

Suivi à long terme d'une cohorte bordelaise de patients coronariens traités par endoprothèses actives à l'évérolimus. Influence de la bi-antiagrégation plaquettaire

Arnaud Lesimple

► **To cite this version:**

Arnaud Lesimple. Suivi à long terme d'une cohorte bordelaise de patients coronariens traités par endoprothèses actives à l'évérolimus. Influence de la bi-antiagrégation plaquettaire. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01628450>

HAL Id: dumas-01628450

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01628450>

Submitted on 3 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 3179

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
Cardiologie et maladies vasculaires

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 octobre 2017

par

Arnaud LESIMPLE

**Suivi à long terme d'une cohorte bordelaise de patients coronariens traités
par endoprothèses actives à l'évérolimus
Influence de la bi-antiagrégation plaquettaire**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Pierre COSTE

Rapporteur

Monsieur le Docteur Jean-Michel CLERC

Composition du jury

Monsieur le Professeur Hervé DOUARD

Président

Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL

Monsieur le Professeur Laurent BARANDON

Monsieur le Docteur Philippe JARNIER

Madame le Docteur Laura CETRAN

Remerciements

A mon directeur de thèse, monsieur le professeur Pierre COSTE, pour son aide précieuse tout au long de mon travail et le temps passé à en réaliser les statistiques et la relecture.

A monsieur le professeur Hervé DOUARD, qui m'a fait l'honneur d'être mon président de jury.

A monsieur le professeur Thierry COUFFINHAL, pour ses enseignements et les discussions forts instructives que nous avons eu sur la maladie coronaire.

A monsieur le professeur Laurent BARANDON, qui m'a tiré d'une situation administrative bien épineuse.

A monsieur le docteur Philippe JARNIER pour avoir accepté de faire la route depuis Périgueux pour participer à mon jury.

A mon rapporteur, monsieur le docteur Jean-Michel CLERC, pour son extraordinaire capacité à rédiger un rapport concernant un travail qui lui a été fourni en plusieurs temps !

A Laura, pour son aide et ses remarques toujours avisées sur mon travail.

A Séverine, pour sa précieuse aide lors de mon recueil de données.

A Yann et Chiara, qui auront supporté pendant 6 mois un interne sans cesse partagé entre son travail de thèse et l'activité du service.

A mes parents, pour leur soutien inconditionnel tout au long de mes études et leur présence dans moments agréables comme dans les situations difficiles !

A mon petit frère pour nos soirées diverses et variées qui m'auront permis de me vider la tête lorsque j'en avais besoin.

A mes grands-parents, pour tous les moments agréables que nous avons passés ensemble.

A notre inséparable groupe pour toutes ces années de fac et d'externat qui ont semblé passé toujours trop vite. Merci à Gauthier, Corentin, Jean-Baptiste et Benoît.

A Hervé et Camille, à qui l'internat aura donné l'occasion de me faire (re)découvrir l'Auvergne.

A Carole pour sa bonne humeur permanente depuis toutes ces années.

A Charlotte et Thibaud, pour s'être occupés de me faire sortir de chez moi de temps en temps durant les longues semaines à préparer cette thèse !

A Suzanne, Pierre-Antoine, Philippe et Simon pour notre excellent semestre à l'aile 1 et toutes les soirées que nous aurons passé depuis dans des lieux très variés.

A tous mes cointernes de cardiologie pour la solidarité que nous avons entre nous et sans qui ces dernières années auraient été différentes. Merci en particulier à Matthieu, Maud, Marie-Lou, Romain, Maxime, et Sophie.

Résumé

Introduction :

La durée de bi-antiagrégation plaquettaire après une angioplastie est un sujet débattu, particulièrement avec les endoprothèses actives de nouvelle génération.

Objectifs :

Notre objectif était d'évaluer l'efficacité de l'angioplastie par Xience et les complications ischémiques et hémorragiques survenues en fonction de la durée de bi-antiagrégation plaquettaire.

Patients et méthodes :

Nous avons suivi une cohorte rétrospective bordelaise de patients consécutifs traités par pose d'un Xience, quelque soit l'indication de l'angioplastie.

Le critère de jugement principal était la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs définis par la mortalité cardiovasculaire, un infarctus lié au vaisseau cible, et la revascularisation du vaisseau cible.

Résultats :

Entre juin 2012 et décembre 2013, 603 patients ont été inclus (152 pour angor stable, 451 pour angor instable ou syndrome coronarien aigu). 20 patients (3,3%) sont décédés lors de l'hospitalisation initiale. Le suivi médian a été de 3,5 ans sur 575 patients (8 perdus de vue). Nous avons constaté 86 événements cardiovasculaires majeurs (15,0%).

Une prolongation de la durée de bi-antiagrégation plaquettaire était associée à un taux moins élevés d'événements cardiovasculaires majeurs (Odds ratio ajusté 0,87, IC 95% [0,78-0,91], $p < 0,01$), sans augmentation significative des complications hémorragiques (Odds ratio ajusté 0,98, IC 95% [0,95-1,00], $p = 0,11$).

Conclusion :

Nos résultats à long terme sont comparables à ceux des études antérieures portant sur le stent Xience.

Il semble exister un bénéfice à la prolongation de la bi-antiagrégation plaquettaire sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité totale, sans augmentation significative du risque hémorragique.

Table des matières

Partie 1 : Introduction à la prise en charge de la maladie coronaire

1 Développement de l'athérome coronaire et implications cliniques	7
1.1 Progression de l'athérome et infarctus du myocarde	7
1.2 Rôle des facteurs locaux	8
2 Traitement médicamenteux optimal	9
2.1 Traitement bêta-bloquant	10
2.2 Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	11
2.3 Traitement hypocholestérolémiant	11
2.4 Antiagrégants plaquettaires	11
2.4.1 Aspirine	11
2.4.2 Thiénoypyridines	12
2.4.2.1 Clopidogrel	13
2.4.2.1.1 Efficacité et effets secondaires	13
2.4.2.1.1 Variabilité de l'effet biologique	14
2.4.2.2 Prasugrel	14
2.4.3 Inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y12 par voie orale	15
2.4.4 Durée de la double antiagrégation plaquettaire	15
3 Revascularisation myocardique	17
3.1 Indications	17
3.1.1 Indications de revascularisation dans les syndromes coronariens aigus	17
3.1.2 Indications de revascularisation dans l'angor stable	19
3.2 Techniques de revascularisation	20
3.2.1 Pontage aorto-coronarien	20
3.2.2 Angioplastie coronaire percutanée	20
3.2.2.1 Place des stents actifs dans les syndromes coronariens aigus	21
3.2.2.2 Place des stents actifs dans l'angor stable	22
3.2.3 Choix de la technique de revascularisation : pontage ou angioplastie ?	23

Partie 2 : Présentation de l'étude

1 Introduction	25
2 Patients et méthodes	26
2.1 Population de l'étude	26
2.2 Critères de jugement	26
2.3 Définitions	27
2.4 Suivi des patients	29
2.5 Analyse statistique	29
3 Résultats	30
3.1 Description des caractéristiques initiales de la population	31
3.2 Description des événements cliniques majeurs intra-hospitaliers	36
3.2.1 MACE	36
3.2.2 Événements hémorragiques	36
3.2.3 Analyse univariée des paramètres associés à la mortalité totale en période hospitalière	37
3.2.4 Analyse multivariée des paramètres associés à la mortalité totale en période	

hospitalière.....	40
3.3 Événements cliniques à long terme	41
3.3.1 MACE.....	41
3.3.2 Événements hémorragiques	43
3.3.3 Analyse univariée des paramètres associés aux MACE et à la mortalité totale au long terme	43
3.3.4 Analyse multivariée des paramètres associés aux événements majeurs au long terme	50
4 Discussion	52
4.1 Influence du choc cardiogénique	53
4.2 Influence de l'anémie	54
4.3 Influence des événements hémorragiques	55
4.4 Influence de la durée de double anti-agrégation plaquettaire sur le risque cardiovasculaire et le risque hémorragique	56
4.5 Résultats à long terme du stent Xience.....	58
4.6 Limitations.....	60
4.7 Perspectives	61
5 Conclusion.....	62

Liste des abréviations :

AIT : accident ischémique transitoire

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

DAPT : Dual Antiplatelet Therapy (double anti-agrégation plaquettaire)

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

IVA : artère interventriculaire antérieure

MACE : Major Adverse Cardiovascular Event (événement cardiovasculaire indésirable majeur)

OMS : organisation mondiale de la santé

SCA : syndrome coronarien aigu

TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Partie 1 : Introduction à la prise en charge de la maladie coronaire

1 Développement de l'athérome coronaire et implications cliniques

L'athérosclérose coronaire est un phénomène progressif, évoluant sur des années, faisant d'elle l'une des maladies aux plus longues phases précliniques chez l'homme.

Le développement d'une plaque d'athérome peut générer après plusieurs années d'évolution une limitation du flux sanguin coronaire par réduction du calibre de l'artère. Elle peut alors être à l'origine :

- d'une ischémie myocardique qui provoque un angor stable ou une ischémie indolore.
- d'une complication thrombotique aiguë, à l'origine de la morbi-mortalité de la maladie, survenant souvent sans prodrome.

1.1 Progression de l'athérome et infarctus du myocarde

Lors de la rupture d'une lésion athéromateuse, le flux sanguin entre en contact avec les composants thrombogènes qu'elle contient et provoque l'activation locale de l'agrégation plaquettaire. L'extension de la thrombose est alors à l'origine de l'occlusion de tout ou partie de l'artère, causant un syndrome coronarien aigu (1).

Il a longtemps été suggéré que les lésions responsables de SCA n'étaient responsables que de sténoses modérées, sur la base du suivi de patients aux antécédents angiographiques connus. Cependant, les lésions constatées lors d'un événement aigu sont le plus souvent d'allure serrée après l'obtention de la reperfusion (2).

L'étude PROSPECT (Providing Regional Observation to Study Prediction of Events in the Coronary Tree) s'est intéressée à l'évolution en échographie intra-coronaire des plaques d'athérome des patients ayant présenté un SCA (3). Les auteurs suggèrent que celles responsables d'infarctus au cours du suivi avaient rapidement progressé entre les 2 angiographies, passant en moyenne de 32 +/-21% à 65 +/-16% de sténose angiographique. Ces résultats mettant en avant la progression rapide des plaques à l'origine de complications au cours du suivi a également été retrouvée dans l'étude de Glaser et al. (4). Dans la série

autopsique de Naruta et al., plus de deux tiers des plaques à l'origine du décès étaient responsables d'un rétrécissement de la lumière de l'artère de plus de 75% (2).

Il est important de noter que la progression de l'athérosclérose se fait certes sur l'ensemble du réseau coronaire, mais que les complications ischémiques à long terme surviennent fréquemment sur la lésion traitée initialement, posant la problématique de la néoathérosclérose et de la thrombose de stent. PROSPECT retrouvait à 3 ans de suivi un taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 12,9% liés à la lésion traitée initialement et de 11,6% liés à une autre localisation (3).

La plupart des événements coronariens fatals, tels que l'arrêt cardiaque, sont dus à la rupture d'une plaque d'athérome, comme le rapportent Davies ainsi que Virmani et al. dans deux séries autopsiques de 168 et 241 patients respectivement (5, 6). Ils retrouvent en effet que parmi ceux présentant un thrombus aigu, une rupture de plaque est présente dans 59 à 75% des cas. Une érosion de plaque est retrouvée dans 36 à 44% des cas dans la série de Virmani et al.

Cependant, il est important de rappeler que toute rupture ou érosion de plaque n'est pas à l'origine de la survenue d'un SCA, mais entraîne la formation d'un thrombus s'intégrant à la plaque d'athérome, contribuant ainsi à sa progression, sans avoir de retentissement clinique (7, 8).

1.2 Rôle des facteurs locaux

Les facteurs locaux jouent un rôle majeur dans le phénomène thrombotique. Ainsi, les lésions inflammatoires sont les plus à même d'être à l'origine de complications coronariennes (9). Par ailleurs, lors d'un événement aigu, il se produit une réaction systémique provoquant une aggravation de cette inflammation au sein de toutes les lésions athéromateuses, les rendant plus susceptibles de se déstabiliser. Cela explique le risque plus marqué de récurrence d'infarctus dans les mois suivant un premier événement (10). Les différentes séries publiées font état d'un taux de récurrence ischémique proche de 20% dans les 5 ans suivant un SCA, ce risque étant maximal la première année (11-13).

Plusieurs auteurs mettent en avant le mode de progression de la maladie comme élément pronostic. Lors de la constitution d'une plaque d'athérome, il se produit un remodelage vasculaire au sein de la paroi. Celui-ci peut être négatif (ou concentrique), c'est-à-dire avec un développement de la plaque se faisant au dépend de la lumière de l'artère,

provoquant rapidement une sténose à l'origine d'une symptomatologie angineuse, ou à l'inverse positif (ou excentrique), ce qui conduit à un épaississement progressif de la paroi artérielle infiltrée par l'athérome, avec un retentissement tardif sur le calibre du vaisseau. Cette évolution est plus volontiers pourvoyeuse de rupture de plaque et donc de SCA. Ce phénomène a été découvert par Glagov, dont il porte le nom (14). Le rôle délétère de ce remodelage positif a également été décrit par Virmani et al. qui décrivent par ailleurs au sein de ces plaques une quantité plus importantes de néovaisseaux qui favoriseraient l'afflux de cellules inflammatoire et un risque d'hémorragie intra-pariétale à l'origine de leur déstabilisation (9).

L'évolution de la plaque peut se faire vers une calcification progressive, débutant par le développement de microcalcifications. L'existence de celles-ci, de par l'altération de la structure de la lésion, en augmente la contrainte pariétale et la rend ainsi plus à risque de rupture (15).

Les conditions hémodynamiques locales ont également une influence non négligeable sur le développement des plaques d'athérome. Comme l'a rapporté l'étude PREDICTION, les lésions les plus à même de progresser sont celles soumises aux forces de cisaillement les plus faibles (endothelial shear stress) (16). Ce phénomène, *a priori* peu intuitif, serait expliqué par une réponse locale de l'endothélium provoquant l'activation de gènes sensibles à ces contraintes physiques, et orientant le phénotype de la paroi artérielle vers un profil plus à même de faciliter la formation des plaques d'athéromes (17, 18).

2 Traitement médicamenteux optimal

L'introduction d'un traitement optimal est un temps essentiel de la prise en charge de la maladie coronaire, qui conditionne grandement son pronostic. Les études actuelles visant le développement d'un nouveau traitement ou l'évaluation d'une stratégie de revascularisation ne se départissent jamais de la mise en place d'une thérapeutique médicamenteuse appropriée.

Cette approche est évidemment complémentaire du contrôle soigneux des facteurs de risque modifiables.

2.1 Traitement bêta-bloquant

Les bêta-bloquants ont été parmi les premières molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la cardiopathie ischémique. Son efficacité a été largement démontrée dans le SCA avant l'ère de la revascularisation (19). Depuis, avec l'introduction des autres traitements médicamenteux et le développement de l'angioplastie, le bénéfice de ces molécules est devenu moins clair dans l'infarctus non compliqué (20,21). Elles gardent néanmoins toute leur place en cas de dysfonction systolique ventriculaire gauche associée, avec une fraction d'éjection à moins de 40% (22). Dans la coronaropathie stable, bien que les bêta-bloquants améliorent la symptomatologie angineuse, les données du registre REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) ne retrouvent pas de bénéfice du traitement sur la mortalité cardiovasculaire, la récurrence d'infarctus et la survenue d'AVC (23).

2.2 Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont essentiellement répartis en 3 classes :

- les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**, qui ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge du SCA, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche associée avec une FEVG < 40% (24). Ils présentent également un bénéfice sur le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité globale chez les patients porteur d'une coronaropathie stable et à haut-risque, en particulier les diabétiques et/ou hypertendus (25, 26).

- les **antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA 2 ou sartans)**, essentiellement le valsartan, qui ont démontré leur non-infériorité par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sont donc une alternative possible, particulièrement en cas de mauvaise tolérance du traitement (27).

— les **antagonistes de l'aldostérone**, qui ne sont pas utilisés en première intention, mais ont montré leur efficacité en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche à moins de 40%, en complément du traitement bêta-bloquant et IEC (28).

2.3 Traitement hypocholestérolémiant

Il est désormais bien connu que le risque cardiovasculaire est directement lié à l'existence d'une dyslipidémie.

- les **statines** se sont imposées comme la thérapeutique de référence dans la recherche d'une réduction du taux de LDL cholestérol. Il a en effet été démontré que l'obtention d'un taux < 0,7g/l ou de sa réduction de plus de 50% s'accompagnait d'une réduction du taux d'événements cardiovasculaires majeurs (29). Ces résultats corroborent ceux des études antérieures ayant démontré que l'initiation d'une statine à forte dose permettait une amélioration du pronostic à long terme, tant dans la pathologie coronaire stable que dans l'infarctus du myocarde (30, 31).

Le traitement utilisé dans ces études était l'atorvastatine.

- l'**ézétimibe** n'a jamais prouvé son intérêt en monothérapie. Néanmoins, dans l'essai IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), il a été démontré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et la mortalité par l'adjonction d'ézétimibe à la simvastatine (32).

Ainsi, il s'agit d'un traitement intéressant en compléments des statines lorsque l'objectif de LDL cholestérol n'est pas atteint.

2.4 Antiagrégants plaquettaires

Le traitement antiagrégant a pour but l'inhibition plaquettes circulantes, permettant en particulier de contrôler la formation du thrombus au contact d'une plaque d'athérome rompue, dans le but de réduire le risque d'emballement du phénomène et donc d'occlusion de l'artère.

Leur effet secondaire principal est de façon fort logique d'augmenter le risque hémorragique, qu'il convient de mettre en balance avec le bénéfice attendu du traitement.

2.4.1 Aspirine

L'effet clinique de l'aspirine se manifeste dès de faibles doses, largement inférieures aux doses anti-inflammatoires. La posologie de 75mg/j est la plus utilisée. Elle a été testée dans de multiples indications en pathologie cardiovasculaire :

- dans le **syndrome coronarien aigu**, l'aspirine permettait une réduction du

risque de récurrence d'infarctus et de décès de 64% à 3 mois en comparaison à un placebo dans l'essai RISC (33).

- dans l'**angor stable**, l'aspirine a montré une réduction de 34% du risque de survenue d'infarctus du myocarde et décès de cause cardiaque après un suivi moyen de 50 mois contre placebo dans l'essai SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirine Trial) (34).

- dans l'**accident vasculaire cérébral**, l'aspirine à la dose de 160mg par jour a permis une réduction de 12% du risque de récurrence et de décès à 1 mois dans l'essai CAST (Chinese Acute Stroke Trial) (35).

- en **prévention secondaire** de la maladie cardiovasculaire au sens large (AOMI, AVC, pathologie coronaire), l'aspirine réduisait de 15% la mortalité cardiovasculaire, de 25% le risque d'AVC, et de 34% le risque d'infarctus du myocarde à 29 mois de suivi en moyenne (36).

- en **prévention primaire**, en revanche, la méta-analyse menée par l'Antithrombotic Trialist Collaboration a montré un bénéfice moins net en comparaison au placebo, avec une réduction de 12% par an des événements cardiovasculaires majeurs, principalement par une réduction d'environ un cinquième du risque d'infarctus du myocarde, sans effet sur la mortalité cardiovasculaire ou le risque d'AVC. En revanche, il existait une augmentation non négligeable du risque hémorragique sous aspirine, passant par une augmentation des saignements gastrointestinaux majeurs et extracrâniens, ainsi qu'une tendance à l'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne restant néanmoins non significative.

Les facteurs de risques de survenue de complications ischémiques ou hémorragiques du traitement sont les mêmes et comprennent l'âge, le sexe masculin, le diabète, le tabac, le niveau de pression artérielle et l'indice de masse corporelle.

2.4.2 Thiénoxyridines

Première thiénoxyridine commercialisée, la ticlopidine a rapidement été abandonnée du fait de ses effets secondaires hématologiques (neutropénie). Le clopidogrel a de ce fait longtemps été la seule thiénoxyridine utilisée.

2.4.2.1 Clopidogrel

2.4.2.1.1 Efficacité et effets secondaires

- dans le **SCA avec sus-décalage du segment ST**, l'intérêt du clopidogrel en association avec l'aspirine en cas de thrombolyse ou de traitement médical, a été montré dans les études CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) et COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), dans lesquelles elle a réduit la mortalité totale et les récives précoces d'infarctus sur un suivi d'un mois (38, 39).

- dans le **SCA sans sus-décalage du segment ST**, la supériorité d'une association aspirine + clopidogrel en comparaison à l'aspirine seule sur la réduction des événements associant infarctus du myocarde, AVC et décès de cause cardiovasculaire a été démontré dans l'étude CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrents Events) (40). Néanmoins, il était constaté une augmentation du risque hémorragique sous double anti-agrégation.

- dans l'**angor stable** non revascularisé, il n'a pas été retrouvé d'intérêt à une association aspirine + clopidogrel par rapport à l'aspirine seule dans l'essai CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) (41). Il n'y avait toutefois pas d'augmentation significative du nombre d'événements hémorragiques.

- après une **angioplastie coronaire programmée**, l'association aspirine + clopidogrel a démontré une réduction de la mortalité totale et du risque de SCA et d'AVC après un suivi d'un an dans l'essai CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) (43).

- dans l'**AVC** ou l'**AIT**, l'association aspirine + clopidogrel n'était pas plus efficace que l'aspirine seule dans l'essai MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke) (43). Il a également été observé une augmentation significative du risque d'hémorragies majeures, sans toutefois d'augmentation de la mortalité totale.

- en **monothérapie** l'efficacité du clopidogrel n'a été testée que dans un seul essai randomisé, l'étude CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), menée en prévention secondaire de SCA, d'AVC, ou d'AOMI (44). En comparaison avec l'aspirine, il existe une réduction des événements associant infarctus du myocarde, AVC et décès de cause cardiovasculaire, sans augmentation du risque hémorragique.

2.4.2.1.2 Variabilité de l'effet biologique

Il a été mis en évidence de grandes variabilités individuelles de réponse au traitement par clopidogrel, touchant environ un tiers des patients, dont les mécanismes sont multiples, en particulier l'hyperactivation plaquettaire chez les patients diabétiques, les interactions médicamenteuses avec les traitements interagissant avec le cytochrome P450, ou la pharmacocinétique impliquant le défaut de métabolisation de la prodrogue, en particulier par l'isoenzyme CYP2C19 (45).

Cette variabilité d'effet thérapeutique n'est pas sans conséquence, puisque les patients présentant une inhibition plaquettaire incomplète par le clopidogrel présente un plus haut risque de complications ischémiques au cours du traitement que les patients qui présentent une réponse satisfaisante (46).

Malgré cela, il n'y a pas de bénéfice clinique à surveiller de façon systématique l'action anti-agrégante du traitement avant implantation d'un stent afin d'en ajuster la posologie, comme cela a été démontré par l'étude ARTIC (Assesment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting) (47).

2.4.2.2 Prasugrel

En comparaison avec le clopidogrel, le métabolisme du prasugrel n'est pas influencé par le polymorphisme du CYP2C19 et son efficacité est plus constante, avec beaucoup moins de patients non répondeurs (48).

L'intérêt clinique du prasugrel en association avec l'aspirine a été testé dans l'essai TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Trombolysis in Myocardial Infarction 38) chez 13608 patients présentant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST ou un angor instable (49). Sur un suivi de 6 à 15 mois, le prasugrel diminuait de 19% le risque d'événements associant la mortalité cardiovasculaire, la récurrence d'infarctus et la survenue d'un AVC par rapport au clopidogrel.

Il a également été constaté une diminution de l'incidence de thrombose de stent (1,1% contre 2,4%, $p < 0,001$). En revanche, il n'y avait pas de diminution de la mortalité toute cause

et mais une augmentation significative de la survenue d'accidents hémorragiques (1,4% contre 0,9%, $p=0,01$), en particulier les événements fatals (0,4% contre 0,1%, $p=0,002$).

L'essai TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) en revanche, n'a pas retrouvé de bénéfice à l'emploi du prasugrel en comparaison au clopidogrel dans le SCA dont le traitement reste médical (50).

2.4.3 Inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y12 par voie orale

Le ticagrélol est le principal représentant de cette classe.

L'essai PLATO (Platelets inhibition and patients outcomes) a validé son intérêt dans le SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST en association avec l'aspirine (51). En comparaison avec le clopidogrel, le ticagrélol associé à l'aspirine diminuait de 16% le risque de survenue de décès cardiovasculaire, de récurrence d'infarctus et d'AVC. On notait également une réduction des décès toutes causes (4,5 contre 5,9%, $p<0,001$, critère secondaire), sans augmentation du risque hémorragique (11,6 contre 11,2%, $p=0,43$).

2.4.4 Durée de la double anti-agrégation plaquettaire

Après la survenue d'un SCA, les recommandations actuelles de la société européenne de cardiologie sont de maintenir une double anti-agrégation plaquettaire pendant un an (52).

Il est connu de longue date que l'implantation d'une endoprothèse nécessite l'instauration d'une association anti-agrégante dans la prévention de la thrombose de stent (53, 54). Néanmoins, la durée de maintien de cette association reste sujette à débat. Au cœur de cette discussion intervient la prise en compte de l'équilibre encore difficile à trouver entre le risque hémorragique lié au traitement et le risque thrombotique lié à son absence.

- une **double anti-agrégation plaquettaire réduite** à 6, voire 3 mois a été étudiée dans plusieurs essais et n'était pas inférieure à un traitement d'un an quant à la prévention des décès d'origine cardiaque et des récurrences ischémiques (55-60).

- à l'inverse, une **double anti-agrégation plaquettaire prolongée** au-delà de la première année a été testée par plusieurs auteurs chez les patients n'ayant pas présenté de

complications lors des premiers mois de traitement (61-66).

- Étude **DAPT** :

Parmi les études menées sur la prolongation de l'association anti-agrégante, seule DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) a retrouvé un effet bénéfique sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs et de la thrombose de stent (66). Après un an de double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel (65,3%) ou prasugrel (34,7%) sans événement ischémique ou hémorragique, les 9961 patients ont été randomisés en deux groupes, l'un poursuivant l'association aspirine + thiénopyridine durant 18 mois et l'autre recevant une association aspirine-placebo.

A 33 mois de suivi moyen, le traitement prolongé permettait une réduction du taux de décès toutes causes, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Il était également noté une diminution des thromboses de stent. Ce résultat était dû à une forte réduction du risque d'infarctus du myocarde.

En revanche, il a été constaté une augmentation statistiquement significative de la mortalité toute cause par la stratégie de double anti-agrégation plaquettaire prolongée. Les auteurs de l'étude ont attribué ce résultat inattendu à un effet du hasard, et notamment à un nombre plus important de patients porteurs de néoplasies dans le groupe traité par aspirine + thiénopyridine, ce qui aurait aggravé leur pronostic (67). Pourtant, d'autres estiment ces résultats non négligeables, s'appuyant notamment sur les études ayant démontré la possibilité d'une association plus courte des traitements anti-thrombotiques (68, 69).

- Étude **PEGASUS** :

Alors que les résultats des études antérieures ont été très majoritairement obtenus avec une association aspirine + clopidogrel ou, pour une part plus faible, aspirine + prasugrel, l'essai PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) s'est intéressé à la prolongation de l'association aspirine + ticagrélol chez 21162 patients ayant présenté un syndrome coronarien dans les 1 à 3 années précédentes et n'ayant pas présenté de complication ischémique ou hémorragique, indépendamment d'un éventuel arrêt de la double anti-agrégation plaquettaire entre-temps (70). Trois groupes ont été constitués, traités par association aspirine + placebo, aspirine + ticagrélol 90mg ou aspirine + ticagrélol 60mg.

Après un suivi médian de 33 mois, l'association de ticagrélol 60mg ou 90mg à l'aspirine réduisait le critère composite comprenant la mortalité d'origine cardio-vasculaire,

l'infarctus du myocarde et l'AVC. Cet effet bénéfique était néanmoins contrebalancé par un risque d'hémorragie majeure accru, sans toutefois qu'il ait été observé d'augmentation des hémorragies intracrâniennes et/ou fatales.

Les récentes recommandations de la société européenne de cardiologie ont tenté de clarifier ces données (71).

3 Revascularisation myocardique

3.1 Indications

3.1.1 Indications de revascularisation dans les syndromes coronariens aigus

Lors de la déstabilisation d'une plaque d'athérome, il se produit un phénomène thrombotique aigu à l'origine d'une obstruction de la lumière de l'artère, limitant le flux sanguin. Cette occlusion peut être complète, à l'origine d'un tableau de SCA avec sus-décalage du segment ST, ou incomplète ou transitoire, causant un SCA sans sus-décalage du segment ST.

- dans le **SCA avec sus-décalage du segment ST**, l'urgence est à la reperfusion coronaire. Il est connu depuis longtemps que la désobstruction de l'artère occluse est un élément fondamental du pronostic des patients lorsqu'elle peut être réalisée avant la 12^{ème} heure suivant le début de l'ischémie (72, 73). Initialement réalisée par fibrinolyse intraveineuse, sa réalisation a été transformée par le développement des techniques d'angioplastie. Celles-ci ont en effet montré leur supériorité sur la thrombolyse quant à la réduction du risque de décès, de récurrence ischémique et de survenue d'un AVC (74, 75). Néanmoins, l'accès à une stratégie d'angioplastie primaire n'est pas toujours possible dans un délai optimal. Pour apporter des réponses à cette problématique, plusieurs études se sont intéressées au délai de transport du patient vers le centre de cathétérisme le plus proche à partir duquel la fibrinolyse resterait intéressante. Ainsi, il a pu être démontré qu'une stratégie d'angioplastie primaire restait meilleure lorsque le patient pouvait être transporté en moins de 2 heures en salle de cathétérisme, notamment après la 3^{ème} heure d'ischémie à partir de

laquelle les chances de réussite de la thrombolyse diminuent (76, 77).

Actuellement, l'intérêt d'une revascularisation complète des lésions non responsables à la phase initiale du SCA avec sus-décalage du segment ST est un sujet débattu. Les essais PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction), CvLPRIT (Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial), DANAMI-3-PRIMULTI (Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease) et Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease) retrouvent tous quatre une absence de bénéfice de cette stratégie sur la mortalité (78-81). Seule l'étude PRAMI montre une diminution de la survenue d'infarctus du myocarde non fatal au cours du suivi dans le groupe ayant bénéficié d'une revascularisation complète. Il était en revanche noté dans les quatre séries une réduction du taux de revascularisation au cours du suivi à long terme. Ainsi, il existe certainement une place pour cette stratégie à la phase aiguë d'un SCA, sans néanmoins de bénéfice important, ce qui a conduit lors des récentes recommandations de la société européenne de cardiologie à laisser ce choix à la discrétion du cardiologue en charge du patient (recommandation de classe IIa) (82).

- dans le **SCA sans sus-décalage du segment ST**, la réalisation d'une coronarographie est dans la majorité des cas différée, au moins de quelques heures, en dehors de situations particulières rendant une évaluation angiographique nécessaire en urgence pour une revascularisation immédiate (ischémie persistante, insuffisance ventriculaire gauche, choc cardiogénique, arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital, instabilité hémodynamique).

Les études menées sur la détermination du délai optimal de réalisation de celle-ci concluent à un bénéfice d'une stratégie d'exploration invasive précoce (dans les 24 premières heures) sur le risque de récurrence ischémique (83, 84).

La stratégie de revascularisation reste néanmoins laissée à l'appréciation du cardiologue et de l'équipe médico-chirurgicale en fonction du tableau clinique, de la sévérité des lésions constatées, de l'âge et des comorbidités du patient (85).

3.1.2 Indications de revascularisation dans l'angor stable

En dehors de ses symptômes qui peuvent être handicapants dans la vie quotidienne,

l'angor stable est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires à long terme en comparaison à la population générale (86).

L'indication de la revascularisation myocardique dans l'angor stable s'appuie sur la sévérité des lésions angiographiques et leur retentissement évalué par un test d'ischémie.

- le **pronostic de l'angor stable** varie selon le niveau de contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires. Les registres de patients et les données issues des études randomisées menées sur le sujet font état d'une mortalité annuelle de 1,2 à 2,4%, dont 0,6 à 1,4% de décès d'origine cardiaque, ainsi que d'un taux d'infarctus du myocarde non fatal s'échelonnant de 0,6% à 2,7% respectivement dans les études RITA-2 (Second Randomized Intervention Treatment of Angina) et COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Ravascularization and Aggressive Drug Evaluation) (87-89).

- lors d'une **atteinte pluri-tronculaire** avec une atteinte du tronc commun gauche et/ou de la partie proximale de l'IVA et une ischémie documentée, la revascularisation améliore le pronostic des patients en comparaison au traitement médical utilisé seul, qu'il s'agisse d'un pontage aorto-coronarien ou d'une angioplastie (90, 91).

- lors d'une **atteinte mono-tronculaire** ne touchant ni le tronc commun, ni la partie proximale de l'IVA, les données actuelles ne permettent pas de trancher formellement sur la meilleure stratégie à adopter.

Hachamovitch et al. ont suggéré qu'une ischémie documentée lors d'une scintigraphie s'étendant à plus de 10 à 15% du myocarde est associée à un meilleur pronostic en cas de revascularisation myocardique (92).

- le **bénéfice de la revascularisation** de tout patient présentant un angor stable, même en présence d'une ischémie démontrée, reste néanmoins encore débattu. L'étude ISCHEMIA (référence ClinicalTrials.gov : NCT01471522), actuellement en cours, devrait apporter des éléments de réponse à la question.

L'essai COURAGE, ayant étudié 2287 patients traités dans cette indication soit par angioplastie, soit par un traitement médical optimal, a en effet retrouvé un taux de décès toute cause et d'infarctus du myocarde similaire dans les 2 groupes à 4,6 ans de suivi (88).

Plus récemment, l'essai FAME-2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) a suggéré qu'une revascularisation guidée par la mesure de la réserve de flux coronaire pourrait diminuer le risque de revascularisation urgente, sans néanmoins de bénéfice sur la mortalité toutes causes et la récurrence d'infarctus (93).

- en cas de **dysfonction ventriculaire gauche** avec une fraction d'éjection

inférieure à 35%, et en présence d'une atteinte pluri-tronculaire touchant la partie proximale de l'IVA, il existe un bénéfice sur la mortalité totale à réaliser un pontage aorto-coronarien, rapporté par l'étude STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) (94, 95).

L'ensemble de ces données ont conditionné les recommandations actuelles concernant la revascularisation myocardique dans l'angor stable (85, 96).

3.2 Techniques de revascularisation

3.2.1 Pontage aorto-coronarien

Historiquement, les techniques de revascularisation myocardique ont été chirurgicales, avec d'excellents résultats à long terme lorsque l'IVA est protégée, particulièrement lors de l'emploi d'un greffon artériel c'est à dire de l'artère thoracique interne gauche (anc. artère mammaire interne gauche) (97-99). A ce titre, le pontage aorto-coronarien reste encore à l'heure actuelle une stratégie de référence dans la prise en charge du patient porteur d'une cardiopathie ischémique, particulièrement en cas d'atteinte sévère (82).

3.2.2 Angioplastie coronaire percutanée

Parallèlement au développement des techniques chirurgicales sont apparues les méthodes de revascularisation percutanées.

L'**angioplastie** avec mise en place de stent a désormais pris la place de l'angioplastie avec ballon sur la base des données montrant une nette amélioration du pronostic, et notamment une diminution du risque de récurrence ischémique de 52% à 1 an dans une méta-analyse reprenant les différentes études publiées sur l'utilisation des endoprothèses coronaires non actives (100).

La **resténose intra-stent** reste néanmoins un phénomène fréquent avec ce type de matériel. Elle est liée à la prolifération cellulaire réactionnelle et à la production d'une matrice extra-cellulaire dense, et a mené au développement des endoprothèses actives. Enrobées d'agent pharmacologique anti-mitotique, elles permettent de limiter le phénomène. Les premières données les concernant suggèrent une efficacité comparable en terme de mortalité, de récurrence ischémique et de thrombose de stent par rapport aux endoprothèses non actives (101).

La **thrombose de stent** est la complication la plus redoutée après une angioplastie. C'est notamment le problème des thromboses très tardives qui avait été soulevé avec les endoprothèses actives de première génération, car elles survenaient plus fréquemment qu'avec les endoprothèses non actives (102). Ce risque est lié à un retard d'endothélialisation du matériel du fait de la présence de l'anti-mitotique à son contact. Il a également été décrit plus important sur les lésions à cœur nécrotique large (103). Les endoprothèses actives de nouvelle génération développées depuis présentent un risque de thrombose plus faible, avec une supériorité démontrée par rapport aux endoprothèses nues sur la nécessité de revascularisation ultérieure.

3.2.2.1 **Place des stents actifs dans les syndromes coronariens aigus**

Dans l'infarctus du myocarde, le stent au biolimus (Biomatrix) a démontré son efficacité dans l'essai COMFORTABLE AMI (Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with AMI) et le stent à l'évérolimus (Xience) dans l'essai EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST Segment Elevation Myocardial Infarction), avec notamment une réduction de la nécessité de nouvelle revascularisation sur le vaisseau traité (104, 105). Les données de suivi à 5 ans de l'étude EXAMINATION retrouvent également une réduction de la mortalité toutes causes dans le groupe traité par endoprothèse à l'évérolimus (9% vs 12%, RR 0,52-1,00, p= 0,047) (106).

Le stent Xience a également été comparé dans le SCA au stent au sirolimus (Cypher) dans l'essai XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Myocardial Infarction), menée sur 625 patients, où le Xience a montré son intérêt (107). L'incidence de la mortalité d'origine cardiovasculaire, des infarctus non fatals et de la revascularisation du vaisseau cible était de 4,0% dans le groupe Xience V contre 7,7% dans le groupe Cypher à un an de suivi (RR 0,52, IC 95% [0,27-1,00], p= 0,048), démontrant la non infériorité de cette endoprothèse (107). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de mortalité totale (1,5% vs 2,7%, p= 0,36) ou de survenue de thrombose de stent (1,2% vs 2,7%, p= 0,21).

Dans l'essai NORSTENT (Norwegian Coronary Stent), portant sur 9013 patients ayant une indication de revascularisation endocoronaire, l'emploi d'endoprothèses actives ne diminue ni la mortalité ni le risque de récurrence ischémique en comparaison aux endoprothèses nues après un suivi moyen de 5 ans, mais il était retrouvé un moindre taux de

revascularisation du vaisseau cible dans le groupe traité par endoprothèse active, ainsi qu'une survenue moins fréquente de thromboses de stent (0,8 vs 1,2%, $p= 0,05$) (108). Cette étude présente l'intérêt d'avoir inclus une population peu sélectionnée, avec notamment près de 30% des patients présentant une symptomatologie d'angor stable, tendant à suggérer un bénéfice des endoprothèses actives quelque soit la présentation clinique.

Ces récentes données ont fait évoluer les recommandations de la prise en charge du SCA vers l'emploi d'endoprothèses actives en première intention (grade 1 A) (74).

Il faut également signaler que dans le cas particulier du haut risque cardio-vasculaire lié à un diabète ou une insuffisance rénale chronique (définie par une clairance de la créatinine $< 60\text{ml/minute}$), les résultats des méta-analyses ont montré une amélioration du pronostic en terme de nécessité de revascularisation secondaire par les endoprothèses actives. Elles incluait les stents de première génération (109, 110).

3.2.2.2 Place des stents actifs dans l'angor stable

Dans l'angor stable, les stents au sirolimus et à l'évérolimus ont démontré qu'ils n'étaient pas plus pourvoyeurs de mortalité, de récurrence ischémique ou de thrombose que les stents nus, avec au contraire une réduction de la nécessité de revascularisation du vaisseau traité lors du suivi (111). Dans une grande méta-analyse menée sur le sujet, analysant les données de 258 544 patients, et une grande variété de types d'endoprothèses, il a pu être confirmé ce bénéfice des stents actifs sur les stents nus (112). Par ailleurs, la comparaison des stents actifs entre eux montre une supériorité du stent au biorésorbable au biolimus et du stent à l'évérolimus par rapport au stent au paclitaxel (Taxus), endoprothèse de première génération.

Il s'agit également du constat fait lors de la méta-analyse des études SPIRIT II III et IV, montrant avec le stent à l'évérolimus une supériorité sur le stent au paclitaxel, tant sur le plan de la mortalité toute cause, de la récurrence d'infarctus du myocarde et de nécessité de revasculariser la lésion traitée initialement (113).

3.2.3 Choix de la technique de revascularisation : pontage ou angioplastie ?

Le débat est très artificiel car les différentes approches sont de plus en plus souvent combinées (stratégies de revascularisation hybrides) (114). Bien que moins invasive que le pontage aorto-coronarien, l'angioplastie s'avère moins efficace à long terme dans la prévention

des événements cardio-vasculaires chez les patients présentant des lésions coronaires multiples. Les premières études ayant comparé ces 2 stratégies de revascularisation dans les atteintes multitronculaires ont démontré une amélioration du pronostic par le pontage aorto-coronarien. L'étude SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) a ainsi été à l'origine du développement du score du même nom permettant d'évaluer la sévérité de l'atteinte coronaire (115). Le registre ASCERT (ACCF and STS Database Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies) retrouve chez les patients de plus de 65 ans une réduction de la mortalité totale à 4 ans de suivi par la prise en charge chirurgicale (116). L'étude FREEDOM a également retrouvé cette réduction de mortalité totale chez les patients diabétiques sur un suivi de 5 ans (117). De ce fait, à l'heure actuelle, les recommandations de la société européenne de cardiologie sur la revascularisation myocardique stratifient les atteintes coronariennes en risque faible, modéré ou élevé selon le score SYNTAX (<22, 23 à 31, >32), les procédures les plus risquées rendant la revascularisation percutanée non recommandée (83).

Étant donné que les études précitées avaient été menées avec l'utilisation d'endoprothèses actives de première génération, plusieurs auteurs se sont plus récemment intéressés à l'emploi des stents de nouvelle génération. L'essai BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) a testé l'efficacité du stent à l'évérolimus en comparaison au pontage aorto-coronarien dans les atteintes pluritronculaires chez 880 patients (118). Les atteintes du tronc commun gauche étaient exclues. A 2 ans de suivi, l'angioplastie s'est révélée non inférieure à la prise en charge chirurgicale en terme de décès toutes causes, récurrence d'infarctus et revascularisation du vaisseau cible. Néanmoins, sur le suivi à plus long terme, avec une médiane de 4,6 ans, le taux d'événements est inférieur dans le groupe traité par pontage aorto-coronarien. L'essai NOBLE (Nordic-Baltic-British left main revascularisation study), menée sur 1201 patients, retrouvait une supériorité de la prise en charge chirurgicale des sténoses du tronc commun gauche sur l'angioplastie par endoprothèse au biolimus à 5 ans, tant sur la mortalité toutes causes (9% vs 11%) que sur la récurrence d'infarctus (2% vs 6%) (119).

Bien que ces études tendaient à démontrer que l'angioplastie restait une stratégie de revascularisation moins fiable à long terme, l'essai EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), ayant évalué l'endoprothèse à l'évérolimus dans la prise en charge des sténoses du tronc commun gauche en comparaison au pontage aorto-coronarien chez 1905 patients, ne retrouvait pas de

différence statistiquement significative dans la survenue de décès toutes causes, d'AVC et d'infarctus du myocarde à 3 ans de suivi (120).

Récemment, une méta-analyse sur le sujet, prenant en compte 6 études randomisées et 4686 patients, concluait à un pronostic équivalent entre angioplastie et pontage aorto-coronarien dans le traitement des lésions du tronc commun gauche à une médiane de suivi de 39 mois (121). Il était retrouvé un taux de complications plus important à la phase initiale de la prise en charge chirurgicale, mais pas de différence au cours du suivi sur le critère de jugement principal constitué par la mortalité totale, la récurrence d'infarctus et la survenue d'un AVC. On observait néanmoins un taux plus important de revascularisation non programmée dans le groupe traité par angioplastie.

Partie 2 : Présentation de l'étude

1 Introduction

Depuis plusieurs années, la prise en charge de la maladie coronaire ne cesse de s'améliorer du fait du progrès fait sur le développement des endoprothèses, mais également avec un traitement médical de plus en plus performant. Depuis les débuts de la double anti-agrégation plaquettaire, le bénéfice qui a pu en être tiré a toujours été mis en balance avec le risque hémorragique induit par son instauration (42). Cette problématique est d'autant plus d'actualité que les nouveaux antiagrégants plaquettaires ont montré une diminution du risque ischémique, mais au prix d'hémorragies majeures plus fréquentes (46, 48). Ainsi, plusieurs travaux ont été menés afin de déterminer la durée optimale de l'association pour mieux tenir compte de la balance bénéfice-risque. Néanmoins, leurs résultats ne sont pas tous concordants, certaines suggérant qu'une association courte, de 3 à 6 mois, ne serait pas inférieure à un traitement d'un an (55-60), d'autres qu'un traitement plus prolongé diminuerait le risque ischémique à long terme (66-70).

Dans le but d'évaluer les pratiques cliniques au CHU de Bordeaux, nous avons constitué une cohorte homogène bordelaise de patients traités par angioplastie et implantation de stents actifs à l'évérolimus (Xience). Il s'agit de l'une des endoprothèses possédant le plus haut niveau de preuve en terme de prévention des événements ischémiques (122). Nos objectifs étaient :

- obtenir un suivi d'au moins 3 ans avec cette endoprothèse.
- évaluer l'impact de la durée de la double anti-agrégation plaquettaire sur la survenue de complications ischémiques ou hémorragiques.
- recueillir les paramètres cliniques et biologiques associés à la survenue d'événements cliniques majeurs en rapport avec l'évolution de l'athérombose coronaire ou avec des complications hémorragiques.

2 Patients et méthodes

2.1 Population de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, au sein de l'Hôpital cardiologique (Haut-Lévêque, Pessac).

Tous les patients ayant bénéficié de l'implantation d'au moins une endoprothèse coronaire active à l'évérolimus (Xience, Abott Vascular) étaient éligibles, quelque soit l'indication de l'angioplastie. Il n'y avait pas de limitation quant au nombre d'endoprothèses ou à l'association de plusieurs types d'endoprothèses, actives ou non.

Nous avons exclu les patients pour lesquels le suivi s'avérait par avance difficile, voire impossible. Il s'agissait de patients en vacances au moment de leur admission, et ne résidant pas en France.

Les données relatives à l'histoire médicale du patient, au diagnostic, au mode de présentation clinique, ainsi qu'au traitement reçu en pré- et en intra-hospitalier et aux paramètres biologiques analysés ont été recueillies via notre logiciel de dossier médical informatique (Dx-Care, Medasys).

A l'exception de la troponine, dosée avant et le lendemain de l'angioplastie, et de l'exploration d'une anomalie lipidique, tous les prélèvements biologiques ont été effectués à l'admission pour les hospitalisations urgentes et le matin même de la procédure pour les gestes programmés.

La FEVG a été mesurée en échocardiographie avant ou peu après l'angioplastie pour les patients hospitalisés en urgence. La valeur retenue était celle de la ventriculographie réalisée au moment de l'angioplastie si les données échographiques n'étaient pas disponibles. Parmi les patients ayant bénéficié d'une angioplastie programmée, la dernière évaluation échocardiographique était prise pour référence.

2.2 Critères de jugement

Nous nous sommes intéressés aux résultats cliniques à long terme de l'angioplastie, en prenant en compte les événements en rapport avec une nouvelle atteinte du vaisseau traité, encore appelé vaisseau cible.

Le critère principal est l'association de 3 données incluant :

- mortalité d'origine cardiaque.
- survenue d'infarctus du myocarde dans le territoire du vaisseau cible.
- nécessité de revascularisation du vaisseau cible.

Les critères secondaires regroupaient :

- mortalité toute cause.
- survenue d'un événement hémorragique.
- infarctus du myocarde quelque soit le territoire.
- AVC, ischémique ou hémorragique.
- survenue d'insuffisance cardiaque imposant une hospitalisation.
- thrombose de stent.
- revascularisation de la lésion cible.

2.3 Définitions

Lors de l'hospitalisation index, les patients ont été classés selon la présentation clinique entre angor stable, angor instable et infarctus du myocarde (subdivisé en SCA avec et sans sus-décalage du segment ST). Ces derniers ont été définis selon la troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde (123).

Au cours du suivi, la classification des événements indésirables s'est faite selon les recommandations employées pour les critères de jugement dans les études portant sur les endoprothèses coronaires (124) :

- le décès d'origine cardiaque est défini par toute mort survenant au décours d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque aiguë, ou d'une arythmie, ainsi que les décès survenant sans témoin ou de cause inconnue, et ceux consécutifs à une intervention de revascularisation myocardique, percutanée ou chirurgicale.

- la lésion cible correspond à la partie de l'artère couverte par l'endoprothèse, ainsi que les 5 mm d'amont et d'aval.

- la revascularisation de la lésion cible correspond à une nouvelle angioplastie sur celle-ci ou toute procédure de pontage aorto-coronarien sur l'artère cible consécutive à une complication lui étant reliée.

- le vaisseau cible est défini par l'intégralité du territoire épicaudique, tant en amont qu'en aval de la lésion cible, et incluant les branches mère et fille(s) de l'artère traitée.

- la revascularisation du vaisseau cible est définie par toute procédure de revascularisation, percutanée ou chirurgicale, portant sur quelque segment que ce soit de l'artère.

- la thrombose de stent est retenue lorsque son diagnostic est certain ou probable. Il est certain en cas d'infarctus du myocarde comme défini plus haut, avec constatation à l'angiographie d'un thrombus, occlusif ou non, prenant naissance au niveau de l'endoprothèse ou jusqu'à 5mm en amont ou en aval. Une preuve anatomopathologique peut également être utilisée. Le diagnostic est considéré comme probable en cas de décès inexplicable dans les 30 jours suivant l'implantation du matériel, et en cas de survenue d'un infarctus du myocarde dans le territoire du vaisseau cible si aucune documentation angiographique n'est disponible.

- la classification des accidents hémorragiques s'est faite selon les recommandations du Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (125).

Cette classification répartit les événements hémorragiques comme suit :

- Type 0 : pas de saignement.
- Type 1 : saignement minime ne poussant pas le patient à consulter un médecin.
- Type 2 : saignement cliniquement significatif requérant une procédure diagnostique, une hospitalisation ou un traitement par un professionnel de santé.
- Type 3 : saignement prouvé cliniquement, biologiquement et/ou à l'imagerie, et classé selon sa gravité en 3 sous-groupes :
 - Type 3a : saignement :
 - nécessitant une transfusion de globules rouges.
 - s'accompagnant d'une chute de l'hémoglobine plasmatique de 3 à 5g/dl.
 - Type 3b : saignement :
 - responsable d'une chute de l'hémoglobine plasmatique de plus de 5g/dl.
 - responsable d'une tamponnade cardiaque.
 - nécessitant une chirurgie d'hémostase (hormis dentaire, nasale, cutanée et hémorroïdaire).
 - nécessitant un support vasopresseur.
 - Type 3c : saignement :
 - intracrânien.
 - intraoculaire compromettant l'acuité visuelle.

- Type 4 : saignement en lien avec une chirurgie de pontage aorto-coronarien survenant dans les 48 heures post-opératoires.
- Type 5 : saignement fatal.

2.4 Suivi des patients

Le suivi s'est fait par consultation du dossier médical informatique pour les patients suivis dans notre centre. Pour la majorité néanmoins, le suivi étant extérieur, nous avons recueilli les données par contact téléphonique ou postal avec le cardiologue de ville ou le médecin traitant. Lorsque les données étaient incomplètes ou que le patient n'avait pas été vu en consultation depuis plusieurs mois, un contact téléphonique a été pris avec lui ou sa personne de confiance. Nous avons alors recueilli les données relatives aux critères de jugement ainsi qu'à la durée de maintien de la double anti-agrégation plaquettaire après l'angioplastie. Lorsque le patient avait présenté un événement coronarien, nous avons contacté le centre de cardiologie interventionnelle afin d'obtenir le détail de la procédure dans le but de déterminer s'il s'agissait d'une revascularisation du vaisseau cible. Lorsque le patient était décédé, nous avons contacté les médecins en charge du patient pour obtenir la cause la plus exacte possible de la mort.

2.5 Analyse statistique

Les variables continues sont énoncées par leur moyenne et leur écart-type, ou par leur médiane et leur écart inter-quartile. Les variables catégorielles sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage de la population totale. La comparaison entre les groupes a été réalisée grâce au test de Wilcoxon ou au test t de Student pour les variables continues et grâce au test du χ^2 ou au test exact de Fisher pour les variables catégorielles, suivant l'effectif des sous-groupes. Les analyses multivariées ont été réalisées grâce à une régression logistique selon le modèle de Cox. La comparaison des différentes variables chez les patients ayant présenté ou non des complications au cours du suivi ont été réalisées par un test du Log-Rank. Nous avons retenu une valeur de $p < 0,05$ comme statistiquement significative. Les différentes analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA (Stata software version 10.1, StataCorp, College station, Texas).

3 Résultats

Entre juin 2012 et décembre 2013, 2183 patients ont bénéficié d'une angioplastie coronaire, dont 680 pour un angor stable, 545 patients pour un SCA avec sus-décalage du segment ST et 958 patients pour un SCA sans sus-décalage du segment ST ou un angor instable. 607 ont bénéficié de l'implantation d'au moins une endoprothèse à l'évérolimus. 4 patients ont été exclus du fait d'un suivi inenvisageable. Ainsi, l'analyse s'est portée sur les 603 patients restant, parmi lesquels 152 traités pour un angor stable et 451 pour une symptomatologie instable. 8 patients ont été perdus de vue au cours du suivi. La figure 1 représente le diagramme de flux de l'étude.

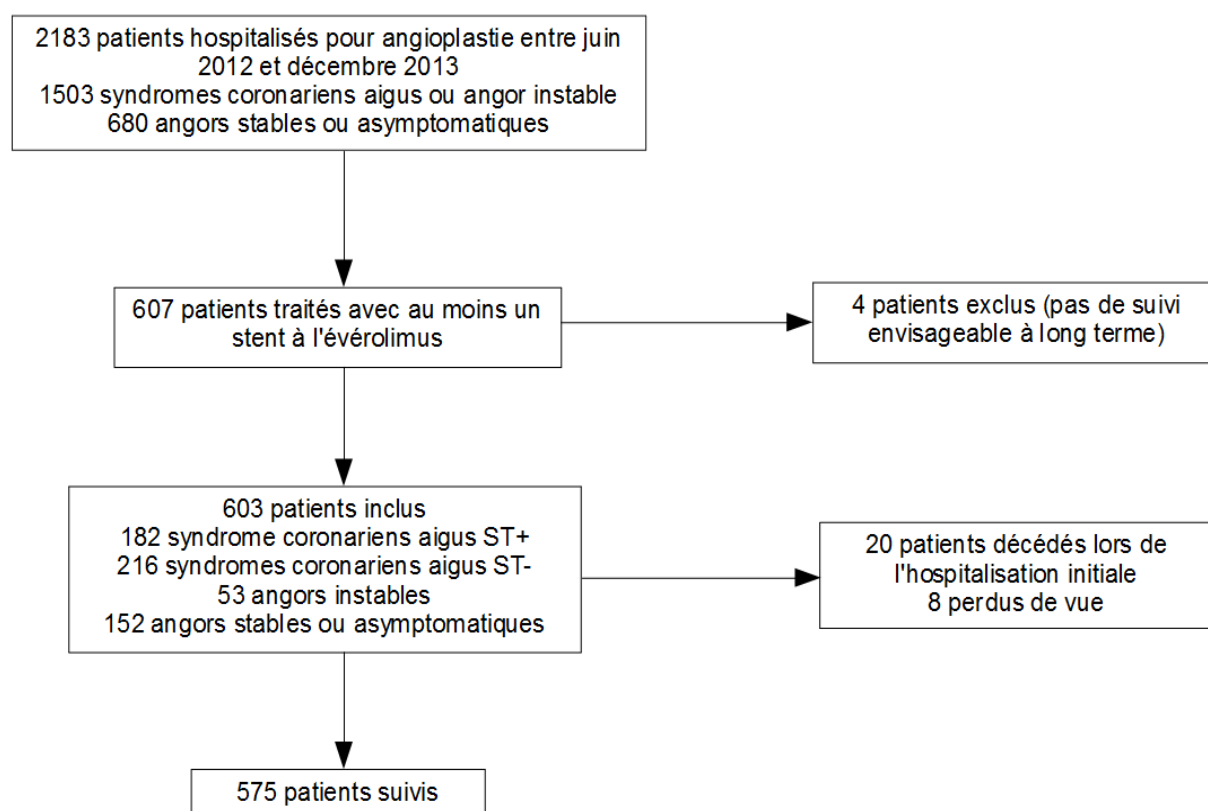


Figure 1 - Diagramme de flux

3.1 Description des caractéristiques initiales de la population

Les caractéristiques cliniques et les antécédents des patients sont présentés dans le tableau 1. La médiane d'âge de nos patients était de 64 ans. Il s'agissait pour une grande majorité d'hommes (481 soit 79,8%).

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires, on notait :

- 350 (58%) patients hypertendus.
- 198 (61,1%) patients porteur d'une dyslipidémie mais le recueil de cette donnée reste très incomplet (324 patients chez lesquels ce paramètre a pu être renseigné).
- 198 (32,8%) diabétiques.
- 214 (35,8%) patients tabagiques actifs.

Tableau 1 : Caractéristiques et antécédents de la population globale (N= 603)

Caractéristique	Valeur
Age (années)	64 (56-75)
Sexe masculin – n (%)	481 (79,8)
IMC (kg/m ²)	26,3 (23,5-29,8)
HTA – n (%)	350 (58)
Dyslipidémie – n (%)	198 (61,1)
Diabète – n (%)	198 (32,8)
Tabagisme actif – n (%)	214 (35,8)
Antécédents cardiovasculaires	
Infarctus du myocarde – n (%)	243 (40,6)
AVC – n (%)	34 (5,6)
Insuffisance cardiaque – n (%)	64 (10,6)
Artériopathie périphérique – n (%)	88 (14,6)
Angioplastie coronaire – n (%)	216 (35,8)
Pontage aorto-coronarien – n (%)	68 (11,3)
Chirurgie vasculaire – n (%)	76 (12,6)

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (écart interquartile).

IMC : indice de masse corporelle. HTA : hypertension artérielle. AVC : accident vasculaire cérébral.

Dans les principaux antécédents cardiovasculaires de nos patients, nous retenons que :

- 49 (8,1%) étaient connus pour une fibrillation auriculaire nécessitant une anticoagulation au long cours.

- 243 (40,6%) avaient déjà présenté un infarctus du myocarde.

- 34 (5,6%) avaient un antécédent d'AVC.

- 88 (14,6%) étaient porteurs d'une AOMI.

- 216 (35,8%) patients avaient déjà bénéficié d'une revascularisation coronarienne percutanée et 68 (11,3%) d'au moins un pontage aorto-coronarien.

Le tableau clinique était inaugural de la maladie cardio-vasculaire chez 272 des 451 patients hospitalisés pour SCA (60,3%). Ses caractéristiques sont rapportées dans le tableau 2.

Parmi les 603 patients de la cohorte :

- 152 (25,2%) ont eu l'angioplastie pour une symptomatologie d'angor stable.

- 182 (30,2%) présentaient un SCA avec sus-décalage du segment ST.

- 216 (35,8%) présentaient SCA sans sus-décalage du segment ST.

- 53 (8,8%) avaient un angor instable.

- 24 patients (4,0%) étaient en choc cardiogénique à l'admission.

La médiane de FEVG était de 55% (espace inter-quartile 45-65%).

58 patients (8,1%) présentaient une anémie définie par une hémoglobine plasmatique en dessous de 11g/dl. Le reste des paramètres biologiques recueillis sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 2 : Présentation clinique initiale (N= 603)

Caractéristique	Valeur
Fréquence cardiaque (battements par minute)	71 (61-82)
Pression artérielle systolique (mmHg)	127 (112-147)
Angor stable – n (%)	152 (25,2)
Infarctus du myocarde – n (%)	398 (65,8)
SCA avec sus-décalage du segment ST – n (%)	182 (30,2)
SCA sans sus-décalage du segment ST – n (%)	216 (35,8)
Angor instable – n (%)	53 (8,8)
Stade de la classification KILLIP	
Stade 1 – n (%)	492 (81,7)
Stade 2 – n (%)	17 (2,8)
Stade 3 – n (%)	69 (11,5)
Stade 4 – n (%)	24 (4,0)

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (écart interquartile).

SCA : syndrome coronarien aigu.

Tableau 3 : Paramètres biologiques initiaux de la population globale (N= 603)

Paramètre biologique	Valeur
HbA1C (%)	6 (5,6-6,8)
LDL cholestérol (g/l)	2,46 (1,29-3,56)
Triglycérides (g/l)	1,31 (0,96-1,73)
Hémoglobine totale (g/dl)	13,7 (12,4-14,9)
Anémie – n (%)	58 (9,7)
CRP (mg/l)	4,3 (1,8-14,3)
Créatinine plasmatique (µmol/l)	83 (68-99)

Troponine I avant angioplastie (ng/ml)	0,16 (0,03-1,82)
Troponine I après angioplastie (ng/ml)	2,04 (0,35-15,3)

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (écart interquartile).

HbA1C : hémoglobine glyquée. CRP : protéine C-réactive.

La coronarographie a été réalisée par voie radiale chez 471 patients (78,1%).

Au total, 1026 endoprothèses ont été implantées sur 909 lésions, soit une moyenne de 1,7 +/- 1 endoprothèse posée et de 1,5 +/- 0,9 lésions traitées par patient. La médiane de la longueur totale des endoprothèses était de 28mm (écart inter-quartile 18-43mm).

La grande majorité des patients (83,5%) ont reçus exclusivement des endoprothèses Xience.

L'atteinte coronaire était bi- ou tri-tronculaire chez 480 patients (79,6%) et l'angioplastie a porté sur plusieurs vaisseaux chez 146 patients (24,2%).

13 patients (2,9%) ont présenté un échec de l'intervention initialement programmée, avec un vaisseau occlus en fin de procédure.

Les caractéristiques angiographiques de la cohorte sont rapportées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques angiographiques et résultats de l'angioplastie de la population globale (N= 603)

Caractéristique	Valeur
Abord radial - n (%)	471 (78,1)
Durée de la procédure (minutes)	51,5 (40-65)
Artère(s) traitée(s)	
Coronaire droite - n (%)	232 (38,5)
Réseau circonflexe - n (%)	234 (38,8)
IVA - n (%)	359 (59,5)
IVA proximale - n (%)	211 (35,1)
Tronc commun - n (%)	105 (17,4)
Pontage aorto-coronarien - n (%)	16 (2,65)

Atteinte pluri-tronculaire - n (%)	480 (79,6)
Resténose intra-stent - n (%)	54 (9,0)
Lésion ostiale - n (%)	70 (11,6)
Thrombus - n (%)	144 (23,9)
Lésion calcifiée - n (%)	138 (22,9)
Lésion de bifurcation - n (%)	198 (32,8)
Occlusion chronique - n (%)	22 (3,7)
Flux TIMI avant angioplastie	
TIMI 0 - n (%)	119 (19,7)
TIMI 1 - n (%)	17 (2,8)
TIMI 2 - n (%)	32 (5,3)
TIMI 3 - n (%)	435 (72,1)
Stenting direct - n (%)	105 (17,5)
Post-dilatation - n (%)	432 (72,6)
Thrombectomie - n (%)	134 (22,2)
Athérectomie rotative - n (%)	30 (5,0)
Traitement de plusieurs vaisseaux - n (%)	146 (24,2)
Longueur totale de stent implanté (mm)	28 (18-43)
Diamètre moyen des stents Xience (mm)	3,0 (2,6-3,5)
Traitement par Xience seul - n (%)	502 (83,5)
Stents nus - n (%)	61 (10,1)
Stents actifs seuls - n (%)	540 (89,9)
Association stents nu(s) et actif(s) - n (%)	61 (10,2)
Flux TIMI après angioplastie	
TIMI 0 - n (%)	10 (2,2)
TIMI 1 - n (%)	3 (0,7)
TIMI 2 - n (%)	4 (0,9)
TIMI 3 - n (%)	433 (96,2)

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (écart interquartile).

IVA : artère interventriculaire antérieure. TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction.

A la sortie de l'hôpital, 571 (99,3%) recevaient une double anti-agrégation plaquettaire. Celle-ci était constituée d'aspirine chez 574 patients (99,7%) associée à :

- du clopidogrel chez 35,1% de nos patients.
- du prasugrel pour 35,1% d'entre eux.
- du ticagrelor chez les 29,5% restant.

87 patients (14,4%) recevaient également un anticoagulant oral (AVK ou anticoagulant oral direct).

Par ailleurs, 85,9% des patients recevaient un traitement bêta-bloquant, 96,5% un traitement par statine, et 84,2% un traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. 47,2% recevaient un inhibiteur de la pompe à protons.

L'ensemble du traitement de sortie des patients est regroupé dans le tableau 17 (en annexe).

3.2 Description des événements cliniques majeurs intra-hospitaliers

3.2.1 MACE

Au cours de l'hospitalisation liée à l'angioplastie initiale, 20 patients des 603 inclus sont décédés (3,3%), dont 16 (2,7%) d'une étiologie cardiaque. La mortalité hospitalière du SCA avec sus-décalage du segment ST était de 5,0% et celle du SCA sans sus-décalage du segment ST était de 4,6%. 45,0% des patients admis en état de choc cardiogénique sont décédés. Aucun patient traité par angor stable n'est décédé.

3.2.2 Événements hémorragiques

21 patients ont présenté un événement hémorragique durant la phase hospitalière (3,5%). Nous avons dénombré :

- 3 patients ayant présenté un saignement de stade 2 de la classification BARC.
- 18 patients ayant présenté un saignement de stade 3.
- il n'y a pas eu de saignement fatal mais nous avons recensé un décès dû à un accident transfusionnel. Il s'agissait d'un œdème pulmonaire lésionnel (TRALI : transfusion-related acute lung injury).

Les complications survenues au cours de l'hospitalisation initiale sont regroupées dans le tableau 18 (en annexe).

3.2.3 Analyse univariée des paramètres associés à la mortalité totale en période hospitalière

L'âge, le sexe, l'IMC, ainsi que l'existence de facteurs de risques et d'antécédents cardiovasculaires n'influençait pas la mortalité hospitalière totale, comme cela est rapporté dans le tableau 5.

Les patients décédés lors de l'hospitalisation initiale présentaient à l'admission une fréquence cardiaque plus élevée et une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus basse que les survivants. La présentation sur un tableau de choc cardiogénique était également associée à une issue fatale plus fréquente. Le tableau 6 montre l'influence de la présentation clinique sur la mortalité hospitalière totale en analyse univariée.

D'un point de vue biologique, une hémoglobine basse, ainsi qu'une créatinine plasmatique et une troponine après angioplastie élevées étaient associées à une mortalité totale plus importante. Une anémie < 11g/dl était présente chez 42,1% des patients décédés contre 8,7% des survivants ($p < 0,001$). Les autres paramètres recueillis, rapportés dans le tableau 19 (en annexe), n'y étaient en revanche pas associés.

En ce qui concerne la procédure d'angioplastie, la voie radiale était associée à une mortalité totale moindre que la voie fémorale. L'atteinte proximale de l'IVA s'accompagnait d'un risque de décès accru, alors que celle associée à la coronaire droite était moins importante. Les lésions calcifiées étaient également de plus mauvais pronostic. Le traitement en un temps d'une atteinte multi-tronculaire ne s'accompagnait pas d'une mortalité accrue. L'analyse univariée des principaux paramètres angiographiques est rapportée dans le tableau 7. Les données complètes sont référencées dans le tableau 20 (en annexe).

La survenue d'une complication en cours d'hospitalisation était également associée à une mortalité plus élevée. 45% des patients décédés ont présenté une insuffisance cardiaque

aiguë, 44,4% une insuffisance rénale aiguë et 22,2% une complication hémorragique, contre 5,0%, 4,8% et 3,3% respectivement chez les survivants ($p < 0,001$ dans les 3 cas), comme rapporté dans le tableau 21 (en annexe).

Tableau 5 : Caractéristiques et antécédents des patients influençant la mortalité hospitalière.
Analyse univariée (N= 603)

Caractéristique	Patients décédés (n= 20)	Survivants (n= 583)	Valeur de p
Age (années)	68 (+/- 10,4)	64,7 (+/- 12,8)	0,26
Sexe masculin - n (%)	16 (80)	465 (79,8)	0,98
IMC (kg/m ²)	25,8 (+/- 4,2)	27,0 (+/- 5,3)	0,5
HTA - n (%)	14 (70)	336 (57,6)	0,27
Dyslipidémie - n (%)	9 (50)	189 (61,8)	0,32
Diabète - n (%)	10 (52,6)	188 (32,3)	0,06
Tabagisme actif - n (%)	4 (21,1)	210 (36,27)	0,17
FA anticoagulée - n (%)	1 (5)	48 (8,23)	0,6
Antécédents cardiovasculaires			
Infarctus du myocarde - n (%)	7 (35)	236 (40,8)	0,6
AVC - n (%)	3 (15)	31 (5,3)	0,07
Insuffisance cardiaque - n (%)	3 (15)	61 (10,5)	0,52
Angioplastie coronaire - n (%)	6 (30)	210 (36)	0,58
Pontage aorto-coronarien - n (%)	2 (10)	66 (11,3)	0,85
Chirurgie vasculaire - n (%)	2 (10)	74 (12,7)	0,72

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

IMC : Indice de masse corporelle. HTA : hypertension artérielle. FA : fibrillation auriculaire.

AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 6 : Paramètres cliniques associés à la mortalité totale hospitalière. Analyse univariée (N= 603)

Caractéristique	Patients décédés (n= 20)	Survivants (n= 583)	Valeur de p
Fréquence cardiaque (bpm)	88 (+/- 19)	73 (+/- 15)	< 0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)	116 (+/- 22)	132 (+/- 62)	0,25
FEVG (%)	36,8 (+/- 10,3)	53,2 (+/- 12,8)	< 0,001
Angor stable - n (%)	0 (0)	152 (26,1)	0,01
Infarctus du myocarde - n (%)	19 (95)	378 (64,8)	0,01
SCA avec sus-décalage du segment ST - n (%)	9 (45)	173 (29,7)	0,14
SCA sans sus-décalage du segment ST - n (%)	10 (50)	206 (35,3)	0,18
Angor instable - n (%)	1 (5)	52 (8,9)	0,54
Choc cardiogénique - n (%)	9 (45)	14 (2,4)	< 0,001

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

bpm : battements par minute. FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

SCA : syndrome coronarien aigu.

Tableau 7 : Principales caractéristiques angiographiques associés à la mortalité hospitalière. Analyse univariée (N= 603)

Caractéristique	Patients décédés (n= 20)	Survivants (n= 583)	Valeur de p
Abord radial - n (%)	10 (50)	461 (79)	< 0,001
Durée de la procédure (minutes)	86 (+/- 42)	57 (+/- 33)	< 0,001
Artère(s) atteinte(s)			

Coronaire droite - n (%)	3 (15)	229 (39,4)	0,03
Réseau circonflexe - n (%)	8 (40)	226 (38,8)	0,91
IVA - n (%)	12 (60)	347 (59,5)	0,97
IVA proximale - n (%)	12 (60)	199 (34,2)	0,02
Tronc commun gauche - n (%)	4 (20)	101 (17,3)	0,76
Pontage aorto-coronarien - n (%)	0 (0)	16 (2,7)	0,45
Atteinte pluri-tronculaire – n (%)	19 (95)	461 (79)	0,08
Lésion calcifiée - n (%)	9 (45)	129 (22,1)	0,02
Traitement de plusieurs vaisseaux - n (%)	5 (25)	141 (24,2)	0,93

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

IVA : artère interventriculaire antérieure.

3.2.4 Analyse multivariée des paramètres associés à la mortalité totale en période hospitalière

En analyse multivariée par régression logistique linéaire, réalisée avec les données concernant 596 patients, l'abord radial n'apparaît pas comme un facteur indépendant de mortalité (Odds ratio 0,40, IC 95% [0,14-1,14], $p= 0,09$). En revanche l'existence d'une anémie préexistante (Odds ratio 7,30, IC 95% [2,43-21,88], $p< 0,001$), l'existence d'un choc cardiogénique (Odds ratio 20,06, IC 95% [6,42-62,68], $p< 0,001$) et l'atteinte de la partie proximale de l'IVA (Odds ratio 4,06, IC 95% [1,36-12,1], $p= 0,01$) semblent associés à une mortalité plus importante.

En résumé, nous avons observé :

- 20 décès dont 16 d'origine cardiaque (2,7% de la cohorte).
- 21 épisodes de saignements (3 de stade BARC 2 et 18 de stade BARC 3) (3,5% du total des patients).
- les analyses ultérieures vont donc porter sur les 575 patients survivants.

3.3 Événements cliniques à long terme

3.3.1 MACE

Les 575 patients ont été suivis avec une médiane de 1287 jours (écart interquartile 1130-1455), c'est à dire d'au moins 3 ans et demi. Au cours de cette période, 86 patients (15,0%) ont présenté un MACE lié au vaisseau cible, détaillés dans le tableau 8. Parmi eux, nous avons dénombré :

- 32 patients (5,9%) décédés d'une cause cardiaque.
- 18 patients (3,1%) ayant présenté un infarctus lié au vaisseau cible, dont 8 (1,4%) liés à une thrombose tardive ou très tardive d'endoprothèse.
- 50 patients (8,7%) ayant été revascularisé sur le vaisseau cible (TVR : target vessel revascularization), parmi lesquels 32 (5,6%) sur la lésion cible (TLR : target lesion revascularization).

La courbe de survie sans MACE selon l'analyse de Kaplan-Meier est illustrée dans la figure 2.

Parmi les événements importants survenus au cours du suivi, on note que 66 patients (11,5%) sont décédés quelle qu'en soit la cause, 37 (6,4%) ont présenté un infarctus non fatal, et 15 (2,6%) un AVC. Les événements du suivi sont rapportés dans le tableau 22 (en annexe).

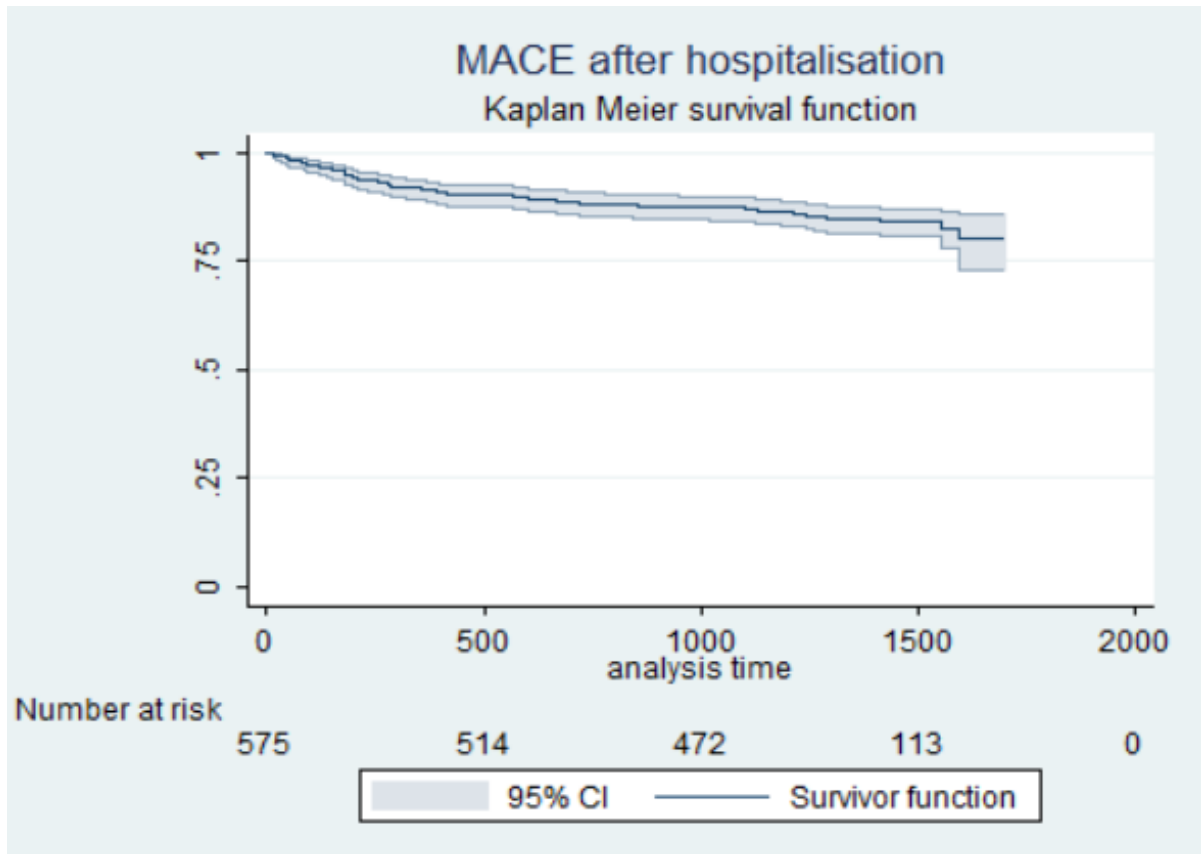


Figure 2 : Courbe de survie sans MACE selon la méthode de Kaplan-Meier

Tableau 8 : Événements cardio-vasculaires majeurs survenus au cours du suivi (N= 575)

Événement	Valeur	% parmi les MACE
MACE totaux - n (%)	86 (15,0)	100
Mortalité cardiaque - n (%)	32 (5,9)	37,2
Infarctus lié au vaisseau traité - n (%)	18 (3,1)	20,9
Revascularisation du vaisseau traité - n (%)	50 (8,7)	58,1

MACE : major adverse cardiovascular event.

3.3.2 Événements hémorragiques

- 74 patients (12,9%) ont présenté un événement hémorragique :

- 8 (1,4%) BARC 1
- 42 (7,1%) BARC 2
- 20 (3,5%) BARC 3
- 3 (0,5%) BARC 4
- 2 (0,3%) BARC 5

3.3.3 Analyse univariée des paramètres associés aux MACE et à la mortalité totale au long terme

En analyse univariée, les patients ayant présenté un MACE au cours du suivi étaient plus âgés (67,5 ans contre 64,1 ans, $p= 0,02$), et avaient plus d'antécédents cardio-vasculaires. On notait également que ces patients avaient une FEVG plus basse à l'admission. Le tableau clinique initial n'influait pas le pronostic, excepté pour les patients arrivés en choc cardiogénique, qui ont présenté un nombre plus important d'événements. Ces paramètres sont rapportés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9 : Caractéristiques et antécédents des patients associés à la survenue d'événements cardiaques majeurs (MACE) à long terme. Analyse univariée (N= 575)

Caractéristique	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Age (années)	67,5 (59-78)	64,1 (55-75)	0,02
Sexe masculin - n (%)	67 (77,9)	392 (80,2)	0,63
IMC (kg/m ²)	25,7 (+/- 4,7)	27,3 (+/- 5,4)	0,02
HTA - n (%)	52 (60,5)	278 (56,9)	0,53
Dyslipidémie - n (%)	12 (63,2)	93 (67,9)	0,68
Diabète - n (%)	32 (37,2)	151 (30,9)	0,25
Tabagisme actif – n (%)	25 (29,1)	184 (37,9)	0,12
FA - n (%)	9 (10,5)	39 (81,3)	0,44
Antécédents cardiovasculaires			
Infarctus du myocarde - n (%)	51 (60)	181 (37,3)	< 0,001
AVC - n (%)	5 (5,8)	26 (5,3)	0,85
Insuffisance cardiaque - n (%)	18 (20,9)	43 (8,8)	< 0,001
Artériopathie périphérique - n (%)	18 (20,9)	63 (12,9)	< 0,05
Angioplastie coronaire – n (%)	39 (45,4)	167 (34,2)	< 0,05
Pontage aorto-coronarien – n (%)	15 (17,4)	51 (10,4)	0,06
Chirurgie vasculaire - n (%)	17 (19,8)	57 (11,7)	0,04

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (espace interquartile) ou en moyenne (+/- écart-type).

MACE : événement cardiovasculaire majeur. IMC : indice de masse corporelle.

HTA : hypertension artérielle. FA : fibrillation auriculaire. AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 10 : Paramètres de la présentation clinique initiale associés à la survenue de MACE.
Analyse univariée (N= 575)

Caractéristique	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Fréquence cardiaque (battements par minute)	72 (+/- 14)	73 (+/- 16)	0,74
Pression artérielle systolique (mmHg)	128 (+/- 26)	133 (+/- 66)	0,55
FEVG (%)	50 (40-65)	58 (45-65)	0,02
Angor stable - n (%)	19 (22)	133 (27,2)	0,32
Choc cardiogénique - n (%)	5 (5,9)	9 (1,9)	0,02

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (espace inter-quartile) ou moyenne (+/- écart-type).

MACE : événement cardiovasculaire majeur. FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Sur le plan biologique, on notait essentiellement que les patients ayant présenté un MACE avaient une hémoglobine à l'admission plus basse (12,7 +/- 2,0g/dl contre 13,8 +/- 1,8g/dl) et une créatinine plus élevée (115 +/- 111µmol/l contre 92 +/- 61µmol/l) que dans le groupe contrôle, sans association des autres paramètres avec le pronostic. L'analyse univariée des différentes données recueillies sont résumées dans le tableau 23 (en annexe).

Une anémie < 11g/dl était associée à un pronostic plus défavorable en terme d'événements cardiovasculaire d'événements (23,3% d'anémie dans le groupe MACE contre 6,0% dans le groupe contrôle, $p < 0,001$). Elle était également corrélée à une augmentation de la mortalité totale tout au long du suivi, comme cela est illustré sur la figure 3.

La figure 4 suggère que dans notre population, les patients avec un taux d'hémoglobine dans le premier quartile (le plus bas) ont une mortalité totale plus importante et plus précoce que ceux des autres quartiles.

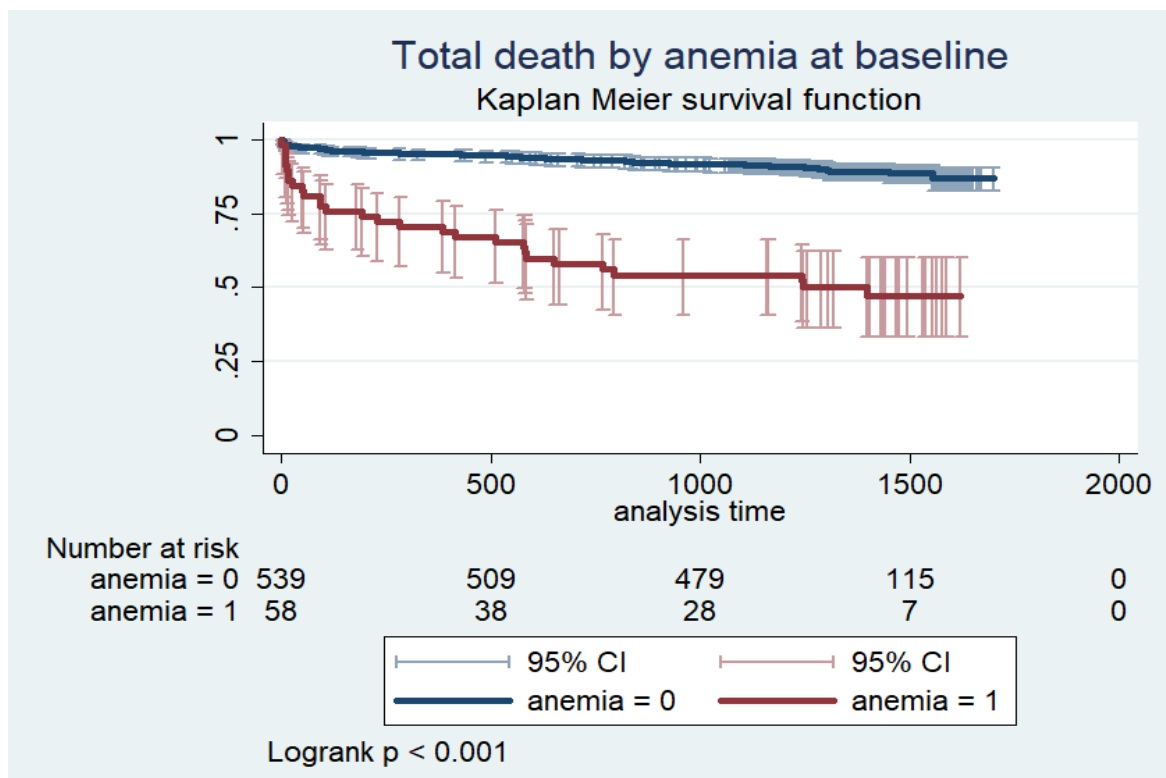
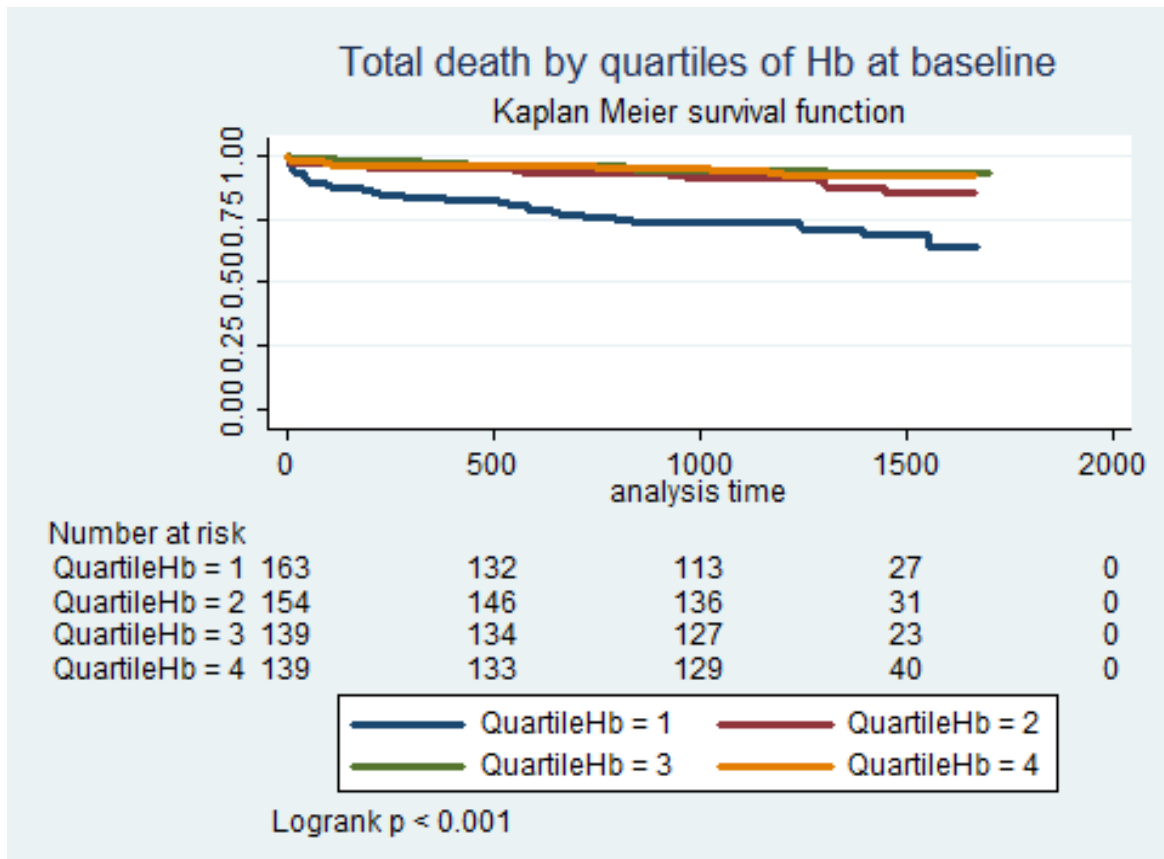


Figure 3 : mortalité totale en fonction du temps selon l'existence d'une anémie (hémoglobine < 11g/dl) avant angioplastie



Quartile 1 : 8,4-12,5g/dl

Quartile 2 : 12,5-13,8g/dl

Quartile 3 : 13,8-14,9g/dl

Quartile 4 : 14,9-18,5g/dl

Figure 4 : mortalité totale en fonction du temps selon une répartition par quartile de l'hémoglobine avant angioplastie

En ce qui concerne la procédure d'angioplastie, la voie radiale était associée à un taux d'événements moins important. Les atteintes du tronc commun gauche étaient de moins bon pronostic, ainsi que la présence de lésions calcifiées. Les principaux paramètres angiographiques analysés ont été regroupés dans le tableau 11. Le détail de la procédure et son influence sur les MACE sont rapportés dans le tableau 24 (en annexe).

Tableau 11 : Caractéristiques angiographiques et résultats de l'angioplastie associés à la survenue de MACE. Analyse univariée (N= 575)

Caractéristique	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Abord radial - n (%)	60 (69,8)	395 (80,1)	0,02
Artère(s) atteinte(s)			
Coronaire droite - n (%)	30 (34,9)	196 (40,2)	0,36
Réseau circonflexe - n (%)	38 (44,2)	187 (38,2)	0,3
IVA - n(%)	47 (54,7)	296 (60,5)	0,31
IVA proximale - n (%)	30 (34,9)	166 (34)	0,88
Tronc commun gauche - n (%)	23 (26,7)	78 (16)	0,02
Pontage aorto-coronarien - n (%)	5 (5,8)	11 (2,3)	0,06
Atteinte pluri-tronculaire - n (%)	75 (87,2)	379 (77,5)	0,04
Lésion calcifiée - n (%)	35 (40,7)	92 (18,8)	< 0,001
Athérectomie rotative - n (%)	10 (11,6)	20 (4,1)	< 0,001
Traitement de plusieurs vaisseaux - n (%)	26 (30,2)	113 (23,1)	0,16
Longueur totale de stent (mm)	37,8 (+/- 24,5)	34,0 (+/- 19,9)	0,12

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

MACE : événement cardiovasculaire majeur. IVA : artère interventriculaire antérieure.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes suivant le traitement de sortie. Ces données sont rapportées dans le tableau 25 (en annexe).

Chez les patients ayant présenté un MACE, la double anti-agrégation plaquettaire a été maintenue durant une durée médiane de 12 mois (espace interquartile 6-18 mois). Dans le groupe contrôle, elle était de 12 mois avec un espace interquartile de 12 à 18 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p= 0,06). Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la thrombose de stent, on note que parmi les 8 événements survenus, la double anti-agrégation plaquettaire a été maintenue sur une médiane de 3 mois (écart inter-

quartile 3-12 mois) contre une médiane de 12 mois (espace inter-quartile 11-18 mois) chez les 556 patients restant. Il y a donc une tendance à un taux de thrombose de stent plus important lorsque les traitements anti-thrombotiques sont arrêtés précocement. Ce résultat n'est néanmoins pas statistiquement significatif ($p=0,12$).

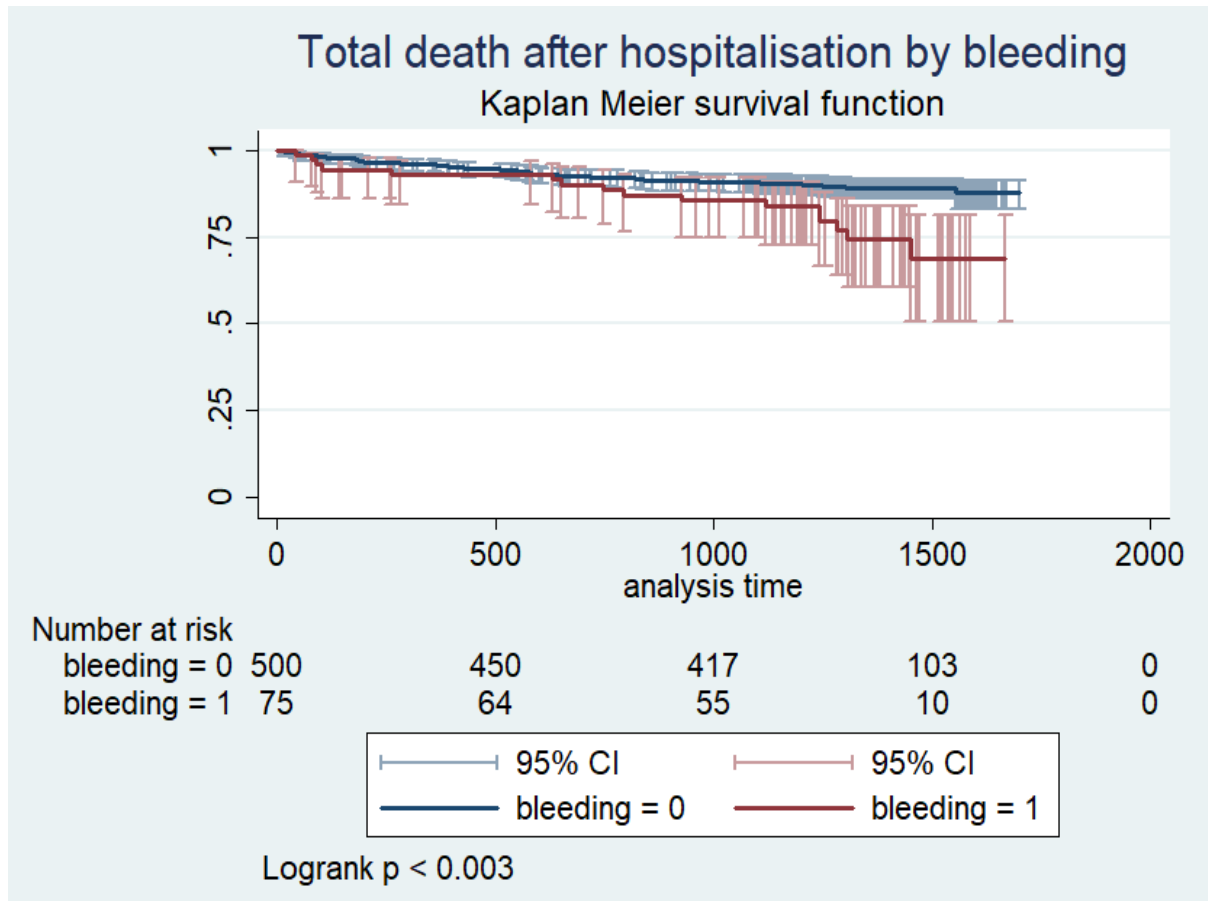


Figure 5 : mortalité totale après hospitalisation selon la survenue d'une complication hémorragique

Les patients ayant présenté un épisode de saignement au cours du suivi ont eu une durée de double anti-agrégation plaquettaire plus courte, avec une médiane à 10 mois (espace interquartile (4-17 mois) contre 12 mois (espace inter-quartile 12 à 18 mois) ($p=0,01$). Ces événements hémorragiques n'étaient pas associés de façon statistiquement significative à la survenue de MACE. Néanmoins, en prenant en compte le facteur temps, il existait une augmentation tardive de la mortalité totale chez les patients ayant présenté un événement hémorragique au cours du suivi, comme le montre la figure 5.

3.3.4 Analyse multivariée des paramètres associés aux événements majeurs au long terme

En analyse multivariée, la prolongation de la durée de double anti-agrégation plaquettaire est associée à un taux de MACE moins important au cours du suivi (Odds ratio 0,97, IC 95% [0,95-1,00], p= 0,02). On note également la même tendance pour la mortalité totale (Odds Ratio 0,87, IC 95% [0,82-0,92], p< 0,001) et la mortalité cardiovasculaire (Odds Ratio 0,84, IC 95% [0,78-0,91], p< 0,001). Comme attendu, la survenue d'une thrombose d'endoprothèse était associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (Odds Ratio 5,56, IC 95% [1,68-18,42], p= 0,01). En revanche, la durée du traitement ne semble pas augmenter le risque de complications hémorragiques (Odds Ratio 0,98, IC 95% [0,95-1,00], p= 0,11), à l'inverse du traitement anticoagulant, qui s'accompagne d'une incidence doublée des saignements (Odds Ratio 2,09, IC 95% [1,12-3,92], p= 0,02).

On note que l'anémie continue à long terme d'impacter le pronostic de manière péjorative avec une mortalité totale accrue (Odds Ratio 4,71, IC 95% [2,17-10,2], p< 0,001).

Les résultats des analyses multivariées figurent dans les tableaux 12 à 15.

Tableau 12 : Facteurs influençant la survenue de MACE à long terme en analyse multivariée (modèle de Cox) (N= 557)

Paramètre	Odds ratio	IC 95%	Valeur de p
Taux d'hémoglobine	0,78	0,69-0,88	< 0,001
Durée de DAPT	0,97	0,95-1,00	0,02
Revascularisation	8,92	5,70-13,92	< 0,001
Lésion calcifiée	1,9	1,20-3,01	0,01

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.

La revascularisation fait référence à toute nécessité de revascularisation au cours du suivi, quelque soit le vaisseau, le tableau clinique et la technique.

IC 95% : intervalle de confiance avec risque alpha de 5%.

Tableau 13 : Facteurs influençant la mortalité totale à long terme en analyse multivariée (régression logistique) (N= 559)

Paramètre	Odds ratio	IC 95%	Valeur de p
Anémie	4,71	2,17-10,2	< 0,001
Saignement	1,59	0,75-3,34	0,22
Thrombose tardive d'endoprothèse	3,87	0,63-23,66	0,14
Durée de DAPT	0,87	0,82-0,92	< 0,001

IC 95% : intervalle de confiance avec risque alpha de 5%.

Tous les types de saignements sont pris en compte, quelque soit la gravité.

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.

Tableau 14 : Facteurs influençant la survenue de saignement à long terme en analyse multivariée (régression logistique) (N= 559)

Paramètre	Odds ratio	IC 95%	Valeur de p
Age	1,01	0,99-1,04	0,18
Anémie	2,43	1,17-5,09	0,02
Durée de DAPT	0,98	0,95-1,00	0,11
Anticoagulation orale	2,09	1,12-3,92	0,02

IC 95% : intervalle de confiance avec risque alpha de 5%.

Anticoagulation orale signifie que le traitement de sortie de l'hospitalisation index comportait un traitement par AVK ou anticoagulant oral direct.

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.

Tableau 15 : Facteurs influençant la mortalité cardiaque à long terme en analyse multivariée (modèle de Cox) (N= 557)

Paramètre	Risque relatif	IC 95%	Valeur de p
Taux d'hémoglobine	0,56	0,46-0,69	< 0,001
Durée de DAPT	0,84	0,78-0,91	< 0,001
Thrombose tardive d'endoprothèse	5,56	1,68-18,42	0,01
Saignement	0,54	0,21-1,42	0,21

IC 95% : intervalle de confiance avec risque alpha de 5%.

Tous les types de saignements sont pris en compte, quelque soit la gravité.

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.

4 Discussion

Dans notre cohorte, composée de 603 patients ayant bénéficié d'une angioplastie par endoprothèse à l'évérolimus pour un angor stable ou un SCA, nous avons retrouvé une mortalité intra-hospitalière de 3,3%, dont 2,7% de cause cardiaque.

Après ajustement sur les facteurs confondants identifiés, éléments prédictifs retrouvés de ces décès étaient l'atteinte de la partie proximale de l'IVA, la présentation sur un choc cardiogénique, et la constatation d'une anémie < 11g/dl avant l'angioplastie.

Après avoir suivi les patients sur une durée médiane de 1287 jours (écart inter-quartile 1130-1455), soit trois ans et demi, nous avons identifié 86 patients (soit 15,0%) qui ont présenté un événement cardiovasculaire majeur attribué au vaisseau cible. Il s'agissait principalement d'une nécessité de revascularisation (8,7%). 5,9% des patients sont décédés de cause cardiaque. La mortalité toute cause atteignait 66 patients (11,5%).

La durée moyenne de double anti-agrégation plaquettaire a été de 15,9 +/- 11,7 mois. 74 patients (12,9%) ont présenté une complication hémorragique, quelque soit sa gravité. Nous avons constaté 8 thromboses tardives d'endoprothèse, soit 1,4%.

En analyse multivariée, les facteurs influençant la mortalité à long terme étaient principalement la présentation initiale sur un choc cardiogénique et l'anémie préexistante. Une durée de double anti-agrégation plaquettaire prolongée était associée à une mortalité plus

faible. De plus, la survenue de complications hémorragiques n'influçait pas de manière significative le pronostic vital au cours du suivi. Les saignements constatés étaient essentiellement de grade 2 (55,4%) et 3 (27,0%) de la classification BARC.

En revanche, la seule variable ayant un impact sur le risque de saignement était la présence d'un traitement anticoagulant, alors que la durée de double anti-agrégation plaquettaire ne l'influçait pas de façon significative.

4.1 **Influence du choc cardiogénique**

Le choc, de par sa gravité même, est sans surprise associé à une mortalité intra-hospitalière élevée. Nous retrouvons dans notre série 45,0% de décès dans ce groupe (Odds ratio 20,06, IC 95% [6,42-62,68], $p < 0,001$).

Ces données sont comparables avec les résultats des études antérieures. Dans le registre français FAST-MI 2005 (French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction), il a été retrouvé une mortalité hospitalière de 60,9% (126). Les registres international SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) et américain GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Type Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) font état de 60% et de 49,6% de mortalité initiale respectivement (127, 128).

Dans l'étude SHOCK, il apparaît qu'une revascularisation myocardique précoce est le meilleur garant d'une amélioration de la survie à moyen terme (lors du suivi à 6 mois, 50,3% contre 63,1% dans le groupe traitement médical, RR 0,80; IC 95% 0,65–0,98; $P = 0,03$). Elle reste donc à l'heure actuelle l'élément principal de la prise en charge du choc cardiogénique (126). Nous avons également retrouvé que la survenue d'un choc cardiogénique à la phase initiale était un important facteur indépendant de mortalité à long terme.

Dans l'essai GUSTO-I, la mortalité au-delà de la première année de suivi était de 2 à 4%, et il était également retrouvé une influence péjorative du choc cardiogénique sur le pronostic. On peut également noter qu'à l'instar de ce registre, nous avons identifié l'atteinte de la partie proximale de l'IVA comme un facteur indépendant de mortalité hospitalière. Cela n'est guère surprenant, puisque généralement, l'importante masse myocardique impliquée dans ce cas rend compte d'une incidence plus élevée de complication, dont l'insuffisance cardiaque aiguë, voire le choc cardiogénique (128). En revanche, une fois passée la phase aiguë, cette différence s'estompe, laissant suggérer un bon résultat à long-terme de l'angioplastie avec pose d'endoprothèse active de nouvelle génération dans cette indication, avec un pronostic

rejoignant celui des patients atteints sur une autre artère.

Cela a également été étudié dans l'étude PROTECT (Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher Stenting Trial), menée sur 8709 patients, avec des résultats ne montrant pas de différence de mortalité (5,8% dans les deux groupes à 4 ans de suivi, $p=0,99$) ou de nécessité de revasculariser le vaisseau traité (14,8% contre 13,5%, $p=0,11$) (129).

4.2 Influence de l'anémie

L'anémie, définie par un taux d'hémoglobine $< 11\text{g/dl}$, était, dans notre analyse multivariée, fortement associée à la mortalité intra-hospitalière (Odds ratio 7,30, IC 95% [2,43-21,88], $p<0,001$) mais également à celle survenant au long terme (Odds Ratio 4,71, IC 95% [2,17-10,2], $p<0,001$).

L'OMS définit l'anémie comme un taux d'hémoglobine circulante inférieur à 13 g/dl chez l'homme et à 12 g/dl chez la femme. Néanmoins, Sabatine et al. suggèrent une meilleure discrimination du risque de mortalité avec un seuil plus bas (130). Après une revue de la littérature sur le sujet, et plus particulièrement sur le lien entre transfusion de globules rouges et mortalité, Garfinkle et al. arrivent également à la même conclusion (131). Il nous a donc paru judicieux de retenir cette définition de l'anémie. Dans notre population, cela correspond à 58 patients, soit 9,7%. Une anémie moins profonde a néanmoins déjà un pronostic défavorable.

Dans leur cohorte rétrospective de patients hospitalisés pour SCA, incluant 78 974 individus, Wu et al. rapportent une prévalence de l'anémie de 43,4% (définie par un hématocrite $< 39\%$) dans cette population. Après subdivision de leur population en 7 sous-groupes en fonction de leur hématocrite, ils retrouvent une aggravation croissante du pronostic avec la profondeur de l'anémie, à l'origine d'une augmentation de la mortalité toute cause (132). Alexander et al. définissent quant à eux l'anémie par un hématocrite $< 30\%$, et retrouvent alors une prévalence de 22,2% parmi les 44 242 patients hospitalisés pour un SCA sans sus-décalage du segment ST (133). Leur constat est également une augmentation de la mortalité toute cause à mesure que l'hématocrite basal diminue. Cette différence persiste après ajustement sur les facteurs confondants identifiés.

En incluant dans leur analyse les patients hospitalisés aussi bien pour un SCA sans qu'avec sus-décalage du segment ST, Sabatine et al. montrent également que sur leurs 41 637 patients, chaque baisse d'1 g/dl d'hémoglobine en dessous de 14 g/dl s'accompagne d'un accroissement de la mortalité cardio-vasculaire avec un Odds ratio de 1,21 (IC 95% [1,12-

1,30], $p < 0,001$) après ajustement. Ces données suggèrent que l'anémie est un facteur indépendant de mortalité chez les patients coronariens. Les facteurs confondants retrouvés étaient l'âge, les comorbidités constituées par les facteurs de risques cardio-vasculaires, notamment le diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le territoire touché (notamment antérieur), l'insuffisance rénale chronique.

Dans notre cohorte, nous retrouvons également cette association indépendante entre anémie et mortalité. Il a été évoqué que cette relation pouvait être due à une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports, augmentant le travail cardiaque et favorisant de ce fait l'ischémie et les événements indésirables (134). On pourrait également évoquer que l'existence de l'anémie soit en rapport avec des comorbidités sur lesquelles l'ajustement en analyse multivariée ne peut toujours se faire, comme une néoplasie, une hémopathie, une pathologie inflammatoire chronique, etc. Elle peut également être le témoin d'un état de base plus fragile (anémie carencielle dans le cas d'une dénutrition).

En outre, Sudarsky et al. ont suggéré que les patients présentant une anémie (définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et à 12 g/dl chez la femme) à leur admission pour SCA bénéficiaient moins fréquemment d'une exploration angiographique (76,6% contre 90,8%, $p < 0,001$) (135). Or, même en cas d'anémie, le pronostic des patients est nettement plus favorable lorsqu'une coronarographie est réalisée (13,1% de mortalité à un mois en cas de traitement médical contre 4,5% en cas de traitement invasif, $p < 0,001$). Bien que les patients chez qui l'exploration angiographique n'a pas été réalisée étaient nettement plus âgés et présentaient de nombreuses comorbidités supplémentaires, rendant les groupes non comparables, on pourrait évoquer que l'existence de l'anémie retarde parfois une prise en charge invasive, notamment dans le SCA sans sus-décalage du segment ST, influençant le pronostic, ce qui pourrait constituer un facteur confondant supplémentaire.

4.3 **Influence des événements hémorragiques**

Les événements hémorragiques dans notre étude sont nettement moins corrélés à la mortalité que l'anémie, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'un marqueur de risque plus qu'un déterminant du décès. Cependant, il existe dans notre population une augmentation du risque de mortalité à long terme chez ces patients. Plusieurs auteurs s'étaient déjà penchés sur cette problématique, dans le but de mettre en balance le poids des événements hémorragiques et ischémiques sur le pronostic des patients coronariens, dans l'optique de déterminer la durée optimale de double anti-agrégation plaquettaire.

Sur la population de l'étude TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), qui testait le vorapaxar, un inhibiteur du récepteur PAR-1 plaquettaire, contre placebo, Valgimigli et al. ont décrit que les patients présentant un nouvel infarctus du myocarde au cours du suivi avait un risque de mortalité 5,36 fois supérieur (136). Ceux qui avaient eu un événement hémorragique grave (stade 3 de la classification BARC) avaient quant à eux un risque 5,73 fois supérieur de décès. Néanmoins, lors de la subdivision selon la gravité de l'hémorragie, il apparaissait que cette aggravation du pronostic était essentiellement le fait des saignements intracrâniens.

Ducrocq et al. ont effectué le même type d'analyse à partir de la population de l'étude PLATO (137). Définissant les événements ischémiques par les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non, et les événements hémorragiques par des saignements majeurs des classifications TIMI et PLATO et sévère de la classification GUSTO, leur constat était que leur impact sur la mortalité était identique. Une complication hémorragique sévère n'était donc pas de moins bon pronostic qu'une complication ischémique.

Néanmoins, dans notre étude, nous pouvons remarquer que les patients ayant présenté un épisode de saignement avait en moyenne une durée de double anti-agrégation plaquettaire plus courte, ce qui témoigne du fait que le traitement est alors fréquemment interrompu lors de leur survenue. En analyse multivariée cependant, le seul facteur associé de façon statistiquement significative avec le risque hémorragique était la présence d'un traitement anticoagulant.

Dans une récente méta-analyse menée sur 18 études ayant trait à la double anti-agrégation plaquettaire, Palmerini et al. suggèrent que la survenue d'un épisode de saignement, quelque soit sa gravité s'accompagnait d'une augmentation de la mortalité, essentiellement dans le premier mois suivant l'événement, mais également durant toute l'année qui le suivait (138).

4.4 Influence de la durée de double anti-agrégation plaquettaire sur le risque cardiovasculaire et le risque hémorragique

La durée optimale de maintien de la double anti-agrégation plaquettaire après un événement coronarien aigu reste à l'heure actuelle un sujet très débattu. La récente mise à jour des données actuelles laissent encore la place au doute, notamment chez les patients à haut risque hémorragique (121). En effet, la crainte sous-jacente à un arrêt trop précoce du traitement est, en sus du risque de récurrence d'infarctus sur une autre lésion que celle traitée

initialement, la problématique de la thrombose d'endoprothèse, et du pronostic qu'elle implique.

Dans notre série, il s'agit d'un prédicteur indépendant de mortalité. Pour autant, il s'agit d'un phénomène finalement rare avec les antiagrégants puissants prescrits dans les syndromes coronariens aigus. Nous avons référencé 8 thromboses d'endoprothèse certaines ou probables au cours de notre suivi, soit 1,4% des patients sur une médiane de suivi de 3 ans et demi (soit 0,4% par an environ). Ces résultats sont tout à fait comparables avec ceux des études récentes menées avec les endoprothèses actives de nouvelle génération (139, 140).

Dans notre analyse multivariée, il apparaît qu'une durée de double anti-agrégation plaquettaire plus longue s'accompagne d'un nombre moindre d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs. Ce résultat tend à aller dans le sens de ceux de DAPT et PEGASUS qui suggèrent également un bénéfice d'un traitement plus long sur le risque d'événements ischémiques (116, 120). Il faut néanmoins noter que toutes les études sur le sujet ne sont pas unanimes, certaines établissant même qu'une double anti-agrégation plaquettaire raccourcie ne serait pas inférieure à un traitement prolongé (105-115). Dans l'étude PARIS (patterns of non-adherence to anti-platelet regimens in stented patients), menée de manière rétrospective sur 5031 patients, Mehran et al. retrouvent que les patients dont la double anti-agrégation est arrêtée par un médecin présentent un meilleur pronostic, alors qu'ils rapportent un taux d'événements ischémiques plus important chez ceux dont le traitement a été interrompu du fait d'une complication, notamment hémorragique, ou par non compliance (118). Plusieurs points méritent d'être soulignés dans nos constatations.

- Premièrement, les populations étudiées dans DAPT et PEGASUS en particulier sont sélectionnées, les patients inclus devant être libres d'événements, tant ischémiques qu'hémorragiques durant un an après l'angioplastie index. Ainsi, les patients étudiés sont à plus faible risque de survenue de complications que ceux d'une population non sélectionnée telle que la nôtre, que nous avons voulu être une étude d'évaluation des pratiques quotidiennes. De ce fait, nos résultats suggèrent le bénéfice d'un traitement anti-thrombotique prolongé dans une population plus large.

- Deuxièmement, s'agissant d'une étude rétrospective, la durée de maintien de la double anti-agrégation plaquettaire était laissée à l'appréciation du médecin en charge du patient, ce qui a induit un biais d'observation. Les patients jugés à faible risque ischémique ont ainsi pu avoir une durée de traitement plus courte que ceux estimés à haut risque cardiovasculaire chez qui il a pu être volontairement prolongé.

- Enfin, il est difficile d'apprécier l'observance des traitements dans notre travail, alors

qu'il s'agit d'un point essentiel de la prise en charge. Latry et al. ont montré que près de 20% ne poursuivaient pas leur traitement antiagrégant plaquettaire à 3 mois d'un infarctus du myocarde (141).

Ces données suggèrent donc qu'une sélection attentive permettrait de différencier les patients à risque ischémique prédominant, chez qui un traitement prolongé serait bénéfique, et ceux à risque hémorragique prédominant, qui aurait un pronostic amélioré par une double antiagrégation plaquettaire plus courte, comme l'ont évoqué Montalescot et al. (142).

Dans la continuité de l'évaluation du rapport bénéfice-risque de ces traitements, la récente étude TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness To Platelet Inhibition On Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes), étude randomisée-contrôlée menée sur 2610 patients ayant présenté un SCA, a montré qu'une désescalade de la double antiagrégation plaquettaire guidée par un test des fonctions plaquettaires au bout de 15 jours de traitement (prasugrel remplacé par clopidogrel) n'était pas inférieure à une stratégie conventionnelle à un an de suivi (143). Il existait même une tendance à la diminution du taux d'événements, en particulier ischémiques, dans le groupe clopidogrel en comparaison au groupe prasugrel (7% vs 9%, $p < 0,001$). Dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence de différence du nombre d'événements selon le deuxième antiagrégant prescrit.

4.5 Résultats à long terme du stent Xience

Par rapport aux précédentes études menées avec le Xience ayant un suivi à long terme, nous avons relevé des résultats comparables en ce qui concerne le résultat de l'angioplastie. Il faut néanmoins souligner que les populations des différentes études sont hétérogènes. Ainsi, nos patients présentent un plus mauvais pronostic à long terme, notamment sur la survenue du décès. Cela s'explique probablement par la gravité plus importante du tableau clinique initial dans notre cohorte où les patients sont peu sélectionnés. La figure 6 illustre l'évolution de la mortalité totale de nos patients au cours du suivi. Le tableau 16 compare les résultats à long terme de notre étude avec les principaux essais sur le Xience ayant un suivi important, à savoir BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease), EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST Segment Elevation Myocardial Infarction) et EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization).

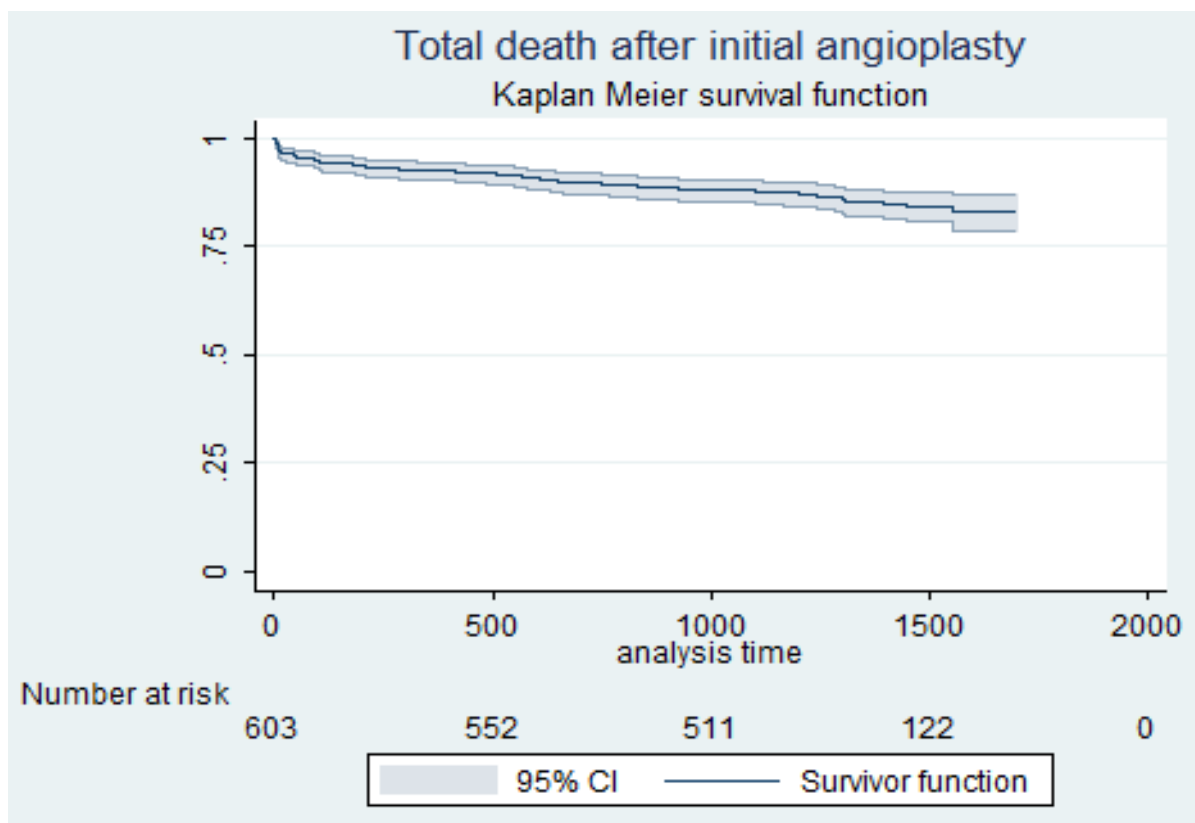


Figure 6 : Courbe de survie de Kaplan-Meier appliquée à la mortalité totale

Tableau 16 : Comparaison du suivi à long terme de notre cohorte avec les principaux essais sur le stent Xience.

	BEST	EXAMINATION	EXCEL	Notre cohorte
Année de publication	2015	2016	2016	2017
Patients traités par Xience	438	752	948	603
Durée de suivi	4,6 ans	5 ans	3 ans	3,5 ans
TVR	7,8%	10%	10,9%	8,6%
TLR	6,5%	7%	9,5%	5,6%
Thrombose de stent	NR	3%	1,3%	2,1%
dont précoce (< 30j)	NR	NR	0,7%	0,8%
Infarctus du myocarde	4,7%	5%	8,0%	6,5%
dont lié au vaisseau cible	NR	3%	NR	3,0%
Mortalité cardiaque	3,9%	6%	4,4%	8,0%
Mortalité totale	6,0%	9%	8,2%	14,3%

TVR : revascularisation du vaisseau cible. TLR : revascularisation de la lésion cible.

NR : non renseigné.

4.6 Limitations

Notre étude présente plusieurs limitations. D'une part, le nombre de patients que nous avons inclus est plus faible que les grands essais randomisés internationaux, induisant inévitablement un défaut de puissance rendant difficile l'individualisation d'événements peu fréquents.

D'autre part, le caractère rétrospectif de notre cohorte induit un risque non négligeable de biais. Tout d'abord, il a pu y avoir un biais de sélection lié au caractère mono-centrique, avec une population possiblement non représentative de la population générale, et au choix que nous avons fait de n'inclure que les patients ayant bénéficié d'une angioplastie avec pose d'une endoprothèse Xience. Celui-ci était guidé par notre volonté d'évaluer plus particulièrement ce type de matériel, qui était à l'époque l'un des plus employés dans notre centre. Bien sûr, cela peut rendre nos résultats moins facilement extrapolables aux patients ayant été traités par tous types d'endoprothèses, les résultats à long terme en étant différents. Néanmoins, les excellents résultats obtenus avec le Xience pourraient tendre à rendre notre effectif plus proche de la population d'aujourd'hui. En effet, il n'existe pas à ce jour d'endoprothèse active ayant démontré une supériorité sur le stent Xience en terme de réduction d'événement majeur (décès ou infarctus).

Ensuite, le mode de recueil des données de notre suivi n'est pas sans défaut, et une part de biais d'information est hautement probable. Les personnes contactées, tant les patients que leurs médecins, peuvent avoir oubliées certaines données, notamment la durée exacte de maintien de la double anti-agrégation plaquettaire (biais de mémorisation). On ne peut également exclure que, lorsque seul le patient a été joint, une part de déni ait pu le pousser à ne pas délivrer certaines informations sur son état de santé (biais de minimisation). Le nombre de perdus de vue dans notre cohorte reste faible (8 patients, soit 1,3%) mais potentiellement à l'origine de biais.

Enfin, bien que nous ayons procédé à un ajustement des variables étudiées sur les facteurs confondants éventuels, l'introduction d'un biais de confusion est toujours possible.

4.7 Perspectives

La durée optimale de la double anti-agrégation plaquettaire est à l'heure actuelle mal définie, car de nombreux paramètres sont à prendre en compte afin d'évaluer le risque ischémique et le risque hémorragique de chaque patient. La situation devient plus complexe encore lorsque le patient nécessite une anticoagulation au long cours. Il existe même probablement une place chez ces patients à une mono anti-agrégation plaquettaire comme l'ont rapporté les études WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting) et plus récemment PIONEER AF-PCI (144, 145). Rappelons que dans notre étude, les patients suivant un traitement anticoagulant sont ceux présentant le plus de complications hémorragiques. Il manque encore à ce jour un score fiable d'évaluation de la balance bénéfice-risque des antiagrégants, car ceux proposés dans la littérature (DAPT score, PRECISE-DAPT score) n'ont jamais été évalué de manière prospective.

Dans la stratégie de contrôle du risque hémorragique, le stent sans polymère BioFreedom (Biosensors) pourrait prendre une place intéressante lors de son arrivée sur le marché. En effet, il présente la caractéristique de nécessiter une double anti-agrégation plus courte que les stents actifs. Chez les patients à haut risque de saignement, sa supériorité en comparaison aux endoprothèses non actives a été démontré dans l'essai LEADERS FREE, dans lequel il réduisait à un an de suivi le risque de revascularisation urgente et d'infarctus du myocarde liée au vaisseau cible, sans effet sur la mortalité totale et cardiovasculaire (146). Néanmoins, le stent BioFreedom n'a encore jamais été testé en comparaison aux endoprothèses actives de deuxième génération, en particulier le Xience, ce qui semble une étape essentielle de son développement étant donné leurs très larges indications.

L'anémie est en elle-même un marqueur de risque de mortalité, mais il n'a jamais été étudié l'influence de son étiologie sur le pronostic des patients. En effet, on pourrait suggérer par exemple qu'une pathologie tumorale ou auto-immune, de part le syndrome inflammatoire chronique qu'elle induit, soit à l'origine d'une augmentation des récurrences ischémiques et des thromboses de stent. A l'inverse, une dysmyélopoïèse peut s'accompagner d'une thrombopénie rendant le patient à haut risque hémorragique. Ces situations diamétralement opposées illustrent l'importance de tenir compte des comorbidités afin de choisir la stratégie optimale de traitement anti-thrombotique. L'essai CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) apporte un éclairage nouveau sur l'approche thérapeutique de l'athérombose et notamment la vision de l'inflammation systémique (147).

Enfin, il reste très important de suivre sur le long terme les patients traités par endoprothèses actives étant donné les questionnements toujours d'actualité sur le risque de thrombose très tardive. Leur pronostic est par ailleurs difficile à apprécier car il s'agit d'un phénomène peu fréquent qui mérite d'être éclairci, car il est peut-être différent de celui des thromboses de plaques.

5 Conclusion

En incluant dans notre étude 603 patients consécutifs traités par Xience, nous avons réalisé un échantillon se voulant représentatif de la population des sujets coronariens afin de mener une analyse de sujets peu sélectionnés.

Avec un suivi médian de 3 ans et demi, nous retrouvons une efficacité à long terme de l'angioplastie comparable à celle des études antérieures menées avec le Xience.

Nous avons retrouvé que la prolongation de la double anti-agrégation plaquettaire était associée à un effet bénéfique sur la prévention d'événements cardio-vasculaires majeurs, sans augmentation significative du risque hémorragique. Ce résultat reste à nuancer, du fait des limites impliquées par le mode de recueil, rétrospectif. Néanmoins, cela suggère qu'il existe des patients à haut risque de récurrence ischémique et bas risque hémorragique qui pourraient bénéficier d'une prolongation du traitement, mais les critères pouvant guider ce choix restent pour l'heure non complètement élucidés.

De plus, le risque absolu, ischémique ou hémorragique, est susceptible de varier dans le temps et il est présomptueux de vouloir prédire une évolution à long terme sur des données recueillies à la phase initiale d'un SCA. En revanche, on peut se poser la question d'une action préventive de la double anti-agrégation plaquettaire dans des conditions qui génèrent une inflammation systémique, telles qu'une infection ou une pathologie tumorale.

Bibliographie :

1. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:55-61.
2. Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ Res* 2015;117(1):99-104.
3. 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.]
4. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005;111(2):143-9
5. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation*. 1992;85(suppl):I-19-I-24.
6. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death : a comprehensive morphological classification scheme from atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2000;20:1262-1275.
7. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res*. 1996;82/1-32.
8. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
9. Virmani E, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-8.
10. Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012;487:325-9.
11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
12. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
13. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M.

Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36(19):1163-70.

14. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
15. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H619-H628.
16. Stone PH, Saito S, Takahashi S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012;126:172-81.
17. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999; 282: 2035– 2042.
18. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2379–93.
19. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730–1737.
20. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):247–252.
21. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(13):1431–1441.
22. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–1390.
23. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340–1349.
24. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and

- intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669–685.
25. Fox KM. 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;362:782–788.
 26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:145–153.
 27. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893–1906.
 28. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309–1321.
 29. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485–494.
 30. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425–1435.
 31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495–1504.
 32. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387–2397.
 33. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827– 830.
 34. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421–1425.
 35. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke.

- Lancet 1997; 349:1641–1649.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
 37. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 38. 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(12):1179-89.
 39. Chen ZM, Jiang X, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
 40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
 41. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 42. Diener H.C, Bogousslavsky J, Brass L.M, et al. MATCH investigators Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 43. Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized, controlled trial. *JAMA* 2002;88:2411-2420.
 44. CAPRIE steering committee. A randomized, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
 45. AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849 –57.
 46. Bonello L, Tantry U.S, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate *J Am Coll*

- Cardiol 2010;56:919-933.
47. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, for the ARCTIC Investigators Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.
 48. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166-1173.
 49. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
 50. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.
 51. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;36 :1045-57.
 52. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Haert J* 2016 Jan 14;37(3):267-315.
 53. Schomig A, Neumann F, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulation therapy after placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-1089.
 54. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-2132.
 55. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086–97.
 56. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22.
 57. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the

- randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777–86.
58. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8.
59. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13.
60. Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003145.
61. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–63.
62. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26.
63. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577-85.
64. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016;37:365-74.
65. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:304-12.
66. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–66.
67. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;37:378–85.
68. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a

- prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714–22.
69. Mehran R, Giustino G, Baber U. DAPT duration after DES: what is the “mandatory” duration? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1103–6.
70. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791–800.
71. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2017;0:1–48.
72. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–775.
73. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
74. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341(19):1413–1419.
75. 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(9351):13–20.
76. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac 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(1):94–104.
77. 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(8):733–742.
78. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115–1123.
79. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10):963–972.

80. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9994):665–671.
81. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376(13):1234–1244.
82. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Haert J* 2017;00:1-66.
83. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32(1):32–40.
84. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early vs. Delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21): 2165–2175.
85. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 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 Haert J* 2014;35(37):2541-619.
86. Jespersen L, Hvelplund A, Abilstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–744.
87. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
88. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503–1516.
89. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262–267.

90. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563–570.
91. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Haert J* 2001;142(1):119-26.
92. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32(8):1012–1024.
93. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.
94. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364(17):1607–1616.
95. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting vs. medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):523–530.
96. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Haert J* 2013;34(38):2949-3003.
97. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft : clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(1):118-24.
98. Cameron A, Davis KB, Grenn G, Schaff HJ. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery graft – effects of survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334(4):216-9.
99. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of internal-mammery-artery graft on 10-year survival and others cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314(1):1-6.
100. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. 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(4):253–262.

101. Stone GW, Witzentichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. Bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2193–2204.
102. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(8):977–987.
103. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(4):390–398.
104. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308(8):777–787.
105. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.
106. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10016):357–366.
107. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, et al. Second-generation everolimus-eluting stents vs. first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (Xience V Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):381–387.
108. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375(13):1242–1252.
109. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5170.
110. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI

- Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(18): 1859–1869.
111. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. Drug-eluting vs. bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363(24):2310–2319.
112. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6625.
113. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(9):914–922.
114. Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Dedeilias P, Argiriou M, Charitos C. Cardiac surgery or interventional cardiology? Why not both? Let's go hybrid. *J Cardiol.* 2017;69(1):46-56.
115. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629-38.
116. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med* 2012;366(16):1467-76.
117. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes *N Engl J Med* 2012;367(25):2375-84.
118. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
119. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2743–52.
120. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
121. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials

- and 4,686 patients. *Am Haert J* 2017;190:54-63.
- 122.Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* janv 2014;7(1):64-71.
- 123.Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart.* Déc 2012;7(4):275-95.
- 124.Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–51.
- 125.Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
- 126.Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* oct 2012;33(20):2535-43.
- 127.Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?* Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1063-70.
- 128.Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, et al. Long-Term Outcome and its Predictors Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated by Shock: Insights From the GUSTO-I Trial. *J Am Coll Cardiol.* oct 2007;50(18):1752-8.
- 129.Long-Term Outcomes of Stenting the Proximal Left Anterior Descending Artery in the PROTECT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(6):548-556.
- 130.Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–9.
- 131.Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: a systematic review. *Int*
- 132.Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6.
- 133.Alexander KP, Chen AY, Wang TY, et al. Transfusion practice and outcomes in non–

- ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047-53.
134. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. févr 2013;165(2):143-53.e5.
135. Sudarsky D, Sudarsky M, Matezky S, Goldenberg I, Farcas A, Nikolsky E, et al. Impact of Early Invasive Approach on Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome and Baseline Anemia: Analysis From the ACSIS Registry. *J Intervent Cardiol*. août 2015;28(4):315-25.
136. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38(11):804-810.
137. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Haert J* 2017;186:91-99.
138. Palmerini T, Bacchi Reggiani L, Della Riva D, et al. Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(16):2011-2022.
139. Van der Heijden LC, Kok MM, Löwik MM, et al. Three-year safety and efficacy of treating all-comers with newer-generation Resolute Integrity or PROMUS Element stents in the randomised DUTCH PEERS (TWENTE II) trial. *EuroIntervention* 2017;12(17):2128-2131.
140. Iqbal J, Serruys PW, Silber S, et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(6):e002230.
141. Latry P, Martin-Latry K, Lafitte M, Peter C, Couffinhal T. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: analysis of patient adherence using a French health insurance reimbursement database. *EuroIntervention* 2012;7:1413-1419.
142. Montalescot G, Brieger D, Dalby AJ, Park SJ, Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. A review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(7):832-47.

143. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;S0140-6736(17)32155-4.
144. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
145. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.
146. Urban P, Meredith IT, M.B, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-47.
147. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119-1131.

Annexe

Tableau 17 : Traitement de sortie des patients (N= 603)

Traitement	Valeur
Aspirine - n (%)	574 (99,7)
Clopidogrel - n (%)	202 (35,1)
Ticagrelor - n (%)	170 (29,5)
Prasugrel - n (%)	202 (35,1)
DAPT - n (%)	571 (99,3)
Anticoagulant oral - n (%)	87 (14,4)
Inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone - n (%)	484 (84,2)
Béta-bloquant - n (%)	493 (85,9)
Statine - n (%)	554 (96,5)
Inhibiteur de la pompe à protons - n (%)	271 (47,2)

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.

Tableau 18 : Complications au cours de l'hospitalisation initiale (N= 603)

Événement	Valeur
Décès toute cause - n (%)	20 (3,33)
Décès d'origine cardiaque - n (%)	16 (2,65)
Insuffisance cardiaque - n (%)	38 (6,31)
Saignement - n (%)	23 (3,83)
Revascularisation complémentaire - n (%)	24 (3,99)
AVC - n (%)	2 (0,33)
Insuffisance rénale aiguë - n (%)	36 (6,01)

AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 19 : Paramètres biologiques initiaux influençant la mortalité hospitalière en analyse univariée (N= 603)

Paramètre	Patients décédés (N= 20)	Survivants (N= 583)	Valeur de p
HbA1C (%)	7,6 (+/- 1,6)	6,4 (+/- 1,4)	0,04
LDL cholestérol (g/l)	2,0 (+/- 0,77)	2,55 (+/- 1,43)	0,17
Triglycérides (g/l)	1,21 (+/-0,53)	1,55 (+/- 1,09)	0,24
Hémoglobine totale (g/dl)	12,1 (+/- 2,3)	13,6 (+/- 1,8)	<0,001
CRP (mg/l)	91,9 (+/-95,6)	17,0 (+/- 37,8)	<0,001
Créatinine plasmatique (µmol/l)	167,6 (+/- 144,5)	95,3 (+/- 71,2)	<0,001
Troponine I avant angioplastie (ng/ml)	14,0 (+/- 20,3)	5,3 (+/- 30,5)	0,23
Troponine I après angioplastie (ng/ml)	66,4 (+/- 114,6)	22,8 (+/- 61,1)	0,01

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

HbA1C : hémoglobine glyquée. CRP : protéine C-réactive.

Tableau 20 : Caractéristiques angiographiques et résultats de l'angioplastie influençant la mortalité hospitalière en analyse univariée (N=603)

Caractéristique	Patients décédés (N= 20)	Survivants (N= 583)	Valeur de p
Abord radial - n (%)	10 (50)	461 (79)	<0,001
Durée de la procédure (minutes)	86 (+/- 42)	57 (+/- 33)	<0,001
Artère(s) atteinte(s)			
Coronaire droite - n (%)	3 (15)	229 (39,4)	0,03

Réseau circonflexe - n (%)	8 (40)	226 (38,8)	0,91
IVA - n (%)	12 (60)	347 (59,5)	0,97
IVA proximale - n (%)	12 (60)	199 (34,2)	0,02
Tronc commun gauche - n (%)	4 (20)	101 (17,3)	0,76
Pontage aorto-coronarien - n (%)	0 (0)	16 (2,7)	0,45
Atteinte pluri-tronculaire - n (%)	19 (95)	461 (79)	0,08
Lésion(s) de novo - n (%)	12 (60)	315 (54)	0,6
Resténose intra-stent - n (%)	4 (20)	50 (8,6)	0,08
Lésion ostiale - n (%)	3 (15)	67 (11,5)	0,63
Thrombus - n (%)	7 (35)	137 (23,5)	0,24
Lésion calcifiée - n (%)	9 (45)	129 (22,1)	0,02
Lésion de bifurcation - n (%)	10 (50)	188 (32,3)	0,1
Occlusion chronique - n (%)	0 (0)	22 (3,8)	0,38
Flux TIMI avant angioplastie			
TIMI 0 - n (%)	7 (35)	112 (19,2)	
TIMI 1 - n (%)	1 (5)	16 (2,7)	
TIMI 2 - n (%)	1 (5)	31 (5,3)	
TIMI 3 - n (%)	11 (55)	424 (72,7)	Total TIMI : 0,3
Stenting direct - n (%)	2 (10)	103 (17,8)	0,37
Post-dilatation - n (%)	16 (80)	416 (72,4)	0,45
Thrombectomie - n (%)	5 (25)	129 (22,1)	0,76
Athérectomie rotative - n (%)	0 (0)	30 (5,2)	0,3
Traitement d'une atteinte pluri-tronculaire - n (%)	5 (25)	141 (24,2)	0,93
Nombre de lésion(s) traitée(s)			Total : p= 0,19
1 lésion traitée - n (%)	13 (65)	385 (66)	
2 lésions traitées - n (%)	2 (10)	133 (22,8)	

3 lésions traitées - n (%)	4 (20)	43 (7,4)	
4 lésions traitées - n (%)	1 (5)	14 (2,4)	
5 lésions traitées - n (%)	0 (0)	8 (1,4)	
Nombre de stent(s)			Total : p= 0,36
0 stent - n (%)	0 (0)	2 (0,3)	
1 stent - n (%)	8 (40)	322 (55,2)	
2 stents - n (%)	6 (30)	163 (28)	
3 stents - n (%)	5 (25)	59 (10,1)	
4 stents - n (%)	0 (0)	27 (4,6)	
5 stents - n (%)	1 (5)	8 (1,4)	
6 stents - n (%)	0 (0)	1 (0,2)	
7 stents - n (%)	0 (0)	1 (0,2)	
Longueur totale de stent (mm)	43 (+/- 26)	35 (+/- 21)	0,08
Diamètre moyen des stents Xience (mm)	3,0 (+/- 0,5)	3,0 (+/- 0,5)	0,67
Traitement par Xience seul - n (%)	13 (65)	489 (84,2)	0,02
Association stents nu(s) - n (%) et actif(s)	6 (30)	55 (9,5)	<0,001
Flux TIMI après angioplastie			Total : p= 0,11
TIMI 0 - n (%)	2 (10)	8 (1,9)	
TIMI 1 - n (%)	0 (0)	3 (0,7)	
TIMI 2 - n (%)	0 (0)	4 (0,9)	
TIMI 3 - n (%)	18 (90)	415 (96,5)	

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

IVA : artère interventriculaire antérieure.

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tableau 21 : Complications au cours de l'hospitalisation initiale associées à la mortalité hospitalière en analyse univariée (N= 575)

Événement	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Insuffisance cardiaque - n (%)	9 (45)	29 (5,0)	< 0.001
Saignement - n (%)	4 (22,2)	19 (3,3)	< 0,001
Revascularisation complémentaire- n (%)	1 (5,6)	23 (4,0)	0,73
AVC - n (%)	0 (0)	2 (0,3)	0,79
Insuffisance rénale aiguë - n (%)	8 (44,4)	28 (4,8)	< 0,001

AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 22 : Événements cardiaques non majeurs et événements non cardiaques survenus au cours du suivi et répartition parmi les événements majeurs (N= 575)

Événement	Valeur	Valeur parmi les MACE
Mortalité toute cause - n (%)	66 (11,5)	36 (41,9)
TLR - n (%)	32 (5,6)	32 (37,2)
Revascularisation d'un autre axe artériel - n (%)	85 (14,8)	46 (53,5)
Infarctus non fatal - n (%)	37 (6,4)	19 (22,1)
Thrombose de stent tardive ou très tardive - n (%)	8 (1,4)	8 (9,3)
AVC ischémique - n (%)	15 (2,6)	4 (4,7)
AVC hémorragique - n (%)	1 (0,2)	0 (0)
Saignement modéré à sévère (BARC 2 ou plus) - n (%)	66 (11,4)	13 (15,1)

MACE : événement cardiovasculaire majeur.

TLR : revascularisation de la lésion cible.

AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 23 : Paramètres biologiques initiaux influençant la survenue de MACE au cours du suivi en analyse univariée (N= 575)

Paramètre	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
HbA1C (%)	6,4 (+/- 1,4)	6,4 (+/- 1,4)	0,96
LDL cholestérol (g/l)	2,42 (+/- 1,49)	2,55 (+/- 1,42)	0,48
Triglycérides (g/l)	1,34 (+/- 0,62)	1,60 (+/- 1,16)	0,08
Hémoglobine totale (g/dl)	12,7 (+/- 2,0)	13,8 (+/- 1,8)	<0,001
CRP (mg/l)	19,9 (+/- 40,0)	16,6 (+/- 37,7)	0,47
Créatinine plasmatique (μmol/l)	115 (+/- 111)	92 (+/- 61)	<0,001
Troponine I avant angioplastie (ng/ml)	3,58 (+/- 21,51)	5,33 (+/- 31,55)	0,64
Troponine I après angioplastie (ng/ml)	26,73 (+/- 86,54)	22,07 (+/- 56,04)	0,53

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane en moyenne (+/- écart-type).

MACE : événement cardiovasculaire majeur.

HbA1C : hémoglobine glyquée.

CRP : protéine C-réactive.

Tableau 24 : Caractéristiques angiographiques et résultats de l'angioplastie influençant la survenue de MACE au cours du suivi en analyse univariée (N= 575)

Caractéristique	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Abord radial - n (%)	60 (69,8)	395 (80,1)	0,02
Durée de la procédure (minutes)	59 (+/- 27)	57 (+/- 34)	0,55
Artère(s) atteinte(s)			
Coronaire droite - n (%)	30 (34,9)	196 (40,2)	0,36
Réseau circonflexe - n (%)	38 (44,2)	187 (38,2)	0,3
IVA - n (%)	47 (54,7)	296 (60,5)	0,31
IVA proximale - n (%)	30 (34,9)	166 (34)	0,88
Tronc commun gauche - n (%)	23 (26,7)	78 (16)	0,02
Pontage aorto-coronarien - n (%)	5 (5,8)	11 (2,3)	0,06
Atteinte pluri-tronculaire - n (%)	75 (87,2)	379 (77,5)	0,04
Lésion(s) de novo - n (%)	37 (43)	274 (56)	0,03
Resténose intra-stent - n (%)	8 (9,3)	42 (8,6)	0,83
Lésion ostiale - n (%)	8 (9,3)	59 (12,1)	0,46
Thrombus - n (%)	11 (12,8)	124 (25,4)	0,01
Lésion calcifiée - n (%)	35 (40,7)	92 (18,8)	<0,001
Lésion de bifurcation - n (%)	30 (34,9)	156 (31,9)	0,59
Occlusion chronique - n (%)	2 (2,3)	20 (4,1)	0,43
Flux TIMI avant angioplastie			
TIMI 0 - n (%)	9 (10,5)	102 (20,9)	
TIMI 1 - n (%)	1 (1,2)	15 (3,1)	
TIMI 2 - n (%)	7 (8,1)	23 (4,7)	
TIMI 3 - n (%)	69 (80,2)	349 (71,4)	
Stenting direct - n (%)	9 (10,5)	91 (18,8)	0,06
Post-dilatation – n (%)	66 (76,7)	343 (71,3)	0,3

Thrombectomie - n (%)	11 (12,8)	115 (23,5)	0,03
Athérectomie rotative - n (%)	10 (11,6)	20 (4,1)	<0,001
Traitement d'une atteinte pluri-tronculaire - n (%)	26 (30,2)	113 (23,1)	0,16
Nombre de lésion(s) traitée(s)			Total : p= 0,02
1 lésion traitée - n (%)	48 (55,8)	332 (67,9)	
2 lésions traitées - n (%)	22 (25,6)	110 (22,5)	
3 lésions traitées - n (%)	8 (9,3)	34 (7)	
4 lésions traitées - n (%)	5 (5,8)	9 (1,8)	
5 lésions traitées - n (%)	3 (3,5)	4 (0,8)	
Nombre de stent(s)			
0 stent - n (%)	0 (0)	2 (0,4)	
1 stent - n (%)	39 (45,4)	279 (57,1)	
2 stents - n (%)	29 (33,7)	133 (27,2)	
3 stents - n (%)	9 (10,5)	48 (9,8)	
4 stents - n (%)	6 (7)	21 (4,3)	
5 stents - n (%)	2 (2,3)	5 (1)	
6 stents - n (%)	0 (0)	1 (0,2)	
7 stents - n (%)	1 (1,2)	0 (0)	Total nombre de stent : 0,13
Longueur totale de stent (mm)	37,8 (+/- 24,5)	34,0 (+/- 19,9)	0,12
Diamètre moyen des stents Xience (mm)	3,0 (+/- 0,5)	3,0 (+/- 0,5)	0,54
Traitement par Xience seul - n (%)	65 (75,6)	418 (85,8)	0,02
Association stents nu(s) et actif(s) - n (%)	9 (10,5)	44 (9)	0,67
Flux TIMI après angioplastie			Total : p= 0,54
TIMI 0 - n (%)	2 (2,3)	5 (1)	

TIMI 1 - n (%)	1 (1,2)	2 (0,4)	
TIMI 2 - n (%)	1 (1,2)	3 (0,6)	
TIMI 3 - n (%)	82 (95,4)	479 (98)	

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane en moyenne (+/- écart-type).

MACE : événement cardiovasculaire majeur.

IVA : artère interventriculaire antérieure.

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tableau 25 : Association du traitement de sortie avec la survenue de MACE au cours du suivi en analyse univariée (N= 575)

Traitement	MACE (N= 86)	Contrôle (N= 489)	Valeur de p
Aspirine - n (%)	84 (98,8)	482 (99,8)	0,16
Clopidogrel – n (%)	33 (38,8)	169 (35)	0,5
Ticagrelor - n (%)	23 (27,1)	142 (29,4)	0,66
Prasugrel - n (%)	29 (34,1)	170 (35,2)	0,85
Anticoagulant oral - n (%)	16 (18,6)	65 (13,3)	0,19
Inhibiteur du système rénine- angiotensine-aldostérone - n (%)	66 (77,7)	410 (85,1)	0,09
Béta-bloquant - n (%)	68 (80)	417 (86,7)	0,1
Statines - n (%)	83 (97,7)	463 (96,3)	0,52
Inhibiteur de la pompe à protons - n (%)	45 (52,9)	223 (46,4)	0,26

DAPT : double anti-agrégation plaquettaire.