

Patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, à haut risque de complications et traités par héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée

Résultats à 6 mois et à 1 an de l'essai SYNERGY

Kenneth W. Mahaffey, MD

Marc Cohen, MD

Jyotsna Garg, MS

Elliott Antman, MD

Neal S. Kleiman, MD

Shaun G. Goodman, MD

Lisa G. Berdan, PA-C

Craig J. Reist, PhD

Anatoly Langer, MD

Harvey D. White, MD

Philip E. Aylward, MD

Jacques J. Col, MD

James J. Ferguson III, MD

Robert M. Califf, MD

pour les investigateurs de l'essai

SYNERGY

Les patients qui ont un syndrome coronarien aigu (SCA) sans sus-décalage du segment ST ont un risque variable de survenue d'un événement cardiaque secondaire. Dans l'essai SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*), il a été attribué par randomisation à des patients ayant un risque élevé de survenue d'un accident ischémique cardiaque récurrent soit une héparine de bas poids moléculaire (l'énoxaparine) soit une héparine non fractionnée. Une stratégie de prise en charge thérapeutique précoce favorisant les interventions de revascularisation a été mise en œuvre pour ces patients. Les premiers résultats, à 30 jours, de cet essai ont montré que l'énoxaparine était au moins aussi efficace que l'héparine non fractionnée.¹

Contexte L'essai SYNERGY, comparant l'énoxaparine à l'héparine non fractionnée chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et à haut risque de complications, a montré l'absence d'infériorité de l'énoxaparine par rapport à l'héparine non fractionnée pour réduire le risque à 30 jours de décès et d'infarctus du myocarde (IdM) non mortel.

Objectif Continuer à évaluer les risques de cette cohorte de patients à 6 mois et à 1 an.

Plan expérimental, cadres et patients Au total, 9978 patients ont été randomisés entre août 2001 et décembre 2003 dans 487 hôpitaux de 12 pays. Les patients ont été suivis jusqu'à 6 mois puis jusqu'à 1 an.

Principaux critères de jugement Les critères de jugement à 6 mois étaient le décès, l'IdM non mortel, les interventions de revascularisation, l'accident vasculaire cérébral et la nécessité indiquée par les investigateurs sur site d'une réhospitalisation ; le critère de jugement à 1 an était la mortalité quelle qu'en soit la cause.

Résultats Nous avons pu obtenir les données de suivi à 6 mois et à 1 an pour, respectivement, 9957 (99,8 %) et 9608 (96,3 %) patients sur les 9978 ; à 6 mois, 541 patients (5,4 %) étaient décédés et à 1 an 739 (7,4 %). À 6 mois, le décès ou un IdM non mortel était survenu chez 872 patients ayant reçu l'énoxaparine (17,6 %) vs 884 ayant reçu l'héparine non fractionnée (17,8 %) (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,98 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,89 – 1,07 ; $p = 0,65$). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement homogène, c'est-à-dire uniquement de l'énoxaparine ou de l'héparine non fractionnée durant l'hospitalisation initiale ($n = 6138$), la réduction des décès et IdM non mortels obtenue avec l'énoxaparine persistait à 180 jours (RRI : 0,85 ; IC à 95 % : 0,75 – 0,95 ; $p = 0,006$). Chez les patients ayant reçu l'énoxaparine, 858 (17,9 %) ont été réhospitalisés dans les 180 jours contre 911 (19,0 %) chez ceux qui avaient reçu l'héparine non fractionnée (RRI : 0,94 ; IC à 95 % : 0,85 – 1,03 ; $p = 0,17$). Les taux à 1 an de décès quelle qu'en soit la cause étaient similaires dans les 2 groupes (380/4974 [7,6 %] pour l'énoxaparine vs 359/4948 [7,3 %] pour l'héparine non fractionnée ; RRI : 1,06 ; IC à 95 % : 0,92 – 1,22 ; $p = 0,44$). Les taux de décès à 1 an chez les patients ayant reçu un traitement homogène étaient également similaires (251/3386 [7,4 %] pour l'énoxaparine vs 213/2720 [7,8 %] pour l'héparine non fractionnée ; RRI : 0,95 ; IC à 95 % : 0,79 – 1,14 ; $p = 0,55$).

Conclusions Dans l'essai SYNERGY, les patients ont continué à présenter des événements cardiaques au cours du suivi à long terme. Les effets à 6 mois sur les décès/IdM de l'énoxaparine, comparée à l'héparine non fractionnée, étaient similaires à ceux observés à 30 jours, globalement et dans le sous-groupe ayant eu un traitement homogène. Les taux de décès à 1 an étaient également similaires dans les 2 groupes. Les patients ayant un SCA et à haut risque de complications sont susceptibles de continuer à présenter des événements cardiaques malgré des traitements agressifs.

Numéro d'identification ClinicalTrials.gov NCT00043784.

JAMA. 2005 ; 294 : 2594-2600.

www.jama.com

Dans l'essai SYNERGY, un suivi à 6 mois et à 1 an était prévu à l'origine. Nous pensions que ceci était important étant donné le risque clinique élevé de cette population de patients et la nécessité de comprendre le devenir à long terme des patients ayant fait l'objet d'une

Les affiliations des auteurs sont indiquées à la fin de cet article.

La liste des investigateurs de SYNERGY a été publiée précédemment (JAMA. 2004;292:54).

Correspondance : Kenneth W. Mahaffey, MD, Duke Clinical Research Institute, PO Box 17969, Durham, NC 27715 (mahaf002@mc.duke.edu).

prise en charge thérapeutique précoce agressive.

MÉTHODES

Population d'étude et traitements

Les raisons de l'essai SYNERGY, son plan expérimental et ses premiers résultats ont déjà été publiés.^{1,2} Le protocole a été approuvé par les comités d'éthique de chaque centre participant ; tous les patients ont signé un formulaire de consentement éclairé. Les patients ont été randomisés entre août 2001 et décembre 2003 et il leur a été attribué soit de l'énoxaparine soit de l'héparine non fractionnée ; les patients qui avaient déjà commencé un traitement antithrombine au moment du recrutement pouvaient néanmoins participer à l'étude. Le médicament étudié devait être donné immédiatement après la randomisation et poursuivi jusqu'à ce qu'une intervention cardiaque soit effectuée ou jusqu'à ce qu'un traitement antithrombine ne soit plus nécessaire.

Un traitement d'aspirine, à dose comprise entre 162 et 325 mg/jour, devait être prescrit à tous les patients non allergiques à ce médicament. Les patients devaient aussi être traités par clopidogrel. La décision de traitement par tout autre médicament au cours des 6 mois était laissée à l'appréciation du clinicien traitant mais il lui était recommandé de suivre les guides de pratique clinique.^{3,4}

Suivi

Les patients étaient contactés par téléphone ou revus en consultation au centre 30 jours après le recrutement (minimum ≥ 27 jours) et à nouveau à 180 jours de suivi (minimum ≥ 120 jours). Des résumés cliniques étaient effectués et renouvelés pour tous les patients décédés ou ayant fait un infarctus myocarde (IdM) entre 30 et 180 jours de suivi. Le décès seul était recherché, par contact téléphonique, 1 an après le recrutement (minimum ≥ 10 mois). Si le patient ne pouvait pas être joint par téléphone, une revue du dossier médical était effectuée ou bien les services nationaux de décès étaient contactés ; aux États-Unis, un service privé de recherche des personnes a été utilisé pour quelques patients.

Analyses statistiques

Conformément au protocole, les analyses secondaires essentielles portaient sur l'incidence des décès et IdM non mortels combinés à 6 mois, l'incidence des décès à 6 mois et l'incidence des décès à 1 an. En tout, 10027 patients ont été recrutés dans cette étude mais il n'y a eu que 9978 patients inclus dans les analyses principales de l'efficacité, les 49 premiers patients recrutés

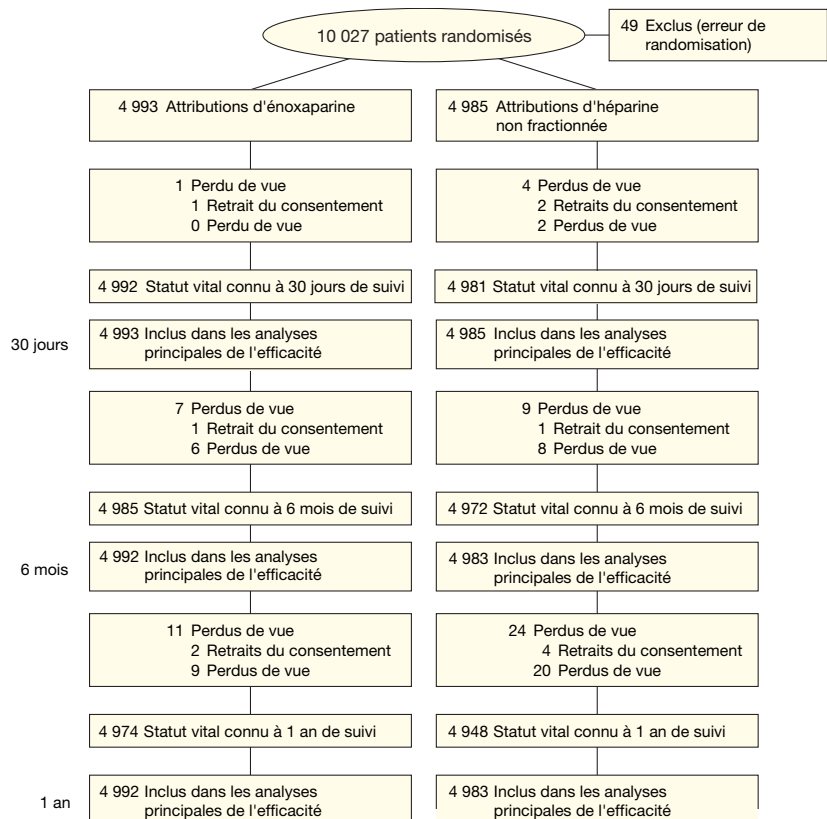
dans un pays n'ayant pas été inclus en raison d'une erreur de programmation du système de randomisation interactif avec activation vocale. Toutes les analyses sont basées sur le principe de l'intention de traiter (les patients ont été analysés dans le groupe qui leur avait été attribué par la randomisation).

La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer la probabilité de décès ou IdM non mortel au cours des 180 jours de suivi. Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour calculer les rapports des risques instantanés (RRI) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %. Pour les IdM survenus dans les 30 premiers jours, nous avons utilisé les données validées par le comité de vérification des événements cliniques. Pour les événements survenus entre 30 et 180 jours, les données étaient celles indiquées par les investigateurs, ceux-ci se servant pour la collecte des données de méthodes standard. Les taux de décès et IdM non mortels entre le recrutement et 180 jours ont été calculés en utilisant les événements déclarés par les

investigateurs. Pour comparer l'efficacité, nous avons analysé le temps jusqu'à la survenue du premier événement dans les groupes de traitement, en nous basant sur le principe de l'intention de traiter et en utilisant le test du logrank.

Les analyses exploratoires préétablies dans le protocole ou le plan d'analyse statistique ont également été effectuées en se basant sur le traitement attribué. Des groupes de patients ont été définis en fonction de la prise d'un traitement antithrombine avant la randomisation. Les résultats à long terme ont été évalués chez les patients qui n'avaient pas reçu de traitement avant la randomisation (n = 2 440) et chez les patients qui avaient reçu un traitement homogène (n = 6 138), ce dernier groupe étant défini par les critères suivants : l'investigateur avait indiqué sur le formulaire d'observation clinique que le patient n'avait reçu aucun traitement avant la randomisation ou il avait indiqué que le patient avait reçu aux urgences le même médicament que celui attribué par la

Figure 1. Suivi des patients au cours de l'année suivant le recrutement.



Trois patients n'ont pas été inclus dans les analyses à 6 mois car leur suivi a eu lieu après 27 jours mais avant 30 jours et ils ne pouvaient donc pas être inclus d'après les définitions du protocole. Sur les 56 patients sans données à 1 an (37 du groupe héparine non fractionnée et 19 du groupe énoxaparine), 11 avaient retiré leur consentement et 45 ont été perdus de vue.

PRONOSTIC CHEZ LES PATIENTS À HAUT RISQUE AYANT UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

Tableau 1. Associations entre critères d'inclusion et résultats à 30 jours, 6 mois et 1 an.

Critères d'inclusion	Nb. (%)					
	Ensemble (n = 9658)*	Décès/IdM à 30 jt†	Décès à 30 j	Décès/IdM à 6 mois	Décès à 6 mois	Décès à 1 an
Age ≥ 60 ans et marqueurs cardiaques élevés	1 948 (20,2)	245 (12,6)	48 (2,5)	311 (16,0)	93 (4,8)	129 (6,7)
Age ≥ 60 ans et modifications ECG	1 535 (15,9)	198 (12,9)	45 (2,9)	242 (15,8)	75 (4,9)	113 (7,4)
Marqueurs cardiaques élevés et modifications ECG	1 861 (19,3)	217 (11,7)	15 (0,8)	259 (14,0)	35 (1,9)	50 (2,7)
Age ≥ 60 ans, marqueurs cardiaques élevés et modifications ECG	4 314 (44,7)	722 (16,8)	201 (4,7)	900 (21,0)	329 (7,7)	437 (10,2)

Abréviations : ECG = électrocardiographiques ; IdM = infarctus du myocarde.

* Ensemble des IdM déterminés par le comité de validation des événements cliniques jusqu'à 30 jours : 1 175 (12,17 %) ; ensemble des IdM déterminés par les investigateurs jusqu'à 30 jours : 546 (5,65 %).

† Pour les IdM, les données indiquées par le comité de validation des événements cliniques ont été utilisées jusqu'à 30 jours et les données indiquées par les investigateurs entre 31 et 180 jours.

randomisation. Ce groupe de patients (le groupe traitement homogène) a été évalué en détail dans une publication antérieure.⁵

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord) ; nous avons utilisé pour déterminer la signification statistique la valeur de $p < 0,05$, sans ajustement pour comparaisons multiples.

RÉSULTATS

La Figure 1 montre le suivi des patients au cours de l'année suivant le recrutement. Le Tableau 1 montre la proportion de patients décédés ou ayant eu un IdM, à 30 jours et à 6 mois, ainsi que la proportion de patients décédés à 30 jours, 6 mois et 1 an, selon les critères d'inclusion. Au total, 314 patients étaient morts à 30 jours, 227 sont morts entre 31 et 180 jours et 198 sont morts entre 180 jours et 1 an après le recrutement.

Les événements cardiovasculaires ont continué à s'accumuler dans cette population de patients à haut risque dans la période comprise entre 31 et 180 jours après le recrutement. Au total, 1 769 parmi les 9 583 patients (18,5 %) ont été réhospitalisés entre le jour de leur sortie après l'hospitalisation initiale et 6 mois, les taux de réadmission étant similaires dans les 2 groupes (858/4 796 [17,9 %] pour le groupe énoxaparine vs 911/4 787 [19,0 %] pour le groupe héparine non fractionnée ; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,94 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,85 — 1,03 ; $p = 0,17$). Globalement, 61 % des réadmissions avaient pour cause principale un événement cardiovasculaire identifié par l'investigateur sur site.

Le Tableau 2 donne les résultats obtenus pour les décès et IdM à 6 mois, selon le traitement attribué. Cent quatre-vingts jours après le recrutement, 1 des événements du critère de jugement combiné était survenu chez 872 des 4 993 patients (17,6 %) désignés pour recevoir de l'énoxaparine et chez 884 des

4 985 patients (17,8 %) désignés pour recevoir de l'héparine non fractionnée. Les accidents vasculaires cérébraux ont été rares durant les 6 mois de suivi, survenant chez seulement 148 patients au total (1,5 %) sans différence entre groupes (73 [1,5 %] dans le groupe énoxaparine vs 75 [1,6 %] dans le groupe héparine non fractionnée ; $p = 0,86$). La Figure 2 montre les courbes de Kaplan Meier obtenues pour les décès/IdM non mortels au cours des 180 jours de suivi, dans la population d'étude totale et dans le sous-groupe de traitement homogène, ainsi que les courbes de mortalité quelle qu'en soit la cause sur 1 an. La Figure 3 donne les rapports des risques instantanés à 6 mois pour le décès/IdM en fonction de caractéristiques de départ.

Dans le groupe qui n'avait pas reçu de traitement avant la randomisation, le décès ou un IdM était survenu à 6 mois chez 16,0 % des patients du groupe énoxaparine et chez 18,1 % des patients du groupe héparine non fractionnée (RRI : 0,87 ; IC à 95 % : 0,72 — 1,06).

À 6 mois de suivi, une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien avait été effectué chez 73 % des patients (voir Tableau 2). Parmi les patients ayant eu une ICP ou un pontage entre les jours 31 et 180, il y avait respectivement 59 patients sur 78 (75,6 %) et 123 patients sur 199 (61,8 %) pour lesquels l'intervention était liée à une ischémie.

À 1 an, 739 patients sur 9 922 (7,4 %) étaient morts, la mortalité toutes causes confondues étant similaires pour les 2 groupes (voir Tableau 2). Les taux de décès à 1 an chez les patients traités uniquement par énoxaparine ou héparine non fractionnée ($n = 6 138$) étaient également similaires (251/3 386 [7,4 %] pour l'énoxaparine vs 213/2 720 [7,8 %] pour l'héparine non fractionnée ; RRI : 0,95 ; IC à 95 % : 0,79 — 1,14 ; $p = 0,55$).

Au total, 92 % des patients prenaient de l'aspirine au moment de leur sortie d'hôpital,

54 % du clopidogrel, 85 % un bêtabloquant, 73 % un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 81 % une statine, sans différence entre groupes. Entre 75 % et 95 % des patients prenaient toujours ces mêmes médicaments au moment des évaluations à 30 jours. Les données sur ces médicaments n'ont été recueillies qu'au moment de l'évaluation à 30 jours.

COMMENTAIRES

Les données du suivi à 6 mois et à 1 an de la population de l'essai SYNERGY révèlent que cette cohorte de patients ayant fait un SCA était à haut risque d'avoir une complication ischémique cardiovasculaire récurrente ou une intervention. Globalement, presque 18 % des patients sont morts ou ont eu un IdM non mortel dans les 6 mois et 7,4 % sont morts dans l'année suivant le recrutement, malgré une stratégie agressive de revascularisation coronaire et la forte prescription de traitements fondés sur des arguments scientifiques à la sortie de l'hôpital. Plus de 70 % des patients ont eu une intervention de revascularisation, percutanée ou chirurgicale, dans les 6 mois suivant le recrutement et parmi eux, 10 % ont eu leur première intervention de revascularisation après la sortie de l'hôpital. On notera également que, parmi les patients qui avaient eu une ICP au cours de l'hospitalisation initiale, 8,5 % ont eu une autre ICP et 2,2 % ont eu un pontage aorto-coronarien entre cette hospitalisation et 180 jours après le recrutement.

Dans la cohorte entière en intention de traiter, les taux de décès et IdM non mortels à 180 jours étaient similaires dans les 2 groupes. Les courbes de Kaplan Meier sont restées parallèles durant toute la période de suivi, ce qui est en accord avec les autres données à long terme dont nous disposons sur l'énoxaparine, les autres agents antithrombine et les antagonistes des récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa.⁶⁻⁸ Le bénéfice observé à 30 jours avec

l'énoxaparine dans les sous-groupes préétablis définis par l'absence de traitement avant la randomisation et la prise d'un traitement homogène¹ s'est maintenu durant les 6 mois de suivi. Une réduction relative de 15 %, statistiquement significative, du risque de décès ou d'IdM non mortel au cours des 180 premiers jours a été observée chez les patients qui avaient reçu un traitement homogène mais il n'y avait pas de différence significative entre traitements dans les taux de décès à 1 an dans ce sous-groupe. Ces résultats sont similaires à ceux qui ont été observés avec l'énoxaparine comparée à l'héparine non fractionnée dans des essais précédents effectués sur des patients ayant un SCA sans sus-décalage du segment ST.⁷ Une analyse complète du groupe non traité avant la randomisation a montré des résultats similaires.³

Patients à haut risque

Dans l'essai SYNERGY, on pouvait constater lors de l'évaluation à 30 jours que le décès ou un IdM non mortel était survenu chez 14 à 15 % des patients malgré la forte proportion de patients ayant fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique précoce agressive; plus de 70 % des patients ont eu une revascularisation percutanée ou chirurgicale et une utilisation relativement élevée de traitements basés sur des arguments scientifiques a été faite au moment de la sortie et durant les 30 premiers jours après le recrutement. À 6 mois, presque 18 % de l'ensemble des patients étaient morts ou avaient eu un IdM non mortel. De plus, parmi les patients qui avaient le risque de départ le plus élevé – défini par un âge supérieur ou égal à 60 ans, des taux élevés de marqueurs cardiaques et des modifications électrocardiographiques – 7,7 % étaient morts

à 6 mois, 21 % étaient morts ou avaient eu un IdM non mortel durant les 6 premiers mois de suivi et 10,2 % étaient morts à 1 an. Par conséquent, malgré des traitements concomitants par des méthodes de revascularisation, des antagonistes des récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa et d'autres médicaments éprouvés, ces taux de morbidité et de mortalité sont plus élevés que ceux rapportés dans quasiment tous les essais effectués à la même période chez des patients ayant un SCA sans sus-décalage du segment ST.⁹

Dans SYNERGY, le diagnostic d'IdM dans les 30 jours était établi par un comité de validation des événements cliniques; la définition utilisée par ce comité nécessitait des taux de créatinine phosphokinase, fraction MB, à au moins 2 fois la limite supérieure de la normale pour des IdM non liés à une intervention. Cette définition, plus rigoureuse

Tableau 2. Critères de jugement et interventions de revascularisation à 6 mois.

Critère/intervention	Nb. /total (%)			RRI (IC à 95 %)	Valeur de p
	Enoxaparine (n = 9658)*	Héparine non fractionnée (n = 4985)	Ensemble à 30 j		
0 – 30 j*					
Décès /IdM	696 (13,9)	723 (14,5)	1419 (14,2)	0,96 (0,86-1,06)	0,38
Décès	160 (3,2)	154 (3,1)	314 (3,1)	1,04 (0,83-1,29)	0,75
IdM	580 (11,7)	627 (12,7)	1207 (12,2)	0,92 (0,82-1,03)	0,14
31 – 180 j†					
Décès/IdM	176 (4,2)	161 (3,9)	337 (4,0)	1,09 (0,88-1,34)	0,46
	203 (4,3)	194 (4,1)	397 (4,2)	1,06 (0,87-1,27)	
Décès	122 (2,5)	105 (2,2)	227 (2,4)	1,16 (0,90-1,51)	0,26
IdM	90 (2,2)	90 (2,2)	180 (2,2)	0,99 (0,74-1,33)	0,96
	103 (2,2)	107 (2,3)	210 (2,2)	0,96 (0,73-1,26)	0,78
0 – 180 j*					
Décès/IdM	872 (17,6)	884 (17,8)	1756 (17,7)	0,98 (0,89-1,07)	0,65
Décès	282 (5,7)	259 (5,2)	541 (5,4)	1,09 (0,92-1,29)	0,33
IdM	670 (13,6)	717 (14,6)	1387 (14,1)	0,93 (0,83-1,03)	0,16
180 – 365 j					
Décès	98/4974 (2,0)	100/4948 (2,0)	198/9922 (2,0)	0,98 (0,74-1,30)	0,89
0 – 365 j‡					
Décès	380/4974 (7,7)	359/4948 (7,3)	739/9922 (7,5)	1,06 (0,92-1,22)	0,44
Interventions de revascularisation à 6 mois§					
0 – 30 j					
ICP	2367/4867 (48,6)	2392/4866 (49,2)	4759/9733 (48,9)		0,60
Pontage	1029/4867 (21,1)	947/4871 (19,4)	1976/9738 (20,3)		0,04
31 – 180 j					
ICP	36/4733 (0,8)	42/4733 (0,9)	78/9466 (0,8)		0,50
Pontage	106/4743 (2,2)	93/4727 (2,0)	199/9470 (2,1)		0,36
0 – 180 j					
ICP	2403/4797 (50,1)	2434/4804 (50,7)	4837/9601 (50,4)		0,58
Pontage	1135/4807 (23,4)	1040/4844 (21,5)	2175/9596 (22,7)		0,03

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ICP = intervention coronaire percutanée ; IdM = infarctus du myocarde ; RRI = rapport des risques instantanés.

* IdM indiqués par le comité de validation des événements cliniques jusqu'à 30 jours et indiqués par les investigateurs entre 31 et 180 jours. Les pourcentages sont des taux de Kaplan Meier.

† IdM indiqués par les investigateurs. La première rangée, dans chaque cas, indique le nombre de patients dont l'IdM a été le premier événement au cours de la période. Les pourcentages (taux de Kaplan Meier) sont calculés pour le sous-groupe de patients n'ayant eu aucun événement à 30 jours et ayant eu au moins 31 jours de suivi. La seconde rangée indique le nombre de patients ayant eu un IdM dans l'intervalle 31 – 180 jours sans tenir compte du fait qu'un IdM soit survenu ou non dans les 30 premiers jours. Les pourcentages sont calculés dans le sous-groupe de patients ayant eu au moins 31 jours de suivi.

‡ Les pourcentages sont des taux de Kaplan Meier.

§ Les pourcentages sont des fréquences simples.

|| Patients ayant eu une intervention ou au moins 27 jours de suivi.

¶ Patients ayant eu une intervention ou au moins 120 jours de suivi.

PRONOSTIC CHEZ LES PATIENTS À HAUT RISQUE AYANT UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

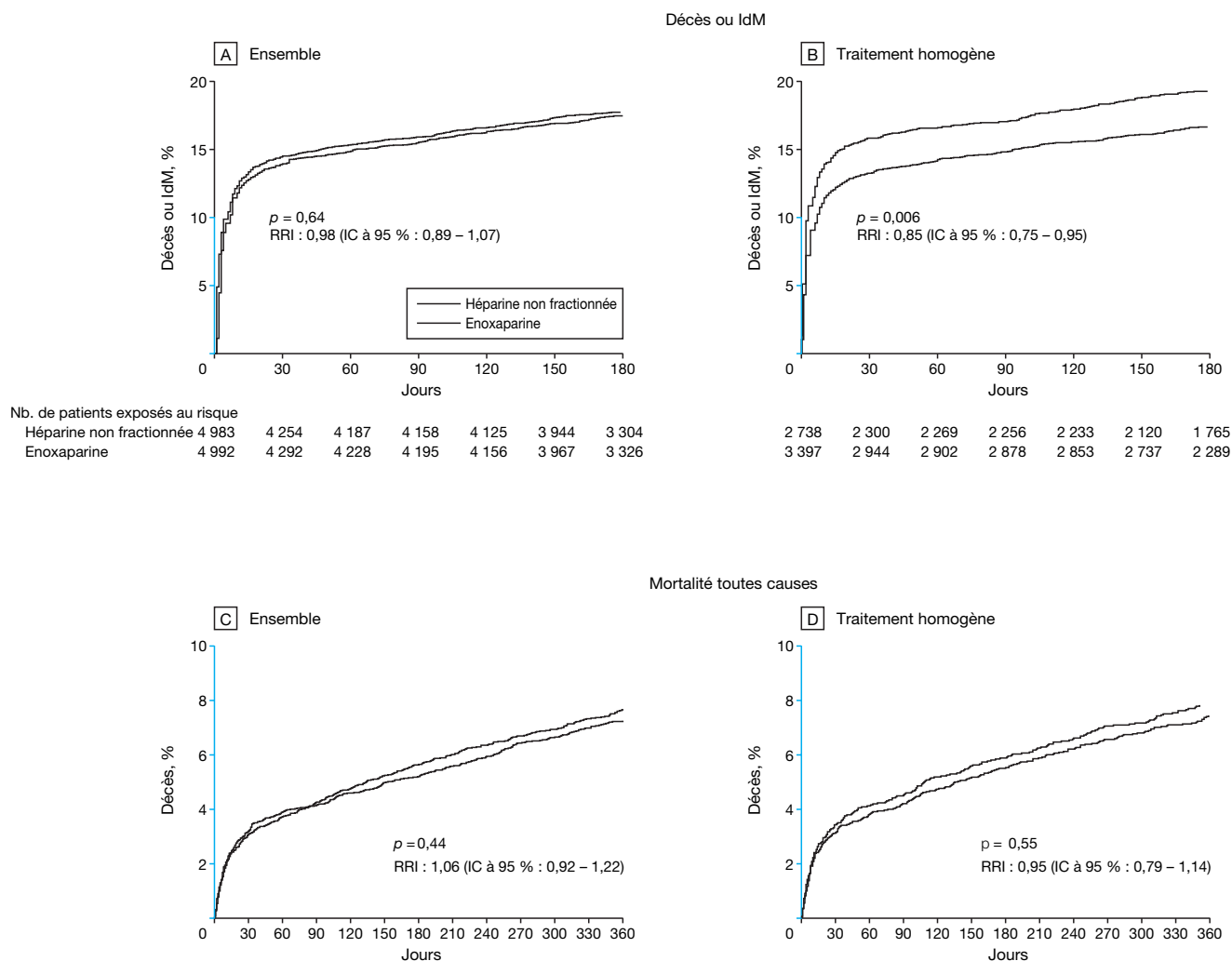
que celle recommandée dans le document consensuel de l'American College of Cardiology et de la société européenne de cardiologie,¹⁰ avait été choisie pour permettre une évaluation robuste des différences entre traitements et une identification plus claire des événements récurrents précoces au cours de l'essai dans la mesure où la majorité des patients avaient déjà des marqueurs cardiaques élevés au moment du recrutement du fait de l'événement initial. Les IdM non mortels survenus entre 30 et 180 jours de suivi devaient être déclarés par les investigateurs sur site et n'étaient pas vérifiés par un comité de validation des événements cliniques. Des études antérieures ont montré que les

investigateurs sous-déclarent les IdM dans ce type de population; le risque d'infarctus récurrent peut donc être sous-estimé.¹¹ Nous aurions besoin de méthodes permettant de détecter correctement les IdM lors d'un suivi à long terme, pour mieux évaluer le risque dans ce type de population traitée à long terme.

Il est clair que les patients qui font un SCA et qui ont au départ certaines caractéristiques les plaçant à haut risque ont effectivement un risque notable de présenter un événement cardiaque au cours du temps. Les résultats des essais de prévention secondaire ont montré qu'on pouvait obtenir des bénéfices en traitement à long terme avec les hypolipémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine et les anti-agrégants plaquettaires.¹²⁻¹⁴ Nous n'avons étudié au cours du suivi ni l'observance thérapeutique ni les taux de succès en cas de modifications du style de vie et il faudrait donc que de prochaines études s'intéressent spécialement à l'impact de ces traitements dans ce type de population. D'autres auteurs ont montré que l'adhésion à des interventions pharmacologiques ou concernant le style de vie pouvait être difficile à obtenir mais que, si elle existait, elle était associée à une amélioration des résultats.^{15,16} Ces données, ainsi que les résultats de SYNERGY, suggèrent que la poursuite d'une surveillance rigoureuse et la réévaluation de stratégies de

Figure 2. Courbes de Kaplan Meier pour les décès/infarctus du myocarde (IdM) non mortels et pour la mortalité toutes causes confondues.



A. Décès ou IdM non mortel au cours des 180 jours de suivi dans la population entière en intention de traiter. B. Décès ou IdM non mortel au cours des 180 jours de suivi chez les patients ayant eu un traitement homogène (par définition, patients n'ayant pas reçu de traitement avant la randomisation ou ayant eu le même traitement avant la randomisation que celui attribué par la randomisation). C. Mortalité toutes causes confondues dans la population entière. D. Mortalité toutes causes confondues dans les groupes de traitement homogène. IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés.

prévention secondaire correctes pourraient être utiles.

Revascularisations renouvelées

Chez les patients qui avaient eu une intervention percutanée durant l'hospitalisation initiale, le taux de nouvelle revascularisation entre 31 et 180 jours était d'environ 10 %. Ce chiffre est plus faible que ceux indiqués dans certaines études antérieures mais il est similaire à celui récemment rapporté par les investigateurs de l'étude REPLACE-2 (*Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2*), bien que les populations de patients ne soient pas directement comparables.⁸ L'intense utilisation des antiagrégants plaquettaires, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des statines a probablement contribué à ce que nous obtenions ce faible taux de réinterventions. La commercialisation des stents coronaires pharmaco-actifs a eu lieu, en Europe comme aux Etats-Unis, au cours de l'essai SYNERGY mais nous n'avons recueilli aucune information concernant le stent utilisé.

Limites

Ces analyses sont limitées par plusieurs problèmes. Les plans expérimentaux en ouvert, dans lesquels le traitement attribué est connu, exposent à un biais de déclaration des événements au cours du temps; il est cependant probable que ce problème affecte moins les décès et les interventions de revascularisation que les critères de jugement plus subjectifs que sont l'IdM et l'ischémie récurrente. Le suivi a été effectué avec dynamisme chez tous les patients. Au total, seuls 19 patients n'ont pas eu d'évaluation à 6 mois, soit parce qu'ils avaient retiré leur consentement à participer à l'étude soit parce que nous n'avons pas pu les contacter. Sur les 56 patients pour lesquels nous n'avons pas eu de donnée à 1 an (37 devant recevoir l'héparine non fractionnée et 19 l'énoxaparine), 11 avaient retiré leur consentement et 45 ont été perdus de vue. La mise en application des dispositions réglementaires de l'HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) en avril 2003, au cours de l'essai, nous a obligés à faire une planification rigoureuse pour obtenir ce niveau d'évaluation et de collecte de données à long terme. Les investigateurs de l'essai ont dû envisager différentes stratégies pour pouvoir effectuer le suivi à long terme tout en respectant les règlements fédéraux concernant le consentement éclairé et l'HIPAA.

CONCLUSIONS

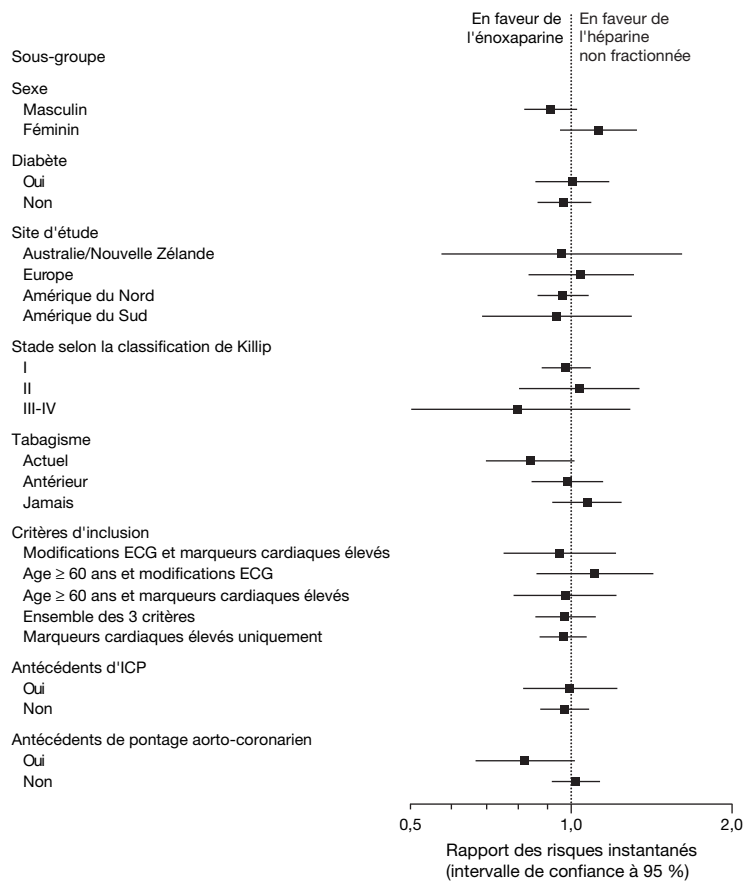
L'essai SYNERGY a évalué une cohorte de patients ayant un SCA sans sus-décalage du segment ST et à haut risque de complications. Les données à 30 jours, 6 mois et 1 an montrent que le risque de présenter un événement cardiovasculaire récurrent ou d'avoir une revascularisation coronaire reste notable dans cette cohorte de patients: à 6 mois, presque 20 % des patients étaient morts ou avaient fait un nouvel infarctus. Globalement, les taux de décès et IdM non mortels à 6 mois étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. La réduction des décès et IdM non mortels constatée à 30 jours avec l'énoxaparine dans le sous-groupe de patients traités de façon homogène s'est maintenue à 6 mois mais la mortalité à 1 an était similaire. Malgré une stratégie agressive de revascularisation et une forte utilisation de traitements fondés sur des arguments

scientifiques, le risque de morbidité et de mortalité cardiaque persiste chez les patients qui font un SCA en ayant au départ des caractéristiques de haut risque.

Affiliations des auteurs: Duke Clinical Research Institute, Durham, NC (Drs Mahaffey, Reist, et Califf et Mss Garg et Berdan); Heart Hospital of New Jersey, Newark Beth Israel Medical Center, Newark (Dr Cohen); Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass (Dr Antman); Baylor College of Medicine, Houston, Tex (Dr Kleiman); Canadian Heart Research Centre, Division of Cardiology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario (Drs Goodman et Langer); Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand (Dr White); Flinders Medical Centre, Bedford Park, South Australia (Dr Aylward); Clinique Universitaire St Luc, Brussels, Belgium (Dr Col); et Texas Heart Institute, Houston (Dr Ferguson).

Contributions des auteurs: les Drs Mahaffey,

Figure 3. Rapports des risques instantanés pour les décès/infarctus du myocarde à 6 mois, selon les caractéristiques de départ, critères de recrutement et antécédents de revascularisation.



ECG = électrocardiographiques ; ICP = intervention coronaire percutanée.

Ferguson, et Califf ont eu un accès complet à toutes les données de l'étude et acceptent la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude: Mahaffey, Cohen, Goodman, Berdan, Reist, White, Ferguson, Califf.

Recueil des données: Mahaffey, Cohen, Kleiman, Berdan, Reist, Langer, White, Aylward, Col, Califf.
Analyse et interprétation des données: Mahaffey, Cohen, Garg, Antman, Kleiman, Goodman, Reist, Langer, White, Aylward, Ferguson, Califf.

Rédaction du manuscrit: Mahaffey, Cohen, Aylward.

Revue critique du manuscrit: Mahaffey, Cohen, Garg, Antman, Kleiman, Goodman, Berdan, Reist, Langer, White, Aylward, Col, Ferguson, Califf.

Analyse statistique: Mahaffey, Cohen, Garg, Antman.

Obtention du financement: Berdan, Califf.

Aide administrative, technique ou matérielle: Mahaffey, Goodman, Berdan, Reist, Aylward, Califf.

Supervision de l'étude: Col, Ferguson.

Liens financiers: le Dr Mahaffey a bénéficié d'un financement de Sanofi-Aventis (bourses de recherche, consulting/honoraires, intervention comme orateur, conseil scientifique), comme les docteurs Cohen (bourses de recherche, intervention comme orateur), Antman (bourses de recherche), Kleiman (bourses de recherche, consulting/honoraires, intervention comme orateur), Goodman (bourses de recherche, consulting/honoraires, intervention comme orateur), Langer (bourses de recherche, consulting/honoraires), White (bourses de recherche), Aylward (bourses de recherche, consulting/honoraires, intervention comme orateur), Col (consulting/honoraires), Ferguson (bourse de recherche, intervention comme orateur, consulting/honoraires), et Califf (bourse de recherche, consulting/honoraires).

Financement/Soutien: cette étude était financée

par Aventis Pharmaceuticals, un membre du groupe Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ.

Rôle du sponsor: Aventis Pharmaceuticals a collaboré avec le comité scientifique universitaire et les investigateurs principaux pour tous les aspects de cet essai, mais les interventions de l'essai ont été conduites par le Duke Clinical Research Institute. Le manuscrit a été reçu par l'ensemble du comité scientifique universitaire. Aventis Pharmaceuticals a revu et a apporté des commentaires sur le manuscrit mais n'avait aucun droit de veto pour la soumission ou la publication.

Remerciements: nous remercions tous les investisseurs SYNERGY pour leur travail qui a permis de réaliser un suivi exemplaire dans cet essai clinique. Nous aimerions en particulier remercier Kimberly Schwabe et Dinah Ballon, Sanofi-Aventis, pour leurs incessants efforts et Erin Allingham, BA, Kim Ferrer, BS, et Karen S. Pieper, MS, Duke Clinical Research Institute, pour leur expertise rédactionnelle et dans le schéma de l'étude. Enfin, nous aimerions remercier Louise Traylor, PhD, et Min Chen, MS, Sanofi-Aventis, pour leur aide à l'expertise statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292:45-54.
2. SYNERGY Executive Committee. The SYNERGY trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2002;143: 952-960.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/ AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106: 1893-1900.
4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-1840.
5. Cohen M, Mahaffey KW, Berdan LG, et al. Superiority of

enoxaparin low-molecular-weight heparin over unfractionated heparin in patients with no prior antithrombin therapy or maintained on consistent antithrombin therapy: results from SYNERGY. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(suppl):202A.

6. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet GP IIb/IIIa with eptifibatidate in patients with acute coronary syndromes: platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-443.

7. Antman EM, Cohen M, McCabe C, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23:308-314.

8. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.

9. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2004;93:830-835.

10. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-969.

11. Mahaffey KW, Roe MT, Dyke CK, et al. Misreporting of myocardial infarction end points: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. *Am Heart J*. 2002;143:242-248.

12. CARE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.

13. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.

14. TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888-1894.

15. Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004; 93:1218-1222.

16. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:745-749.