitements antithrombotiques administrés lors des premières heures d'infarctus : un traitement de référence par TNK-tPA (tenecteplase) et HNF, une association de TNK-tPA et abciximab et une pleine dose de TNK-tPA associée à l'enoxaparine.<sup>20</sup> Il en ressort que la combinaison qui offre le meilleur rapport bénéfice-risque est celle qui associe le TNK-tPA et enoxaparine.

Au cours de ces dernières années, les essais cliniques ont eu pour but d'évaluer l'apport des traitements antithrombotiques nouveaux, en complément de l'aspirine et de la thrombolyse intraveineuse.

Le clopidogrel a été évalué dans deux essais, CLARITY<sup>21</sup> dont l'objectif était d'apprécier la perméabilité de l'artère coupable dans les jours suivant une thrombolyse intraveineuse et COMMIT<sup>22</sup>, vaste étude de morbi-mortalité. CLARITY a inclus plus de 3000 patients, traités par aspirine et thrombolyse et randomisés entre le clopidogrel et un placebo. Le critère principal de l'étude (décès, récidive d'IDM et persistance d'une occlusion de l'artère coupable entre 3 et 8 jours après l'inclusion) était significativement amélioré par l'utilisation du clopidogrel de 21,7% contre 15% ( $p<0,001$ ), le bénéfice étant principalement lié à une amélioration du taux de perméabilité artérielle sur la coronarographie de contrôle.

L'étude COMMIT menée en Chine entre 1999 et 2005, a inclus 45 852 patients ayant un IDM traités par thrombolyse intraveineuse ou n'ayant pas reçu de traitement de reperfusion. Le clopidogrel à la dose quotidienne de 75 mg pendant la durée de l'hospitalisation (et maximum un mois) a été comparé à un placebo, les critères de jugement principaux de l'étude étant la mortalité et un critère combiné (décès, récidive ou AVC). Le clopidogrel a permis une réduction significative de 7% de la mortalité globale.

En somme, en dehors de la situation de l'angioplastie primaire où l'utilisation du clopidogrel était déjà la règle, les études CLARITY et COMMIT en ont fait un traitement médicamenteux obligé de l>IDM aigu.

L'essai EXTRACT-TIMI 25 a comparé l'enoxaparine administrée pendant toute la durée de l'hospitalisation à une perfusion d'HNF de 48h, dans une population de 20 506 patients traités par thrombolyse intraveineuse.<sup>23</sup> On a constaté une réduction significative de 17% du risque de décès ou de récidive d>IDM à 30 jours chez les patients ayant reçu l'enoxaparine ; cette plus grande efficacité s'accompagne cependant d'un risque significativement accru d'hémorragies graves (2,1% contre 1,4%).

Enfin l'essai en double aveugle OASIS 6 a testé le fondaparinux, un inhibiteur du facteur Xa, dans une population de 12 092 patients avec un IDM de moins de 12 heures, en comparaison d'une prise en charge classique impliquant ou non l'utilisation d'HNF.<sup>24</sup> On a constaté une réduction significative du risque de décès ou de récidive d>IDM à 30 jours, homogène, que le groupe comparateur ait été traité par HNF ou non. En revanche le bénéfice constaté que chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse ou n'ayant pas reçu de traitement de reperfusion, alors que les patients ayant une angioplastie primaire ne voient pas leur pronostic amélioré.

Une méta-analyse de De Luca a confirmé le bénéfice du transfert de tous les patients victimes d>IDM aigu en centre de cardiologie interventionnelle (CCI).<sup>25</sup>

Quelle que soit la stratégie de reperfusion choisie, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) recommande de pratiquer une coronarographie à tout infarctus de moins de 24 heures thrombolysé ou pas (stratégie pharmacoinvasive). Il est admis qu'il vaut mieux différer l'angioplastie chez les patients ayant répondu favorablement à la thrombolyse.<sup>26</sup>

Dans l'étude contemporaine STREAM, une angioplastie de sauvetage a dû être réalisée chez 36% des patients ayant bénéficié de thrombolyse préhospitalière.<sup>27</sup> Ce pourcentage était de 50% dans le registre viennois près de 10 ans auparavant.<sup>28</sup>

### b. L'angioplastie primaire

L'angioplastie coronaire est réalisée au moment d'une coronarographie. Elle permet de rétablir un flux coronaire normal chez plus de 90% des patients.<sup>29,30</sup> L'étude GUSTO IIb<sup>31</sup> a comparé l'angioplastie primaire chez 1138 patients à la thrombolyse par rt-PA. Si le risque cumulé de décès, renécrose ou accident vasculaire cérébral invalidant à 30 jours (critère principal) est significativement réduit dans le groupe angioplastie (9,6% contre 13,7%), il ne persiste à 6 mois qu'une tendance non significative en faveur de l'angioplastie (13,3% contre 15,7%).

L'étude CAPTIM<sup>32,33</sup> a quant à elle montré une tendance à une plus faible mortalité à 30 jours, à un an et à 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse préhospitalière par rapport à ceux traités par angioplastie. Cet effet domine chez les patients pris en charge dans les moins de 2 heures.

En 2003 une méta-analyse de Keely<sup>34</sup> de 23 essais randomisés confirme la supériorité de l'angioplastie comme méthode de désobstruction coronaire : réduction de 27% de la mortalité, de 65% du risque de récidive et de 54% du risque d'accident vasculaire cérébral. Si l'on exclue les données de l'étude SHOCK la mortalité est de 5% dans le groupe angioplastie primaire contre 7% pour la thrombolyse ( $p = 0.0003$ ).

L'ESC a tenu compte de ces constatations dès ses recommandations de 2008.<sup>35</sup> L'angioplastie est alors privilégiée en première intention chez les patients pris en charge dans les 2 heures suivant la douleur quand ils sont à moins de 90 minutes de l'inflation du ballonnet et chez les patients pris en charge au-delà des 2 heures, à moins de 120 minutes de l'inflation du ballonnet. Dans ce cas elle est dite primaire. Elle sera dite de sauvetage quand elle est proposée aux patients n'ayant pas répondu favorablement à l'administration d'une thrombolyse intraveineuse en première intention. A partir de 2012 ces recommandations se font plus précises en privilégiant la réalisation d'une angioplastie primaire à chaque fois qu'elle est accessible dans les 120 min suivant le contact médical.<sup>36,37</sup>

Ces recommandations pour le choix de la stratégie de reperfusion en fonction des délais sont appuyées essentiellement sur des données observationnelles, non validées par des essais randomisés. D'après les essais, le risque relatif de décès après IDM aigu en dehors d'un état de choc varie essentiellement en fonction de trois facteurs : le délai douleur – reperfusion, l'âge, et le statut diabétique.

Les essais cliniques de ces 10 dernières années se sont appliqués à évaluer les antithrombotiques adjuvants, en particulier de nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y12. En l'absence d'essai dans le SCA ST+ comparant l'efficacité de ces derniers à l'aspirine seul, l'association des deux classes reste recommandée. L'introduction de prasugrel a été évaluée par l'essai TRITON-TIMI 38 où 26% des patients inclus présentaient un SCA ST+.<sup>38</sup> La réduction

des évènements ischémiques s'est faite au dépend d'un surcroît d'hémorragie. C'est dans l'étude PLATO que le ticagrelor a montré sa supériorité par rapport au clopidogrel.<sup>39</sup> Il n'y avait pas de différence significative entre évènements hémorragiques en dehors du pontage aorto-coronaire entre ticagrelor and clopidogrel dans le sous-groupe des SCA ST+ (HR 1.09, 95% CI 0.80-1.48), alors qu'il a été observé un léger surcroît d'hémorragie dans la population globale (HR 1.25, p =0.03). L'étude ATLANTIC n'a pas pu démontrer de bénéfice à l'administration en préhospitalier du ticagrelor, en amont de l'angioplastie.<sup>40</sup>

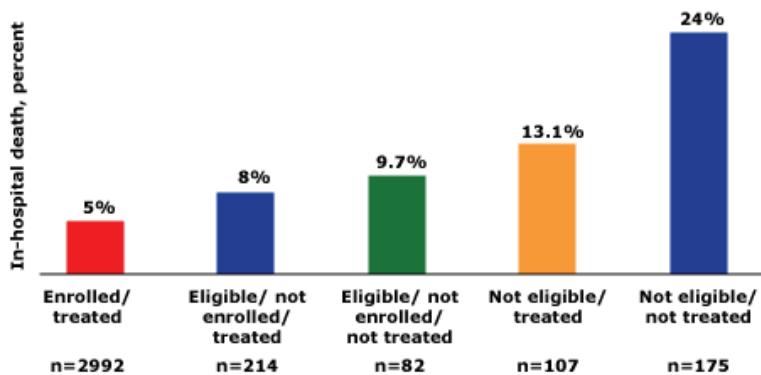
L'arrivée du cangrelor, un autre inhibiteur de P2Y12 développé sous une forme intraveineuse d'action rapide et réversible suscite plus de débat avec un seul essai positif sur les trois dits pivots. Contrairement aux deux premiers essais CHAMPION-PCI<sup>41</sup> et CHAMPION PLATFORM<sup>42</sup>, son administration en association avec l'aspirine dans l'étude CHAMPION-PHOENIX se révèle supérieure au clopidogrel en prévention des évènements ischémiques au décours d'une angioplastie coronaire quel que soit le type d'IDM, sachant que le groupe SCA ST+ représentait 18% des patients.<sup>43</sup> Il n'y avait pas de différence en termes de saignements sévères selon les critères GUSTO alors que les critères ACUITY indiquaient le contraire. Le 23 mars 2015, la Commission Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cangrelor, valide dans toute l'Union Européenne. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du médicament (AEM) a estimé que le rapport bénéfice-risque de l'administration du cangrelor était positif. Il retient que l'administration par voie intraveineuse est jugée utile chez les patients qui ne peuvent pas prendre des traitements par voie orale.

### c. La mortalité dans l'infarctus

La mortalité hospitalière et à 30 jours de l'IDM est moins élevée chez les patients inclus dans les essais cliniques que dans la « vraie vie ». Elle est de 13% chez les patients non reperfusés, de 6 à 7% chez les patients thrombolysés (GUSTO I<sup>44</sup> ; 41 021 patients et ASSENT-2<sup>45</sup> ; 16 949 patients 27) et de 3 à 5% chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie primaire dans les deux heures de l'arrivée en centre de cardiologie interventionnelle.<sup>46,47</sup>

Dans l'étude ISIS-2 comparant la thrombolyse à l'aspirine, la mortalité à 5 semaines chez les patients pris en charge dans les 6 heures est de 13,2% sous placebo, 10,2% sous aspirine, 7,2% sous aspirine et streptokinase.<sup>48</sup>

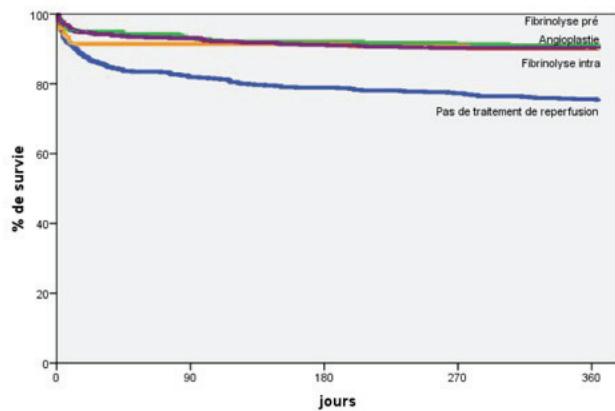
Dans une analyse de l'étude TIMI 9 qui a comparé l'héparine et l'hirudin dans la thrombolyse et une analyse des données recueillies concernant les patients non éligibles, la mortalité hospitalière était de 5% à 34% selon que le patient ait été randomisé ou pas, traité ou non. La mortalité la moins élevée a été observée chez les patients inclus dans l'étude et thrombolysés.<sup>49</sup>



**Figure 2.** Dans TIMI 9, la mortalité était réduite dans le groupe de patients randomisés et traités par rapport aux patients non inclus ou non éligibles.

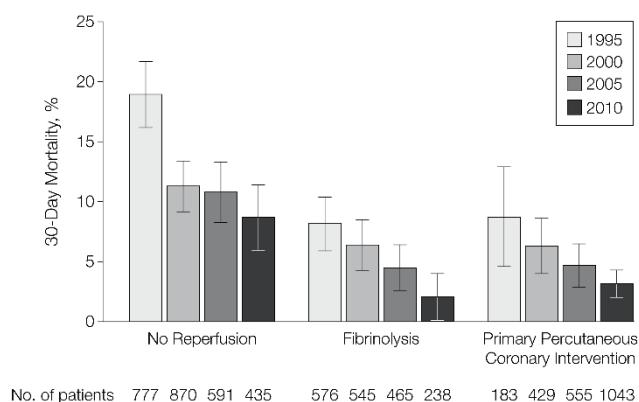
En 1999 le registre français USIK avait conclu à l'absence de supériorité de l'angioplastie primaire par rapport à la thrombolyse en termes de survie.<sup>50</sup> Cinq ans plus tard les observations issues d'un autre registre étaient en faveur d'une supériorité de l'angioplastie liée aux délais.<sup>51</sup> En 2010 une analyse de 16 essais randomisés concluait que le gain de survie lié à l'angioplastie primaire était inversement proportionnel au délai de transfert en salle de coronarographie.<sup>52</sup>

Dans FAST-MI, N. Danchin a montré en 2010 que la survie à un an de patients non revascularisés à la phase aigüe de l'IDM était de 78%, alors que celle des patients ayant bénéficié d'une thrombolyse suivie d'une angioplastie ou d'une angioplastie primaire dépassait 90%.



**Figure 3.** FAST-MI ; survie des patients en fonction du traitement de reperfusion à la phase aiguë d'un IDM. Après thrombolyse, 96 % des patients ont bénéficié d'une coronarographie et 84 % ont eu une angioplastie.

La réalité est que la mortalité à 30 jours a baissé de 13.7% en 1995 à 4.4% en 2010 toutes stratégies confondues y compris les patients n'ayant bénéficié d'une tentative de reperfusion.<sup>53</sup>



**Figure 4.** FAST-MI ; mortalité à 30 jours en fonction du traitement de reperfusion à la phase aiguë d'un IDM.

Si les patients victimes d'IDM sont de plus en plus jeunes, la réduction de la mortalité est due à un recours plus large à l'angioplastie, à l'introduction de nouvelles molécules antithrombotiques, à l'administration plus systématique de statines, bétabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Une nouvelle conception du parcours de soins à travers la mise en place de réseaux permettant la structuration des filières a largement contribué à améliorer la qualité de la prise en charge de l'IDM.

### 3. Mise en place du réseau RESCue

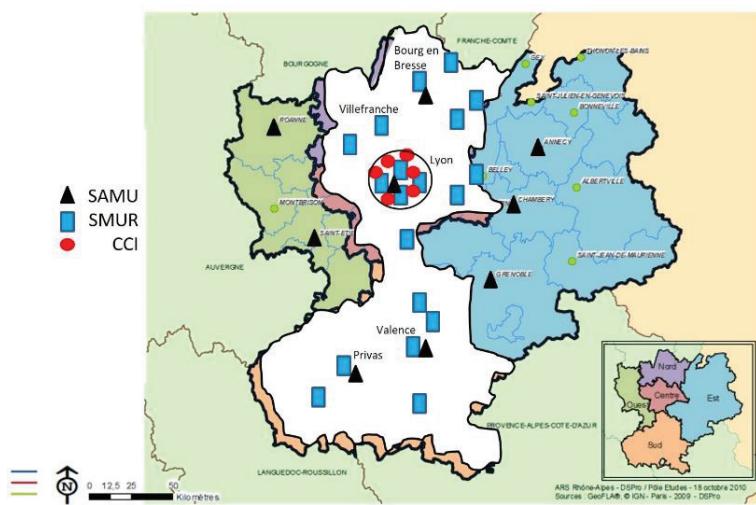
En 2012 l'ESC recommandait l'organisation en réseau pour optimiser la prise en charge de l'IDM.<sup>36</sup> Elle devrait s'articuler autour :

- d'une zone géographique définie,
  - d'un protocole partagé,
  - d'une régulation préhospitalière,
  - d'une admission directe en salle de coronarographie.

Le réseau mis en place par l’Institut Cardiologique de Minneapolis au début des années 2000 a largement inspiré ces recommandations grâce à un exemple de filière régionale articulée autour d’un protocole thérapeutique standardisé.<sup>54,55</sup> L’effort a visé à réduire les délais de transfert en coronarographie depuis les structures d’urgence d’hôpitaux publics dépourvus de plateau de cardiologie interventionnelle.

En 2004, nous avons émis l'hypothèse que la standardisation de la prise en charge du SCA ST+ sur le territoire géographique d'attraction naturelle des centres de cardiologie interventionnelle lyonnais, sur la base d'un protocole partagé entre médecine urgence et cardiologie interventionnelle, devait améliorer la qualité des soins.

Médecins urgentistes et cardiologues interventionnels, représentants du CHU, des hôpitaux publics et privés, se sont regroupés sur la base du volontariat au sein de l'association RESCUE. Ils se sont fixé comme objectifs la rédaction de référentiels communs de prise en charge du SCA ST+ conformément aux recommandations de l'ESC, la formation des médecins urgentistes à leur application et la mise en place d'un registre visant à évaluer la portée de cette action sur le parcours de soin et le bénéfice clinique du patient.



**Figure 5.** Carte de la région Rhône-Alpes. Sur fond blanc le territoire géographique représentant la répartition des établissements adhérents à RESCUe en 2006.

Le territoire géographique couvert par RESCUE s'étend sur une bande de 250 km de long du nord au sud de la région Rhône-Alpes, de 3 millions d'habitants. Le réseau couvre les départements de l'Ain, du Rhône, de la Drôme, de l'Ardèche et du Nord Isère. Il est piloté par

une cellule de coordination et un comité scientifique. Le Conseil d'Administration est représentatif de toutes les catégories d'établissements (CHU, hôpitaux périphériques, cliniques privées, établissements privés d'intérêt collectif) et de spécialistes concernés par les urgences cardiovasculaires (cardiologue, chirurgien vasculaire, radiologue, réanimateur, ...). Son fonctionnement est exclusivement financé par l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Les mises à jour des référentiels se faisaient au rythme de l'actualité scientifique.

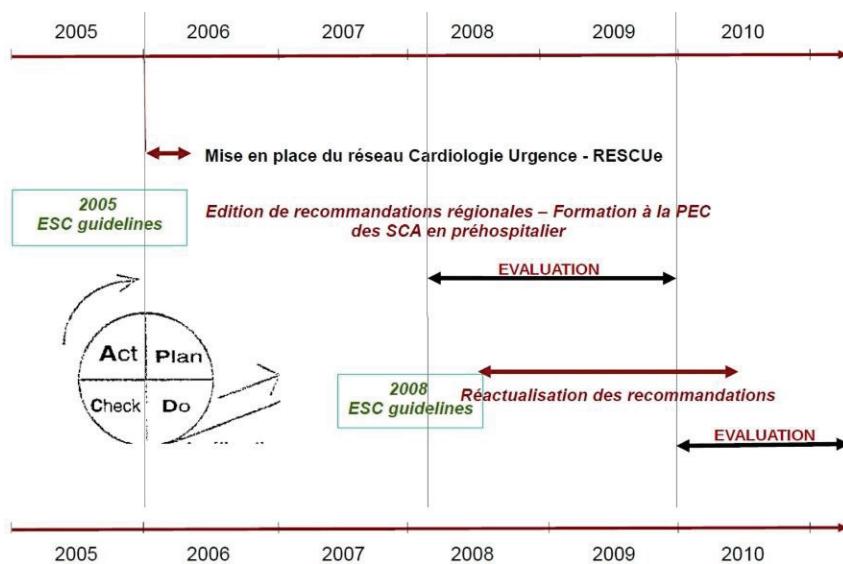


Figure 6. Cycle de mises à jour des référentiels RESCUe, en fonction des recommandations.

Deux ans après la diffusion du premier référentiel nous avons mis en place un registre multicentrique observationnel. Etaient inclus tous les patients pris en charge par une SU ou un SMUR pour un SCA ST+ sans limite d'âge ni de délai. Des informations d'ordre épidémiologique, clinique et thérapeutique sont recueillies de façon prospective et le monitoring assuré par des attachés de recherche clinique. Le registre a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). L'exhaustivité est estimée à partir de la base PMSI régionale, comparée au nombre total de SCA codés I21. Tous les patients bénéficient d'un suivi téléphonique à un mois, six mois et un an post-infarctus.

Fort d'une collaboration exemplaire entre médecine d'urgence et cardiologie interventionnelle, RESCUe a pu mettre en place l'étude AGIR2, un essai clinique multicentrique randomisé visant à comparer l'administration de tirofiban dans le SCA ST+ en préhospitalier à celle en salle de coronarographie.<sup>56</sup>

Cette étude publiée en 2010 a été la première d'une série de travaux qui sont présentés dans les 4 chapitres qui suivent :

- **Y a-t-il encore une place à la thrombolyse intraveineuse ?**

El Khoury C, Sibellas F, Bonnefoy E.

Is there still fibrinolysis in STEMI ? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.*  
2013 Feb;15(1):41-60

- **Organisation réseau et recherche sur l'angioplastie primaire**

El Khoury C, Dubien P-Y, Bissery A, Belle L, Debatty G, Capel O, Perret T, Savary D, Serre P, Bonnefoy E, for the AGIR-2 investigators.

Prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing primary percutaneous intervention. The AGIR-2 study. *Arch Cardiovasc Dis.*  
2010 May;103(5):285-92.

- **Impact de l'organisation en réseau sur la thrombolyse**

El Khoury C, Bochaton T, Flocard E, Serre P, Tomasevic D, Mewton N, Bonnefoy E; on behalf of the Observatoire des Syndromes Coronaires Aigus dans RESCUe (OSCAR) Research Team.

Five-year evolution of reperfusion strategies and early mortality in patients with acute myocardial infarction in France.

(article accepté pour publication dans *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* le 29 nov. 2015)

- **Suivi à un an post-infarctus**

C El Khoury, D Tomasevic, F Subtil, PY Dubien, T Bochaton, P Serre, PY Gueugniaud, E Bonnefoy-Cudraz, N Mewton; for the Observatoire des Syndromes Coronaires Aigus dans RESCUe (OSCAR) Research Group.

Adherence to Guidelines for Secondary Prevention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Effect on 1-Year Mortality.

(article soumis à publication dans *American Journal of Medicine* en nov. 2015)

## 4. Y a-t-il encore une place à la thrombolyse intraveineuse ?

Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2013 Feb;15(1):41-60.

### **Is There Still a Role for Fibrinolysis in ST-Elevation Myocardial Infarction?**

El Khoury C<sup>1</sup>, Sibellas F, Bonnefoy E.

#### **Abstract**

Fibrinolysis had long been the reference treatment in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). It was associated with a large reduction in mortality as compared with delayed or no reperfusion in patients managed early, within the first 2 hours from the onset of symptoms. Fibrinolysis also had well-known potential complications: cerebral haemorrhage, especially in patients beyond 75 years, and reinfarction. Primary percutaneous intervention (PCI) has overcome most of these limitations, but at a price: PCI-related delays that can reduce the expected benefit of primary PCI compared with fibrinolysis. That primary PCI is today the treatment of choice in patients with STEMI is no longer discussed. However, fibrinolysis should still maintain a role in the management of acute myocardial infarction (AMI) for three reasons.

First, fibrinolysis is no longer a stand-alone treatment. Modern fibrinolytic strategies combine immediate fibrinolysis, loading dose of thienopyridines, and transfer to a PCI hospital for rescue or early PCI within 24 hours. These strategies capitalize on the hub-and-spoke networks that have, or should have, been built everywhere to implement primary PCI. The overall clinical results of these modern fibrinolytic strategies are now similar to those of primary PCI.

Second, a substantial number of patients cannot be managed with primary PCI within the reasonable time thresholds set by the guidelines. In the case of long PCI-related delays, patients will benefit from fibrinolysis before or during transfer to a PCI hospital.

Third, modern fibrinolytic strategies-immediate fibrinolysis followed by rescue or early PCI-may even offer the best results of all in a subset of patients. Patients of less than 75 years, managed within the first 2 hours and who cannot have immediate PCI, will fare better with a modern fibrinolytic strategy than with primary PCI. Guidelines advocate regional networks between hospitals with and without PCI capabilities, an efficient ambulance service and standardization of AMI management through shared protocols. These regional logistics of care are essential to take full advantage of fibrinolysis strategies.

In order to check that these strategies are correctly applied, networks need ongoing registries, as well as benchmarking and quality improvement initiatives.

**Keywords:** myocardial infarction, acute; thrombolysis; fibrinolysis; networks; guidelines; streptokinase; tenecteplase; reteplase; alteplase; pharmaco-invasive angioplasty; rescue angioplasty; facilitated angioplasty; reperfusion delays.

**Cited by:** 1 PubMed Central article (checked November 22<sup>nd</sup> 2015)

## **1 STAGE I: fibrinolysis as the reference treatment**

### **1.1 Streptokinase and Urokinase**

In the 50s, streptokinase (SK) started to be used in humans to treat vascular thrombosis. From the time it was first evaluated, fibrinolysis was shown to be effective but with limitations including: reocclusion and bleeding.

SK is antigenic and can cause formation of antibodies. Fever and hypotension were related directly to the dose. Urokinase was developed a few years later. High molecular weight form is isolated from urine and another low molecular weight is obtained from the cell cultures. Unlike SK, it has no antigenic properties. As SK, it activates plasma plasminogen as well as the plasminogen that is embedded in thrombus. It leads to systemic degradation of fibrinogen and some coagulation factors. Other forms of urokinase were developed through recombinant technology using Escherichia coli and murine hybridoma cell line in the late 70s. The best known is prourokinase, a urokinase precursor. Prourokinase is inert in plasma and is activated in the thrombus where it activates fibrinbound plasminogen. It is therefore much more fibrin-specific than SK and urokinase [1].

These early fibrinolytic agents had their dose defined during the 80s. They were tested in the settings of coronary, cerebral, and peripheral vascular occlusion. During this period, several trials assessed adjuvant antithrombotic and antiplatelet treatments and their optimal dosing [2,3].

### **1.2 Recombinant tissue plasminogen activator and reteplase**

Tissue plasminogen activator (tPA) is a natural fibrinolytic agent produced by the endothelial cells. It is a fibrinspecific agent that binds strongly to fibrin in the thrombus. It facilitates the conversion of plasminogen to plasmin within the clot.

A recombinant form of tPA, rtPA was quickly becoming the reference fibrinolytic agent in ST elevation myocardial infarction (STEMI). In the GUSTO-I study published in 1994, around 41000 patients were randomized to compare SK and rtPA in conjunction with intravenous or sub-cutaneous heparin in acute myocardial infarction [4]. rtPA was associated with higher coronary patency rate, lower mortality but slightly higher rate of intracranial haemorrhage.

The study also established the heparin regimen associated with rtPA. Therefore, all subsequent fibrinolytic agents had to be compared with rtPA.

### **1.3 Bioengineering of tPA**

tPA was bioengineered to enforce its fibrin affinity, resistance to plasminogen inactivator and to increase its half life through reduction of its hepatic clearance. Resulting molecules were reteplase, TNK-tPA and lanoteplase. TNK-tPA was compared to rtPA in the ASSENT-2 trial, it was an equivalence study [5]. A weight adjusted single bolus of tPA performed as well as the 90 minutes rtPA infusion. Like SK or UK, reteplase also had a lower fibrinbinding activity than rtPA, a characteristic that was supposed to decrease the risk of distant clot lysis and haemorrhage. Reteplase was compared to rtPA in the GUSTO III trial, a superiority study [6]. Mortality and disabling stroke were similar with rtPA and

reteplase. Lanoteplase was compared to rtPA in the InTIME-II trial [7]. Due to doubled incidence of haemorrhagic stroke (from 0.6% to 1.1%), its further development was limited.

## **1.4 Benefits and drawbacks of fibrinolysis**

### MORTALITY REDUCTION

Fibrinolysis in acute myocardial infarction is associated with an important reduction in mortality. Pooling nine trials including 45 000 patients with ST segment elevation, the Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group found that fibrinolysis was associated with 3 % absolute mortality reduction (AMR) in patients treated within 6 hours [8].

They also found that this mortality reduction was higher in patients with high risk features: anterior AMI (AMR 3.7%), left bundle branch on the ECG (AMR 4.9%), PA< 100 mmHg (AMR 6.2%).

They have shown that this mortality reduction was greater when fibrinolytic treatment was administered earlier. Boersma and al further explored this in a landmark meta-analysis [9]. They found that the relationship between mortality and the time elapsing between the onset of symptoms and fibrinolysis is non-linear. Short treatment delays amplify the survival benefit of fibrinolysis. An exponential mortality reduction was noted when fibrinolytic therapy was initiated within 3 h of the onset of chest pain. The proportional mortality reduction was 44% in patients treated within 2 h and 20% in those treated later. It popularized the concept of the “golden hour,” that is the first hour from the onset of symptom where the absolute mortality reduction is 6.5%.

To shorten delays in administration of fibrinolysis, prehospital fibrinolysis had been implemented in several countries. Studies that compared prehospital fibrinolysis to inhospital fibrinolysis consistently found that prehospital fibrinolysis was associated with an important reduction of treatment delay and a trend toward reduction in mortality. The European Myocardial Infarction Project Group randomized 2750 patients to prehospital or inhospital fibrinolysis [10]. The prehospital group received fibrinolysis on average 55 minutes earlier than those in the hospital. There was a non-significant reduction in overall mortality at 30 days in the prehospital group (9.7% vs. 11.1% P = 0.08) and a significant cardiovascular mortality reduction (8.3% vs. 9.8%; P = 0.049). A metaanalysis, indicated that prehospital fibrinolysis was associated with a reduction of 45 minutes in treatment delay plus a 2% absolute and 17% relative reduction in mortality [11].

Paramedics may administer fibrinolysis in the ambulance. Ambulance-based prehospital fibrinolysis with or without ECG transmission was found to be feasible and safe [12]. Ambulance based fibrinolysis, had been successfully implemented in Sweden, England, Wales, Canada and some centres in the US [13].

At best, fibrinolysis results in an aborted infarction. Aborted infarction refers to patients who are known to avoid myocardial necrosis with prompt reperfusion. It is often defined as maximal CK $\leq$ 2 upper limit of normal combined with typical evolutionary ECG changes. It differs from masquerading MI where there is neither a rise in enzyme levels nor the evolutionary ECG changes. The frequency of aborted AMI was 13% in the ASSENT 3 study [14]. There was a strong relationship between frequency of aborted AMI and time from the onset of symptom to treatment: 25% within the 1st hour, 17% in 1-2 hours with a clear drop-off after 3 h. Around half of aborted AMI also had a <70% reduction in ST segment elevation at 60 minutes after fibrinolysis. Mortality in these patients was 1% at 1 month.

REPERFUSION

Achievement of early, complete reperfusion is an important mechanism for improved survival with fibrinolytic therapy. Full patency (TIMI 3 flow) is obtained in around 50-60% of patients treated with fibrin-specific fibrinolytic agents.

There is a direct relationship between survival and TIMI 3 flow 90 minutes after start of fibrinolysis [14]. As compared to TIMI 0-2 flow, early TIMI 3 flow was associated with halved mortality at 1 month with an additional 5% reduction in mortality from 30 days to 2 years [15].

#### HEMORRHAGE AND STROKE

A rare but much feared complication of fibrinolysis is an intracranial haemorrhage (ICH). The risk of primary ICH is around 0.6-0.8% with fibrin-specific fibrinolytics. The FTT estimated that fibrinolytic therapy was associated with about 4 extra strokes per 1000 during days 0-1 [8]. Of these, 2 were associated with an early death and were already accounted for in the overall mortality reduction, 1 was moderately or severely disabling, and 1 was not. tPA and bolus treatments are associated with an increased risk in ICH [16,17]. The strongest independent risk factor for ICH is old age. Most ICH occurred beyond 75 years in the GUSTO study and in analysis of the NRMI2 registry [18,19]. In patients <65 years, the risk of ICH is extremely low [20].

#### REINFARCTION

Reinfarction is another important drawback of fibrinolysis. It is relatively uncommon occurring in 5-6% of patients, half of them within 4 days after fibrinolysis and 25% within the first 2 days [21]. Reinfarction increases mortality 2 folds in patients who benefited from revascularisation with PCI to 5 folds in those treated conservatively. Reinfarction was not related to the fibrinolytic but rather to advanced age, a shorter time to fibrinolysis, anterior AMI, or lower arterial pressure.

#### ADJUVANT THERAPY

Efforts to improve patency and reduce reinfarction rate with adjuvant treatment have often been hampered by an increased rate of age-dependant haemorrhage.

In GUSTO V, combined reteplase and abciximab led to fewer deaths or non-fatal reinfarctions but more nonintracranial bleeding complications [22]. Similarly, in ASSENT-3, the combination of tenecteplase and abciximab was associated with significantly fewer efficacy endpoints (30 day mortality, in-hospital reinfarction, or in-hospital refractory ischemia) but a higher rate of haemorrhage, especially in patients over 75 years [23].

Success came with the carefully designed CLARITY trial [24]. It included patients up to 75 years of age with STEMI who were treated with fibrinolysis and randomised to clopidogrel or placebo. All patients underwent angiography between days 2 and 8. With Clopidogrel, there was significant 36% increase in TIMI 3 flow rate and a trend toward reduction in reinfarction rate before angiography to 2.5% from 3.6% ( $P=0.08$ ).

## **2 STAGE II: primary PCI to overcome the limitations of fibrinolysis**

### **2.1 Primary PCI addresses most of the limitations of fibrinolysis**

Primary PCI (P-PCI) overcomes the main limitations of fibrinolysis: TIMI 3 flow, reinfarction, and haemorrhagic stroke. This was clearly demonstrated in the early studies comparing P-PCI to fibrinolysis followed by conservative care. In the GUSTO IIb trial, P-PCI was associated with 33% reduction in reinfarction and 80% reduction in disabling stroke. TIMI 3 flow was achieved in 73% of patients in the P-PCI group [25].

In DANAMI-2, patients admitted in the community hospitals were randomized to transfer for P-PCI or fibrinolysis in the index hospital with no subsequent PCI [26]. The results were similar to those of GUSTO IIb. There was 40% reduction of the composite primary outcome in the P-PCI group. The better outcome after angioplasty was driven primarily by a reduction in the rate of reinfarction (1.6% in the P-PCI vs. 6.3% in the in-hospital fibrinolysis group,  $P<0.001$ ). There was also a non-significant reduction in stroke (1.1% vs. 2.0%,  $P=0.15$ ) and a trend toward reduction in the rate of death (6.6% vs. 7.8%,  $P=0.35$ ).

Similar results were observed in the PRAGUE-2 study that also investigated the benefits of transfer for P-PCI versus fibrinolysis and conservative management in the index hospital [27]. There was a trend toward reduction in mortality in the P-PCI arm. However, this benefit was confined to the patients randomized more than 3 hours after the onset of symptoms. For others (<3 hours), mortality was identical to fibrinolysis.

Combining the results of all the trials that compared thrombolysis and primary PCI, Keeley in 2003 found that latter was associated with significant reduction of short-term death (5% vs. 7%), non-fatal reinfarction (3% vs. 7%), and stroke (1% vs. 2%) [28].

P-PCI may still improve its results with stenting, gpIIb/IIIa antagonists, and thrombo-aspiration. Primary stenting has reduced by almost half the rate of reinfarction at 30 days at the cost of non-significant 30% increase in bleeding complications [29]. A similar observation is done with glycoprotein IIb/IIIa (gpIIb/IIIa) inhibitors, especially abciximab in combination with PCI [30,31]. Thrombo-aspiration reduces the risk of cardiac death and reinfarction [32]. Moreover, radial access reduces the risk of bleeding in AMI [33] and is now a class IIa recommendation [34].

P-PCI has been a success and is the reference reperfusion treatment in patients presenting with an evolving myocardial infarction [35]. However, it is also obvious that these technical improvements in P-PCI will also benefit strategies that combine fibrinolysis and PCI.

### **2.2 The benefit of P-PCI over fibrinolysis is dependent on patients risk and delay to balloon inflation**

In the DANAMI-2 study, at 3 years of follow-up the benefit of P-PCI over conservative fibrinolysis was restricted to those at high risk (25.3% for PCI vs. 32.6% for fibrinolysis;  $P=0.02$ ), whereas a trend towards higher mortality was seen in the majority of patients at low risk (8% for PCI vs. 5.6% for fibrinolysis;  $P=0.11$ ) [36]. In the community, at least 75% of patients are not high-risk patients [37].

Like fibrinolysis, efficacy of P-PCI and especially myocardial salvage is dependent on the time to reperfusion from the onset of symptoms [38].

Working on median time to reperfusion (door to needle and door to balloon) in 645 hospitals participating in the NRMI registry and data of almost 200000 patients, Pinto found that mortality advantage of P-PCI over in-hospital fibrinolysis declines as the delay between fibrinolysis infusion and balloon inflation increases [39]. Every 30 minutes increase in this delay was associated with 10% increase in the relative risk of in-hospital death. P-PCI related delay of 114 minutes was associated with adjusted odds of death identical to that of immediate fibrinolysis. The survival advantage of P-PCI was lost sooner among younger patients, those who presented earlier or had an anterior AMI. Even for a PCI delay as shorts as 40 minutes, the benefit of immediate fibrinolysis over P-PCI was possible in patients younger than 65 years of age with an anterior infarction and a pre-hospital delay of less than 2 hours. On the other hand, longer P-PCI related delays were acceptable among patients who presented late or were older. Different methods were used to assess this relationship and similar results were given [40].

## **2.3** Even with improved system of care, there will still remain substantial PCI related delays in many patients

Most guidelines, American and European, support 90-120 minutes “first medical contact to balloon” time threshold for P-PCI. The recent European guidelines set the following first medical contact treatment thresholds: “for fibrinolysis  $\leq 30$  min; for primary PCI  $\leq 90$  min ( $\leq 60$  min if the patient presents within 120 min of symptom onset or directly to a PCI-capable hospital)” [34].

Observational registries teach us that guideline-recommended thresholds are rarely achieved in the environments that have not been primed to focus on reducing delays. Total FMC-to-balloon time for transfer of patients undergoing P-PCI in the United States was on average 180 minutes, with only 4.2% of patients being within 90 minutes [41].

Reworking the system of care improves results. However, even with an upgraded management and efficient networks many patients suffer long delays. In the French MICU services, in 2005, still half of the patients had PPCI more than 100 minutes after the first medical contact [42]. In the Vienna network, the mean time from the first medical contact to balloon was  $81 \pm 51$  minutes [43]. Implementation of a state-wide system in North Carolina allowed a substantial reduction in time and an increase in the number of patients treated within the benchmark [44]. However, 28% of patients managed in the PCI hospital still had door-to-balloon time of more than 90 minutes. In patients presenting to a non PCI hospital, the door-in to door-out time was still a median of 71 minutes. Adding the door-to-balloon delay will push many of those patients over the recommended threshold. There has been continuous improvement over time but median door to balloon time in non PCI hospitals was still between 103 minutes for the nearest hospital and 138 minutes for the furthest [45].

That is why the recent European guidelines on the management of AMI put such emphasis on the logistics of prehospital care with no less than 6 class I recommendations [34]. The main points are: “The pre-hospital management of STEMI patients must be based on the regional networks designed to deliver reperfusion therapy expeditiously and effectively, with efforts made to make primary PCI available to as many patients as possible. All EMSs, emergency departments, and coronary care units

must have a written and updated STEMI management protocol, preferably shared within the geographical networks. Ambulance teams must be trained and equipped to identify STEMI (with use of ECG recorders and telemetry as necessary) and administer initial therapy, including thrombolysis where applicable.”

### **3 STAGE III: modern fibrinolytic strategies**

Implementation of an efficient network with management protocols clearly benefits fibrinolytic strategies too. In the

RACE network, the proportion of patients with door-to-needle time of less than 30 minutes increased from 35% to 52% [44,45]. In the Vienna network, this delay was a mean of  $17 \pm 13$  minutes and around 20 minutes in the prehospital MICU French system [43].

Moreover it opens numerous opportunities in combining fibrinolysis and PCI. Combining fibrinolysis and PCI is an idea as old as fibrinolysis itself [46]. Early results were disappointing because of the limitations of PCI before stents, thienopiridine, and gpIIb/IIIa antagonists [47].

Over the 2000s, studies brought a much clearer picture on how the combination of PCI and fibrinolysis may improve patient’s outcome.

#### **3.1 Rescue PCI**

Rescue PCI is the most obvious form of fibrinolysis-PCI combination. Historically, small trials that looked at the benefit of PCI in patients with clinically failed reperfusion after fibrinolysis found no clear benefit of this invasive strategy [48]. With the RESCUE and the MERLIN trials, there was a reduction of revascularisation but no significant difference in reinfarction [49,50].

In the much recent REACT trial, with liberal use of stents and gpIIb/IIIa antagonists, there was 50% reduction of cardiovascular events at 6 and 12 months and more than 50% reduction in mortality at 4 years [51].

In most contemporary fibrinolytic studies, rescue-PCI is performed in 25-35% of patients [52–54].

#### **3.2 Facilitated PCI**

Facilitated PCI is a systematic PCI that is performed as soon as possible after fibrinolysis. Studies on facilitated PCI led to disappointing results. The ASSENT 4 PCI study compared tenecteplase followed by immediate or as soon as possible PCI with P-PCI [55]. Patients in the facilitated arm were not preloaded with clopidogrel; gpIIb/IIIa antagonists were prohibited, except in bailout situations; and no heparin were administered after the bolus of tenecteplase. As compared with P-PCI, the facilitated strategy was associated with higher rate of reinfarction, repeat target vessel revascularisation, and stroke. There was also a trend toward higher mortality in this group. Similar results were observed in the small LEIPZIG study that showed trends toward higher infarct size and higher event rates with facilitated PCI [56].

These results were unfortunate but in accordance with studies on facilitated PCI performed in the early period of fibrinolysis [47]. In the first 2 hours following fibrinolysis, it has been shown that platelet aggregation, procoagulant state and residual thrombus burden were higher [57–59]. Therefore, PCI in these settings is much more challenging.

The FINESSE study seemed the best designed to face this challenge [60]. It randomized patients to P-PCI and inlab abciximab or PCI with upfront abciximab or PCI with upfront half dose reteplase and full dose abciximab. There were no differences between the three groups for the primary end-points (death, congestive, heart failure, cardiogenic shock, ventricular fibrillation beyond 48 hours) or any of its components. There was a higher rate of non-intracranial haemorrhage in the facilitated strategy.

So rescue PCI aside, immediate PCI following fibrinolysis is clearly discouraged. Anyway with rescue PCI, patients treated with fibrinolysis need to be transferred to a PCI capable hospital as soon as possible to limit delays in case of failed fibrinolysis [61].

### **3.3 Early PCI**

The best strategy following successful fibrinolysis had been a matter of debate for many years especially for patients managed in the non-PCI hospitals. This debate had been settled through the results of several European and Canadian studies that recruited patients in non-PCI hospitals and assessed the benefit of their transfer to a PCI capable hospital for early angiography and possibly PCI.

Of note, in many of these studies, the early PCI group was scheduled to undergo a strategy similar to facilitated PCI. However, due to a relatively long transfer time from the non-PCI hospital to the PCI center, delays between administration of fibrinolysis and PCI were well beyond the first 2 hours post-fibrinolysis. Moreover, the two largest and most recent studies CARESS-in-AMI and TRANSFER-AMI [62,63], either administered gpIIb/IIIa with fibrinolysis (CARESS-in-AMI) or preloaded most patients with clopidogrel (TRANSFER-AMI). This strategy, early – not immediate – PCI after fibrinolysis had been labelled „pharmacaco-invasive“.

In CARESS-in-AMI [62], 600 high-risk patients aged 75 years or younger in non-PCI hospitals were treated with half-dose reteplase, abciximab, heparin, and aspirin, and were randomly assigned to either an immediate transfer to the nearest interventional centre for PCI, or to management in the local hospital with a transfer only if rescue PCI was needed. Rescue PCI was done in 30.3% in the local arm of the study. The transfer strategy reduced the combined end-point of death, reinfarction, or recurrent ischemia from 10.7% to 4.4%. TIMI3 flow was observed before PCI in 61% of these patients. There was no increase in major or minor haemorrhages.

TRANSFER-AMI [63] recruited 1059 high-risk patients who were receiving aspirin, tenecteplase, heparin, or enoxaparin at non-PCI hospitals. They were randomized to either standard treatment (including rescue PCI if required, or delayed angiography) or a strategy of immediate transfer to another hospital and PCI within 6 hours after fibrinolysis. In the standard management group, 88.7% underwent cardiac catheterization a median 2.4 days after tenecteplase and urgent catheterization within 12 hours in 34.9%. In the transfer group, the median time from tenecteplase to balloon was 3.9 hours. Baseline TIMI 3 flow was present in 52% of the patients. The gpIIb/IIIa antagonists were administered in 83% of the patients. There was 36% reduction in the primary endpoints of death, reinfarction, or recurrent ischemia. Most PCI patients in both groups had stents.

Several meta-analysis have been performed pooling pharmaco-invasive studies from 2000 to 2009 [52,64,65]. They concluded that there was some evidence for reduction in the risk of total mortality in patients undergoing immediate or early PCI within 24 hours of fibrinolysis. The strategy appeared safe, with no increased risk of major haemorrhage and was associated with reduced recurrence of ischemia and re-infarction.

### **3.4 Fibrinolysis to improve reperfusion strategies based on primary PCI**

One may wonder why we still need fibrinolysis if an improved fibrinolytic strategy relies so much on PCI.

Firstly because as discussed above, there is still a substantial number of patients who have long delays to P-PCI. There is strong evidence that a strategy of rapid delivery of fibrinolysis, coupled with rescue or routine early coronary angiography within 24 hours of initial treatment may bring similar results as P-PCI [42,54,66].

Secondly, data does exist showing the benefit of the combined fibrinolysis-PCI strategies over P-PCI in patients, who are managed very early after the onset of symptoms. In these patients fibrinolysis followed by the rescue or an early PCI may even deliver the best result of them all.

The CAPTIM study was a multicentre trial of 840 patients managed in the pre-hospital settings by the mobile intensive-care units [53,67]. Patients were randomized to pre-hospital fibrinolysis (PH-fibrinolysis) with alteplase or P-PCI. All patients were transferred immediately and directly from the pre-hospital settings to a centre with round-the-clock access to emergency angioplasty. With the PH-strategy, half of the patients received fibrinolysis within the first 2 hours of the onset of symptoms, 26% had rescue angioplasty, and 85.4% underwent angiography during the index hospitalization and 70.4% angioplasty. The rate of the primary endpoint (death, reinfarction, stroke) was 8.2% and 6.2% in the PH-fibrinolysis and P-PCI strategies, respectively ( $P=0.29$ ). Mortality was 3.8% amongst the patients assigned to PH-fibrinolysis and 4.8% in those assigned to P-PCI ( $p=0.61$ ). This difference was exclusively related to a very low mortality in patients managed within 2 hours of the onset of symptom in the PH-fibrinolysis strategy. After follow up of 5 years, patients included within 2 h in the PH-fibrinolysis strategy had 5.8% mortality when it was 11.1% in P-PCI group ( $P = 0.04$ ). It was 14.5 and 14.4%, respectively in patients included after 2 h ( $P = 0.92$ ) [68].

Similar results were observed in real life in France where for historical reasons the hub-and-spoke care system based on the mobile intensive care units (MICU) and reference hospitals had been implemented long ago. Assessment of pre-hospital fibrinolysis by the MICU services had been done repeatedly in nationwide registries [69]. In USIC-2000, in-hospital mortality was 3.3% for PH-fibrinolysis, 8.0% for in-hospital lysis, 6.7% for the primary percutaneous interventions and one year survivals were respectively 94%, 89% and 89% [70]. The apparent benefit of PH-fibrinolysis was driven by the very low mortality observed in patients treated within the first 3 hours from the onset of symptoms.

By setting up similar organization, it is possible in a relatively short period to obtain comparable results [71]. The Vienna STEMI registry group organized a network that consisted of the Viennese Ambulance Systems and 5 PCI hospitals [43]. Diagnosis and triage of patients with acute STEMI was done in the ambulance. An algorithm was set to use the fastest reperfusion strategy; P-PCI or fibrinolysis in STEMI managed within 2-3 hours from the onset of symptoms. The fibrinolytic strategy was done in 26% of patients, half of them within the 2 first hours from the onset of symptoms. PCI was performed during

the index hospitalization in 91% of patients who had fibrinolysis with around 50% proceeding to immediate angioplasty. The lowest in-hospital mortality (5.1%) was observed in the subgroup of patients who received fibrinolysis within 2 hours from the onset of symptoms.

The Mayo Clinic STEMI Protocol Regional systems of care organized transfer of patients presenting initially in a regional hospital to the PCI hospital. If the onset of symptoms <3 hours they received the full-dose fibrinolytic therapy before transfer. Mortality rates at intermediate follow-up was 6.9% in these patients when it was 10.5% for P-PCI in the PCI hospital and 8.8% in patients transferred for P-PCI [72].

### **3.5** The main barrier to modern fibrinolytic strategies: on-field organization

Modern fibrinolytic strategies are far from the historical image of a stand alone treatment in a far away hospital. They are sophisticated strategies that capitalize on the hub-and-spoke networks that have or should have been built everywhere to implement primary PCI.

At the same time, implementing a fibrinolytic strategy along with primary PCI at the scale of a network is much more complex than focusing only on having PCI correctly done.

If algorithms have to include strict time components, they also have to incorporate quite different adjuvant pharmacological treatments.

For primary PCI, standard protocols include bivalirudin, aspirin, prasugrel or ticagrelor, and unfractionated heparin. Enoxaparin and clopidogrel are second line treatment if the former are unavailable. Fondaparinux is not recommended.

For fibrinolysis, enoxaparin (or fondaparinux if streptokinase is used) and clopidogrel are recommended. Different doses of clopidogrel and enoxaparin have to be used depending on the patient age or the presence of a renal dysfunction. Dosages of enoxaparin, unfractionated heparin, and clopidogrel are also different in primary PCI and fibrinolysis. Ticagrelor and prasugrel have not been studied in fibrinolysis strategies and are not endorsed at the time of fibrinolysis even if a switch from clopidogrel to prasugrel or ticagrelor might be possible after early or rescue angioplasty.

Bivalirudin has been compared with unfractionated heparin in the HERO-2 trial [73]. There was a trend toward more major bleedings and intracerebral bleeding in the bivalirudin group than in the heparin group.

As a consequence, a network that will implement a dual strategy of pre-hospital fibrinolysis with transfer to a PCI capable hospital and primary PCI will have to equip ambulances with bivalirudin, enoxaparin, unfractionated heparin, prasugrel or ticagrelor, clopidogrel, tenecteplase and aspirin. It also has to build protocols with three regimens of enoxaparin and clopidogrel, and two regimens of unfractionated heparin.

It is relatively easy to draw protocols that include most of these requirements. However, their application in the field is complex especially in pre-hospital settings. So it does not come as a surprise that a striking decline in fibrinolysis use is observed [69,74].

Physicians could be comforted by the fact that mortality had consistently declined over the last 10 years with the increased number of patients treated with primary PCI. This viewpoint can be misleading and should be discussed because a substantial part in this fall in mortality comes from an overall improvement in AMI management. Analysis of the French registries from 1995 to 2010 gives a good insight into this trend [69]. From 1995 to 2010, 30-day mortality fell from 13.7% to 4.4%. During the same period, primary PCI rate increased from 11.9% to 60.8% and fibrinolysis fell from 37.5% to

13.9% whereas the overall rate of hospital PCI increased from 61.4% to 86.7%. A more detailed examination of these results gives a more complex figure: mortality decreased from 8.2% to 2.1% with fibrinolysis, from 8.7% to 3.2% with primary PCI but also from 18.9% to 8.7% without any reperfusion. During the years 1995-2010, there was a major increase in the prescription of ACE inhibitors (from 47.7% to 64.8%), beta-blockers (65.2% to 80.7%) and statins (from 9.8% to 89.9%). A similar trend in mortality, reperfusion therapy and secondary-prevention drugs rates was observed in the MINAP project that has overseen the development of primary PCI in England and Wales over the last 10 years [74].

With such interlinked trends, it will be impossible for networks, even those with the best registries, to assess the benefit or the drawback of reducing the rate of modern fibrinolysis strategies. However, numerous studies have proved that outcomes are worst in patients who are not treated according to the guidelines [75,76].

The three stages followed in this review are the historical trends of reperfusion treatment in AMI. They are also the paths that most systems have followed to achieve the aim of performing PCI in all patients who need it. Currently, most systems of care in Europe and America have moved relatively easily from stage 1 to stage 2 putting fibrinolysis aside. Moving to stage 3 requires strong organizational capabilities, but is essential to be able to bring the utmost benefit associated with primary PCI in most patients and with fibrinolysis and transfer in the selected subset of patients managed very early or those who have too long transfer or PCI related delays. Guidelines advocate regional networks between hospitals with and without PCI capabilities, an efficient ambulance service, and standardization of AMI management through shared protocols. These regional logistics of care are essential to take full advantage of modern fibrinolysis strategies. To check that these strategies are correctly applied, networks need ongoing registries as well as benchmarking and quality improvement initiatives.

## TREATMENT

### Pharmacologic treatment

**Doses and contraindication** are quoted from the recent (2012) European guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [34].

**All these drugs have common contra-indications:**

1. Absolute

- ② Previous intracranial haemorrhage or stroke of unknown origin at any time
- ② Ischaemic stroke in the preceding 6 months
- ② Central nervous system damage or neoplasms or atrioventricular malformation
- ② Recent major trauma/surgery/head injury (within the preceding 3 weeks)
- ② Gastrointestinal bleeding within the past month
- ② Known bleeding disorder (excluding menses)
- ② Aortic dissection
- ② Non-compressible punctures in the past 24 h (e.g. liver biopsy, lumbar puncture)

2. Relative

Transient ischaemic attack in the preceding 6 months

Oral anticoagulant therapy

Pregnancy or within 1 week postpartum

Refractory hypertension (systolic blood pressure >180 mmHg and/or diastolic blood pressure >110 mmHg)

Advanced liver disease

Infective endocarditis

Active peptic ulcer

Prolonged or traumatic resuscitation

<b>Alteplase</b>	
<b>Standard dosage</b>	10-mg, 50-mg and 100-mg vials reconstituted with sterile water to 1 mg/mL 15-mg IV bolus followed by 0.75 mg/kg (up to 50 mg) IV over 30 minutes and then 0.5 mg/kg (up to 35 mg) IV over 60 min. The maximum total dose is 100 mg for patients weighing more than 67 kg.
<b>Cost/cost-effectiveness</b>	Expensive
<b>Reteplase</b>	
<b>Standard dosage</b>	Reconstitute two 10-units vials with sterile water (10 mL) to 1 U/mL. Adult dose of reteplase : 2 IV boluses of 10 units each. Normal saline (NS) flush is administered before and after each bolus. - The first 10 units IV bolus is given over 2 minutes; - The second 10 units IV bolus is given 30 minutes later over 2 min.
<b>Special points</b>	There is no weight adjustment.
<b>Cost/cost-effectiveness</b>	Expensive

<b>Tenecteplase</b>	Reconstitute tenecteplase 50-mg vial in 10 mL sterile water (5 mg/mL). Tenecteplase is administered in a 30-50 mg IV bolus over 5 seconds. Adult dose is calculated on the basis of the patient's weight :
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 60 kg - 30 mg (6 mL)</li> <li>• 60 to 69 kg - 35 mg (7 mL)</li> <li>• 70 to 79 kg - 40 mg (8 mL)</li> <li>• 80 to 89 kg - 45 mg (9 mL)</li> <li>• ≥ 90 kg - 50 mg (10 mL)</li> </ul>
<b>Cost/cost-effectiveness</b>	Expensive.
<b>Streptokinase</b>	
<b>Standard dosage</b>	The adult dose of streptokinase for AMI is 1.5 million units in 50 mL of 5% dextrose in water (D5W) given IV over 60 minutes.
<b>Contraindications</b>	Prior SK or anistreplase
<b>Main side effects</b>	Fever and hypotension are common allergic reactions. They often force the termination of infusion before a therapeutic dose can be administered.
<b>Special points</b>	
<b>Cost/cost-effectiveness</b>	Inexpensive
<b>Other treatments</b>	

<b>Aspirin with fibrinolysis</b>	
<b>Standard procedure</b>	Aspirin Starting dose 150–500 mg orally or i.v. dose of 250 mg if oral ingestion is not possible.
<b>Clopidogrel with fibrinolysis</b>	
<b>Standard procedure</b>	Clopidogrel Loading dose of 300 mg orally if aged ≤75 years, followed by a maintenance dose of 75 mg/day.
<b>Unfractionated heparin with fibrinolysis</b>	
<b>Standard procedure</b>	60 U/kg i.v. bolus with a maximum of 4000 U followed by an i.v. infusion of 12 U/kg with a maximum of 1000 U/h for 24–48 h. Target aPTT: 50–70 s or 1.5 to 2.0 times that of control to be monitored at 3, 6, 12 and 24 h.
<b>Enoxaparin with fibrinolysis</b>	
<b>Standard procedure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-- In patients &lt;75 years of age: 30 mg i.v. bolus followed 15 min later by 1 mg/kg s.c. every 12 h until hospital discharge for a maximum of 8 days. The first two doses should not exceed 100 mg.</li> <li>-- In patients &gt;75 years of age: no i.v. bolus; start with first s.c. dose of 0.75 mg/kg with a maximum of 75 mg for the first two s.c. doses.</li> <li>-- In patients with creatinine clearance of &lt;30 mL/min, regardless of age, the s.c. doses are given once every 24 h.</li> </ul>
<b>Fondaparinux with fibrinolysis</b>	
<b>Standard procedure</b>	2.5 mg i.v. bolus followed by a s.c. dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or hospital discharge.

## References and Recommended Reading

Papers of particular interest,  
published recently, have  
been highlighted as:

- Of importance
- Of major importance

- 1 Ouriel K. A history of thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther* 2004;11 Suppl 2:II128-133.
- 2 GISSI. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
- 3 ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
- 4 GUSTO. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
- 5 Van De Werf F, Adgey J, Ardissono D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
- 6 GUSTO III. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
- 7 InTIME-II. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a doubleblind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
- 8 FTT. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
- 9 Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
- 10 EMIP. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
- 11 Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
- 12 Björklund E, Stenestrand U, Lindbäck J, et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146-52.
- 13 Huynh T, Birkhead J, Huber K, et al. The pre-hospital fibrinolysis experience in Europe and North America and implications for wider dissemination. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:877-83.
- 14 Taher T, Fu Y, Wagner GS, et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:38-43.

- 15 Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, *et al.* Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1998;97:1549-56.
- 16 Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356:449-54.
- 17 ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:753-70.
- 18 Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, *et al.* Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:597-604.
- 19 Gore JM, Granger CB, Simoons ML, *et al.* Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:28118.
- 20 Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, *et al.* Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:225361.
- 21 Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, *et al.* Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (gusto I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (assent 2) studies. *Circulation* 2001;103:954-60.
- 22 Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
- 23 ASSENT-3. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:60513.
- 24 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- 25 GUSTO IIb. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8. 26 Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, *et al.* A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
- 27 Widimský P, Budesínský T, Vorác D, *et al.* Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
- 28 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20. 29 Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, *et al.* Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-62.

- 30 Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, *et al.* Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007;28:443-9.
- 31 Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, *et al.* Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:181726.
- 32 Vlaar PJ, Snilsila T, van der Horst IC, *et al.* Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
- 33 Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, *et al.* Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-20.
- 34 Steg PG, James SK, Atar D, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* Published Online First: 24 Août 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs215  
The new guidelines of the European Society of Cardiology present, comment, and class all available evidences on the management of STEMI. For Europeans, this large report is the most up-to-date and authoritative text on the topic. Even if all the recommendations shall not be applicable for an American audience, it remains worth to consult and read.
- 35 Calvert PA, Steg PG. Towards evidence-based percutaneous coronary intervention: The Rene Laennec lecture in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:1878-85.
- 36 Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, *et al.* Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017-21.
- 37 Morrow DA, Antman EM, Parsons L, *et al.* Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001;286:1356-9.
- 38 Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, *et al.* Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2145-53.
- 39 Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, *et al.* Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
- 40 De Luca G, Suryapranata H, Ottenvanger JP, *et al.* Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5. 41 Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, *et al.* Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
- 42 Danchin N, Coste P, Ferrières J, *et al.* Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FASTMI). *Circulation* 2008;118:268-76.

- 43 Kalla K, Christ G, Karnik R, *et al.* Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
- 44 Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, *et al.* Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2371-80.
- 45 Jollis JG, Al-Khalidi HR, Monk L, *et al.* Expansion of a Regional ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction System to an Entire State. *Circulation* 2012;126:189-95.
- 46 Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, *et al.* [Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarct]. *Ter Arkh* 1976;48:8-19.
- 47 Gersh BJ, Stone GW, White HD, *et al.* Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
- 48 Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1-8.
- 49 Wijeyesundara HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, *et al.* Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-30.
- 50 Sutton AGC, Campbell PG, Graham R, *et al.* A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:287-96.
- 51 Carver A, Rafelt S, Gershlick AH, *et al.* Longer-term follow-up of patients recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:118-26.
- 52 Desch S, Eitel I, Rahimi K, *et al.* Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction--a meta-analysis of immediate or early routine versus deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:1695-702.
- 53 Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, *et al.* Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
- 54 Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early STelevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-8.
- 55 ASSENT-4. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
- 56 Thiele H, Eitel I, Meinberg C, *et al.* Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:605-14.
- 57 Zalewski J, Bogaerts K, Desmet W, *et al.* Intraluminal thrombus in facilitated versus primary percutaneous coronary intervention: an angiographic substudy of the ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1867-73.

- 58 Huisse M-G, Ajzenberg N, Feldman L, *et al.* Microparticle-linked tissue factor activity and increased thrombin activity play a potential role in fibrinolysis failure in ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2009;101:734-40.
- 59 Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR, *et al.* Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment. GUSTO-III Investigators. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:146673.
- 60 Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, *et al.* Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
- 61 Dimopoulos K, Dudek D, Piscione F, *et al.* Timing of events in STEMI patients treated with immediate PCI or standard medical therapy: implications on optimisation of timing of treatment from the CARESS-inAMI trial. *Int J Cardiol* 2012;154:275-81.
- 62 Di Mario C, Dudek D, Piscione F, *et al.* Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68. 63 • Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, *et al.* Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.
- 64 Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, *et al.* Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-69.
- 65 D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, *et al.* Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-82.
- 66 Zeymer U, Arntz H-R, Dirks B, *et al.* Reperfusion rate and inhospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German Prehospital Myocardial Infarction Registry (PREMIR). *Resuscitation* 2009;80:402-6.
- 67 Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, *et al.* Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
- 68 Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, *et al.* Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-606. 69• Puymirat E, Simon T, Steg PG, *et al.* Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2012;:1-8.
- 70 Danchin N, Blanchard D, Steg PG, *et al.* Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110:1909-15.
- 71 Danchin N, Durand E, Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J* 2008;29:2835-42.
- 72 Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, *et al.* Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007;116:729-36. 73 White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.

- 74 The Myocardial Ischaemia National Audit Project. Report 2011.  
<http://www.hqip.org.uk/assets/NCAPOP-Library/MINAP-public-report-2011.pdf>. 75  
Lambert L, Brown K, Segal E, *et al.* Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303:2148-55.  
76 Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, *et al.* Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:873-80.

## 5. Organisation en réseau et recherche sur l'angioplastie primaire

Arch Cardiovasc Dis. 2010 May;103(5):285-92.

**Prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing primary percutaneous intervention. The AGIR-2 study.**

El Khoury C<sup>1</sup>, Dubien PY, Mercier C, Belle L, Debaty G, Capel O, Perret T, Savary D, Serre P, Bonnefoy E; AGIR-2 Investigators. <sup>1</sup>RESCUE Network, Hussel Hospital, Vienne, France.

### Collaborators (52)

El Khoury C, Belle L, Maupoint R, Wahiche M, Echahed K, Debaty G, Dubien PY, Savary D, Rioufol G, Besnard C, Perret T, Champagnac D, Claudel JP, Hepp A, Chapon P, Belle L, Vanzetto G, Guenot C, Bourlard P, Robin C, Mann Y, Savary D, Florent O, Cognet O, Serre P, Rodriguez JF, Guillaumee F, Capel O, Dubien PY, Fuster P, David JS, Genevey P, Cheval B, Debaty G, Busseuil C, Pajot F, Wahiche M, Brilland R, Echahed K, Matas O, Bec JF, Guillemard T, Boyer M, Escallier C, Bonnefoy E, El Khoury C, Eydoux N, Peiretti A, Mercier C, Bissery A, Ecochard R, Plattner V.

### Abstract

#### BACKGROUND:

Compared with administration in the catheterization laboratory, early treatment with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors provides benefits to patients with ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous intervention. Whether this benefit is maintained on top of a 600 mg loading dose of clopidogrel is unknown.

#### METHODS:

In a multicentre, controlled, randomized study, 320 patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention received a high-dose bolus of tirofiban given either in the ambulance (prehospital group) or in the catheterization laboratory. The primary endpoint was a TIMI flow grade 2-3 of the infarct-related vessel at initial angiography. Secondary endpoints included ST-segment resolution 1h after percutaneous coronary intervention and peak serum troponin I concentration.

#### RESULTS:

Tirofiban was administered 48 (95% confidence interval 21.4-75.0) min earlier in the prehospital group. At initial angiography, the combined incidence of TIMI 2-3 flow was 39.7% in the catheterization-laboratory group and 44.2% in the prehospital group ( $p=0.45$ ). No difference was found on postpercutaneous intervention angiography or peak troponin concentration. Complete ST-segment resolution 60 min after the start of intervention was 55.4% in the catheterization-laboratory group and 52.6% in the prehospital group ( $p=0.32$ ).

#### CONCLUSION:

Prehospital initiation of high-dose bolus tirofiban did not improve significantly initial TIMI 2 or 3 flow of the infarct-related artery or complete ST-segment resolution after coronary intervention compared with initiation of tirofiban in the catheterization laboratory ([NCT00538317](#)).

**Cited by:** 3 PubMed Central articles, 1 systematic review and 1 book (checked November 22<sup>nd</sup> 2015)



Elsevier Masson France  
  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## CLINICAL RESEARCH

# Prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing primary percutaneous intervention. The AGIR-2 study

Angioplastie primaire et administration préhospitalière de tirofiban. Étude AGIR2

**Carlos El Khoury<sup>a</sup>, Pierre-Yves Dubien<sup>b</sup>,  
 Catherine Mercier<sup>b</sup>, Loïc Belle<sup>c</sup>, Guillaume Debaty<sup>d</sup>, Olivier Capel<sup>b</sup>, Thibault Perret<sup>e</sup>,  
 Dominique Savary<sup>c</sup>, Patrice Serre<sup>f</sup>, Eric Bonnefoy<sup>b,g,\*</sup>, for the AGIR-2  
 Investigators<sup>1</sup>**

<sup>a</sup> RESCUE (Réseau Cardiologie Médecine d'Urgence) Network, Husse Hospital,  
 38200 Vienne, France

<sup>b</sup> Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU) (PYD, OC), Biostatistic Department (CM), Hospices Civils de Lyon, 69000 Lyon, France <sup>c</sup> RESURCOR (Réseau des Urgences Coronaires) Network, 74000 Annecy, France <sup>d</sup> Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU), University Hospital, 38000 Grenoble, France <sup>e</sup> Cardiology Department, Saint-Joseph Hospital, 69000 Lyon, France

<sup>f</sup> Emergency Department, Fleyriat Hospital, 01000 Bourg-en-Bresse, France <sup>g</sup> Centre d'investigation clinique and Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, 69000 Lyon, France

Received 2 March 2010; received in revised form 1<sup>st</sup> April 2010; accepted 2 April 2010

Available online 17 June 2010

## Summary

**Background.**— Compared with administration in the catheterization laboratory, early treatment with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors provides benefits to patients with ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous intervention. Whether this benefit is maintained on top of a 600mg loading dose of clopidogrel is unknown.

**Methods.**— In a multicentre, controlled, randomized study, 320 patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention received a high-dose bolus of tirofiban given either in the ambulance (prehospital group) or in the catheterization laboratory. The primary endpoint was a TIMI flow grade 2–3 of the infarct-related vessel at initial angiography. Secondary endpoints included ST-segment resolution 1h after percutaneous coronary intervention and peak serum troponin I concentration.

**Results.**— Tirofiban was administered 48 (95% confidence interval 21.4–75.0) min earlier in the prehospital group. At initial angiography, the combined incidence of TIMI 2–3 flow was 39.7% in the catheterization-laboratory group and 44.2% in the prehospital group ( $p=0.45$ ). No difference was found on postpercutaneous intervention angiography or peak troponin concentration. Complete ST-segment resolution 60min after the start of intervention was 55.4% in the catheterization-laboratory group and 52.6% in the prehospital group ( $p=0.32$ ).

**Conclusion.**— Prehospital initiation of high-dose bolus tirofiban did not improve significantly initial TIMI 2 or 3 flow of the infarct-related artery or complete ST-segment resolution after coronary intervention compared with initiation of tirofiban in the catheterization laboratory.

**KEYWORDS.** Acute myocardial infarction; Tirofiban; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; Primary angioplasty; Prehospital care;

## Résumé

**Contexte.**— L’administration d’un anti-GPIIb/IIIa très en amont de l’admission en salle de cathétérisme augmente le taux de réperfusion des patients qui bénéficient d’une angioplastie primaire. La persistance du bénéfice de cette administration précoce chez des patients qui reçoivent en préhospitalier une dose de 600mg de clopidogrel n’est pas connue.

**Méthodes.**— Dans cette étude multicentrique, contrôlée et randomisée, 320 patients présentant un STEMI et bénéficiant d’une angioplastie primaire ont reçu une dose de charge de 600mg de clopidogrel et du tirofiban soit dans l’ambulance (groupe pré-Hosp) soit directement en salle de cathétérisme (groupe cath Lab). Le critère de jugement principal était un flux TIMI 2–3 dans l’artère coronaire coupable lors de la première injection. Les critères de jugement secondaires incluaient la résolution du sus-décalage du segment ST une heure après l’angioplastie primaire et le pic de troponine I.

**Résultats.**— Le tirofiban a été administré 48minutes (IC95%: 21,4–75,0) plus tôt dans le groupe pré-Hosp. À l’angiographie initiale, la proportion des flux TIMI 2–3 était de 39,7% dans le groupe cath Lab et de 44,2% dans le groupe pré-Hosp ( $P=0,45$ ). Aucune différence significative n’a été observée entre les deux groupes pour les résultats angiographiques postprocédure ou le pic de troponine I. La résolution complète du sus-décalage du segment ST, 60minutes après l’angioplastie était de 55,4% dans le groupe cath Lab contre 52,6% dans le groupe pré-Hosp ( $p=0,32$ ).

**Conclusion.**— Comparée à une administration en salle de cathétérisme, l’administration préhospitalière du tirofiban en plus d’une dose de charge de 600mg de clopidogrel n’améliore ni les valeurs initiales de flux TIMI 2 ou 3 dans l’artère responsable de l’infarctus, ni l’évolution du sus-décalage du segment ST en postprocédure d’angioplastie.

**MOTS CLÉS.** Infarctus du myocarde ; Tirofiban ; Inhibiteur du glycoprotéine IIb/IIIa ; Soins préhospitalier ; Angioplastie primaire

## Introduction

In patients undergoing primary percutaneous intervention (PCI), glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors improve angiographic and clinical outcome [1] and are a class IIa recommendation [2]. Compared with administration in the catheterization laboratory (cath lab), early initiation of GP IIb/IIIa inhibitors in the emergency department or the ambulance had been associated with a better recanalization rate [3].

Most studies comparing early and late administration of GP IIb/IIIa inhibitors were performed before the generalization of adjuvant antiplatelet aggregation with high loading-dose clopidogrel. Loading with 600mg of clopidogrel provides a high degree of platelet-aggregation inhibition within a short time [4]. With a 600mg clopidogrel regimen, prehospital administration of high-dose tirofiban was associated with an improved ST-segment resolution compared with placebo [5].

However, prehospital tirofiban has not been compared with tirofiban given in the cath lab in the modern era of adjuvant antiplatelet therapy in patients undergoing primary PCI. It is not only a clinical question but also an organizational problem. If applied widely, the systematic prehospital administration of GP IIb/IIIa inhibitors would raise the cost and complexity of prehospital protocols for the management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). We therefore performed a multicentre, prospective randomized trial to evaluate the extent of the benefit of prehospital tirofiban compared with cath-lab tirofiban on top of a high loading-dose of clopidogrel in patients undergoing primary PCI.

## Methods

### Study patients

The study recruited out-of-hospital patients managed by mobile intensive care units (MICU) staffed by a physician. The study was conducted within the organization of the RESCUE and RESURCOR networks that associate 12 tertiary cardiology centres with a round-the-clock catheterization laboratory, six medical dispatching centres and 20 MICU services. Patients were eligible for inclusion if they presented within 12h after the onset of symptoms of myocardial infarction, i.e., characteristic pain lasting for at least 30min and not responsive to nitrates, and electrocardiographic ST-segment elevation  $\geq 0.2\text{mV}$  in two or more contiguous precordial leads or  $0.1\text{mV}$  for limb leads. Patients were excluded if they were known to have haemorrhagic diathesis; were pregnant; had any allergy or contraindication to heparin, aspirin or tirofiban; suffered from severe renal or hepatic insufficiency; had had major surgery within the past month; had any sign of cerebral ischaemic disease for <1 month or non-ischaemic disease whatever its date; had received oral anticoagulant treatment, a fibrinolytic or a GP IIb/IIIa antagonist within the past 7 days; had uncontrolled hypertension, severe conduction disorder or cardiogenic shock; or if duration of transfer to the hospital (entrance to the cath lab) was to exceed 1h.

The study protocol was approved by the hospital and regional ethics committees. Oral informed consent was required in the ambulance and written consent was obtained from all patients no later than the time of catheterization.

### **Randomisation and treatment strategies**

After initial screening and patient consent, open-label randomisation was conferred at the site of initial management (usually at home or at the patient's workplace) to highdose tirofiban in the ambulance (prehospital group) or in the catheterization laboratory (cath-lab group). Randomisation was done in dispatching medical centres according to a computer-generated random sequence enclosed in scratch cards.

All patients received, in the prehospital setting, a loading dose of 600mg of clopidogrel, a 60IU/kg intravenous (IV) heparin bolus (maximum dose 5000IU) and 250–500mg aspirin (oral or IV). Patients were transported immediately to the hospital for coronary angiography and angioplasty whenever possible.

Open-label tirofiban was administered as soon as possible at the site of initial management in patients assigned to the prehospital group, and at the admission to the cath lab before vascular access in those assigned to the cath-lab group. A loading dose of 25g/kg was administered in 3min followed by an infusion of 0.15g/kg per min for 18–24h.

Angioplasty was performed according to local standards with the intention of re-establishing blood flow in the infarct-related artery as soon as possible.

Electrocardiograms, biological data and procedural reports were collected and analysed centrally. Data on coronary angiograms were reported by the investigators. If discrepancies appeared between the case-report form and the procedural report, a request was sent to the investigator for further details. Electrocardiograms were recorded at presentation, on admission to the cath-lab and 1h after PCI or angiography if no PCI was performed. They were collected and analysed centrally according to the same protocol by two trained research monitors unaware of the therapeutic strategy. ST-segment elevation was measured in all leads to the nearest 0.5mm at 60ms after the J point with hand-held callipers. ST-segment resolution was defined as the ratio between cath-lab or 60min post-PCI values and the initial sum of ST-segment elevation.

Creatine kinase and troponin I concentrations were measured on admission, after the procedure, and every 6h for 24h, then every day until discharge.

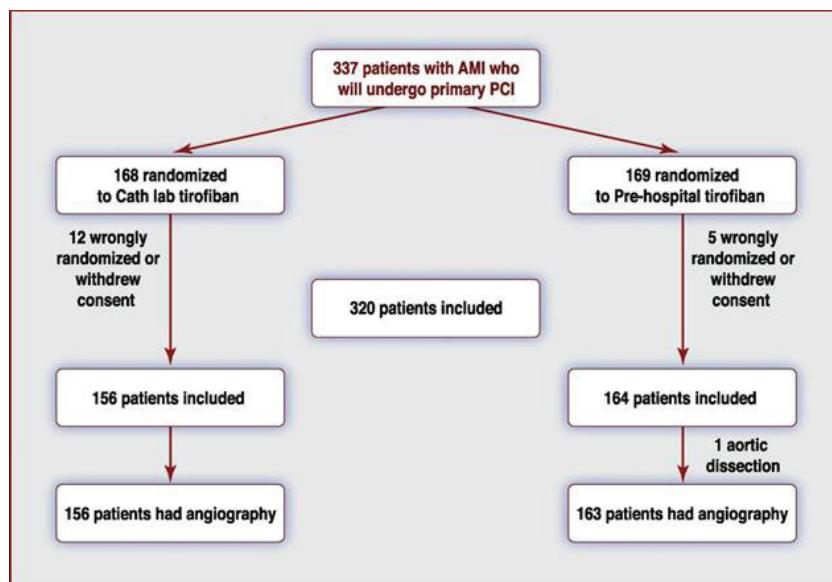
### **Endpoints**

The primary endpoint was the presence of TIMI 2 or 3 flow in the culprit artery during the first injection in coronary angiography. Secondary endpoints were sum residual ST-segment deviation and the frequency of ST-segment resolution 60min after the angioplasty, creatine kinase and troponin peak serum concentrations. ST-segment resolution was considered complete when>70% from baseline. To allow comparison with previous studies [5], residual ST-segment deviation was stratified as 0mm, 1–3mm, 4–6mm and>6mm. Peak creatine kinase and peak troponin were defined as the highest creatine kinase and troponin I serum concentrations within the first 48h. Clinical and safety endpoints were in-hospital death, reinfarction, acute stent thrombosis or major bleeding. Major bleeding was defined as signs

of haemorrhage associated with a drop in haemoglobin>50g/L, excluding patients who underwent coronary artery bypass graft surgery.

### Statistical analysis

Continuous data are presented as mean with standard deviation or median with 25th and 75th quartiles unless otherwise stated. Comparisons were made with Student's *t*-test or the Mann-Whitney U test. Discrete data are summarized as frequencies and comparisons were made with Pearson's  $c^2$  test or Fisher's exact test.



**Figure 1.** Flow of patients through the trial.  
AMI: acute myocardial infarction. Cath lab: catheterization laboratory.

The  $c^2$  test was also used to test for trends in various grades of TIMI flow, ST-segment resolution and residual ST-segment elevation. A subgroup analysis was performed in patients managed early (before the median time from symptom onset to arrival in the MICU) or later (after the median time). Statistical analysis was performed on the basis of intention-to-treat. A *p*-value of<0.05 was considered statistically significant.

Based on the results of a previous meta-analysis [6], the initial sample size calculation was 300 patients with a 5% alpha risk and an 80% power to detect a 16% difference in the primary endpoint. The study population was set to 320 patients. Since some patients were wrongly randomised due to errors in the dispatching centre or withdrew their informed consent before angiography, the recruitment was increased to 337 patients to reach at least 155 patients in each group. Incorrectly randomised patients were excluded from all analyses. The SAS software (Windows V 9.1) was used for all analyses.

The study is registered, number NCT00538317.

## Results

### Clinical data

From July 2007 to July 2008, 320 patients with an out-of-hospital diagnosis of STEMI and planned primary PCI were included and assigned randomly to prehospital tirofiban ( $n=164$ ) or cath-lab tirofiban ( $n=156$ ) (Fig. 1). The baseline characteristics of the study population according to treatment strategy are presented in Table 1.

No statistically significant difference was found in baseline distribution of demographic, clinical and procedural characteristics except for previous PCI, which was more frequent in the cath-lab group. Delays in patient management are shown in Table 1. Tirofiban administration increased the transport time in the prehospital group and the preangiographic time in the cathlab group. Tirofiban was administered 48 (95% confidence interval 21.4–75.0) min earlier in the prehospital initiation group.

### Angiographic and interventional results

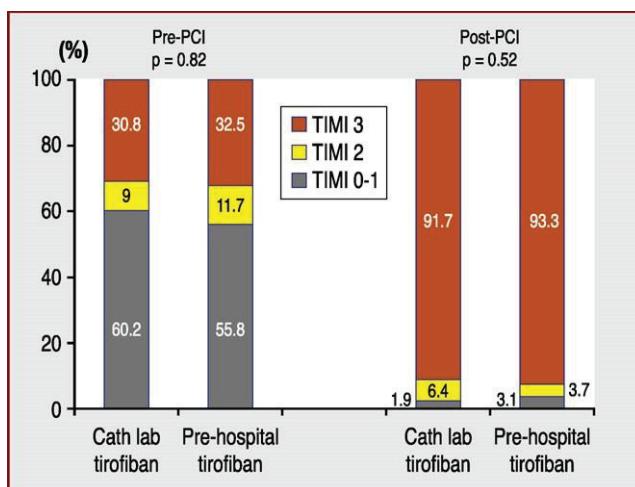
One patient in the prehospital group did not undergo angiography because of changes in symptoms during transport related the evolving STEMI to an acute aortic dissection. The rate of the primary endpoint —TIMI grade 2—3 flow in the culprit artery— was 39.7% (62 patients) in the cath-lab group and 44.2% (72 patients) in the prehospital group ( $p=0.42$ ).

After initial angiography, 118 patients underwent thrombus aspiration (51 patients [32.9%] in the cath-lab group; 67 patients [41.1%] in the prehospital group). Stents were placed in 225 patients (113 [72.4%] and 112 [69.1%], respectively). No PCI was performed in 50 (15.6%) patients, 24 of whom had normal angiograms, 10 had unsuitable lesions, seven underwent coronary artery bypass graft surgery, and five had delayed angioplasty and four for unknown reasons. Slow-flow occurred in 9.0% ( $n=14$ ) of patients in the cath-lab group and in 9.1% ( $n=15$ ) in the prehospital group ( $p=0.95$ ). No differences in various grades of TIMI flow post-PCI between the cath-lab and prehospital groups were observed on first angiography and at the end of the procedure (Fig. 2).

**Table 1** Baseline clinical characteristics.

	Cath-lab initiation of tirofiban (n=156)	Prehospital initiation of tirofiban (n=164)	p
Men	124 (79.5)	123 (75.0)	0.34
Diabetes	17 (10.9)	18 (11.0)	0.98
Hypertension	62 (39.7)	74 (45.1)	0.33
Current smoker	56 (35.9)	61 (37.2)	0.81
Dyslipidaemia	67 (43.0)	55 (33.5)	0.08
Anterior myocardial infarction	68 (43.6)	84 (51.2)	0.17
Previous myocardial infarction	24 (15.4)	15 (9.1)	0.09
Previous coronary artery bypass graft	6 (3.8)	2 (1.2)	0.13
Previous percutaneous coronary intervention	23 (14.7)	13 (7.9)	0.05
Killip class≥2	13 (8.3)	19 (11.6)	0.33
Heart rate (beats/min)	75.4±16.2	77.2±22.2	0.42
Systolic arterial pressure (mmHg)	139±28	141±25	0.80
Cumulative ST-deviation on diagnostic electrocardiogram (mm)	12±9	13±8	0.25
Treatment delay, median [25–75%] (min)			
Onset of chest pain to MICU	98 [50–200]	104 [56–233]	0.30
MICU to cath lab	54 [45–69]	61 [54–74]	0.000 2
Cath lab to first angiography	26 [15–35]	21 [13–30]	0.007
MICU to first angiography	83 [70–96]	85 [72–100]	0.46

Data presented as mean±SD or number (%) of patients unless otherwise stated. MICU: mobile intensive care unit arrival on site of intervention; Cath lab: admission in the catheterization laboratory.



**Figure 2.** Prepercutaneous coronary intervention (PCI) and post-PCI epicardial flow with catheterization laboratory versus prehospital tirofiban administration. TIMI grade 3, 2 and 0–1 flow at first angiography and at the end of intervention. TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

## ST-segment analysis

Owing to insufficient quality or for reasons relating to timing, an electrocardiogram was evaluated on admission to the cath-lab in 74.6% of patients ( $n=239$ ; 127 patients in the cath-lab group and 112 in the prehospital group) and 60min after the procedure in 93.7% ( $n=300$ ; 148 patients and 152 patients, respectively).

On admission to the cath lab, there was a non-statistically significant trend toward a higher rate of complete STsegment resolution in the prehospital group (8.7% [11/127] vs 15.2% [17/112];  $p=0.11$ ). After the procedure, no such trend was apparent. Complete ST-segment resolution was observed in 55.4% (82/148) of patients in the cath-lab group and in 52.6% (80/152) in the prehospital group ( $p=0.32$ ). Various grades of ST-segment resolution were similar in both groups (Table 2).

An additional subgroup analysis compared the two treatment strategies in patients who were managed very early, within 100min of symptom onset, and those managed later (Fig. 3). In the early patients, there was a trend toward a lower rate of TIMI grade 2—3 flow in the cath-lab group (39.7% [31/78] vs 51.2% [41/80];  $p=0.15$ ). No such trend was apparent for the complete ST-segment resolution endpoints. For patients managed later, no differences were observed for either endpoint in both groups.

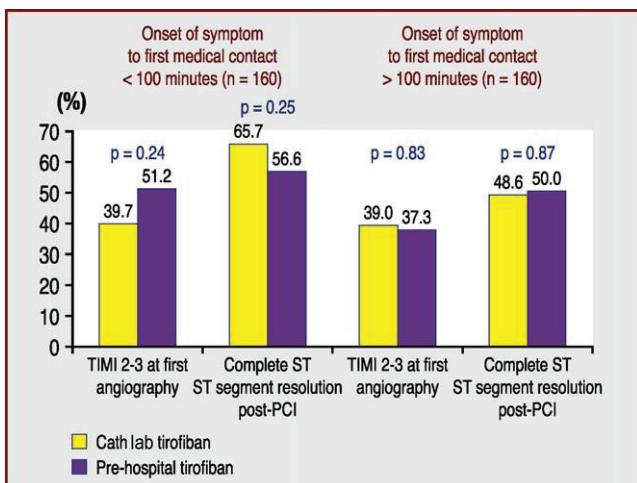
## Laboratory results

Peak and 24h serum concentrations of creatine kinase and troponin I did not show a favourable trend in the prehospital group (Table 2).

Table 2 Electrocardiogram and biological parameters.

	Cath-lab initiation of tirofiban	Prehospital initiation of tirofiban	<i>p</i>
<i>ST-segment resolution</i>			
In the cath lab			
> 70%	<i>n</i> =127 11 (8.7)	<i>n</i> =112 17 (15.2)	0.11
60 min after angiography/PCI	<i>n</i> =148 82 (55.4)	<i>n</i> =152 80 (52.6)	0.32
> 50%	<i>n</i> =148 113 (76.3)	<i>n</i> =152 104 (68.4)	0.12
<i>Residual ST-segment elevation</i>			
60 min after angiography/PCI	<i>n</i> =148	<i>n</i> =152	
4–6 mm	33 (22.3)	31 (20.4)	
> 6 mm	20 (13.5)	38 (25.0)	0.07
<i>Biological variables</i>			
Peak creatine kinase (IU/L)	$1860 \pm 1568$	$2220 \pm 2202$	0.10
Creatine kinase (at 24 h) (IU/L)	$1047 \pm 907$	$1057 \pm 928$	0.90
Peak troponin I (ng/mL)	$41.8 \pm 68.7$	$57.9 \pm 132.0$	0.18
Troponin I (at 24 h) (ng/mL)	$23.6 \pm 34.3$	$30.6 \pm 87.3$	0.36

Data presented as mean $\pm$ SD or number (%) of patients. PCI: percutaneous coronary intervention; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.



**Figure 3.** Prepercutaneous coronary intervention (PCI) epicardial flow and 60min post-PCI complete ST-segment resolution with catheterization laboratory (cath lab) versus prehospital tirofiban administration. TIMI grade 2–3 flow at first angiography and complete ST-segment resolution 1h after PCI in patients who were managed within 100min of symptom onset (left part) and later (right part) according to cath-lab (yellow) or prehospital (orange) tirofiban administration. TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

## Safety and in-hospital outcomes

Few adverse events occurred in the study. Overall in-hospital mortality was 4.4% (14 patients); 3.2% (five patients) in the cath-lab group and 5.5% (nine patients) in the prehospital group ( $p=0.26$ ). All but two deaths were cardiovascular. Major bleeding complications occurred in eight (2.5%) patients, two (1.3%) in the cath-lab group and six (3.7%) in the prehospital group ( $p=0.28$ ). In-stent thrombosis occurred in three (1.9%) patients in the cath-lab group and in one patient (0.6%) in the prehospital group ( $p=0.36$ ).

One ischaemic stroke occurred in the cath-lab group and two haemorrhagic strokes in the prehospital group.

## Discussion

The main result of this trial is that in patients with STEMI treated in the prehospital setting with a high loading-dose of clopidogrel and who were eligible to undergo primary PCI, prehospital administration of tirofiban was not associated with an increase in the initial patency rate of the culprit artery or a difference in complete ST-segment resolution 1h after the procedure compared with administration of tirofiban in the cath lab.

In patients undergoing primary PCI, normal (TIMI 3) flow [7] or coronary patency (TIMI 2–3 flow) [8] before PCI have been associated with smaller myocardial infarctions and improved early and late survival. Most studies on early administration of GP IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary PCI have shown benefits in terms of patency rates [9] compared with later administration. However, all these studies were performed before the widespread use of a high loading-dose of clopidogrel early in the management of these patients. Compared with older studies [3], the blunted difference in patency rate between the early and late groups in our study appears related to a higher patency rate in the late group, reflecting the efficacy on

this endpoint of an early high loading-dose of clopidogrel. Similar results were observed in the On-TIME2 and BRAVE-3 studies [5,10].

Resolution of ST-segment elevation after fibrinolytic therapy has been considered a marker of epicardial, microvascular and tissue-level reperfusion. In AGIR2, 1h after the procedure, rates of complete ST-segment resolution on the electrocardiogram were similar in both groups. These results contrast with those of the On-TIME2 study that had shown improved ST-segment resolution in the early tirofiban group [5]. In On-TIME2, one-third of patients in the control group received tirofiban and it was administered after angiography. In AGIR2, all patients in the cath-lab group had high-bolus tirofiban administered before vascular access. Time from angiography to PCI was not registered in our study, but we know from the ongoing registry in the RESCUe network, which is recruiting the same population, that this delay is 15min (median, unpublished data). Therefore, most patients in AGIR2 had GP IIb/IIIa inhibitors on board at least 20min before PCI. This delay is enough to allow adequate platelet inhibition by high bolus-dose tirofiban and might explain the similar rates in complete ST-segment resolution [11–13].

The systematic use of GP IIb/IIIa inhibitors in STEMI had been questioned by the negative results of the BRAVE-3 [10] and FINESSE [14] studies and the ambivalent results of the On-TIME2 study [5]. However, a subpopulation (those managed very early) could benefit from the early initiation strategy. In AGIR2, shorter delays from onset of chest pain to tirofiban initiation and longer duration of treatment seem to improve pre-PCI rates of ST-segment resolution and coronary patency. Delays to diagnosis have also been found to influence outcomes with eptifibatide [15] and abciximab [10]. In patients pretreated with a 600mg loading dose of clopidogrel, timing of the initiation of the GP IIb/IIIa inhibitor in relation to symptom onset might be critical for preprocedural endpoints, but its significance on postprocedural outcome is uncertain.

Our study has several limitations. It was open-label and data on angiograms were investigator-reported. To compensate for these limitations, we restricted our analysis to the patency rate (TIMI 2–3 flow), which is a more robust endpoint regarding interobserver variability. The initial sample size calculation rested on data that were available in 2006 when the study was designed. Results of the BRAVE3 [10] and On-TIME2 [5] studies were not available at that time. The higher than expected rate of patency in the late tirofiban group, similar to the one observed in the OnTime-2 study, lowered the power of the study to detect a difference.

### **Conclusions and clinical implications**

In patients with acute myocardial infarction managed in the prehospital setting with a 600mg loading dose of clopidogrel, immediate initiation of tirofiban did not improve significantly preprocedural or postprocedural patency and ST-segment resolution. These results do not support the need to initiate GP IIb/IIIa inhibitor therapy in all patients in the prehospital setting. Further studies could help to clarify the benefit of GP IIb/IIIa initiation in patients managed very early in the prehospital setting.

### Conflict of interest statement

The authors have no conflict of interest to declare.

### Acknowledgments

We thank A. Bissery, Biostatistics, HCL, for complementary statistical analysis and G. Kirkorian for his help in checking and correcting the manuscript. We also thank all the RESCUE and RESURCOR network participants who allowed the AGIR2 study to exist. Grant support for this study: the study sponsor was the Hospice Civils de Lyon, France. Merck Sharp Dohme and Iroko pharmaceutics provided the tirofiban free of charge to the sponsor.

### Appendix A.

Study investigators. RESCUE Network Coordinator: ElKhoury C. RESURCOR Network Coordinator: Belle L. **Central Triage:** Samu 01, Maupoint R; Samu 07, Wahiche M; Samu 26, Echahed K; Samu 38, Debaty G; Samu 69, Dubien PY; Samu 74, Savary D. **Cath lab:** HCL L Pradel, Rioufol G; HCL Cx Rousse, Besnard C; St-Joseph-St-Luc. Perret T; Clin Tonkin, Champagnac D; Inf Protestante, Claudel JP; Clin Sauvegarde, Hepp A; CH Valence, Chapon P; CH Annecy, Belle L; CHU Grenoble, Vanzetto G; Clin Belledonne, Guenot C; Clin Mutualiste, Bourlard P; Clin Convert, Robin C. **MICU services:** Amberieu, Mann Y; Annecy, Savary D; Belley, Cognet/Florent O; Bourg-en-Bresse, Serre P; Bourgoin, Rodriguez JF; CH Croix Rousse, Guillaumee F; CH Ed Herriot, Capel O/Dubien PY; CH Lyon sud, Fuster P, David JS; Drôme Nord, Genevey P, Cheval B; Grenoble, Debaty G; Montelimar, Busseuil C, Pajot F; Privas, Wahiche M; Tarare, Brilland R; Valence, Echahed K; Vienne, Matas O/Bec JF; Villefranche, Guillemard T, Boyer M; Voiron, Escallier C. **Coordination:** Bonnefoy E, Elkhoury C, Eydoux N, Peiretti A. **Statistical analysis:** Mercier C, Bissery A, Ecochard R. Study supervisor in the *hospices civils de Lyon*: Plattner V.

## References

- [1] Boden WE, Hoekstra J, Miller CD. ST-elevation myocardial infarction: the role of adjunctive antiplatelet therapy. *Am J Emerg Med* 2008;26:212–20.
- [2] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent STsegment elevation: the Task force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
- [3] De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2008;94: 1548–58.
- [4] von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (intracoronary stenting and antithrombotic regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) trial. *Circulation* 2005;112:2946–50.
- [5] Van't Hof AWJ, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.
- [6] Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute STsegment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362–6.
- [7] Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636–41.
- [8] Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13–8.
- [9] Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003;107: 1497–501.
- [10] Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119: 1933–40.
- [11] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R. Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin* 2003;19:28–33.
- [12] Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet reactivity in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty — influence on myocardial reperfusion, left ventricular performance, and clinical events. *Am Heart J* 2007;154:62–70.
- [13] Bilsel T, Akbulut T, Yesilcimen K, et al. Single high-dose bolus tirofiban with high-loading-dose clopidogrel in primary coronary angioplasty. *Heart Vessels* 2006;21:102–7.
- [14] Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
- [15] Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to integrilin therapy in acute myocardial infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J* 2006;152:668–75.

## 6. Impact de l'organisation en réseau sur la thrombolyse intraveineuse

### **Five-year evolution of reperfusion strategies and early mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in France**

**Carlos El Khoury<sup>1\*</sup>, Thomas Bochaton<sup>2</sup>, Elodie Focard<sup>3</sup>, Patrice Serre<sup>4</sup>, Danka Tomasevic<sup>2</sup>, Nathan Mewton<sup>5</sup>, and Eric Bonnefoy-Cudraz<sup>2</sup>; on behalf of the Observatoire des Syndromes Coronaires Aigus dans RESCUe (OSCAR) Research Team**

<sup>1</sup>Emergency Department and RESCUe Network, Lucien Hussel Hospital, Vienne, France;

<sup>2</sup>Intensive care Unit, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon (HCL), Bron, France;

<sup>3</sup>RESCUe Network, Lucien Hussel Hospital, Vienne, France; <sup>4</sup>Emergency Department and RESCUe Network, Fleyriat Hospital, Bourg en Bresse, France; and <sup>5</sup>Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Lyon, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon (HCL), Bron, France

\* Corresponding author. Tel: +33 (0) 6 24 10 40 24, Fax: +33 (0) 4 37 02 10 58, Email: c.elkhouri@ch-vienne.fr

**Word Count:** 4815 [max 5000 including references, figure legends and tables; max 50 refs]

**Tables:** 4

**Figures:** 4

-----Message d'origine-----

**De :** em.acc.0.477de1.8356de58@editorialmanager.com

[mailto:em.acc.0.477de1.8356de58@editorialmanager.com] De la part de EHJ: ACC

**Envoyé :** dimanche 29 novembre 2015 07:31

**À :** Carlos El Khoury <c.elkhoury@ch-vienne.fr>

**Objet :** Your Submission

Ref.: Ms. No. ACC-D-15-00133R2

**Five-year evolution of reperfusion strategies and early mortality in patients with ST-**

**segment elevation myocardial infarction in France**

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care

Dear Dr El Khoury,

**I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in**

**European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.**

If you did not upload the contributor agreement with your manuscript, please follow this

link: <http://www.edmgr.com/acc/account/CTA.pdf>

Please sign and return asap to Arianna McDevitt ([Arianna.McDevitt@sagepub.co.uk](mailto:Arianna.McDevitt@sagepub.co.uk)) SAGE

PUBLICATIONS LTD, 1 OLIVER'S YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, UK. (FAX: + 44(0)

207 324 8600) Comments from the Editor and Reviewers can be found below.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

**Prof. Christian Vrints**

**Editor in Chief**

**European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**

## Abstract

**Aim.** To assess 5-year evolutions in reperfusion strategies and early mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods and Results.** Using data from the French RESCUE Network, we studied STEMI patients treated in mobile intensive care units (MICUs) between 2009 and 2013. Among 2418 patients (median age 62 years; 78.5% male), 2119 (87.6%) underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and 299 (12.4%) prehospital thrombolysis (94.0% of whom went on to undergo percutaneous coronary intervention). Use of PPCI increased from 78.4% in 2009 to 95.9% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). Median delays included: FMC–PCI centre 48 min, FMC–balloon inflation 94 min, and PCI centre–balloon inflation 43 min. Times from symptom onset to FMC and FMC to thrombolysis remained stable during 2009 to 2013, but times from symptom onset to first balloon inflation and FMC to PCI centre to first balloon inflation decreased ( $P < 0.001$ ). Among patients with known timings, 2146 (89.2%) had an FMC–PCI centre delay  $\leq 90$  min, while 260 (10.8%) had a longer delay; with no significant variation over time. PPCI use increased over time in both delay groups, but was consistently higher in the  $\leq 90$  vs.  $> 90$  min delay group (83.0% in 2009 to 97.7% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$  vs. 34.1% in 2009 to 79.2% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). In-hospital (4–6%) and 30-day (6–8%) mortalities remained stable from 2009 to 2013.

**Conclusion.** In the RESCUE Network, use of PPCI increased from 2009 to 2013, in line with guidelines, but there was no evolution in early mortality.

**Keywords.** ST-segment elevation myocardial infarction • Primary percutaneous coronary intervention • Thrombolysis • Mobile intensive care units • Mortality

**Abstract word count:** 250

## Introduction

European guidelines emphasize the importance of primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) – if it is available – within 2 hours following first medical contact (FMC).<sup>1-3</sup> However, thrombolysis may be preferred if balloon inflation would occur beyond 2 hours, especially in patients presenting early after symptom onset.<sup>1</sup> Although emergency physicians cannot know the exact time balloon inflation will take after arrival at the percutaneous coronary intervention (PCI) centre, they can generally predict the transfer delay, and hence can base their treatment decision on this variable.

To help physicians in their choice of treatment, strategies should be developed as part of a network cooperation between cardiologists and emergency physicians.<sup>2</sup> Network development should: optimize the commencement of the patient on the right path, permit the introduction of new therapeutics, and facilitate access to primary angioplasty.

The aim of the current analysis was to assess the evolutions in reperfusion strategies and early mortality in an organized network through a real-life registry. We describe pre-hospital management, in-hospital care, and early mortality of patients admitted for STEMI between 2009 and 2013.

## Methods

### Setting

In 2005, we established a regional emergency cardiovascular network (RESCUE Network) that covers a population of 3 million inhabitants across five administrative counties, including urban and rural territories. Our area has 10 large-volume centres (>400 PCI cases/year), offering a 24-hour PPCI service. Two of these are within academic hospitals, four are in general hospitals, and four in private clinics. The RESCUE Network is funded by the Regional Agency for Health (Agence Régionale de Santé [ARS]). All mobile intensive care units (MICUs) responsible for out-of-hospital emergencies, emergency departments (EDs), and percutaneous coronary intervention (PCI) centres in our territory share a written STEMI management protocol. In addition to the use of evidence-based treatments, the RESCUE Network recommends PPCI if the transfer time to the PCI centre will be <90 min, which leaves 30 min for the cardiologist to achieve balloon inflation. The RESCUE guidelines are regularly updated according to European guidelines. The deployment of the protocol and its updates are accompanied by a doctors' training programme to improve its enforcement. Admission to all catheterization laboratories of public hospitals and private clinics is available around the clock. The decision of thrombolysis or PPCI is the responsibility of the emergency physician.

The impact of the protocol is evaluated through the observational RESCUE Registry that collects epidemiological, clinical, and therapeutic data. All nineteen MICUs, five medical dispatch centres (commonly called Centres 15 or services d'aide médicale urgente [SAMUs]), and 10 catheterization laboratories participate in the registry. It aims to evaluate: management by emergency physicians involved in MICUs and interventional cardiologists of patients with STEMI, their characteristics, and their outcomes as seen in real life. The registry

received approval of the National Commission for Liberties and Data Protection (Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés [CNIL]).

### **Patients**

All patients with persistent chest pain and ST-segment elevation of  $\geq 2$  mm in two contiguous leads were included, with no age or delay limitations. Patients received written information about the registry objectives. Patients for whom a final diagnosis of STEMI was not retained were excluded, as were patients who were not reperfused because of care limitations (e.g. dementia, bedridden, active cancer). Evidence of STEMI, established at catheterization laboratory discharge, was based on a rise of cardiac troponin associated with at least one of the following: symptoms of ischaemia, significant ST-segment–T wave changes or new left bundle branch block, presence of pathological Q waves, or intracoronary thrombus.<sup>4</sup>

### **Data collection**

Data collected during 2009–2013 were included in the analysis. Data from MICU medical records were transferred into standardized case report forms (CRFs). The RESCUe CRF meets the requirements of an out-of-hospital emergency medical system and is structured according to the progress of STEMI care. The CRF, in which data were recorded by emergency physicians and cardiologists, accompanied the patient until catheterization laboratory admission. A nurse was responsible for establishing a list of all patients who met the registry criteria.

Data collected included: baseline clinical characteristics, history, prehospital treatment, reperfusion strategy, initial and final Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade (0 = no perfusion; 1 = penetration without perfusion; 2 = partial reperfusion; 3 = normal flow), and discharge therapies. In-hospital and 30-day mortality were also recorded in the CRF. Thirty-day mortality was ascertained by telephone contact. All data were entered into a secured database located at the RESCUe Coordination Centre, where follow-up was also centralized.

Monitoring and recovery of missing data were ensured by two clinical research assistants dedicated to the registry full time. Regular quality control consisted of the assessment of randomly chosen records by a different clinical research assistant in order to identify errors or inconsistencies. The completeness of the database is regularly tested by cross-checking it with regional Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI) data. Since 2009, the data in the registry have been at least 85% complete.

### **Statistical analysis**

Baseline population characteristics are described by medians and interquartile ranges (IQRs) for continuous variables, and numbers and percentages for qualitative variables. Temporal trends were tested using the  $\chi^2$  test for binary variables and Kruskal-Wallis analysis of variance for continuous variables. The difference was considered to be significant when the *P*-value was  $<0.05$ . All tests were two-tailed.

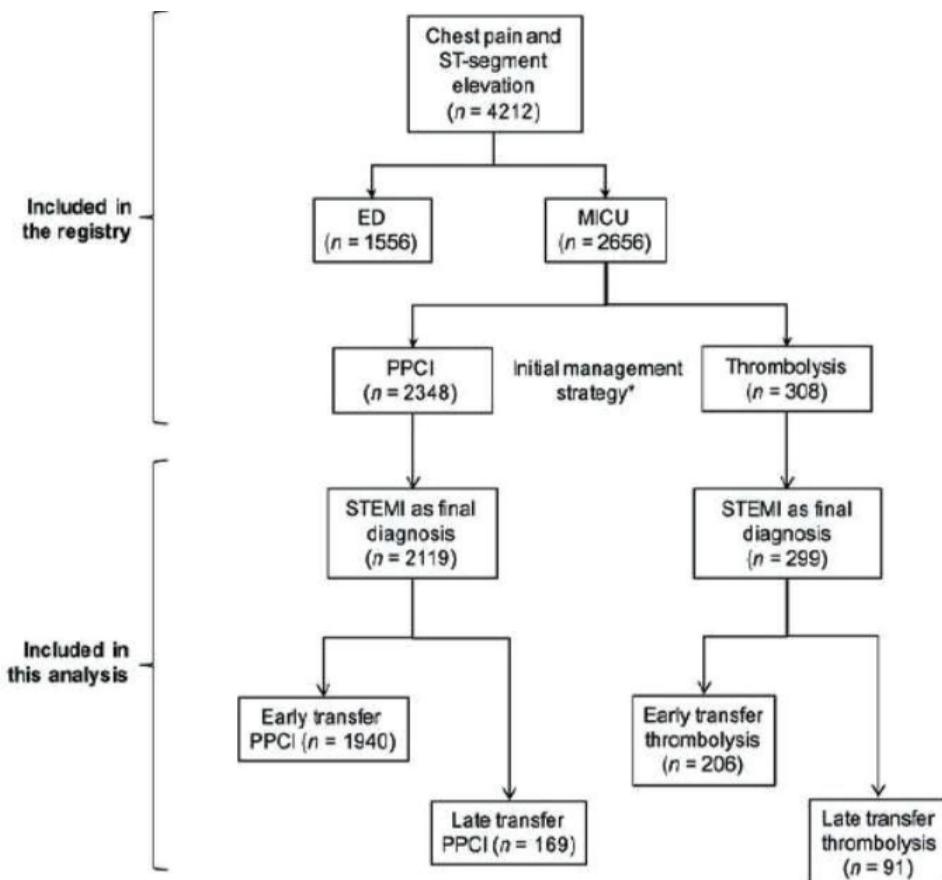
In line with the RESCUE Network protocol, 'Early transferred patients' were those whose delay from FMC to PCI centre admission was  $\leq 90$  min, while 'late transferred patients' were those whose delay was  $>90$  min.

All analyses were conducted with R 2.14.1.

## Results

### Patient characteristics

Between January 2009 and December 2013, the RESCUE Registry recorded 4212 cases of chest pain and ST-segment elevation, of whom 2656 (63.1%) received prehospital care in MICUs. This percentage remained stable each year. Among these 2656 patients, PPCI was chosen for 2348 and thrombolysis for 308; and 2119 and 299 of these patients, respectively, retained STEMI as a final diagnosis and are included in this analysis (*Figure 1*). Baseline characteristics, overall and by year, of these patients are shown in *Table 1*. Of note, 281 (94.0%) thrombolysis patients went on to receive PCI.



**Figure 1** Study flow. Patients with a final diagnosis other than STEMI were excluded from this analysis. The timing of treatment was not known for 10 PPCI and two thrombolysis patients. \*236 thrombolysis patients went on to undergo PCI. STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; ED, emergency department; MICU, mobile intensive care unit; PCI, percutaneous coronary intervention; PPCI, primary percutaneous coronary intervention.

History of myocardial infarction (MI) increased significantly during the course of the study (from 7.9% in 2010 to 18.7% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ), as did history of stroke (from 0.2% in 2009

to 1.1% in 2013;  $P_{\text{trend}} = 0.003$ ). Incidences of hypertension (44.7%), hypercholesterolaemia (39.1%), diabetes (14.4%), current smoking (40.4%), and obesity (19.8%), however, remained stable. Pre-STEMI treatment data were not available for 2009, but during 2010–2013, 17.6% of patients took aspirin, 21.4% statins, 16.2% beta-blockers, and 12.4% angiotensin-converting enzyme inhibitors; these percentages remained stable from 2010 to 2013 (*Table 1*).

**Table 1** Baseline characteristics of patients with confirmed STEMI in the RESCue Registry

	All (n = 2418)	2009 (n = 462)	2010 (n = 470)	2011 (n = 404)	2012 (n = 542)	2013 (n = 540)	P <sub>trend</sub>
Age (years), median (IQR)	62 (52–75)	64 (54–77)	62 (52–74)	63 (51–74)	62 (51–74)	62 (52–74)	0.006
Male, n (%)	1899 (78.5)	351 (76.0)	358 (76.2)	324 (80.2)	435 (80.3)	431 (79.8)	0.36
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	26 (24–29)	26 (24–29)	26 (24–29)	26 (24–28)	26 (24–29)	26 (24–29)	0.34
Risk factors, n (%)							
Hypertension	1070 (44.7)	223 (48.3)	198 (42.2)	180 (45.5)	235 (44.4)	234 (43.7)	0.43
Hypercholesterolaemia	937 (39.1)	185 (40.0)	172 (36.6)	162 (40.6)	207 (38.7)	211 (39.6)	0.76
Diabetes mellitus (type I or II)	347 (14.4)	72 (15.6)	66 (14.0)	51 (12.6)	79 (14.6)	79 (14.6)	0.80
Current smoking	978 (40.4)	167 (36.1)	183 (38.9)	167 (41.3)	242 (44.6)	219 (40.6)	0.09
Obesity (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	443 (19.8)	83 (19.3)	85 (19.1)	69 (18.2)	90 (18.1)	116 (23.8)	0.16
Cardiovascular history, n (%)							
Myocardial infarction	276 (11.4)	ND	37 (7.9)	60 (14.9)	78 (14.4)	101 (18.7)	<0.001
Stroke	29 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	11 (2.8)	10 (1.9)	6 (1.1)	0.003
Pre-STEMI medications, n (%)							
Aspirin	313 (17.7)	ND	47 (14.6)	67 (16.6)	92 (17.0)	107 (19.8)	0.27
Statin	379 (21.4)	ND	52 (18.1)	83 (20.5)	111 (20.5)	133 (24.6)	0.13
β-blocker	288 (16.2)	ND	46 (16.0)	66 (16.3)	88 (16.2)	88 (16.3)	0.99
ACEI	219 (12.4)	ND	30 (10.5)	49 (12.1)	70 (12.9)	70 (13.0)	0.72
Clinical status							
Heart rate (bpm), median (IQR)	75 (64–90)	75 (64–90)	75 (64–90)	76 (60–90)	77 (65–90)	77 (65–91)	0.60
SBP < 100 mmHg, n (%)	145 (6.1)	27 (5.9)	29 (6.2)	20 (5.0)	39 (7.3)	30 (5.6)	0.66
Killip status, n (%)							
1	2081 (90.7)	404 (88.2)	402 (91.2)	343 (91.5)	471 (91.3)	461 (91.3)	0.39
2	125 (5.4)	28 (6.1)	26 (5.9)	21 (5.6)	25 (4.8)	25 (5.0)	0.88
3	40 (1.7)	5 (1.1)	6 (1.4)	10 (2.7)	9 (1.7)	10 (2.0)	0.47
4	49 (2.1)	21 (4.6)	7 (1.6)	1 (0.3)	11 (2.1)	9 (1.8)	<0.001
Anterior wall MI	1099 (45.5)	199 (43.1)	221 (47.0)	182 (45.0)	246 (45.4)	251 (46.5)	0.78
Inferior wall MI	1231 (50.9)	234 (50.6)	243 (51.7)	215 (53.2)	281 (51.8)	258 (47.8)	0.51

Data are among patients with non-missing data. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; bpm, beats per minute; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; ND, no data; SBP, systolic blood pressure; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

## STEMI specifications

A total of 2418 patients had STEMI. Anterior wall MI occurred in 45.5% of patients (*Table 1*). Only 9.3% of patients had heart failure, 6.1% had systolic blood pressure <100 mmHg, and 2.1% had cardiogenic shock. There was no evolution over the 5-year period in the proportion of severe patients.

## Pre-hospital antithrombotic use

The majority (93.8%) of patients received aspirin in the pre-hospital setting, with little variation over time (*Table 2*). The use of clopidogrel and glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors reduced significantly over time, while the use of prasugrel and ticagrelor increased.

**Table 2** Pre-hospital antithrombotic use among patients with confirmed STEMI in the RESCUE Registry

	All (n = 2418)	2009 (n = 462)	2010 (n = 470)	2011 (n = 404)	2012 (n = 542)	2013 (n = 540)	P <sub>trend</sub>
Aspirin	2269 (93.8)	431 (93.3)	435 (92.6)	388 (96.0)	506 (93.4)	509 (94.3)	0.25
Clopidogrel	1282 (53.0)	382 (82.7)	367 (78.1)	257 (63.6)	186 (34.3)	90 (16.7)	<0.01
Prasugrel	368 (20.8)	0	52 (18.1)	99 (24.5)	173 (31.9)	44 (8.1)	<0.01
Ticagrelor	410 (37.9)	0	0	0	91 (16.8)	319 (59.1)	<0.01
LMWH	1369 (77.2)	0	234 (81.5)	331 (81.9)	389 (71.8)	415 (76.9)	<0.01
Unfractionated heparin	217 (12.2)	0	37 (12.9)	45 (11.1)	81 (14.9)	54 (10.0)	0.079
Bivalirudin	7 (0.6)	0	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)	0.13
GP IIb/IIIa inhibitors	288 (12.1)	216 (49.3)	71 (15.8)	0	1 (0.2)	0	<0.01

Data are among patients with non-missing data.

GP, glycoprotein; LMWH, low-molecular weight heparin.

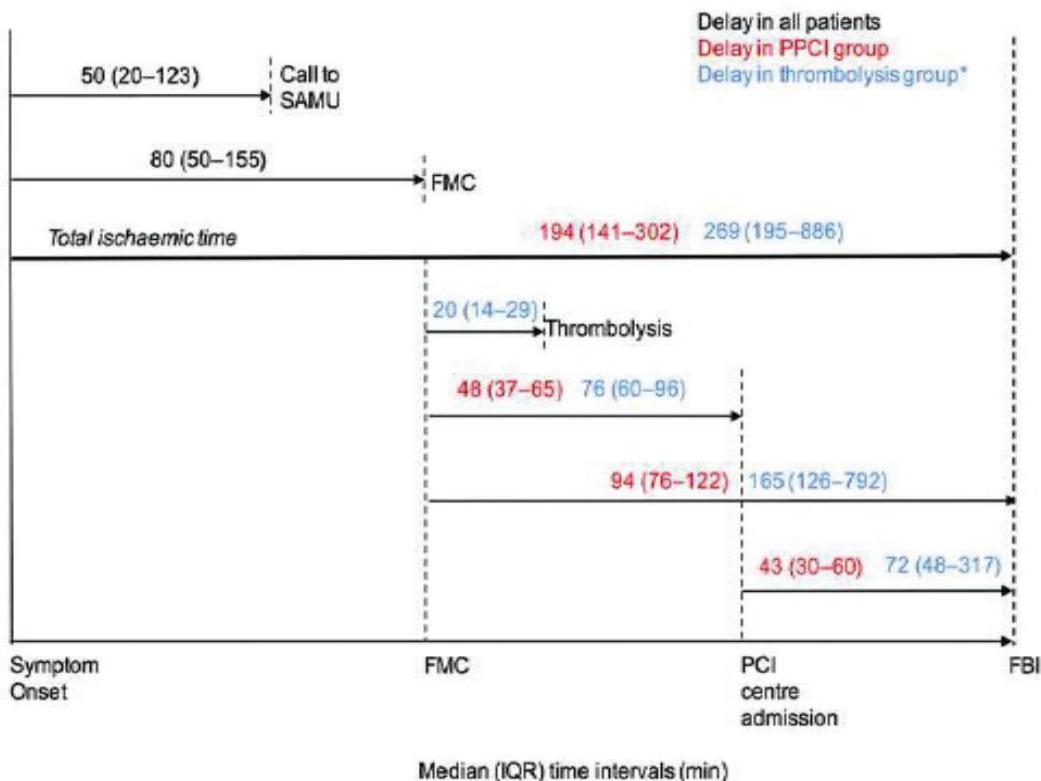
## Delays

*Figure 2* shows the median (IQR) times between symptom onset and call to the medical dispatch centre (SAMU) and FMC (electrocardiogram recording by MICU physician) for all patients (whether treated with PPCI or thrombolysis [with or without subsequent PCI]). It also shows the median (IQR) times between FMC, thrombolysis, PCI centre admission, and first balloon inflation in each group, along with total ischaemic times.

Among all patients (PPCI or thrombolysis [with or without subsequent PCI]), times from symptom onset to FMC and FMC to thrombolysis remained stable during 2009 to 2013, but times from symptom onset to first balloon inflation and FMC to PCI centre to first balloon inflation decreased significantly (*Table 3*).

Among only those patients who underwent PPCI, median (IQR) times from FMC to first balloon inflation also decreased significantly over time (100 [85–124] min in 2009; 100 [80–

126] min in 2010; 94 [74–119] min in 2011; 89 [73–125] min in 2011; 89 [73–114] min in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ).



**Figure 2** Delays among all patients with non-missing data. Data are median (IQR) delays in min. \*Delays to PCI centre admission and FBI in the thrombolysis group are among those who subsequently underwent PCI. FMC, first medical contact (electrocardiogram); FBI, first balloon inflation; PCI, percutaneous coronary intervention; SAMU, service d'aide médicale urgente (medical dispatch centre).

**Table 3** Early hospital management of patients with confirmed STEMI in the RESCUE Registry

	2009 (n = 462)	2010 (n = 470)	2011 (n = 404)	2012 (n = 542)	2013 (n = 540)	$P_{\text{trend}}$
Symptom onset to call to SAMU	55 (29–129)	60 (29–140)	40 (19–129)	45 (15–110)	47 (15–112)	<0.001
Symptom onset to FMC	75 (47–150)	85 (52–180)	79 (47–165)	75 (49–144)	81 (52–147)	0.16
Symptom onset to FBI	213 (154–325)	218 (165–405)	193 (138–309)	186 (138–300)	191 (146–296)	<0.001
FMC to thrombolysis	20 (15–30)	21 (16–27)	15 (9–28)	19 (12–28)	16 (12–26)	0.26
FMC to PCI centre	52 (40–70)	52 (41–75)	52 (39–71)	48 (35–68)	48 (36–66)	<0.001
FMC to FBI	106 (87–140)	109 (84–151)	96 (75–125)	91 (73–131)	91 (74–121)	<0.001
PCI centre to FBI	52 (39–76)	51 (36–72)	40 (28–58)	42 (30–58)	40 (28–57)	<0.001

Data are median (IQR) delays in min among all patients (whether treated with PPCI or thrombolysis [with or without PCI]) with non-missing data. Cath-lab, catheterization laboratory; FBI, first balloon inflation; FMC, first medical contact; IQR, interquartile range; NS, not significant; PPCI, percutaneous coronary intervention; PPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

### Reperfusion strategy

A total of 2410 patients (99.7%) were transferred directly to a PCI-capable centre. Coronary angiography was performed in 98.8% of patients; increasing from 96.3% in 2009 to 99.4% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). There was increasing use of radial access in patients undergoing coronary angiography, from 74.4% in 2009 to 90.1% in 2013. Most patients (87.6%) underwent PPCI, and only 12.4% received prehospital thrombolysis. The use of intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in catheterization laboratories decreased among all patients from 47.5% in 2010 to 32.4% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ), and in PPCI group, from 55.9% in 2010 to 33.3% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ) (Table 4). There were no significant differences in therapeutic strategy between men and women. The use of PPCI increased from 78.4% in 2009 to 95.9% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ) whereas the rate of prehospital thrombolysis decreased from 21.6% in 2009 to 4.1% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). This finding was observed similarly for men and women.

Initial and final TIMI flow grade for patients undergoing PPCI are detailed in Table 4. Initial TIMI flow grade 3 increased from 16.7% in 2009 to 22.6% in 2013 ( $P_{\text{trend}} = 0.04$ ). Final TIMI flow grade 3 increased from 89.2% in 2009 to 93.2% in 2013. Corresponding data for the TL group are 40.7% to 61.9% for initial TIMI flow grade 3 ( $P_{\text{trend}} = 0.07$ ) and from 94.4% to 100% for final TIMI flow grade 3 ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ )

**Table 4** Procedural characteristics among PPCI patients (with or without angioplasty)

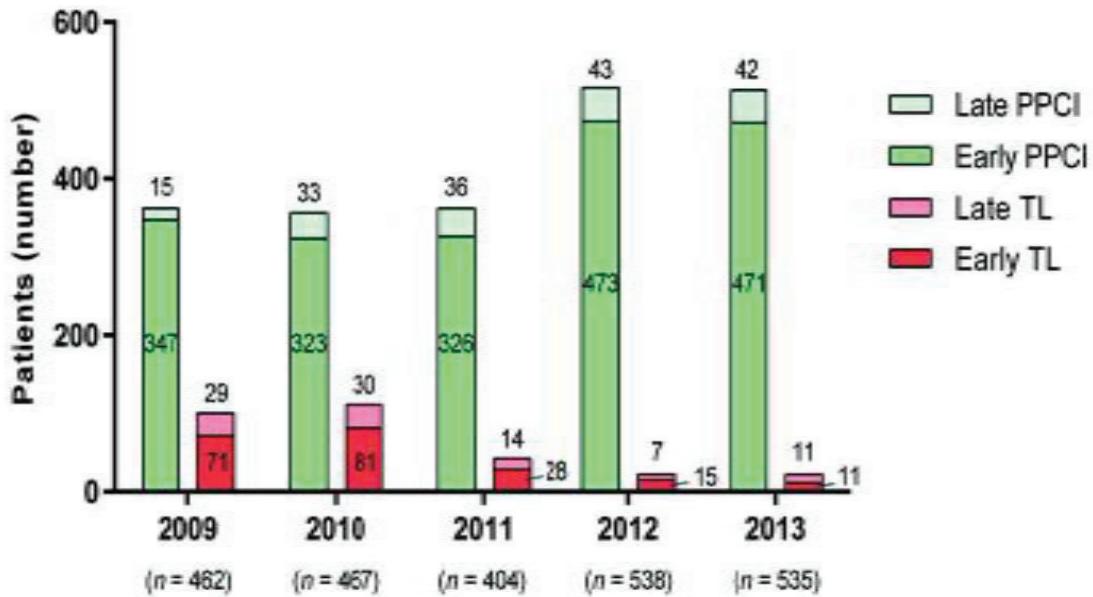
	All (n = 2017)	2009 (n = 357)	2010 (n = 355)	2011 (n = 361)	2012 (n = 519)	2013 (n = 515)	P <sub>trend</sub>
<b>Arterial access</b>							
Radial	1728 (84.1)	235 (73.0)	265 (77.9)	306 (85.2)	458 (88.2)	464 (90.3)	<0.001
Femoral	326 (15.9)	87 (27.0)	75 (22.1)	53 (14.8)	61 (11.8)	50 (9.7)	<0.001
Angioplasty	1943 (92.3)	323 (90.7)	329 (92.7)	331 (91.7)	481 (92.7)	479 (93.0)	0.75
Stenting	1583 (82.3)	296 (84.6)	286 (86.9)	281 (86.7)	362 (78.2)	358 (78.3)	<0.001
DES	411 (35.0)	NA	35 (19.4)	55 (19.9)	131 (36.1)	190 (53.7)	<0.001
BMS	754 (64.3)	NA	140 (77.8)	219 (79.3)	231 (63.6)	164 (46.3)	<0.001
Both	8 (0.7)	NA	5 (2.8)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0)	0.0018
GP IIa/IIIb inhibitor	591 (40.6)	NA	118 (55.9)	139 (42.9)	182 (39.3)	152 (33.3)	<0.001

Initial TIMI flow grade							
	0	1	2	3	0	1	2
0	1308 (63.0%)	238 (67.2%)	222 (62.9%)	221 (62.3%)	309 (60.6%)	318 (63.1%)	0.39
1	106 (5.1%)	18 (5.1%)	13 (3.7%)	19 (5.4%)	30 (5.9%)	26 (5.2%)	0.71
2	196 (9.4%)	39 (11.0%)	40 (11.3%)	25 (7.0%)	46 (9.0%)	46 (9.1%)	0.28
3	466 (22.4%)	59 (16.7%)	78 (22.1%)	90 (25.4%)	125 (24.5%)	114 (22.6%)	0.04
Final TIMI flow grade							
0	83 (4.3%)	22 (6.2%)	17 (5.0%)	24 (7.1%)	7 (1.5%)	13 (2.9%)	0.0003
1	18 (0.9%)	3 (0.8%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)	6 (1.3%)	0.77
2	71 (3.6%)	13 (3.7%)	14 (4.1%)	13 (3.8%)	19 (4.1%)	12 (2.6%)	0.76
3	1777 (91.2%)	315 (89.2%)	307 (89.8%)	301 (88.5%)	429 (93.7%)	425 (93.2%)	0.023

Data are among patients with non-missing data.

TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.; DES, drug-eluting stent; BMS, bare-metal stent

Among the 2406/2418 patients with known timings for reperfusion, the numbers of 'early' and 'late' transferred PPCI and thrombolysis patients are shown in *Figure 3*.



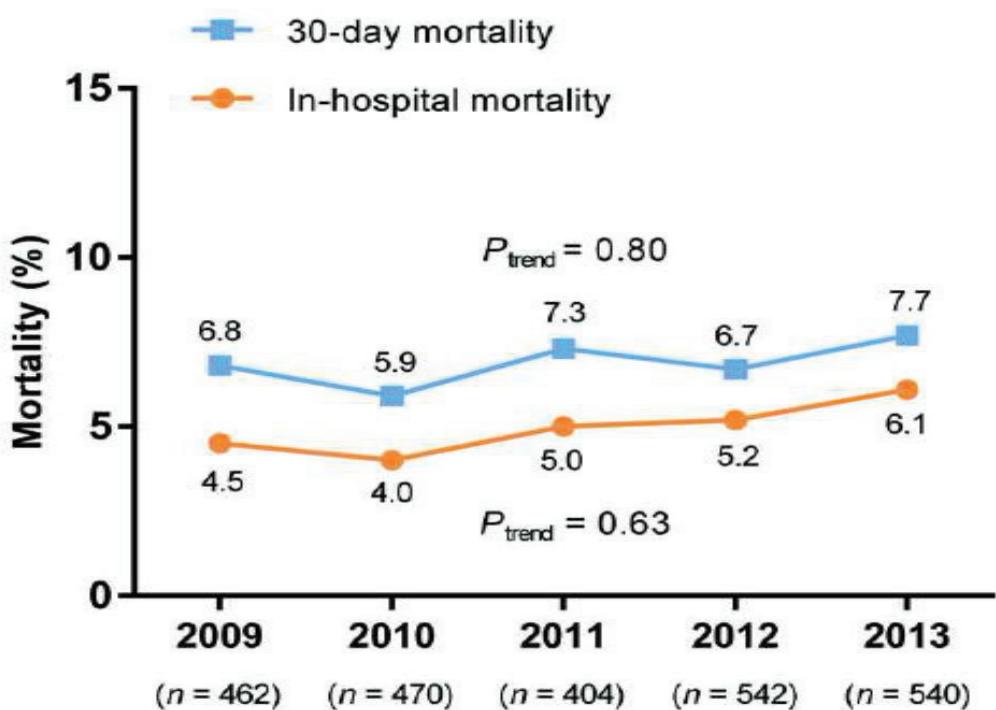
**Figure 3** Reperfusion therapy strategies between 2009 and 2013 in the RESCUe Network. The timing of treatment was not known for 10 PPCI patients (two in 2010; three in 2012; five in 2013) and two thrombolysis patients (one in 2010; one in 2012). PPCI, primary percutaneous coronary intervention; TL, thrombolysis.

Among those with known timings, there were 2146 (89.2%) 'early transferred patients', 1940 PPCI and 206 thrombolysis (*Figure 1*). They accounted for 90.5% of patients in 2009, 86.5% in 2010 87.6% in 2011, 90.7% in 2012 and 90.1% in 2013 ( $P_{trend} = 0.13$ ). Between 2009 and 2013, 'early transferred patients' became significantly less likely to receive prehospital thrombolysis (17.0% in 2009, 20.0% in 2010, 7.9% in 2011, 3.1% in 2012, 2.3% in

2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). Correspondingly, the rate of PPCI in this group increased significantly (83.0% in 2009, 80.0% in 2010, 92.1% in 2011, 96.9% in 2012, 97.7% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). Among 260 'late transferred patients', the rates of thrombolysis were much higher than in 'early transferred patients', but still decreased over time (65.9% in 2009, 47.6% in 2010, 28.0% in 2011, 14.0% in 2012, 20.8% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ), while PPCI use increased (34.1% in 2009, 52.4% in 2010, 72.0% in 2011, 86.0% in 2012, 79.2% in 2013;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ).

### Mortality

In-hospital (4–6%) and 30-day (6–8%) mortalities remained reasonably stable from 2009 to 2013 (Figure 4). Among those with known mortality status at 30 days (139 patients could not be contacted at 30 days), overall 30-day mortalities were 8.1% (16/197) in the early transferred thrombolysis group and 5.6% (5/90) in the late transferred one; 6.5% (119/1825) in the early transferred PPCI group and 10.1% (16/158) in late transferred one.



**Figure 4** In-hospital and 30-day mortality between 2009 and 2013 in the RESCUE Network. Percentages for 30-day mortality are of patients with non-missing data; data were missing for 21, 33, 19, 33, and 33 patients in 2009–2013, respectively.

Mortality rates were higher among PPCI patients who had femoral versus radial access (in-hospital mortality: 51/326 [15.6%] vs 48/1728 [2.8%]; 30-day mortality: 58/252 [23%] vs 71/1613 [4.4%]). Mortality among radial access patients did not change significantly during the study, but among femoral access patients, mortality increased significantly (in-hospital mortality 11.0% in 2009 to 22.6% in 2013;  $P_{\text{trend}} = 0.047$ ; 30-day mortality 12.2% to 29.8%;  $P_{\text{trend}} = 0.01$ ).

Not surprisingly, in-hospital and 30-day mortality was higher among patients in cardiogenic shock (Killip 4) (18/49 [36.7%] and 21/48 [43.8%]).

## Discussion

Patients with STEMI are candidates for reperfusion therapy with either thrombolysis or PPCI. Coronary reperfusion has been reported to improve outcomes in patients presenting within the 12 hours after onset of symptoms. If PPCI is not possible within 2 hours of FMC, thrombolysis should be started as soon as possible. The RESCUe Registry is the largest contemporary permanent survey of STEMI in France. It enrolled 4212 patients during 2009–2013, the majority of whom (63.1%) were treated in MICUs before being transferred to PCI centres. Among this population, we analysed the choice of reperfusion strategy based on European Society of Cardiology (ESC) guidelines<sup>1–3</sup> in patients for whom there was evidence of STEMI.<sup>4</sup> The rate of false STEMI diagnosis (9.1%) in the RESCUe Registry is in line with existing data (9–13%).<sup>5–8</sup>

In the current analysis of the RESCUe Registry data, almost all patients received reperfusion therapy. The use of prehospital thrombolysis decreased precipitously, from 21.6% in 2009 to 4.1% in 2013 ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ) while the use of PPCI increased from 78.4% to 95.9% ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). The use of PPCI also increased in ‘early transferred patients’, from 83.0% in 2009 to 97.7% in 2013, highlighting a consistency of practice with guidelines. However, the decline in the use of thrombolysis in ‘late transferred patients’ (from 65.9% in 2009 to 20.8% in 2013) underscores discordance between practice and guidelines.

In 1999, an analysis of the USIK registry concluded that PPCI was not superior to thrombolysis in terms of survival.<sup>9</sup> However, an observational registry in 2006 showed superiority of PPCI, regardless of time delay.<sup>10</sup> In 2010, an analysis of 16 randomized controlled trials concluded that the mortality benefit of PPCI appears to be time dependant, with a longer transfer delay lowering the survival advantage of PPCI.<sup>11</sup> Our results are in line with these findings, as 30-day mortality was higher among late versus early transferred PPCI patients (10.1% vs. 6.5%). However, it should be noted that there were only 158 patients in our late transferred PPCI group with known 30-day mortality status, so these results should be interpreted with caution.

In the RESCUe Registry, in-hospital mortality among PPCI patients was lower among those with FMC to PCI centre admission ≤ vs. > 90 min (90/1940 [4.6%] vs. 12/169 [7.1%]). This is in line with a French study that reported in-hospital mortalities of 3.0% to 8.7% for short ( $\leq 80$  min) to long ( $\geq 156$  min) times from FMC to sheath insertion among 703 STEMI patients.<sup>12</sup> They also reported that, among patients with a long delay (>2 hours) from symptom onset to FMC, the mortality difference was lost (7.0% for short to 7.8% for long FMC to sheath insertion times).<sup>12</sup> However, in RESCUe, among PPCI patients with prolonged onset of symptoms to FMC delay (>120 min), shorter FMC to PCI centre time ( $\leq 90$  min) was still associated with lower mortality than longer transfer time (17/609 [2.8%] vs 6/72 [8.3%]).

In the RESCUe Registry, mortality did not decrease over time despite increased use of PPCI, reduced delays, and increased use of radial access. It is not clear why mortality did not improve, but it should be noted that although the use of PPCI increased, most thrombolysis

patients went on to undergo PCI, so the overall rate of PCI was high (approximately 90%) throughout the study. Also, a history of MI increased significantly from 2010 to 2013 (7.9% to 18.7%;  $p<0.001$ ), which could have had a detrimental effect on mortality. This and other unknown factors could have cancelled out the expected beneficial effects.

Various factors need to be considered when choosing between PPCI and thrombolysis. The Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2) showed a superiority of PPCI in high-risk patients, defined by a TIMI score of  $\geq 5$ .<sup>13</sup> However, it should be noted that thrombolysis was administered in hospital and the time of treatment in PPCI group was defined as time of first injection of contrast in the coronary artery rather than first balloon inflation. In an analysis of the American National Registry of Myocardial Infarction, Pinto *et al.* agreed with the American College of Cardiology/American Heart Association STEMI guidelines<sup>14</sup> that the choice of PPCI or thrombolysis should be based on both delays and patient characteristics.<sup>15</sup>

Taking the above considerations into account, the RESCUE Network protocol states that if PPCI is chosen, every effort must be made to keep the transfer time by MICU  $\leq 90$  min. In our analysis, only 8.0% of PPCI patients did not meet this target (i.e. their transfer delay was  $>90$  min). Considering this delay as a quality indicator for the ongoing evaluation of practice, such a deviation seems acceptable, especially as patients with contraindications to thrombolysis were not excluded from this analysis as this information was not collected. Also, our median transfer time (50 min) was similar to that observed in Vienna after the development of a local network in a metropolitan area (52 min), which led to an increase in PPCI (16% to 60%) and a reduction in thrombolysis (51% to 27%).<sup>16</sup>

The median (IQR) times from FMC to thrombolysis or first balloon inflation were 20 (14–29) and 98 (78–135) min, respectively. The FMC to thrombolysis delay did not change significantly from 2009 to 2013, but the significant decrease in FMC to first balloon inflation may have contributed to the decrease in thrombolysis and the promotion of PPCI in a larger number of patients.

The current findings are encouraging, considering that the implementation of PPCI in many other European countries remains suboptimal.<sup>17</sup> Our PPCI rate in 2011 (89.6%), however, was close to that reported in the United Kingdom in the same year (94%).<sup>18</sup>

Coronary angiography was performed in the vast majority of our patients (98.8%). In 87.3% of cases in the PPCI group, patients underwent angioplasty within 1 hour of their arrival at the PCI centre. As expected, the rate of angioplasty within 1 hour was lower in the thrombolysis group (56.9%), as not all thrombolysis patients had electrocardiogram or clinical evidence of failed reperfusion after thrombolysis. For comparison, only 36% of patients who underwent thrombolysis in the Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study benefited from immediate or rescue angiography,<sup>19</sup> while in the Vienna Registry, 50% of patients underwent immediate coronary angiography.<sup>16</sup>

Our results are largely in line with those of the USIK, Unité de Soins Intensifs Coronaires (USIC), and French Registry of Acute ST-Elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI).<sup>20</sup> These registries recruited patients with STEMI or non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) during a specified 1-month period during 1995 (USIK), 2000

(USIC), and 2005 and 2010 (both FAST-MI). Among patients with confirmed STEMI, the initial pathway was MICU in 0%, 23%, 41%, and 49% of patients in each survey, respectively.<sup>20</sup> In our study, 63% of patients during 2009–2013 were initially treated in a MICU, somewhat higher than their 49% in 2010. In USIK/USIC/FAST-MI, 51% down to 25% of patients in each registry had no reperfusion therapy. This is much higher than in the RESCUe Registry, where all STEMI patients received reperfusion therapy. This highlights the success of the RESCUe Network in making sure that STEMI patients receive appropriate treatment. In USIK/USIC/FAST-MI, of those who underwent fibrinolysis or PPCI, the rate of PPCI increased from 24% (1995) to 81% (2010).<sup>20</sup> The latter is similar to our rate of 78–96% PPCI. Lastly, 30-day mortality in USIK/USIC/FAST-MI fell from 13.7% in 1995 to 4.4% in 2010;<sup>20</sup> the latter being similar to our rate of 6–8%.

In our analysis, some strengths and limitations deserve to be highlighted. The particularity of our registry is to have included patients treated by out-of-hospital emergency physicians. However, our patients are those managed in real life. Nearly all patients with AMI are transferred directly to catheterization laboratories. This is a consequence of the establishment of the RESCUe Network. The RESCUe guidelines also highlight the importance of keeping the FMC-to-balloon time as short as possible. Thus, the potential time delay for transportation remains a determining factor in the choice of thrombolysis at the expense of PPCI. Optimizing the management of patients with MI by setting up a network organization has resulted in easier access to PCI-capable centres. The observed differences in outcome between patients who underwent radial versus femoral access may be due in part to confounders.

On the other hand, we did not stratify our population according to mortality risk,<sup>21</sup> while every patient has a different mortality risk profile.<sup>11</sup> However, we observed very low rates of shock and heart failure in both groups.

In conclusion, the use of PPCI increased from 2009 to 2013 in the French RESCUe Network, which is in line with guidelines, but there was no associated evolution in early mortality.

## Funding

This work was supported by the Rhône-Alpes Agency for Health.

## Acknowledgements

We would like to thank the emergency physicians and cardiologists who participated in this registry. We also thank the RESCUe Network for the practical implementation of this registry and statistical analysis. Editorial support for this paper was provided by Dr. Jenny Lloyd (Medlink Healthcare Communications Ltd.) and was funded by the authors.

**Conflict of interest:** E.B.-C. reported grants and personal fees from Astra Zeneca and grants from Daiichi Sankyo, outside the submitted work. All other authors report no conflicts of interest.

## References

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945.
2. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
3. Windecker S, Kohl P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
5. Chung SL, Lei MH, Chen CC, Hsu YC, Yang CC. Characteristics and prognosis in patients with false-positive ST-elevation myocardial infarction in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31:825-829.
6. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, Meland JT, Unger BT, Henry TD. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2754-2760.
7. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-1201.
8. Nfor T, Kostopoulos L, Hashim H, Jan MF, Gupta A, Bajwa T, Allaqaband S. Identifying false-positive ST-elevation myocardial infarction in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012;43:561-567.

9. Danchin N, Vaur L, Genes N, Etienne S, Angioi M, Ferrieres J, Cambou JP. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999;99:2639-2644.
10. Stenstrand U, Lindback J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-1756.
11. Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, Bilato C, Ramondo A, Iliceto S. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. *Eur Heart J* 2010;31:676-683.
12. Silvain J, Vignalou JB, Beygui F, O'Connor SA, Barthelemy O, Boccara F, Ecollan P, Collet JP, Assayag P, Montalescot G. Impact of transfer time on mortality in acute coronary syndrome with ST-segment elevation treated by angioplasty. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:639-648.
13. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, Kober L, Kelbaek H, Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017-2021.
14. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., American College of Cardiology, American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
15. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
16. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczech J, Slany J, Weber HS, Huber K, Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-2405.
17. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniades L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noc M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabate M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P, European

Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35:1957-1970.

18. McLenahan JM, Gray HH, de Belder MA, Ludman PF, Cunningham D, Birkhead J. Developing primary PCI as a national reperfusion strategy for patients with ST-elevation myocardial infarction: the UK experience. *EuroIntervention* 2012;8 Suppl P:P99-107.
19. Welsh RC, Van de Werf F, Westerhout CM, Goldstein P, Gershlick AH, Wilcox RG, Danays T, Bluhmki E, Lopes RD, Steg PG, Armstrong PW. Outcomes of a pharmacoinvasive strategy for successful versus failed fibrinolysis and primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction (from the STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction [STREAM] study). *Am J Cardiol* 2014;114:811-819.
20. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308:998-1006.
21. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoornje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ, ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-997.

## 7. Suivi à un an post-infarctus

### **Adherence to Guidelines for Secondary Prevention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Effect on 1-Year Mortality**

**First author surname:** El Khoury C

**Short title:** Adherence to guidelines in STEMI

Carlos El Khoury<sup>1</sup>;Danka Tomasevic<sup>2</sup>; Fabien Subtil<sup>3</sup>; Pierre-Yves Dubien<sup>4</sup>; Thomas Bochaton<sup>1,2</sup>; Patrice Serre<sup>5</sup>; Pierre-Yves Gueugniaud<sup>4</sup>; Eric Bonnefoy-Cudraz<sup>1,2</sup>;Nathan Mewton<sup>6</sup>, MD, PhD; for the Observatoire des Syndromes Coronaires Aigus dans RESCUE (OSCAR) Research Group

1) Emergency Department and RESCUE Network, Lucien Hussel Hospital, Vienne, France (C.E.K.);

2) Intensive Care Unit, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

3) Biostatistics Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

4) Emergency Department, Hospital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

5)FleyriatGeneral Hospital, Bourg enBresse, France

6) Clinical Investigation Center, Louis Pradel Hospital, Inserm 1407, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

\*C.E.K. and D.T. contributed equally to this work and are joint first authors.

Correspondence to Nathan Mewton, MD, PhD, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Clinical Investigation Center, 28 avenue Doyen Lépine, 69500 Bron, France.

Fax: +33 4 37 02 10 58.Tel: +33 4 27 85 66 87. E-mail [nathan.mewton@chu-lyon.fr](mailto:nathan.mewton@chu-lyon.fr)

**Total word count:** 5093 (including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends)

**Journal Subject Codes:** [122] Secondary prevention

#### **Acknowledgements**

Medlink Healthcare Communications Ltd provided editorial support on the last version of this paper, and was funded by the authors.

#### **Funding Sources**

**Disclosures** None.

## Abstract

**Background**—Several classes of medication improve survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). These classes have strong levels of recommendation in current guidelines; however, their efficacy when used according to the guidelines in the ‘real world’ setting and in a modern era with high levels of access to primary percutaneous coronary intervention is unclear. We sought to assess the effect of strict adherence to current international guidelines on 1-year all-cause mortality in a prospective cohort of patients with STEMI.

**Methods and Results**—Using data from the French RESCUE Network, we studied all patients with STEMI admitted and discharged alive from hospital between 2009 and 2013. Class I and II level guidelines were used to define the ‘optimal therapy’ (OT) group. The ‘under treatment’ (UT) group comprised patients in whom at least one drug with a class I recommendation was missing. Multivariable Cox regression analysis with propensity score for the prescription of OT was used. Of the 5161 patients discharged alive, 2991 (58%) were prescribed OT. The 1-year overall survival rate was 0.99 in the OT group (95% confidence interval [CI] 0.99–1.00) and 0.90 (95% CI 0.88–0.92) in the UT group. Patient characteristics in the UT group were worse than those in the OT group. After multivariable adjustment, the association between the OT group and survival remained significant, with a hazard ratio of 0.12 (95% CI 0.07–0.22;  $P<0.001$ ).

**Conclusions**—Adherence to guidelines for secondary prevention therapy in patients with STEMI discharged alive from hospital is independently and strongly associated with lower 1-year mortality.

**Key Words:** myocardial infarction, mortality, survival

## Background

Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a leading cause of morbidity and mortality in the general population of industrial countries. However, acute survival rates in STEMI have improved greatly in the past 20 years.<sup>1</sup> Cardiovascular mortality due to STEMI decreased by 24% between 2000 and 2008 in France.<sup>2</sup> This was related in part to the advent of timely reperfusion, either by percutaneous coronary intervention (PCI) or by intravenous thrombolysis, and the improved and expedited chain of care at the acute phase, with reduced door-to-balloon times.<sup>2</sup> However, these are not the only contributing factors, as demonstrated by Puymirat et al., who showed that 30-day mortality decreased by two-thirds from 13.7% in 1995 to 4.4% in 2010, irrespective of the use of revascularization.<sup>3</sup> This reduction in mortality resulted also from better overall therapeutic management, including secondary prevention, as well as the availability of new drugs.

The ‘BASIC’ (Beta-blockers, Antiplatelet agents, Statins, angiotensin-converting enzyme [ACE] Inhibitors, and Correction of all risk factors) algorithm is well integrated into modern management of patients with STEMI after PCI.<sup>4, 5</sup> However, this ‘one-size-fits-all’ prescription has recently been questioned because of patient tolerance issues (statins/beta-blockers/ACE inhibitors),<sup>6</sup> safety concerns (hemorrhage with dual antiplatelet therapy, renal insufficiency, and hyperkalemia with ACE inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists [MRAs]), or even lack of clear evidence of clinical benefit (with most beta-blocker studies being performed before the coronary revascularization era).<sup>4</sup> The updated European Society of Cardiology (ESC) guidelines for management of patients with STEMI<sup>7</sup> have suggested this, with a hierarchical classification of these therapies for all patients with STEMI. Dual antiplatelet therapy and statins have a Class IA recommendation<sup>8</sup> for all patients. Beta-blockers, however, were reclassified with a class IIA recommendation except for patients presenting with anterior infarction or signs of heart failure. ACE inhibitors have a Class I recommendation in case of heart failure symptoms, diabetes, or left ventricular systolic dysfunction and are Class II for all other patients. Finally MRAs have a class IB recommendation in the case of left ventricular ejection fraction ≤40%, heart failure, or diabetes.

Limited data are available on the individual effects of beta-blockers, ACE inhibitors, and MRA drugs on clinical outcomes in STEMI, as well as on the combination of these therapies.<sup>9</sup> A few studies conducted in the early 2000s showed that each molecule had an individual benefit on 1-year mortality after STEMI, but also a potential synergistic effect when these treatments were used together.

Our principal objective in this study was to assess the effect of strict adherence to the recently updated ESC guidelines, defined as optimal medication therapy management, on 1-year all-cause mortality in a recent cohort of patients with STEMI. Secondary objectives were to compare the overall survival of strict optimal therapy, overtreatment, and under treatment groups, and to assess the individual effects of beta-blockers and ACE inhibitors on 1-year mortality.

## Methods

### Setting

Data from this study population were obtained through the RESCUE prospective registry database. The regional emergency cardiovascular (RESCUE) Network covers a population of 3 million inhabitants across five administrative counties, including urban and rural territories in the Center-Eastern part of France. Our area has 10 large-volume interventional cardiology centers (treating >400 PCI cases/year), with a 24-hour primary PCI service. Two of these centers are within public academic university hospitals, four are in public general hospitals, and four are in private clinics. The RESCUE Network is funded by the Regional Agency for Health (Agence Régionale de Santé).

All mobile intensive care units responsible for out-of-hospital emergencies, emergency departments, and PCI centers in our territory share and follow a protocol for the management of STEMI. The RESCUE guidelines are regularly updated according to the European guidelines. The application

of this STEMI protocol and its updates are associated with an educational program that includes a physician training program, to improve and maintain its application for all regional patients with STEMI.

Protocol adherence was assessed through the prospective observational RESCUE registry. This registry collects epidemiologic, clinical, and therapeutic data for all patients with STEMI managed within our network. All 19 mobile intensive care units, five medical dispatch centers (commonly called Centre 15 or services d'aide médicale urgente [SAMUs]), and 10 catheterization laboratories actively participate in the registry.

This registry received regulatory and ethical approval by an Ethics Committee and the National Freedom and National Data Protection Commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés [CNIL]). These authorities allowed a waiver of informed consent for all patients included in this registry. Patients received written information about the registry and its objectives.

## **Patients**

All patients with persistent chest pain and ST-segment elevation  $\geq 2$  mm in two contiguous leads were considered, with no age or time-delay limitations. Patients were included in the present analysis if they were alive at the end of the initial hospitalization period upon hospital discharge, with a final diagnosis of STEMI. Our definition of STEMI complied with the third universal definition of myocardial infarction.<sup>10</sup>

### ***Definition of Patient Groups According to Guideline Adherence***

We defined four groups of patients according to adherence to the updated ESC guidelines for STEMI. Class I and II guidelines were used to define the 'optimal therapy' (OT) group at hospital discharge.

Patients were classified in the 'strict optimal therapy' (SOT) group if they had a prescription upon discharge including: dual antiplatelet therapy; **AND** lipid-lowering therapy; **AND** beta-blockers if they presented heart failure symptoms during initial hospitalization or had a myocardial infarction in the anterior territory; **AND** ACE inhibitors if they presented symptoms of heart failure during initial hospitalization or had diabetes or had a myocardial infarction in the anterior territory; **AND** an MRA agent if they presented symptoms of heart failure during initial hospitalization with left ventricular ejection fraction  $<40\%$  or diabetes or anterior infarct.

A second group was defined as the 'overtreatment' (OVT) group and comprised patients who had a Class II prescription of beta-blockers or ACE inhibitors or MRAs without any Class I condition for their prescriptions upon discharge.

The OT group combined both previous groups (i.e. it comprised all patients in the SOT and OVT groups).

The fourth group was defined as the 'under treatment' (UT) group, and comprised patients in whom at least one Class I recommendation drug was missing at hospital discharge.

Patients with known contraindications to any of these agents were included in the analysis and were considered as not having OT; they were classified in the UT group.

### ***Data Collection***

All clinical data collected in the registry from January 2010 to January 2015 were included in the current analysis. Data from all medical records were recorded on standardized case report forms.

Baseline demographics and cardiovascular risk status (diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, smoking, history of hypertension), previous medical history (history of cerebrovascular attack or ischemic heart disease), current medication at time of admission, in-hospital clinical course (including

Killip class), initial therapeutic management (PCI, including door-to-balloon time), and medical prescription upon discharge were recorded prospectively for each patient.

Subjects with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> of body surface were classified as having chronic renal failure. The eGFR was calculated using the Cockcroft-Gault formula.

A medically trained research coordinator from the RESCUE Network contacted each patient by telephone at 1, 6, and 12 months to perform the study follow-up. The primary clinical endpoint was all-cause mortality during the first year excluding the initial hospitalization period.

### **Statistical Analysis**

The primary objective was to compare overall survival in the OT and UT groups. The secondary objective was to compare overall survival in the SOT, OVT, and UT groups.

Continuous data are expressed as medians and interquartile intervals (first and third quartiles), and were compared between groups using the Kruskall-Wallis test. Categorical variables are expressed as frequencies with percentages, and were compared between groups using the  $\chi^2$  test. Kaplan-Meier survival curves were compared using the log-rank test. Significant differences in baseline quantitative and qualitative characteristics were assessed by analysis of variance (ANOVA).

Cox proportional hazards regression models were used to estimate crude and adjusted hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for all-cause mortality. A backward Cox multivariable analysis was performed, with a value of  $P=0.20$  for inclusion and  $P=0.05$  for exclusion. The candidate variables included in the multivariable analyses were selected *ad hoc* on the basis of their physiological relevance and potential to be associated with mortality: age, sex, current smoking, diabetes mellitus, eGFR (<30,  $\geq 30$  and <45,  $\geq 45$  and <60,  $>60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), worst Killip class during initial hospitalization (III–IV versus I–II) and at admission, and revascularization. A propensity score analysis was used to investigate for confounding factors, using an inverse propensity score as weighting in the Cox model.<sup>11</sup> Candidate variables for propensity scoring were those used for the survival analysis, keeping variables with a  $P$  value <0.10 in the univariate Cox regression. The propensity score was generated from a logistic regression model for the likelihood of receiving OT. For all tests, a  $P$  value <0.05 was considered significant.

## **Results**

### **Baseline Characteristics and Discharge Prescription**

Of the 5587 patients included in the registry, 5204 (93.1%) survived to hospital discharge; 43 patients could not be classified in terms of OT due to missing data, leaving a study population of 5161 patients. The OT group comprised 2991 (57.4%) patients, of whom 1087 (21.1%) were classified in the SOT group and 1904 (36.9%) in the OVT group; 2170 (42.1%) patients were in the UT group.

Baseline and procedural characteristics for each study group are reported in Tables 1 and 2. There were significant differences between patients in the SOT and the UT groups. SOT patients were younger (61.9 versus 63.8 years;  $P<0.001$ ), less frequently had diabetes (7.0% versus 25.5%;  $P<0.001$ ), hypertension (40.8% versus 48.2%;  $P<0.001$ ), and history of ischemic heart disease (17.1% versus 19.2%;  $P<0.001$ ) compared with UT patients. There were no differences between the SOT and OVT groups (Tables 1 and 2). The SOT group had a higher rate of revascularization with PCI (94.4% versus 75.7%), with a better final Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score after intervention compared with the UT group: TIMI grade 3 flow was obtained in 91.7% of patients in the SOT group and in 86.1% of patients in the UT group. Ischemia time (first ECG-to-PCI time) was also shorter in the SOT group than in the UT group (98 versus 115 minutes, respectively).

**Table 1.** Demographic and Baseline Clinical Characteristics of the Patient Population\*

Variable	UT (n=2170)	SOT (n=1087)	OVT (n=1904)	P Value
Median age	63.8 ± 15.3	61.9± 13.9	60.9 ± 13.3	<0.001
Men, n (%)	1593 (73.9)	836 (76.9)	1499 (78.8)	<0.001
Risk factors, n (%)				
Diabetes mellitus	3544 (25.5)	4150 (7.0)	3450 (10.1)	<0.001
Smoking	808 (37.2)	443 (40.8)	854 (44.9)	<0.001
Hyperlipidemia	754 (34.8)	357 (33.2)	657 (34.9)	0.59
Hypertension	1029 (48.2)	739 (40.8)	757 (40.2)	<0.001
History of ischemic heart disease	372 (17.1)	96 (19.2)	312 (17.4)	<0.001
Renal insufficiency	494 (26.1)	198 (19.2)	312(17.4)	<0.001
Current episode of MI				
Anterior MI, n (%)	1266 (58.6)	962 (88.6)	207(10.9)	<0.001
Killip class on admission, n(%)				
I	1854 (85.4)	920 (84.6)	1840 (96.6)	<0.001
II	207(9.5)	128(11.8)	41(2.2)	
III	77 (3.5)	29 (2.7)	17 (0.9)	
IV	32 (1.5)	10(0.9)	6(0.3)	
Mean arterial blood pressure (mmHg)	103.33	107.17	105.33	
Mean heart rate at admission (bpm)	80	80	73	<0.001
LVEF ≤40%, n (%)	549(30.1)	301 (30.4)	284 (17.4)	<0.001

Data are presented as mean ± SD and absolute number (n) and percentage.

bpm indicates beats per minute; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; OVT, overtreatment; SOT, strict optimal therapy; and UT, undertreatment.

P-values are given for the corresponding F-test.

\* All percentages were calculated upon available data for each variable.

**Table 2.** Initial Therapeutic Management including Ischemic Time and Hospital Discharge Treatment

Variable	UT (n=2170)	SOT (n=1087)	OVT (n=1904)	Pvalue
Any PCI during hospital stay, n (%)	2093 (96.5)	1087 (100)	1903 (99.9)	<0.001
Reperfusion therapy in patients with STEMI				
Primary PCI, n (%)	1584 (75.7)	1026(94.4)	1903 (99.9)	<0.001
Thrombolysis, n (%)	141 (6.8)	64 (5.9)	1812 (95.2)	<0.001
Initial TIMI flow grade, n (%)				
0	987 (45.5)	585 (54.8)	1206 (64.3)	<0.001
1	105 (5.3)	56 (5.2)	84 (4.5)	
2	171 (8.6)	115 (10.8)	163 (8.7)	
3	716 (36.2)	312 (29.2)	312 (29.2)	
Final TIMI flow grade, n (%)				<0.001
0	128 (8.1)	39 (3.9)	60 (3.4)	
1	15 (1)	8 (0.8)	16 (0.9)	
2	76 (4.8)	36 (3.6)	60 (3.4)	
3	1359 (86.1)	912 (91.7)	1635 (92.3)	
Median delay ECG-to-PCI (min)	115	98	103	
Medication at discharge, n (%)				
Aspirin	1014 (85.4)	1087 (100)	1094 (100)	<0.001
Thienopyridine	775 (65.2)	1087 (100)	1904 (100)	<0.001
Statin	1006 (84.7)	1087 (100)	1904 (100)	<0.001
ACE inhibitor	755 (63.6)	1048 (96.4)	1607 (84.4)	<0.001
Beta-blocker	989 (83.2)	1042 (95.9)	1834 (96.3)	<0.001
Mineralocorticoidreceptor antagonist	144 (12.1)	70 (6.4)	277 (14.5)	<0.001
Oral antidiabetic agent	228 (19.2)	63 (5.8)	155 (8.1)	<0.001
Calcium channelblocker	31 (2.6)	8 (0.7)	17 (0.9)	<0.001

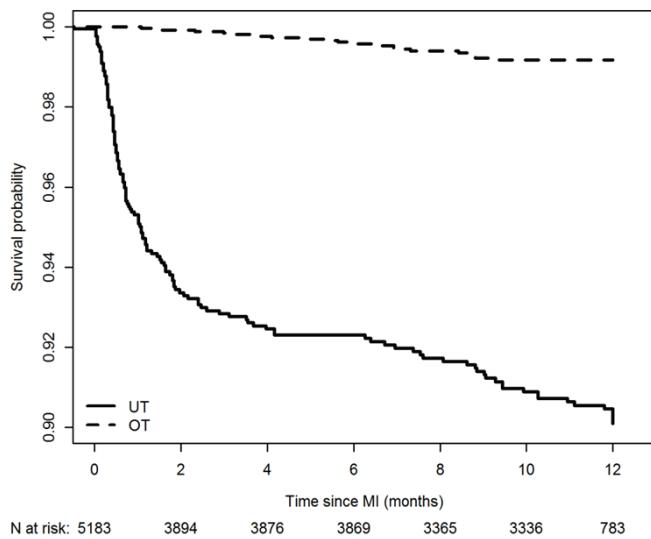
ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ECG, electrocardiogram; OVT, overtreatment; PCI, percutaneous coronary intervention; SOT, strict optimal therapy; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; and UT, undertreatment.

P-values are given for the corresponding F-test.

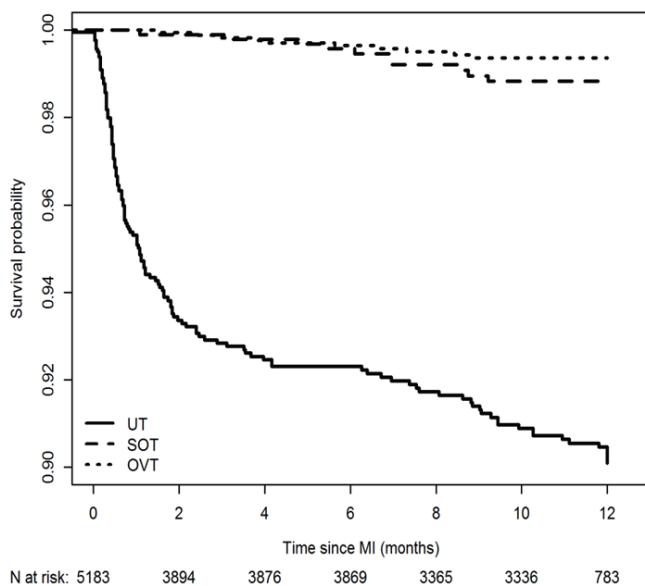
\* All percentages were calculated upon available data for each variable.

### Influence of Optimal Therapy on 1-year Survival

Overall, 157(3.0%) patients died during the 1-year follow-up period after discharge: 137(6.3%) in the UT group, 10(0.9%) in the SOT group, and 10 (0.5%) in the OVT group (0.7% in the OT group). The 1-year overall survival rate was 0.90 (95% CI 0.88–0.92) in the UT group, 0.99 in the SOT group (95% CI 0.98–1.00), 0.99 (95% CI 0.99–1.00) in the OVT group, and 0.99 (95% CI 0.99–1.00) in the OT group. There was a significant difference in survival during the first year of follow-up between the OT and UT groups ( $P<0.001$ ) (Figure 1), but no difference between the SOT and OVT groups ( $P = \text{not significant}$ ) (Figure 2)



**Figure 1.** Surviving probability during the first year for UT and OT groups.



**Figure 2.** Surviving probability during the first year for UT, SOT and OVT groups.

Table 3 shows factors associated with 1-year mortality in the univariate analysis. The HR for death between OT and UT was 0.07 (95% CI 0.05–0.12). On the basis of the results from the univariate analysis, age, sex, smoking status, diabetes mellitus, eGFR, Killip class, and revascularization were taken into account for the propensity score. The HR for death between OT and UT remained significant and strong with the propensity score matching (HR 0.13, 95% CI 0.07–0.23;  $P<0.001$ ).

**Table 3:Univariate Analysis of 1-year Survival**

Variable	Hazard Ratio	(95% CI)	P Value
Age	1.07	(1.06; 1.08)	<0.001
Male sex (reference: female sex)	0.55	(0.40; 0.76)	<0.001
Smoking	0.40	(0.29; 0.55)	<0.001
Diabetes	1.91	(1.35; 2.70)	<0.001
GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			<0.001
≥60	2.46	(1.40; 4.29)	
≥45 to <60	6.76	(3.88; 11.79)	
≥30 to <45	10.17	(5.67; 18.21)	
<30	24.51	(13.61; 44.14)	
Killip class III–IV	5.15	(3.32; 8.01)	<0.001
LVEF ≥40%	0.24	(0.17; 0.34)	<0.001
Cardiac arrest	4.05	(2.19; 7.46)	<0.001
Revascularization	0.39	(0.24; 0.64)	<0.001
Anterior infarct	1.21	(0.89; 1.65)	0.22
Optimal therapy	0.07	(0.05; 0.12)	<0.001

CI indicates confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; and LVEF, left ventricular ejection fraction.

In the global multivariable model obtained after backward selection, which included the propensity score, the association between the OT group and survival remained significant, with an HR of 0.12 (95% CI 0.07–0.22;  $P<0.001$ ). Heart failure (Killip class III–IV) and renal insufficiency upon admission (eGFR≤60mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) remained independent predictors of 1-year mortality in the multivariable model (Table 4). The other variables had no significant effect on survival after adjustment.

**Table 4. Multivariable Survival Model after Backward Selection (Propensity Score)**

Variable	Level	Hazard Ratio	(95% CI)	P Value
Optimal therapy	Yes	0.12	(0.07; 0.22)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	60–90	1.67	(0.87; 3.19)	0.12
	45–60	6.01	(3.21; 11.25)	<0.001
	30–45	8.31	(4.27; 16.17)	<0.001
	<30	10.91	(5.31; 22.40)	<0.001
Killip class	III–IV	2.47	(1.12; 5.41)	0.024

CI indicates confidence interval; and GFR, glomerular filtration rate.

Upon univariate regression analysis of each therapeutic class (beta-blockers, ACE inhibitors, statins, antiplatelet agents) on 1-year mortality, each class was associated with a significant mortality reduction at 1 year (Table 5).

Therapeutic Class (Reference: No)	Hazard Ratio	(95% CI)	P Value
Aspirin	0.03	(0.02; 0.05)	<0.001
Thienopyridine	0.07	(0.05; 0.11)	<0.001
ACE inhibitor	0.10	(0.07; 0.14)	<0.001
Statin	0.05	(0.04; 0.07)	<0.001
Beta-blocker	0.06	(0.04; 0.08)	<0.001
Mineralocorticoid receptor antagonist	0.53	(0.28; 1.00)	0.031

## Discussion

In this analysis of a recent, large, regional, prospective registry of 5204 patients with STEMI discharged alive from hospital in a modern health-infrastructure setting, we found that only 21% of patients actually received SOT according to Class 1 recommendations, 36.9% were classified as over treated and 40% were undertreated. This optimal secondary prevention treatment was associated with a significant eight-fold reduction in mortality risk at 1-year compared with UT and there were no significant differences between the OT and OVT groups. Although patients in the UT group had more comorbidities than those in the SOT group, the effect of SOT remained significant after adjustment by propensity scoring. This finding suggests that patients with STEMI in high-risk populations should benefit even more from recommended therapies, and that specific measures should be taken to insure better adherence to guideline for this specific subpopulation.

Earlier published studies showed findings consistent with our study. In 2000, Danchin et al. reported in a non-STEMI and STEMI patient population, that OT combining antiplatelet therapy, statins and beta-blockers was prescribed in 52% of patients upon discharge, and was associated with an independent significant risk reduction in adverse events.<sup>9</sup> In the same way, Mukherjee et al. showed that secondary prevention combination therapy was independently associated with lower 6-month mortality in 1358 patients with acute coronary syndromes.<sup>12</sup> These two earlier studies both included STEMI and non-STEMI patients at a time when access to primary PCI was not universally available for all patients. In a larger group of patients and in a contemporary setting, with almost 90% of patients referred for primary PCI, a median initial medical contact-to-needle time of approximately 100 minutes, and only 7% of patients managed with thrombolysis, we have shown the additional remaining effect of secondary prevention medications on 1-year mortality. Thus our study provides a strong argument for using secondary prevention therapies upon discharge in patients with STEMI.

Recent years have shown the clear benefit of potent dual antiplatelet and lipid-lowering therapies for patients with STEMI referred for primary PCI.<sup>13-15</sup> The benefit, however, is less clear concerning beta-blockers and ACE inhibitors for 'all-comers' with STEMI. Most studies assessing the effect of beta-blockers and ACE inhibitors were conducted before the optimal reperfusion era and with different antiplatelet, lipid-lowering, and anticoagulant therapies.<sup>16, 17</sup> In the recent METOCARD study, Chaterjee et al. showed that the early use of beta-blockers prior to PCI had beneficial effects on final infarct size; however, this study was not powered to show significant effects on clinical outcomes.<sup>18</sup> The long-term benefit of beta-blockers following a myocardial infarction is also unclear.<sup>19</sup> This is one explanation for the fact that beta-blockers and ACE inhibitors have a Class 1 recommendation for only specific STEMI subpopulations. In our study, we found a significant benefit by univariate analysis for beta-blockers and ACE inhibitors on 1-year mortality. Also, there were no significant differences between the OT and OVT patient groups. The OVT group was composed mainly of younger patients with inferior infarct and subnormal ejection fraction, receiving beta-blockers and/or ACE inhibitors in excess. This OVT was associated with similar mortality rates to OT, although other potential symptomatic adverse events, such as hypotension or renal function impairment, were not specifically assessed.

The most striking point in our study remains the high 1-year mortality rates in the UT group of patients. In this group of older patients with more comorbidities (heart failure at admission, diabetes, revascularization), the 1-year mortality rate was 6.3% compared with <1% in both of the other groups. Although this higher mortality rate might be explained by all these baseline and therapeutic management differences, the propensity score matching still showed that OT was efficient in this subgroup of patients. Our data are consistent with previous reports performed in patients presenting with impaired renal function.<sup>20, 21</sup> Patients with higher rates of comorbidities are less well treated because they present treatment side effects (higher rates of bleeding and renal dysfunction), but at the same time this absence of treatment translates directly into mortality.<sup>22</sup> Patients in these subgroups were excluded from the recent trials. However, our data show that such patients benefit from OT. Special efforts are therefore

required to conduct randomized trials in these subpopulations. We know that the patients who present more comorbidities have a poorer prognosis. But, despite the strong and unequivocal benefits of these pharmacological agents, secondary therapy is underutilized in patients at highest risk. Our data suggest that patients with the highest risk receive are less likely to receive appropriate secondary prevention therapy than those at a lower risk: the group with the lowest propensity to receive OT had not only the highest risk features and mortality rate, but also the greatest absolute benefit from OT (Tables 3 and 4). This observation confirms the findings of Birkhead et al., who showed that the proportion of patients not receiving secondary prevention drugs during hospitalization increased with age.<sup>23</sup>

The present study has several limitations that deserve comment. While the RESCUE registry encouraged the enrollment of consecutive patients, we could not verify that this took place, and the relatively low mortality rate suggests that not all deaths were identified. However, this limitation should not undermine our assessment of discharge medication use among hospital survivors.

Although both multivariable logistic regression and propensity score analyses revealed an association between OT and improved 1-year survival, we could not control for unmeasured confounders in this observational study. We may have missed prognostic factors not detectable in the database, and that may have influenced the prescription of secondary prevention medications and outcomes. However, our main objective was to assess the possible influence of prescription at discharge from the hospital after the acute episode, rather than compliance with the prescribed medications, because compliance would have been very difficult to ascertain in a patient who subsequently died.

## References

1. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM and Investigators G. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *Jama*. 2007;297:1892-900.
2. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP and Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-5.
3. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N and for the USIK USIC 2000 and FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012;308:998-1006.
4. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J and Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Bmj*. 1999;318:1730-7.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR and Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335:1001-9.
6. Ozasa N, Morimoto T, Bao B, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Shiomi H, Tazaki J, Natsuaki M, Kimura T and CREDO-Kyoto Registry Investigators. Beta-blocker use in patients after percutaneous coronary interventions: one size fits all? Worse outcomes in patients without myocardial infarction or heart failure. *International journal of cardiology*. 2013;168:774-9.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P and Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33:2569-619.
8. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J and Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*. 2014;127:939-53.

9. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, Genes N, Lablanche JM, Blanchard D, Vaur L, Clerson P, Gueret P and for the USIC Investigators. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *American heart journal*. 2005;150:1147-53.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD and the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35.
11. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C and Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13:273-7.
12. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E and Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:745-9.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM and for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350:1495-504.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA and for the Plato Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1045-57.
15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM and for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357:2001-15.
16. Fox KM and for the EUROPean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.

17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R and Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000;342:145-53.
18. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S and Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology*. 2013;168:915-21.
19. Puymirat E. Can beta-blockers be stopped in patients with preserved left ventricular function after acute myocardial infarction? Five-year follow-up of FAST-MI 2005. ESC Congress 2014. Available at: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vnextkeyword=C365PRESENTATION106364#.VbnLE7tRF9A>.
20. Jerbi B, Sahnoun M, Abid L, Krichene S, Abid D, Mallek S, Triki F, Bentati M and Kammoun S. [Chronic kidney disease and myocardial infarction: epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics (about 231 cases)]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2011;60:127-34.
21. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, Kosiborod M, Amin AP, Messenger JC, Rumsfeld JS and Spertus JA. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7:1-9.
22. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG and Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:e78-140.
23. Birkhead JS. Thrombolytic treatment for myocardial infarction: an examination of practice in 39 United Kingdom hospitals. Myocardial Infarction Audit Group. *Heart*. 1997;78:28-33.

## 8. Perspectives de recherche

Nos travaux reflètent la faisabilité de réunir en réseau l'ensemble des acteurs de prise en charge du SCA ST+ pour optimiser le parcours de soins et l'apport de travaux de recherche issus de cette organisation. L'articulation autour de référentiels partagés, d'actions de formation, de registre d'évaluation et d'initiatives d'amélioration ouvre la voie à de multiples perspectives de recherche clinique autour de la prise en charge de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

### a. Les stratégies de reperfusion

Si le recours à la thrombolyse intraveineuse s'est progressivement effondré, cette stratégie garde encore toute sa place à l'accueil des urgences où près de 40% des SCA ST+ sont encore pris en charge. Les délais de transfert en cardiologie interventionnelle sont régulièrement sous-estimés par les médecins urgentistes notamment en cas de recours à un transfert secondaire par une équipe du SAMU référent. Ce constat devrait permettre de faire évoluer les recommandations locales en faveur d'un recours plus systématique à la thrombolyse chez les patients se présentant aux urgences dans les deux heures suivant la douleur. L'accessibilité des centres de cardiologie interventionnelle sur notre territoire a permis d'augmenter la part des patients reperfusés et de maintenir une mortalité réduite tout en privilégiant l'angioplastie primaire. Ainsi la validation de cette attitude en préhospitalier accompagnée d'une promotion appuyée de la thrombolyse aux urgences devra être rapidement formalisée et l'évaluation de sa portée programmée dans le cadre de notre registre.

### b. Les lésions de reperfusion

La reperfusion de l'infarctus aigu du myocarde peut induire des lésions myocardiques en lien avec le stress oxydatif, l'accumulation de calcium intracellulaire, la restauration rapide du pH et l'inflammation.<sup>57</sup> Outre la survenue d'arythmie il peut en résulter des lésions irréversibles dues entre autres à des thromboses de micro-vaisseaux. L'IRM myocardique permet de mettre en évidence l'installation d'un œdème du myocarde dès la phase aigüe, qui s'étend au moment de la reperfusion. Le post-conditionnement permet de réduire le volume de cet œdème et l'effet des lésions de reperfusion qui en résultent.<sup>58</sup> L'équipe lyonnaise de M Ovize a été la première à démontrer la réduction de la taille de l'infarctus à travers la réduction de l'œdème de reperfusion dans le SCA ST+.<sup>59</sup> Ce résultat est annonciateur de nouvelles perspectives de stratégies de reperfusion combinées. L'organisation de la médecine d'urgence en réseau avec la cardiologie interventionnelle devrait permettre de faciliter l'entrée des 'bons' patients dans cette filière afin d'en optimiser le bénéfice clinique.

### c. Les traitements associés

Si le traitement adjuvant aux deux stratégies de reperfusion s'est étoffé ces dernières années par l'arrivée de nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y12, le traitement de la douleur dans le SCA ST+ fait encore débat. La morphine est couramment administrée mais son effet sur le

tractus digestif est susceptible de diminuer l'absorption des antiagrégants. L'étude SCADOL coordonnée par S Charpentier et à laquelle participent des structures d'urgence du réseau RESCUe, devrait apporter un éclairage à travers la comparaison de la morphine à l'association paracétamol – mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA). Au-delà de la problématique de la morphine l'étude SCADOL a déjà réussi à introduire l'utilisation du MEOPA en préhospitalier, grâce à des bouteilles B2 fabriquées pour l'occasion. La médecine d'urgence est désormais prête à envisager dans sa pratique une alternative à la morphine. Nos registres d'évaluation permettront d'en évaluer les effets dans la vraie vie.

#### **d. L'arrêt cardiaque à la phase aiguë.**

L'infarctus aigu du myocarde reste la première cause de mort subite.<sup>60</sup> Les patients inclus dans le registre OSCAR (Observatoire des SCA dans RESCUe) sont vivants au moment du contact médical. Dans l'objectif d'identifier les facteurs favorisant la survenue d'une mort subite, nous portons le projet d'un rapprochement avec le registre national des arrêts cardiaques (RéAC) qui inclut près de 20 000 arrêts cardiaques par an. Une analyse préliminaire de 2870 patients ayant exprimé une douleur thoracique devant témoins avant l'arrêt cardiaque met en évidence trois fois plus de rythme choquable (tachycardie ou fibrillation ventriculaire), cinq fois plus de cause coronaire et trois fois plus de survie à un mois comparé aux patients n'ayant pas exprimé de douleur thoracique avant l'arrêt. Nos travaux visent à terme l'identification de facteurs de risque de la mort subite après infarctus du myocarde.

#### **e. Réseau d'urgence et partenariats.**

Le réseau RESCUe est implanté sur son bassin depuis 10 ans. Son action désormais à valeur scientifique est reconnue d'utilité publique par l'Agence Régionale de Santé. Son financement public nous a permis de professionnaliser la démarche d'évaluation à travers les registres observationnels grâce à l'emploi permanent d'attachés de recherche clinique, d'infirmière de coordination et de statisticienne à temps plein. Cette organisation proche des unités de recherche ouvre des perspectives de partenariats institutionnels, ou universitaires avec :

des unités de recherche labellisées, des sociétés savantes (Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Société Française de Cardiologie (SFC)), d'autres réseaux (réseau Nord-Alpin des urgences (RENAU), réseau de la Loire (REULIAN)) et d'autres registres reconnus (RéAC, e-MUST, FAST-MI). Le lancement d'un registre national de la douleur thoracique fin 2015 est le fruit d'une collaboration de RESCUe avec la SFMU et la SFC. Il devrait permettre d'évaluer la filière préhospitalière de prise en charge de la douleur thoracique et son parcours jusqu'au diagnostic final.

**En conclusion**, nous avons fait de RESCUe un projet collaboratif au-delà de ses frontières régionales. Il fédère des acteurs de la recherche cardiovasculaire impliqués à tous les niveaux du parcours de soins grâce au professionnalisme d'une équipe multidisciplinaire et un financement public conséquent, témoin d'une reconnaissance par les autorités de santé.

## 9. Abstracts issus de la thèse

### Congrès Urgences 2015

1. L'impact dans le temps de la transition de la thrombolyse vers l'angioplastie primaire sur les délais de prise en charge - rétablissement du flux dans les SCA avec sus-décalage du segment ST.
2. L'incidence du flux TIMI 3 à l'admission en salle de coronarographie est-elle plus élevée sous ticagrélor dans le SCA avec sus-décalage de ST?
3. Evaluation des indicateurs de pratique clinique de la HAS en post-infarctus du myocarde selon le sexe.
4. Les diabétiques présentant un infarctus aigu du myocarde ont-ils vraiment moins mal?

### Congrès Urgences 2014

5. Evaluation de la prise en charge des patients de moins de 40 ans victimes d'un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST.
6. Motifs et facteurs de risque de réhospitalisation dans l'année suivant la survenue d'un syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST.
7. Evaluation de l'application des recommandations régionales dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde de moins de deux heures.
8. Evolution de la thrombolyse dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST.
9. Impact du retransfert vers une unité neuro-vasculaire des patients victimes d'un AVC et admis dans un établissement sans UNV.

### Congrès Urgences 2013

10. Evaluation de la prise en charge aux urgences des patients victimes d'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST par rapport à une prise en charge en pré-hospitalier.
11. Evaluation de l'infarctus aigu du myocarde pris en charge au-delà des 12 heures comparé à une prise en charge plus précoce.

### Congrès Urgences 2012

12. Evaluation de la prise en charge des patients de plus de 90 ans victimes d'un syndrome coronaire aigue avec sus-ST.
13. Evaluation de l'impact de la mise en place d'un réseau de santé sur l'application des recommandations européennes pour la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde.

14. Evaluation de la prise en charge des patients aux antécédents coronariens connus, présentant un nouvel infarctus du myocarde, en termes de recours au Centre 15, de prise en charge et de mortalité.
15. Evaluation de la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec un bloc de branche récent ou présumé récent.
16. Syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, existe-t-il un paradoxe pour les patients en surpoids?

### **Congrès Urgences 2011**

17. Comparaison de la prise en charge préhospitalière et en structure d'urgence de l'infarctus aigu du myocarde (IDM).
18. Evaluation de la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients âgés de plus de 75 ans. Résultats d'un registre observationnel.
19. Impact de l'organisation en réseau sur le recours aux stratégies de reperfusion de l'infarctus aigu du myocarde en préhospitalier.
20. Prise en charge de la douleur en préhospitalier, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
21. Pénétrance d'un protocole de prise en charge des Syndromes Coronariens Aigus avec sur-élévation du segment ST dans un réseau d'urgence loco-régional.
22. Réponse des patients fumeurs à la reperfusion en phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en terme de flux intracoronaire et de mortalité.
23. Suivi des prescriptions médicamenteuses appropriées jusqu'à un an post-infarctus du myocarde, par un réseau de médecine d'urgence.

### **Journées Européennes de la SFC, janv. 2016 - Paris**

24. Evaluation by sex of clinical practice indicators (from HAS) in post-myocardial infarction.

### **Acute Cardiovascular Care 2015 - Vienne**

25. Are diabetics with acute myocardial infarction less painful? Data from an observational registry
26. Gender and secondary prevention after myocardial infarction. Still no equal.
27. TIMI flow in STEMI patients treated with ticagrelor, clopidogrel or prasugrel in the prehospital settings

### **European Society of Cardiology congress 2011 - Paris**

28. A well-organized regional network is a major determinant of improvement of acute myocardial infarction management.

29. Assessment of the management of acute myocardial infarction in emergency room, compared to prehospital management.

**American College of Cardiology 2009 - Orlando**

30. Comparison of the prehospital or cath-lab administration of high dose tirofiban in patients undergoing primary angioplasty: the AGIR-2 study.

## L'impact dans le temps de la transition de la thrombolyse vers l'angioplastie primaire sur les délais de prise en charge - rétablissement du flux dans les SCA avec sus-décalage du segment ST.

Gaelle RAISIN (1), Carlos EI KHOURY (2), Magali BISCHOFF (3), Patrice SERRE (4), Elodie FLOCARD (3), Nicolas EYDOUX (3), Alexandra PEIRETTI (3), Groupe de Recherche RESUVal (5)

1. Urgence, Faculté Lyon Est, Lyon, France
2. Service des Urgences-SMUR, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
3. Réseau RESUVal, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
4. Urgence/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en bresse, France
5. cellule de coordination, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

La reperfusion coronaire dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST +) par angioplastie primaire per cutanée (AP) s'est développée au détriment de la thrombolyse (TL). Notre référentiel régional recommande la thrombolyse chez les moins de 65 ans, pris en charge (PEC) dans un délai douleur-ECG < 2h, à faible risque hémorragique. Nous voulons étudier l'influence dans le temps de la transition TL vers AP sur le délai PEC-rétablissement du flux.

### Méthode

Notre registre observationnel de 2005 à 2013 inclut 6462 patients ayant présenté un SCA ST +. Il recense les caractéristiques des patients, leur mode de prise en charge et leur transfert dans les centres de cardiologie interventionnelle.

### Résultats

Le profil de nos patients n'a pas évolué au cours du temps. L'âge médian des patients est resté de 63 ans. Le traitement médical d'urgence fait apparaître les nouveaux antiagrégants plaquettaires et une disparition progressive des héparines non fractionnées (de 51% à 8%) au profit des héparines à bas poids moléculaire (de 5% à 75%). De 2005 à 2013, 627 patients auront bénéficié d'une TL contre 4144 d'une AP. Nous remarquons une transition nette de la TL (67% en 2005 vs 4% en 2013) vers l'AP ( 24% en 2005 vs 80% en 2013). Il y a une amélioration du délai PEC-reperfusion en cas d'AP : 140 min [96-210] en 2005 vs 102 min [77-132] en 2013. Ce délai est resté stable en cas de TL : 22 min [15-30] en 2005 vs 24 min [14-34] en 2013. En 2013, 64% des TL ont été effectuées dans les 30 minutes et 38% des AP dans les 90 min (contre 6% en 2005).

### Conclusion

La transition TL vers AP s'est accompagnée depuis 2005 d'une réduction du délai PEC-reperfusion en cas d'AP. La collaboration urgentistes – cardiologues au sein du réseau des urgences a facilité l'accès en salle de coronarographie. Cependant, 62% des AP ont été réalisées au-delà des 90 min depuis la prise en charge. 53% des patients de moins de 65 ans ont été pris en charge dans les deux heures suivant la douleur. Sur la base des enseignements de l'étude STREAM, une sensibilisation des médecins urgentistes sur la place de la TL dans la stratégie de reperfusion du SCA ST+ pourrait être menée.

## L'incidence du flux TIMI 3 à l'admission en salle de coronarographie est-elle plus élevée sous ticagrélor dans le SCA avec sus-décalage de ST?

Marine DEMARQUET (1), Carlos EI KHOURY (2), Elodie FLOCARD (3), Patrice SERRE (4), Magali BISCHOFF (3), Ali ESKANDANIAN (5), Groupe de Recherche RESUVal (6)

1. Urgences/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en Bresse, France
2. Service des Urgences-SMUR, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
3. Réseau RESUVal, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
4. Urgence/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en Bresse, France
5. Urgences/SAMU/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en Bresse, France
6. cellule de coordination, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

En septembre 2014, les résultats de l'étude Atlantic montraient l'absence de sur-risque hémorragique à l'administration du ticagrelor en pré-hospitalier chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu (SCA) avec élévation du segment ST (ST+). En revanche, il n'existe pas de différence significative sur les critères de reperfusion (résolution du sus-décalage ST > 70% et flux TIMI 3 dans l'artère coupable) à l'admission. Nous avons voulu évaluer l'effet du ticagrelor sur la reperfusion, en comparaison avec les autres traitements antiagrégants plaquettaires (AAP) chez les patients pris en charge pour un SCA ST+ dans notre région.

### Matériel et méthodes

Nous avons évalué le flux TIMI initial dans l'artère coupable, le flux TIMI final, la mortalité hospitalière et la mortalité à un mois, à travers une étude rétrospective incluant les patients pris en charge en angioplastie primaire pour un SCA ST+ entre juin 2010 et août 2014, à partir du registre régional de cardiologie d'urgence.

### Résultats

3922 patients ont été inclus dont 1147 dans le groupe ticagrelor et 2775 dans le groupe « autre AAP ». Les deux populations étaient comparables en terme d'âge (âge médian 61 ans versus 63 ans), de sexe (76% d'hommes dans chaque groupe) et de facteurs de risque cardiovasculaires. De même, les groupes étaient comparables en termes de localisation de l'infarctus et de choc cardiogénique. La proportion de patients ayant bénéficié d'une angioplastie primaire en moins de 90 minutes était de 48% dans le groupe ticagrelor versus 30% dans le groupe « autre AAP ». Le flux TIMI 3 initial dans l'artère coupable était similaire dans les deux groupes : 21% sous ticagrelor versus 22%, de même que le flux final : 92% vs 90%. La mortalité hospitalière du groupe ticagrelor est de 3,3% versus 6,2%, et de 5,1% à un mois versus 9,2%.

### Conclusions

Les résultats de notre étude sont conformes aux constatations de l'étude Atlantic. Ils ne retrouvent pas de différence entre les flux TIMI 3 à l'admission ni après angioplastie dans les groupes ticagrelor et « autre AAP ». La mortalité hospitalière dans le groupe ticagrelor est superposable à celle du groupe préhospitalier de l'étude Atlantic. L'impact de l'administration de ticagrelor en préhospitalier est identique dans la vraie vie aux résultats de l'étude randomisée.

## **Evaluation des indicateurs de pratique clinique de la HAS en post-infarctus du myocarde selon le sexe.**

Magali BISCHOFF (1), Carlos EL KHOURY (2), Patrice SERRE (3), Elodie FLOCARD (1), Nicolas EYDOUX (1), Alexandra PEIRETTI (1), Groupe de Recherche RESUVal (4)

1. Réseau RESUVal, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
2. Service des Urgences-SMUR, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
3. Urgence/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en bresse, France
4. cellule de coordination, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

Notre registre observationnel assure un suivi des patients victimes d'infarctus du myocarde (IDM) jusqu'à un an en partenariat avec le médecin traitant. Nous avons voulu évaluer en fonction du sexe, l'application des indicateurs de pratique clinique post-IDM, définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans notre bassin sanitaire.

### Méthode

Nous avons analysé entre juillet 2010 et novembre 2013 les caractéristiques, la conformité des prescriptions aux recommandations, et le respect des règles hygiéno-diététiques de 1422 patients suivis à un an par leur médecin traitant.

### Résultats

Le pourcentage d'hommes (75 %) est stable dans le temps. Lors de l'IDM les femmes sont significativement plus âgées que les hommes (âge médian 74 ans vs 60 ans ; p < 0,001). Elles présentent plus d'hypertension artérielle (60 % vs 40 % ; p < 0,001) et de diabète (20% vs 15% ; ns) mais déclarent moins de tabagisme actif (22% vs 45% ; p < 0,001). 45% d'entre elles ont un indice de masse corporelle (IMC) < 25 contre 36% des hommes. Le suivi à un an indique une prescription de traitement BASI équivalente : 95% de béta-bloquants chez les femmes vs 93% chez les hommes, 99% d'antiagrégants plaquettaires vs 100%, 96% de statines vs 98%, à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : 87% des femmes vs 94% des hommes (p < 0,01), pour lesquels les femmes ont présenté plus d'intolérance que les hommes (10,5% vs 5%). 28% des femmes ont bénéficié d'un programme de réadaptation cardiaque contre 48% des hommes (p < 0,001), 33% d'entre elles ont une activité physique contre 56% des hommes (p < 0,001). 72% des femmes ont bénéficié d'un bilan lipidique et glucidique contre 78% des hommes (p < 0,05). Leur alimentation est décrite comme plus équilibrée (79% vs 73% ; ns). Dans 94% des cas, le médecin traitant est en relation avec le cardiologue du patient quel que soit le sexe.

### Conclusion

Les caractéristiques de la population étudiée sont comparables à celles retrouvées dans la littérature. Certaines études suggèrent une relation à la maladie et la prévention différente entre hommes et femmes. Notre travail ne permet pas de conforter cette hypothèse. Néanmoins il fait apparaître des différences en défaveur des femmes concernant la rééducation cardiaque et l'activité physique. Une étude approfondie d'une plus grande cohorte sera nécessaire. La sensibilisation continue des professionnels de santé assurant le suivi et l'accompagnement en post-IDM doit être maintenue.

## **Les diabétiques présentant un infarctus aigu du myocarde ont-ils vraiment moins mal?**

Sylvain CHARREYRE (1), Carlos EI KHOURY (2), Elodie FLOCARD (3), Magali BISCHOFF (3), Patrice SERRE (4), Groupe de Recherche RESUVaL (5)

1. Urgences, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
2. Service des Urgences-SMUR, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
3. Réseau RESUVaL, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France
4. Urgence/SMUR, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, bourg en bresse, France
5. cellule de coordination, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France

### **Introduction**

Les diabétiques sont habituellement décrits comme des patients pouvant présenter un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) avec des symptômes atypiques et notamment une douleur thoracique modérée ou absente. Nous avons voulu explorer cette notion à travers la base de données de notre registre.

### **Matériel et Méthode**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, réalisée du 01/06/2010 au 14/10/2014 sur un territoire regroupant 35 structures d'urgence et 9 SMUR. L'évaluation de la douleur selon l'échelle numérique (EN 0-10) a été renseignée à la prise en charge initiale et lors du transfert chez 58% des patients.

### **Résultats**

4884 dossiers de SCA ST+ ont été analysés, parmi lesquels 845 diabétiques. L'EN médiane initiale est plus faible chez les diabétiques (5 [2-7]) que chez les non-diabétiques (6 [3-8], p < 0.05). 21% des diabétiques n'ont pas exprimé de douleur contre 13% des non diabétiques. La prévalence des présentations atypiques (malaise, dyspnée, douleur épigastrique) est équivalente dans les deux groupes (25% vs 24%, statistiquement non significatif). La présence d'un diabète n'a pas modifié la prise en charge en terme d'antalgie. 97% des SCA ST+ avec EN > =6 ont bénéficié d'un traitement par un antalgique. Cependant 40% d'entre eux n'ont pas bénéficié d'antalgie par morphinique, qu'ils soient diabétiques ou non. Le taux de décès hospitalier est plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques (9% vs 6%, p=0.004) sans lien avec l'EN initiale. Cet écart se confirme à un mois (15% vs 9%, p < 0,001).

### **Discussion**

Les diabétiques pris en charge pour un SCA ST+ présentent plus d'infarctus avec une EN plus faible. Les présentations atypiques sont aussi fréquentes chez les non diabétiques que chez les diabétiques et représentent un quart des SCA ST+.

### **Conclusion**

La réalisation d'un ECG doit être systématique face à des symptômes atypiques ou peu typiques, dans un contexte évocateur d'un SCA. Un effort important doit être porté sur le traitement de la douleur dans le SCA, au moment où la place de la morphine est remise en question.

## Evaluation de la prise en charge des patients de moins de 40 ans victimes d'un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST.

Julie LARCILLY (1),

Réseaux d'urgence RESCUe.RESUVal (2)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre hospitalier de Vienne, Vienne, France

2. Cellule de coordination et de recherche clinique, Centre hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

Le syndrome coronarien aigu du sujet jeune est rare mais son incidence est en lente progression. Quelles sont les spécificités de cette tranche d'âge ? Comment peut-on améliorer leur prise en charge ?

### Méthode

Au travers d'un registre prospectif multicentrique des syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST (SCA ST+), nous avons analysé les caractéristiques, les prises en charge et le devenir des patients de moins de 40 ans inclus depuis juin 2010.

### Résultats

145 (4%) patients de moins de 40 ans ont été pris en charge pour un SCA ST+. Leur âge médian est de 36 [32-38] ans versus 64 [53-76] ans pour les plus de 40 ans. Les jeunes coronariens ont un profil de risque différent des coronariens plus âgés avec une plus forte prédominance masculine (88% versus 75%) et une prévalence accrue de l'hérédité coronarienne (31% versus 23%). Le tabagisme actif est étroitement lié à la survenue d'un SCA ST+ chez le sujet jeune (78% versus 38%), alors que l'hypertension artérielle et le diabète sont rarement retrouvés. Devant la survenue d'une douleur thoracique, près de la moitié des patients de moins de 40 ans se présentent spontanément dans une structure d'urgences (45% versus 24%) et seulement 27% d'entre eux appellent le Centre 15 (versus 41%). De ce fait, 62% ont été pris en charge aux urgences et 38% par un SMUR (versus 58%). Les délais médian « symptômes - contact médical » sont superposables pour les 2 populations (129 versus 135 minutes). Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie avec un taux moins important d'angioplastie primaire pour les moins de 40 ans (66% versus 79%) et 10% ont bénéficié d'une thrombolyse (versus 7%). Il n'y a pas de différence significative avec les sujets plus âgés concernant la mortalité hospitalière et à 1 mois.

### Conclusion

Le tabagisme est le principal facteur de risque chez le jeune coronarien. Les patients de moins de 40 ans ne sont pas sensibilisés à l'appel au Centre 15 et sont majoritairement pris en charge dans une structure d'urgences. L'appel au 15 devant toute suspicion d'infarctus permet au patient d'entrer dans un parcours de soins optimal. Il est donc important de porter l'effort sur les messages de prévention et de sensibilisation à l'appel au 15 auprès de cette population.

**Motifs et facteurs de risque de réhospitalisation dans l'année suivant la survenue d'un syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST.**

Guillaume RANCHON (1), Pascal COHEN (1), Alexandre GUY (1), Nathalie CHAPELLE (1), Réseaux d'urgence RESCUE.RESUVal (2)

1. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

2. Cellule de coordination et de recherche clinique, Centre hospitalier de Vienne, Vienne, France

**Introduction**

La revascularisation précoce lors d'un syndrome coronarien aigu avec sus décalage de ST (SCA ST+) et la prévention secondaire ont prouvé leur efficacité pour réduire le nombre de ré-infarctus et d'insuffisance cardiaque secondaire. Mais la probabilité de nouvel évènement conduisant à une ré-hospitalisation est majorée chez ces patients.

**Méthode**

Au travers d'un registre prospectif multicentrique de prise en charge des patients présentant un SCA ST+, nous avons analysé les taux et motifs de ré-hospitalisation à 1, 6 et 12 mois et recherché si des facteurs prédictifs, sexe, âge, diabète, insuffisance cardiaque, localisation de l'infarctus, pouvaient être identifiés.

**Résultats**

2974 patients ont été inclus dans notre registre de juin 2010 à aout 2013. A un mois 12,3% ont été perdus de vue, à 6 mois 15% et à un an 18% perdus de vue. Au total, 14,3 % sont ré-hospitalisés dans un délai d'un mois post-infarctus : 17% pour récidive, 30% pour revascularisation, 5% pour insuffisance cardiaque aiguë. 1,8% sont ré-hospitalisés entre 1 et 6 mois, 33% pour récidive, 48% pour revascularisation, 3% pour insuffisance cardiaque aiguë. 0,76% sont ré-hospitalisés dans un délai de 6 mois à 1 an, 2 patients pour une récidive, 4 pour revascularisation. Les patients ré-hospitalisés à 1 mois et 1 an sont significativement plus âgés que les non ré-hospitalisés, 65 ans contre 61 ans à 1 mois ( $p<0,01$ ), 78 ans contre 62 ans à 1 an ( $p<0,05$ ). La différence n'est pas significative à 6 mois. Les antécédents de diabète comme les territoires lésés sont identiques chez les patients ré-hospitalisés ou non. Une poussée d'insuffisance cardiaque est plus fréquemment retrouvée dans le groupe ré-hospitalisation sans que la différence ne soit significative avec l'autre groupe.

**Conclusion**

La grande majorité des événements nécessitant réhospitalisation surviennent à un mois post-infarctus. Les causes de ré-hospitalisations sont majoritairement cardiaques. L'âge est le seul facteur de risque identifié. D'autres facteurs de risque pourraient influencer le taux de ré-hospitalisation et leur mise en évidence nécessite un travail complémentaire pour identifier au mieux les patients à risque de réhospitalisation.

## **Evaluation de l'application des recommandations régionales dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde de moins de deux heures.**

Alexandre GUY (1), Marie-Cécile ANEZO (1), Pierre-Yves COLOMBIN (2), Laurent MAGGIO (1),

Guillaume RANCHON (1),

Réseaux d'urgence RESCUe.RESUVaL (3)

1. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

2. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

3. Cellule de coordination et de recherche clinique, Centre hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

Notre réseau régional recommande de privilégier la thrombolyse pour les patients présentant un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) de moins de 65 ans, évoluant depuis moins de 2 heures, avec un délai de transfert en CCI estimé à plus de 60 min. Nous avons voulu vérifier l'application de ces recommandations dans notre bassin sanitaire.

### Méthode

Nous avons analysé les caractéristiques, les délais et les stratégies de revascularisation des patients présentant un SCA ST+ en 2012, de moins 2 heures, dans 21 structures d'urgences ne disposant pas d'un centre de cardiologie interventionnel (CCI) au sein de leur établissement.

### Résultats

Sur une population totale de 470 patients pris en charge en 2012 pour SCA ST+, 41 (9%) sont concernés par notre analyse. Quatre-vingt-trois pourcent sont des hommes, leur âge médian est de 53 [45-59] ans et 41,5% d'entre eux ont présenté un infarctus antérieur. Le délai médian « contact médical – arrivée en CCI » était de 90 [70-102] min. Seulement 6 patients (15%) ont bénéficié d'une thrombolyse : ils ont 45 [42-52] ans d'âge médian, 83% sont des hommes et 67% d'entre eux ont présenté un infarctus antérieur. Leur délai médian « prise en charge - thrombolyse » était de 21 [18-39] min. Les 33 patients ayant bénéficié d'angioplastie primaire ont un âge médian de 53 [48-61] ans, sont des hommes pour 85% d'entre eux et ont présenté un infarctus antérieur dans 36,4% des cas. Le délai médian « contact médical – arrivée en CCI » était de 86 [69-97] min. Dans ce groupe angioplastie primaire, 4 patients seulement (12%) sont arrivés en CCI en moins de 60 min, les 29 restant (88%) avaient un délai « contact médical – arrivée en CCI » de 90 [72-98] min.

### Discussion

Parmi nos patients de moins de 65 ans pris en charge pour SCA ST+ dans les deux heures, 83% auraient pu bénéficier d'une thrombolyse en raison d'un délai de transfert en CCI de plus de 60 min. Seulement 14% en ont bénéficié.

### Conclusion

Il persiste sur notre bassin une sous-utilisation de la thrombolyse au profit de l'angioplastie primaire avec pour conséquence des délais de revascularisation plus importants. La sous-estimation du délai de transfert peut être une explication au faible recours à la thrombolyse. Un effort de sensibilisation ciblera les établissements concernés, par un retour d'information sur les délais de transferts réellement observés depuis chaque structure d'urgence vers son CCI de référence.

**Evolution de la thrombolyse dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST.**

Eric ROUSSEL (1),

Réseaux d'urgence RESCUe.RESUVal (2)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre hospitalier de Vienne, VIENNE, France

2. Cellule de coordination et de recherche clinique, Centre hospitalier de Vienne, Vienne, France

### Introduction

En 2012, les recommandations préconisaient la thrombolyse (TL) si le délai "symptômes-PEC" est inférieur à 120 min avec délai "PEC-gonflement" > 90 min ou le délai "symptômes-PEC" supérieur à 120 min avec délai "PEC-gonflement" > 120 min. Nous avons voulu évaluer le respect de ces recommandations à travers le choix de la stratégie de reperfusion sur notre bassin.

### Matériel et méthodes

Etude rétrospective sur l'année 2012 à partir des données du réseau régional de cardiologie d'urgence incluant des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST (SCA ST +) pris en charge en pré-hospitalier. L'analyse a porté sur les caractéristiques des patients, la gravité initiale, le nombre de thrombolyses, le respect des recommandations et la mortalité hospitalière.

### Résultats

En 2012, 456 patients ont été inclus en pré hospitalier pour un SCA ST+. Considérant les délais observés, 269 (59%) avaient une indication d'angioplastie primaire et 217 (41%) une indication de TL. Les 2 groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge (61 versus 60 ans), le sexe masculin (83 versus 81%), la localisation (SCA antérieur : 49 versus 44%) et la gravité évaluée sur la proportion de KILLIP 4 (1,5/2,1) et le score TIMI simplifié (20/18). La mortalité hospitalière était de 4,1% dans le groupe angioplastie primaire et de 5,9% dans le groupe TL. Dans les groupe angioplastie primaire, les recommandations ont été respectées dans 100% des cas. Dans le groupe TL, les recommandations n'ont été respectées que dans 8,5% des cas (16 thrombolyses sur 187 recommandées), sans tenir compte des contre-indications potentielles.

### Discussion

Les indications de TL sont désormais moins nombreuses que les indications d'angioplastie primaire. Les TL hors indications ont disparu. Néanmoins, lorsqu'elle serait indiquée, la TL extra-hospitalière est rarement réalisée.

### Conclusion

La sensibilisation de la population et des équipes pré-hospitalières à la reconnaissance des SCA permet de raccourcir les délais de PEC et doit être poursuivie. Il existe encore des indications de TL dans notre bassin. Les médecins urgentistes doivent être sensibilisés à mieux les respecter. Ceci devrait permettre dans certains cas de réduire le retard de revascularisation lié à l'accès tardif à l'angioplastie primaire. Une diminution sensible des délais de revascularisation et une amélioration de la survie peuvent être espérées.

**Evaluation de la prise en charge aux urgences des patients victimes d'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST par rapport à une prise en charge en pré-hospitalier.**

O Capel (1), C El Khoury (2), E Flocard (3), X Jacob (4), P Serre (5)

- 1.SAMU SMUR, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite, France
2. Urgences SMUR, CH Lucien Hussel, Vienne, France
3. association RESCUe, Hôpital Lucien Hussel, Vienne, France
4. Urgences, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite, France
5. Urgences SAMU SMUR, CH Fleyriat, Bourg en Bresse, France

#### Introduction

La prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde dans notre bassin de santé est organisée en réseau autour de référentiels communs établis entre urgentistes et cardiologues. Notre étude vise à évaluer les différences entre la filière des urgences et celle pré-hospitalière.

#### Matériel et méthode

Au travers d'un registre prospectif multicentrique des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST (SCA ST+), nous avons analysé les caractéristiques, les prises en charge et le devenir des patients pris en charge aux urgences (SU) et en SMUR de janvier 2010 à mai 2012.

#### Résultats

2109 patients ont été pris en charge, dont 892 (42%) aux urgences. L'âge médian des patients SU est de 62 ans [51-76], dont 73% d'hommes, celui des patients SMUR 63 ans [52-74] pour dont 77% d'hommes. 9% des patients SU ont bénéficié d'une thrombolyse, 74% d'une angioplastie primaire, contre respectivement 13% et 76% des patients SMUR. Le délai médian douleur-ECG qualifiant était de 211 min [112-540] aux urgences contre 95 min [53-244] en pré-hospitalier, alors que le délai médian ECG-reperfusion (thrombolyse ou angioplastie primaire) était de 137 min [87-220] pour les premiers contre 89 min [66-121] pour les seconds. Au total le délai douleur-reperfusion aura été de 429 min [230-873] pour les patients des urgences, contre 200 [130-405] pour les patients pris en charge en SMUR. Pas de différence significative en matière de mortalité entre les deux groupes.

#### Discussion

Les patients pris en charge aux urgences ont un délai de recours plus long que ceux pris en charge en pré-hospitalier. Leurs délais de reperfusion sont également augmentés. La proportion de patients non reperfusés est plus élevée. La mortalité devra être interprétée en fonction du profil des patients et de leur score de gravité.

#### Conclusion

La prise en charge des patients avec un SCA ST+ au sein de notre registre montre que le parcours optimal passe par une prise en charge SMUR.

## **Evaluation de l'infarctus aigu du myocarde pris en charge au-delà des 12 heures comparé à une prise en charge plus précoce.**

E Bonnefoy-Cudraz (1), C El Khoury (2), Y Mann (3), O Matas (2), E Roussel (4), P Serre (5)

1. USIC, Hôpital Cardiologique, Lyon, France
2. Urgences SMUR, CH Lucien Hussel, Vienne, France
3. Urgences SMUR, Clinique Mutualiste d'Ambérieu, Ambérieu, France
4. Urgences SMUR, Hôpital Nord Ouest, Villefranche sur Saône, France
5. Urgences SAMU SMUR, CH Fleyriat, Bourg en Bresse, France

### Introduction

Malgré les campagnes de sensibilisation, certains patients présentant une douleur thoracique consultent de façon retardée. Ce retard peut être lié à une symptomatologie atypique ou à un dysfonctionnement de la filière de soins. Notre étude vise à évaluer la prise en charge médicale dans ce contexte.

### Matériel et méthode

Etude rétrospective à partir des données d'un réseau régional de cardiologie d'urgence incluant tous les SCA ST+ pris en charge avant (H-12) et au-delà des 12 heures (H+12). L'analyse porte sur le taux de revascularisation, la mortalité hospitalière et la mortalité à 1 mois.

### Résultats

De janvier 2010 à mai 2012, 1819 patients ont été étudiés dont 256 à H+12 (16,4%). L'âge médian de ce groupe est de 65 ans contre 75 ans pour les H-12, dont 29% de femmes contre 26%. Les proportions de tabagiques et d'hypertendus sont comparables. Les diabétiques sont significativement plus nombreux (25% versus 15%). Dans le groupe H-12, une stratégie de revascularisation est décidée dans 86% des cas (74 % d'angioplastie primaire et 12% de thrombolyse) contre 84,4% dans le groupe H+12 (100% d'angioplastie primaire). La mortalité hospitalière dans le groupe H+12 est de 7% (versus 5%) et la mortalité à un mois de 11% (versus 7%).

### Discussion

Les patients victimes de SCA ST+ pris en charge au-delà des 12 heures après la douleur sont plus âgés, plutôt des femmes et plus souvent diabétiques. Les taux de patients revascularisés sont comparables. La mortalité hospitalière est plus élevée.

### Conclusion

Une prise en charge tardive du SCA ST+ aboutit à de moins bons résultats. Une réflexion autour de campagnes de sensibilisation du grand public à l'appel au 15 ciblées et adaptées au profil des patients doit être menée

## **Evaluation de la prise en charge des patients de plus de 90 ans victimes d'un syndrome coronaire aigu avec sus-ST.**

M. Grézard (1) C. El Khoury (2) E. Flocard (3) X. Jacob (4) Y. Mann (5) E. Bonnefoy (6) P. Serre (7)

1. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France
2. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
3. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
4. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lyon Sud, LYON, France
5. Service d'Accueil des Urgences, Clinique d'Ambérieu, AMBERIEU EN BUGEY, France
6. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France
7. SAMU 01, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France

### **Introduction**

La prise en charge des patients très âgés victimes d'un infarctus du myocarde (IDM) pose des difficultés en raison de leurs risques thrombotiques, hémorragiques et de leur fragilité. Dans ces conditions est-il pertinent de proposer une stratégie invasive ?

### **Méthode**

Au travers d'un registre prospectif multicentrique des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST (SCA ST+), nous avons analysé les caractéristiques, les prises en charge et le devenir des patients de plus de 90 ans pris en charge depuis juin 2010.

### **Résultats**

29 patients de plus de 90 ans ont été pris en charge, représentants 2% des SCA ST+ de notre registre. 55% étaient des femmes (versus 76% des patients de moins de 90 ans), 17% diabétiques (versus 16%) et 59% hypertendus (versus 46%). Hormis un délai symptômes-appel au Centre 15 de 300 min (versus 55 min), les patients de plus de 90 ans ont bénéficié d'une prise en charge similaire aux patients plus jeunes : 41% sont passés par une structure d'urgence (versus 43%), 59% pris en charge par un SMUR (versus 57%), le délai douleur - ECG qualifiant était de 119 min (versus 115 min), 28 patients (93%, versus 98%) ont bénéficié d'une coronarographie avec 74% d'angioplastie (versus 74%), et un délai entre la douleur et le gonflement du ballonnet de 119 min (versus 115 min). Aucun de ces patients n'a bénéficié de fibrinolyse. La mortalité hospitalière est de 28% (versus 6%) et celle à 30 jours de 31% (versus 9%). A 6 mois, les 29 patients étaient décédés.

### **Conclusion**

La prise en charge des patients de plus de 90 ans présentant un SCA ST+ au sein de notre registre, est conforme aux recommandations. Le faible nombre de patients ne permet pas de remettre en question la pertinence d'une revascularisation. Cependant la forte mortalité chez ces patients impose une réflexion sur la balance bénéfice-risque d'une stratégie invasive, en fonction des comorbidités et des conditions de vie antérieures.

**Evaluation de l'impact de la mise en place d'un réseau de santé sur l'application des recommandations européennes pour la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde.**

C. El Khoury (1) A. Gasser (1) P. Serre (2) E. Flocard (3) A. Peiretti (4) O. Matas (1) E. Bonnefoy (5)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France.
2. SAMU 01, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France.
3. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France.
4. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France.
5. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France.

#### Introduction

L'infarctus du myocarde en France concerne 120 000 patients par an. La mortalité globale à 1 mois est de 4 à 6% selon les études et jusqu'à deux fois plus dans les registres observationnels. Nous avons mis en place un registre pour évaluer l'impact de l'implémentation d'un réseau de santé sur l'application des recommandations européennes de 2008.

#### Méthode

De 2003 à 2006 puis de 2008 à 2010, notre registre a inclus respectivement 899 puis 1601 patients. La seconde période reflète la prise en charge des patients après la mise en place du réseau début 2006. Nous avons analysé les caractéristiques de base, les délais de prise en charge, les stratégies de reperfusion, les traitements administrés et la mortalité des patients à 1 mois.

#### Résultats

Les deux populations étudiées sont considérées comme similaires. L'implémentation du réseau est associée à une augmentation de 10% du taux de patients reperfusés, au profit de l'angioplastie primaire. Nous observons au cours de la deuxième période une réduction importante du taux de thrombolyse, de 65% à 23%. L'analyse des pratiques en fonction du délai « contact médical – arrivée en salle de coronarographie » en 2008-2010 met en évidence un choix préférentiel porté sur l'angioplastie primaire chez les patients qui auraient dû bénéficier d'une thrombolyse : 51% d'angioplastie primaire vs 49% de thrombolyse quand « douleur-contact médical » <120 min et « contact médical -gonflement du ballonnet » > 90 min, et 80% d'angioplastie primaire vs 20% de thrombolyse quand « douleur-contact médical » >=120 min et « contact médical - gonflement du ballonnet » > 90 min. Ce choix de stratégie est associé à une surmortalité à 1 mois : 12% de mortalité dans le premier cas et 10% dans le dernier.

#### Conclusion

La structuration de la médecine d'urgence en réseau a facilité la mise en place de filières en privilégiant bien involontairement l'angioplastie primaire. Bien que la mortalité globale soit inchangée entre les deux périodes (6.8%), il existe une tendance à la surmortalité dans le groupe de patients qui auraient dû bénéficier d'une thrombolyse mais qui a reçu une angioplastie primaire. Le recours à cette dernière stratégie quand elle est indiquée reste conforme aux recommandations. L'indication de thrombolyse est sous-estimée. Il en résulte une augmentation de la mortalité chez les patients traités en dehors des recommandations.

**Evaluation de la prise en charge des patients aux antécédents coronariens connus, présentant un nouvel infarctus du myocarde, en termes de recours au Centre 15, de prise en charge et de mortalité.**

G. Ranchon (1) P. Serre (2) O. Capel (3) T. Perret (4) N. Eydoux (5) M. Bischoff (6) C. el Khoury (7)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Mâcon, MACON, France.
2. SAMU 01, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France.
3. SAMU 69, Hôpital Edouard Herriot, LYON, France.
4. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital St Joseph St Luc, LYON, France.
5. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France.
6. Réseau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France.
7. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel. Vienne, France

### Introduction

Les patients coronariens doivent être informés des modalités de prise en charge d'éventuelles récidives angineuses. Ils doivent être d'emblée considérés à plus haut risque par les médecins les prenant en charge. Nous avons cherché à savoir si ces messages étaient bien perçus par les malades et les médecins.

### Méthode

Nous avons analysé les caractéristiques, les délais de recours et de prise en charge, les stratégies et le devenir des patients aux antécédents personnels d'accident coronaire, comparés aux patients « naïfs », dans une population de 1357 patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST.

### Résultats

Les patients aux antécédents coronariens personnels représentent 13% de notre population. Ils ont 68 ans d'âge médian, versus 65 ans pour les patients sans antécédents. Ils sont 76% d'hommes, versus 73%. Devant la survenue d'une douleur thoracique, ils sont 67% à appeler le Centre 15, versus 54% des patients naïfs. Leur délai médian « symptôme – contact médical » est de 120 min, versus 145 min. Ils reçoivent moins souvent la dose de charge d'aspirine et de clopidogrel, respectivement 89% versus 94% et 66% versus 76%. Les patients coronariens sont moins souvent thrombolyrés (8.5% versus 11%), bénéficient pour 96% d'entre eux d'une coronarographie à la phase aigüe, versus 98% pour les autres, mais seulement 65% d'une angioplastie, versus 77% pour les patients naïfs. Leur délai « contact médical – gonflement du ballonnet » est strictement identique aux patients naïfs. La mortalité hospitalière et à 30 jours est strictement similaire dans les deux groupes, respectivement de 7% et de 12%.

### Conclusion

Les patients aux antécédents coronariens personnels semblent plus sensibilisés à l'appel au 15 devant la survenue d'une douleur thoracique. Par conséquent leur délai de recours est réduit. Leur prise en charge est conforme aux recommandations. Dans un tiers des cas la coronarographie n'aboutit pas à un geste de revascularisation. Il est donc important de continuer à bien informer / sensibiliser plus particulièrement ces patients à risque à la nécessité d'appel au Centre 15 et de prise de nitrés devant toute nouvelle douleur thoracique.

## **Evaluation de la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec un bloc de branche récent ou présumé récent.**

P. Serre (1) R. Jilwan (2) N. Eydoux (3) K. Echahed (4) E. Roussel (5) C. el Khoury (6)

1. SAMU 01, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France.
2. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier d'Oyonnax, OYONNAX, France.
3. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUE, VIENNE, France.
4. SAMU 26, Centre Hospitalier de Valence, VALENCE, France.
5. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, VILLEFRANCHE SUR SAONE, France.
6. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France.

### **Introduction**

Les patients pris en charge pour un syndrome coronaire (SCA) et présentant un bloc de branche gauche (BBG) récent ou présumé récent sont suspects d'infarctus aigu du myocarde antérieur étendu et doivent bénéficier d'une stratégie de revascularisation en urgence.

### **Méthode**

Nous avons évalué la prise en charge des patients avec BBG, inclus depuis juin 2010 dans notre registre des SCA avec sus-décalage de ST. Nous avons comparé leurs caractéristiques, leurs traitements et leur devenir aux patients sans BBG.

### **Résultats**

Parmi les 1351 patients, 21 (1.6%) ont été pris en charge pour un SCA avec un BBG. Par rapport aux patients sans BBG, ils sont plus âgés (72 ans versus 63 ans), sont moins fréquemment des hommes (67% versus 73%) et plus souvent hypertendus (67% versus 46%). Aucun n'a bénéficié de thrombolyse et tous ont eu une coronarographie en urgence. 76% d'entre eux ont eu une angioplastie (versus 74% des ST+). Les flux TIMI initiaux sont superposables pour les 2 populations. La mortalité à 30 jours des patients porteurs d'un BBG est de 23% versus 9% pour les SCA avec un sus-décalage de ST.

### **Conclusions**

Tous les patients porteurs de BBG récent ou présumé récent, inclus dans notre registre, ont bénéficié d'une revascularisation en urgence conformément aux recommandations. La mortalité élevée à 30 jours conforte cette attitude. Une incidence du BBG inférieure à 2% laisse penser qu'il n'est que faiblement repéré. Une sensibilisation aux critères de haut risque doit de nouveau être envisagée.

## **Syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, existe-t-il un paradoxe pour les patients en surpoids?**

R. Arnaudon (1) P. Serre (2) A. Peiretti (3) F. Douheret (4) R. Asencio (5) C. el Khoury (4)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Pierre Oudot, BOURGOIN JALLIEU, France.
2. SAMU 01, Hôpital Fleyriat, BOURG EN BRESSE, France.
3. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France.
4. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France.
5. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Montélimar, MONTELIMAR, France.

### **Introduction**

Plusieurs articles évoquent l'existence d'une meilleure survie paradoxale pour les patients en surpoids victime d'un infarctus aigu du myocarde (IDM). Nous avons analysé les données de notre registre pour savoir si ce même paradoxe existait.

### **Méthode**

Nous avons analysé les données de 1351 patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, depuis juin 2010, et comparé les patients selon leur indice de masse corporelle (IMC) : « normaux » avec un IMC<25, en surpoids avec un IMC entre 25 et 30 et obèses si IMC>30.

### **Résultats**

Les caractéristiques cliniques des patients ne sont pas différentes hormis une tendance à un âge plus jeune chez les patients en surpoids et obèses. Il n'y a pas de différence dans les délais entre la douleur et le premier contact médical. L'administration des traitements antiagrégants et antithrombotiques, et le choix de la stratégie de reperfusion sont superposables et indépendants du poids. Les patients obèses ont une mortalité plus élevée que les autres (tableau)

### **Conclusions**

Les patients obèses avec un IMC>30 présentent un risque de mortalité supérieur à celui des autres patients pris en charge pour un SCA ST+. Dans notre registre les patients avec un surpoids ne présentent pas de surmortalité évidente mais leur jeune âge pourrait constituer un facteur confondant.

## **Comparaison de la prise en charge préhospitalière et en structure d'urgence de l'infarctus aigu du myocarde (IDM).**

P. SERRE (1), C. EL KHOURY (2), E. FLOCARD (3), G. RANCHON (4), T. PERRET (5), K. ECHAHED (6), E. ROUSSEL (7), E. BONNEFOY (8)

1. SAMU 01, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, BOURG EN BRESSE, France
2. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
3. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
4. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Mâcon, MACON, France
5. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital St Joseph St Luc, LYON, France
6. SAMU 26, Centre Hospitalier de Valence, VALENCE, France
7. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, VILLEFRANCHE SUR SAÔNE, France
8. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France

### **Introduction**

Nous avons comparé les prises en charge aux urgences et en SMUR des patients présentant un IDM avec sus-décalage du segment ST, au travers d'un registre observationnel multicentrique.

### **Méthode**

En février 2008 nous avons mis en place notre registre auprès de 18 SMUR et 8 centres de cardiologie interventionnelle. Dès mars 2009, le registre est étendu à 35 structures d'urgences (SU). Nous avons analysé les modalités de prise en charge des patients sur les données du registre jusqu'en juin 2010.

### **Résultats**

1 630 patients ont été inclus : 1 184 pris en charge en SMUR et 446 pris en charge en SU. 95 % des patients pris en charge en SU bénéficient d'une stratégie de reperfusion, vs. 98 % en SMUR. Le délai médian depuis la douleur jusqu'au contact médical est de 85 min [50-170] en SMUR vs. 160 min [77-318] en SU ( $p < 0,001$ ). Le délai médian de thrombolyse est de 20 min [15-30] en SMUR vs. 46 min [27-62] en SU ( $p < 0,001$ ). Le délai d'angioplastie primaire (ECG - ponction) est de 78 min [64-100] en SMUR vs. 125 min [84-233] en SU ( $p < 0,01$ ). La thrombolyse est utilisée pour 24 % des patients pris en charge en SMUR vs. 17 % des patients se présentant en SU ( $p < 0,01$ ). La prescription des traitements adjuvants (antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques) est conforme aux recommandations.

### **Discussion**

Les délais de prise en charge de l'IDM aigu depuis la douleur jusqu'au contact médical et du contact médical jusqu'à la reperfusion, quelle que soit la stratégie proposée, sont significativement augmentés en SU qu'en SMUR. Le repérage de l'IDM aigu en SU doit être amélioré par la formation et la sensibilisation du personnel soignant à la prise en charge de la douleur thoracique. Raccourcir le délai du contact médical à l'angioplastie primaire devrait passer par le transfert du patient pour coronarographie par le SMUR local ou le plus proche.

**Evaluation de la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients âgés de plus de 75 ans. Résultats d'un registre observationnel.**

C. EL KHOURY (1), O. CAPEL (2), N. EYDOUX (3), A. DESPLANQUES (4), L. BANAEI (4), X. JACOB (5), P. SERRE (6), E. BONNEFOY (7)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
2. SAMU 69, Hôpital Edouard Herriot, LYON, France
3. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUE, VIENNE, France
4. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins, 2 avenue du Stade de France, SAINT-DENIS LA PLAINE, France
5. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lyon Sud, LYON, France
6. SAMU 01, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, BOURG EN BRESSE, France
7. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France

### Introduction

Urgentistes et cardiologues de notre zone sanitaire ont élaboré ensemble un référentiel régional pour la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde (IDM). L'objectif de notre étude est d'évaluer l'application du référentiel et la mortalité chez les patients de plus de 75 ans.

### Méthode

Nous avons analysé les données issues d'un registre observationnel régional multicentrique ayant inclus 1573 patients avec sus-décalage du segment ST entre février 2008 et juin 2010. Les indicateurs recueillis sont ceux recommandés par la HAS. Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque, les délais de recours, les résultats d'angioplastie coronaire chez tous les patients et analysé la mortalité hospitalière et à 30 jours. Nous avons comparé deux groupes de patients : groupe 1 (âge < 75 ans) et groupe 2 (âge >= 75 ans).

### Résultats

29 % des patients sont dans le groupe 2, dont 41 % de femmes (vs. 16 % de femmes dans le groupe 1). Ils ont plus de facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète) et leur score de gravité TIMI simplifié à la prise en charge est plus élevé (35 vs. 18, p < 0,001). Le délai entre la survenue de la douleur et le premier contact médical est de 80 min dans le groupe 2, vs. 58 min dans le groupe 1 (p < 0,01). Le nombre de patients ayant bénéficié d'une stratégie de reperfusion est similaire dans les deux groupes (94 % dans le groupe 2 vs. 96 % dans le groupe 1). Le taux de patients avec un flux TIMI 0-1 à l'admission en cardiologie interventionnelle est similaire dans les deux groupes (58 % dans le groupe 2 vs. 55 %). Le taux de TIMI 0-1 après procédure est de 8 % dans le groupe 2 vs. 3 % dans le groupe 1 (p < 0,001). La mortalité hospitalière et à un mois est plus élevée dans le groupe 2, respectivement de 10 % et 16 %, vs. 3 % et 4 % dans le groupe 1 (p < 0,001 dans les deux cas).

### Conclusion

Dans notre zone sanitaire, la prise en charge de l'IDM chez les patients de plus de 75 ans est équivalente à celle des plus jeunes avec un taux identique de stratégie de reperfusion à la phase aiguë. Une comorbidité plus importante, un délai de recours supérieur, et une réponse moins favorable à la reperfusion peuvent expliquer une mortalité plus élevée chez les patients de plus de 75 ans. Cette mortalité est conforme à celle prédictive par le score de gravité TIMI simplifié.

## **Impact de l'organisation en réseau sur le recours aux stratégies de reperfusion de l'infarctus aigu du myocarde en préhospitalier.**

P. SERRE (1), O. CAPEL (2), E. FLOCARD (3), N. EYDOUX (4), A. PEIRETTI (4), X. JACOB (5),

E. BONNEFOY (6), C. EL KHOURY (7)

1. SAMU 01, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, BOURG EN BRESSE, France

2. SAMU 69, Hôpital Edouard Herriot, LYON, France

3. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France

4. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France

5. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lyon Sud, LYON, France

6. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France

7. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France

### **Introduction**

La mise en place d'un réseau de santé sur notre bassin a modifié la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde en préhospitalier. Nous décrivons à travers cette étude son impact sur l'évolution des stratégies de revascularisation de 2004 à 2010.

### **Méthodes**

Nous avons analysé l'incidence de l'angioplastie coronaire et de la fibrinolyse intraveineuse à partir d'un registre observationnel multicentrique mis en place en 2004, 2005 et 2006 avant l'organisation en réseau de la médecine d'urgence autour des centres de cardiologie interventionnelle (CCI). Nous l'avons de nouveau remis en place en 2008, 2009 et 2010 pour évaluer l'apport de cette organisation.

### **Résultats**

Nous avons inclus un total de 1699 patients pris en charge en SMUR : 256 en 2004, 217 en 2005, 68 en 2006, 450 en 2008, 510 en 2009 et 198 en 2010. 23 % des patients ont bénéficié d'une angioplastie primaire en 2004, 19 % en 2005, 22 % en 2006, 64 % en 2008, 48 % en 2009 et 60 % en 2010 ( $p < 0,001$ ). 62 % des patients ont bénéficié d'une fibrinolyse préhospitalière en 2004, 70 % en 2005, 71 % en 2006, 27 % en 2008, 18 % en 2009 et 26 % en 2010 ( $p < 0,001$ ). Le taux de patients directement transférés en CCI a progressivement augmenté de 63 % en 2004 à 98 % en 2010 ( $p < 0,001$ ). Le délai depuis la douleur jusqu'au contact médical était de 100 min en 2004, 97 min en 2005, 75 min en 2006, 90 min en 2008, 80 min en 2009 et 85 min en 2010 ( $p < 0,05$ ). Le délai depuis le contact médical jusqu'à la fibrinolyse est resté à 20 min de 2004 à 2010, celui jusqu'à la ponction a augmenté sur la même période de façon non significative de 88 min à 97 min.

### **Conclusion**

L'organisation de la médecine d'urgence en réseau autour des CCI explique l'augmentation du recours à l'angioplastie primaire en préhospitalier et la réduction du taux de fibrinolyse. Le taux de transferts directs en CCI est significativement amélioré. Les délais depuis le contact médical jusqu'à la reperfusion, quelle que soit la stratégie, semblent incompressibles.

## **Prise en charge de la douleur en préhospitalier, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.**

M. BISCHOFF (1), C. EL KHOURY (2), E. FLOCARD (1), N. EYDOUX (3), A. PEIRETTI (3),

P. SERRE (4), E. BONNEFOY (5)

1. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
2. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
3. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France
4. SAMU 01, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, BOURG EN BRESSE, France
5. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France

### **Introduction**

Dans le but d'évaluer la prescription d'antalgique à la phase aigue de l'IDM, nous nous sommes appuyés sur un registre observationnel multicentrique mis en place sur notre bassin de population depuis février 2008.

### **Méthode**

Nous avons recueilli dans notre registre des indicateurs en rapport avec la phase aigue jusqu'à un an post-infarctus, conformément aux recommandations de la HAS. Nous avons analysé les données en rapport avec la prise en charge préhospitalière de la douleur.

### **Résultats**

1 184 patients ont été inclus entre février 2008 et juin 2010 par 18 SMUR : 49 % des patients ont bénéficié de l'administration d'antalgique, parmi lesquels 55 % ont reçu un morphinique seul, 26 % un antalgique de classe I et 19 % les deux. 40 % des patients traités ont exprimé une diminution de la douleur, vs. 29 % parmi ceux non traités ( $p < 0,001$ ). La prescription d'un antalgique morphinique varie entre 29 % et 80 % d'un centre SMUR à un autre. Elle n'est pas influencée par les caractéristiques des patients (sexe, facteurs de risque), les délais de prise en charge, ni la localisation de l'infarctus. L'âge médian du groupe traité est de 63 ans [52-74], vs. 67 ans [55-79] dans le groupe non traité ( $p < 0,001$ ).

### **Discussion**

La mise en place de notre registre a permis d'évaluer la prise en charge de la douleur à la phase aiguë de l'IDM. Ces résultats nous ont permis de mettre en place des actions d'amélioration des pratiques locales : (i) sensibilisation des praticiens par un retour régulier d'information sur leurs pratiques (benchmarking), (ii) mise en place d'un groupe de travail pour la rédaction d'un référentiel spécifique à la prise en charge de la douleur de l'IDM et formation des soignants à son application, (iii) intégration du recueil de la valeur de l'EVA (échelle visuelle analogique) dans la nouvelle version du registre mis en place en juin 2010. Une évaluation de l'impact de ces actions est prévue en 2011.

## Pénétrance d'un protocole de prise en charge des Syndromes Coronariens Aigus avec sur-élévation du segment ST dans un réseau loco-régional.

G. Courtiol (1), K. Echahed (2), C. El Khoury (3), E. Bonnefoy-Cudraz (4), Réseau RESCUe (5)

1. SAMU 74, Centre Hospitalier de la Région Annecienne, Annecy, France
2. SAMU 26, Centre Hospitalier de Valence, Valence, France
3. Service d'Urgences, Centre Hospitalier Lussien-Hussel, Vienne, France
4. Service de soins intensifs de cardiologie, Hôpital Louis-Pradel, Lyon, France
5. Réseau RESCUe

### Introduction

Les réalités du terrain imposent l'adaptation des recommandations des sociétés savantes aux spécificités locales. Quel est la pénétrance d'un protocole de prise en charge régional des SCA ST+ dans un réseau loco-régional ?

### Matériel et méthode

Etude prospective observationnelle menée dans le cadre d'un réseau. Inclusion des patients présentant un SCA ST+ de moins de 24 heures se présentant en filière pré-hospitalière (SMUR) ou en service d'accueil des urgences (SAU) dans 8 établissements de santé dont un dispose d'un centre de cardiologie interventionnelle (CCI). L'analyse porte sur trois critères de jugement : le respect des délais de prise en charge selon le mode de reperfusion choisi, thrombolyse pré-hospitalière (TPH) ou angioplastie primaire (PPCI), le taux d'administration des médicaments adjuvants, l'orientation des patients lors de la prise en charge initiale.

### Résultats

De février 2008 à juin 2010, 261 patients sont inclus. Le mode de reperfusion est la TPH dans 21,1 % des cas et la PPCI dans 60,9 % des cas. Le délai médian Premier Contact Médical (PCM) - TPH était de 24 minutes, le délai PCM - PPCI de 97 minutes. Selon le protocole, une TPH aurait pu être réalisée pour 47,8 % des patients ayant bénéficié d'une PPCI. Les taux de recours aux médicaments adjuvants sont de 93 % pour l'aspirine, 89 % pour le Clopidogrel et 91 % pour les anticoagulants (HNF et HBPM confondues). Lors de la prise en charge par le SAU, 91,5 % des patients sont orientés vers le CCI alors que 4,9 % sont pris en charge en unité de soins intensifs cardiaques (USIC). Lors de la prise en charge SMUR, 93,3 % des patients sont orientés en CCI contre 6,1 % en USIC.

### Discussion

Malgré le protocole, une évaluation sous-estimée des délais de transfert en CCI est à l'origine d'une augmentation du délai de recours à la PPCI et de la mortalité. Un fichier de recensement des temps de transfert selon les communes a depuis été mis en place au sein de la zone pour optimiser le choix de la stratégie de reperfusion.

### Conclusion

L'administration des traitements adjuvants est conforme au protocole en revanche le choix de la stratégie de reperfusion est inadéquat dans 29,1 % des cas avec un recours à la PPCI de manière inadaptée au vue du protocole. La mise en place d'un protocole nécessite une information constante des professionnels de santé.

**Réponse des patients fumeurs à la reperfusion en phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en terme de flux intracoronaire et de mortalité.**

P. SERRE (1), Y. MANN (2), A. PEIRETTI (3), R. ASENCIO (4), M. BOYER (5), B. CHEVAL (6),

R. JILWAN (7), C. EL KHOURY (8)

1. SAMU 01, Centre Hospitalier de Bourg en Bresse, BOURG EN BRESSE, France
2. Service d'Accueil des Urgences, Clinique d'Ambérieu, AMBERIEU EN BUGEY, France
3. Cellule de Coordination et de Recherche Clinique, RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, VIENNE, France
4. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Montélimar, MONTELIMAR, France
5. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalie de Villefranche sur Saône, VILLEFRANCHE SUR SAÔNE, France
6. Service d'Accueil des Urgences, Hôpitaux Drôme Nord, ROMANS, France
7. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier d'Oyonnax, OYONNAX, France
8. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France

#### Introduction

Certains travaux ont montré une mortalité paradoxalement plus faible chez les fumeurs ayant bénéficié d'une fibrinolyse à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (IDM) comparativement aux non fumeurs. Le but de notre travail est d'étudier l'impact du tabagisme sur la qualité de la reperfusion et la mortalité à 30 jours des patients pris en charge pour un IDM, selon la stratégie de reperfusion.

#### Méthodes

Étude réalisée à partir d'un registre observationnel multicentrique ayant inclus 1 573 IDM avec sus-décalage du segment ST entre février 2008 et juin 2010. 21 % des patients ont bénéficié d'une fibrinolyse préhospitalière et 66 % d'une angioplastie primaire. Nous avons analysé de façon rétrospective les données concernant les patients fumeurs actifs dans chaque groupe, en rapport avec l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaire associés, le flux TIMI à l'admission, le flux TIMI en fin de procédure et la mortalité à 30 jours.

#### Résultats

37,5 % des patients sont des fumeurs actifs dont 86 % d'hommes (vs. 68 % dans le groupe non fumeurs,  $p < 0,001$ ). Les patients fumeurs sont plus jeunes : 53 ans d'âge médian, vs. 72 ans ( $p < 0,001$ ). Ils ont moins de facteurs de risque associés (diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie) et leur score de gravité TIMI simplifié à la prise en charge est moins élevé (15 vs. 26,  $p < 0,001$ ). 90 % des patients fumeurs ont bénéficié d'une stratégie de reperfusion, vs. 84 % des non fumeurs, la proportion de fibrinolyse est plus élevée chez les fumeurs. Le taux de TIMI 0-1 après procédure est de 2,4 % chez les fumeurs, vs. 6 % chez les non fumeurs ( $p < 0,001$ ). La mortalité à un mois est de 4 % chez les fumeurs et de 9 % chez les non fumeurs.

#### Conclusion

L'analyse de notre registre montre une mortalité globale inférieure chez les patients fumeurs, quelque soit leur mode de reperfusion. Ce paradoxe est lié à un âge plus jeune et moins de facteurs de risque associés, expliquant en partie une réponse plus favorable à la reperfusion. Elle confirme que le tabagisme reste le principal facteur de risque d'infarctus du myocarde chez les plus jeunes.

**Suivi des prescriptions médicamenteuses appropriées jusqu'à un an post-infarctus du myocarde, par un réseau de médecine d'urgence.**

C. EL KHOURY (1), E. BONNEFOY (2), M. BISCHOFF (3), C. VINCENT (3), JM. ORIOL (4),

G. SOUWEINE (5), L. BANAEI (6), A. DESPLANQUES (6)

1. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
2. Soins Intensifs de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, LYON, France
3. RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe, Centre Hospitalier Lucien Hussel, VIENNE, France
4. Cabinet de médecine générale, 9 rue Gabriel Veyre, SEPTEME, France
5. Cabinet de médecine générale, 51 avenue Jules Guesde, VENISSIEUX, France
6. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins, 2 avenue du Stade de France, SAINT-DENIS LA PLAINE, France

#### Introduction

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des indicateurs de pratique cliniques (IPC) élaborés avec les professionnels de santé, essentiels à la mesure et au suivi de l'impact clinique des actions d'amélioration des pratiques dans l'infarctus du myocarde (IDM). Nous les avons utilisés pour évaluer la prescription médicamenteuse au cours de la première année suivant la survenue d'un IDM.

#### Méthode

Nous avons mis en place un recueil prospectif par enquête téléphonique directement auprès de patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, sur notre bassin sanitaire. Nous les avons contactés à un mois, six mois et un an après leur sortie d'hôpital. Nous avons recueilli l'ensemble de l'ordonnance puis analysé les taux de traitements appropriés dits « BASI » : Bêta-bloquants, Antiagrégants (aspirine, clopidogrel et/ou prasugrel), Statines et Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

#### Résultats

De janvier 2009 à août 2010 nous avons contacté 980 patients à un mois, 1 040 patients à six mois et 690 patients à un an de leur IDM. Au total, 80 % des patients sont sous bêta-bloquants à un mois, 79 % à six mois et 75 % à un an. 97 % des patients sont sous antiagrégants à un mois, 96 % à six mois et 94 % à un an. 82 % des patients sont sous statines à un mois, 80 % à six mois et 76 % à un an. 70 % des patients sont sous IEC à un mois, 66 % à six mois et 61 % à un an.

#### Discussion

L'évaluation des indicateurs publiés par la HAS concernant la filière cardiaque est faisable par un réseau de médecine d'urgence. Dans notre registre la prescription BASI est plus élevée que la moyenne nationale si l'on compare la prescription appropriée à 1 mois dans notre registre à celle étudiée dans le registre FAST-MI en 2005 à la sortie d'hôpital (bêta-bloquants 75 %, antiagrégants 90 %, statines 81,6 % et IEC 62,6 %). Cette prescription reste stable dans le temps avec une tendance à une réduction plus importante de la prescription d'IEC à un an, mais la prescription d'ARA2 n'a pas été considérée. Les contre-indications ou les intolérances aux médicaments ne sont pas prises en compte dans notre registre. Une extension du recueil des indicateurs auprès des médecins généralistes et cardiologues libéraux est en place. Elle devrait rendre cette évaluation plus pertinente.

## Références des chapitres 1 et 2

---

<sup>1</sup><http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde>

<sup>2</sup> <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes>

<sup>3</sup> Gooding HC, Shay CM, Ning H, Gillman MW, Chiuve SE, Reis JP, Allen NB, Lloyd-Jones DM. Optimal Lifestyle Components in Young Adulthood Are Associated With Maintaining the Ideal Cardiovascular Health Profile Into Middle Age. *J Am Heart Assoc.* 2015 Oct 29;4(11).

<sup>4</sup> Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013;339:161–166.

<sup>5</sup> Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:55-61.

<sup>6</sup> Drouet L<sup>1</sup>, Bal dit Sollier C. Besides fibrinogen, are haemostatic, coagulation and/or fibrinolytic parameters predictors or markers of the risk of cardiovascular events? *Therapie.* 2005 Mar-Apr;60(2):137-47.

<sup>7</sup> Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262–1275

<sup>8</sup> Nikolaos G. Frangogiannis Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol* 5:1841-1875, 2015.

<sup>9</sup> Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.

<sup>10</sup> Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1225-8.

<sup>11</sup> Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;365:2040.]

<sup>12</sup> Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation.* 1990 Sep;82(3 Suppl):II47-59.

---

<sup>13</sup> Vermeer F, Simoons ML, Bär FW, Tijssen JG, van Domburg RT, Serruys PW, Verheugt FW, Res JC, de Zwaan C, van der Laarse A, et al. Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase? *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1379-89.

<sup>14</sup> Maas AC, van Domburg RT, Deckers JW, Vermeer F, Remme WJ, Kamp O, Manger Cats V, Simoons ML. Sustained benefit at 10-14 years follow-up after thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999 Jun;20(11):819-26.

<sup>15</sup> Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996 Sep 21;348(9030):771-5.

<sup>16</sup> ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) 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 Aug 13;2(8607):349-60.

<sup>17</sup> The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 Sep 2;329(10):673-82.

<sup>18</sup> Topol EJ, Ohman EM, Armstrong PW, Wilcox R, Skene AM, Aylward P, Simes J, Dalby A, Betriu A, Bode C, White HD, Hochman JS, Emanuelson H, Vahanian A, Sapp S, Stebbins A, Moliterno DJ, Califf RM. Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction: results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1761-5.

<sup>19</sup> Topol EJ; GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 16;357(9272):1905-14.

<sup>20</sup> Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001 Aug 25;358(9282):605-13.

<sup>21</sup> Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1179-89.

<sup>22</sup> Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to

---

aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.

<sup>23</sup> Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1477-88.

<sup>24</sup> Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30.

<sup>25</sup> De Luca G, Biondi-Zocca G, Marino P. Transferring patients with ST-segment elevation myocardial infarction for mechanical reperfusion: a meta-regression analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med*. 2008 Dec;52(6):665-76.

<sup>26</sup> Belle L, Savary D, Dumonteil N, Villacèque M, Charpentier S, Soulard L, Loubeyre C, Steg PG, Cottin Y, Miljkovic D, Puel J; OPTIMAL group. Are there good and bad responders to prehospital thrombolysis in the acute phase of myocardial infarction? OPTIMAL study rationale. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006 Sep;99(9):823-7.

<sup>27</sup> Welsh RC, Van de Werf F, Westerhout CM, Goldstein P, Gershlick AH, Wilcox RG, Danays T, Bluhmki E, Lopes RD, Steg PG, Armstrong PW. Outcomes of a pharmacoinvasive strategy for successful versus failed fibrinolysis and primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction (from the Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction [STREAM] study). *Am J Cardiol* 2014;114:811-819.

<sup>28</sup> Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczech J, Slany J, Weber HS, Huber K, Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-2405.

<sup>29</sup> Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty—the strategy of choice. *N Engl J Med* 1996;335:1313-1316

<sup>30</sup> Stone GW; Grines CL; Cox DA; Garcia E; Tcheng JE; Griffin JJ; Guagliumi G; Stuckey T; Turco M; Carroll JD; Rutherford BD; Lansky. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 Mar 28;346(13):957-66.

---

<sup>31</sup> The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997 Jun 5;336(23):1621-8.

<sup>32</sup> Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851–2856.

<sup>33</sup> Bonnefoy et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* (2009) 30, 1598– 1606.

<sup>34</sup> Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003 Jan 4;361(9351):13-20.

<sup>35</sup> The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* (2008) 29, 2909–2945.

<sup>36</sup> Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez- Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2569-2619.

<sup>37</sup> Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torraca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;**35**:2541-2619.

<sup>38</sup> Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001.

---

<sup>39</sup> Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045.

<sup>40</sup> Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Arnoud W. van 't Hof, M.D., Ph.D., Frédéric Lapostolle, M.D., et al. for the ATLANTIC Investigators. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016-27.

<sup>41</sup> Robert A, Harrington RA, Stone GW, for the CHAMPION PCI investigators. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361: 2318-29.

<sup>42</sup> Bhatt DL Lincoff AM, Gibson CM, for the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-41.

<sup>43</sup> Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Gregg W. Stone, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., C. Michael Gibson, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Christian W. Hamm, M.D., Matthew J. Price, M.D., Sergio Leonardi, M.D., Dianne Gallup, M.S., Ezio Bramucci, M.D., Peter W. Radke, M.D., Petr Widimský, M.D., D.Sc., Frantisek Tousek, M.D., Jeffrey Tauth, M.D., Douglas Spriggs, M.D., Brent T. McLaurin, M.D., Dominick J. Angiolillo, M.D., Ph.D., Philippe Généreux, M.D., Tiepu Liu, M.D., Ph.D., Jayne Prats, Ph.D., Meredith Todd, B.Sc., Simona Skerjanec, Pharm.D., Harvey D. White, D.Sc., and Robert A. Harrington, M.D. for the CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013; 368:1303-1313.

<sup>44</sup> The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 Sep 2;329(10):673-82.

<sup>45</sup> Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):716-22.

<sup>46</sup> Cannon CP; Gibson CM; Lambrew CT; Shoultz DA; Levy D; French WJ; Gore JM; Weaver WD; Rogers WJ; Tiefenbrunn. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000 Jun 14;283(22):2941-7.

<sup>47</sup> Stone GW; Grines CL; Cox DA; Garcia E; Tcheng JE; Griffin JJ; Guagliumi G; Stuckey T; Turco M; Carroll JD; Rutherford BD; Lansky. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 Mar 28;346(13):957-66.

---

<sup>48</sup> ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) 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 Aug 13;2(8607):349-60.

<sup>49</sup> Bahit MC; Cannon CP; Antman EM; Murphy SA; Gibson CM; McCabe CH; Braunwald E Direct comparison of characteristics, treatment, and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in a clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 Registry. *Am Heart J* 2003 Jan;145(1):109-17.

<sup>50</sup> Danchin N, Vaur L, Genes N, Etienne S, Angioi M, Ferrieres J, Cambou JP. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999;99:2639-2644.

<sup>51</sup> Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-1756.

<sup>52</sup> Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, Bilato C, Ramondo A, Iliceto S. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is 19 affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. *Eur Heart J* 2010;31:676-683.

<sup>53</sup> Etienne Puymirat, MD; Tabassome Simon, MD, PhD; Philippe Gabriel Steg, MD; François Schiele, MD, PhD; Pascal Guéret, MD, PhD; Didier Blanchard, MD; Khalife Khalife, MD; Patrick Goldstein, MD; Simon Cattan, MD; Laurent Vaur, MD; Jean-Pierre Cambou, MD; Jean Ferrières, MD, PhD; Nicolas Danchin, MD, PhD ; for the USIK USIC 2000 and FAST MI Investigators. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998-1006.

<sup>54</sup> Henry TD, Unger BT, Sharkey SW, Lips DL, Pedersen WR, Madison JD, Mooney MR, Flygenring BP, Larson DM. Design of a standardized system for transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2005;150:373–384.

<sup>55</sup> Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulose AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116:721–728.

---

<sup>56</sup> El Khoury C, Dubien P-Y, Bissery A, Belle L, Debatty G, Capel O, Perret T, Savary D, Serre P, Bonnefoy E, for the AGIR-2 investigators. Prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing primary percutaneous intervention. The AGIR-2 study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 May;103(5):285-92.

<sup>57</sup> Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.

<sup>58</sup> Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579–88.

<sup>59</sup> Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, Sanchez I, Bergerot C, Thibault H, Cung TT, Finet G, Argaud L, Revel D, Derumeaux G, Bonnefoy-Cudraz E, Elbaz M, Piot C, Ovize M, Croisille P. Post-Conditioning Reduces Infarct Size and Edema in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2175–81.

<sup>60</sup> Chugh S. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010, 7:318–326.