



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de la durée de double anti agrégation plaquettaire sur le pronostic des patients présentant une longue lésion coronaire de plus de 30 mm.

Présentée et soutenue publiquement le 29/03/2013

Par Manchuelle Aurélie

Jury

Président : Monsieur le Professeur Lablanche Jean-Marc

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bauters Christophe

Madame le Professeur Mounier-Vehier

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Lemesle Gilles

LISTE DES ABBREVIATIONS

DAP : double anti agrégation plaquettaire

MACCE : major cerebral and cardiovascular events

IDM : infarctus du myocarde

SCA : syndrome coronaire aigu

AVC : accident vasculaire cérébral

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Anti GP IIbIIIa : anti-glycoprotéine IIbIIIa

AVK : anti-vitamine K

Cox : cyclo-oxygénase

ADP : adénosine di-phosphate

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Contexte de l'étude.....	10-11
Mode d'action des antiagrégants plaquettaires.....	11-12
La thrombose de stent : données épidémiologiques.....	12-13
Facteurs de risque de thrombose de stent.....	14-18

MATERIEL ET METHODE

Population et design de l'étude.....	19
Procédure d'angioplastie coronaire.....	19
Collection de données et recueil de la date d'arrêt de la double anti agrégation plaquettaire.....	20-21
Définitions et critères de jugement.....	21-23
Méthode statistique.....	23-24

RESULTATS

Caractéristiques de la population générale.....	25-29
Comparaison des caractéristiques des deux groupes selon la durée de double anti agrégation plaquettaire.....	30-32
Incidence des évènements cardiovasculaires majeurs de la population	33-37
Impact de la durée de double anti agrégation plaquettaire sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs.....	38-43

Ajustement de l'impact de la durée de double anti agrégation plaquettaire sur les autres facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires majeurs.....	44-52
--	-------

DISCUSSION

Description et validation de la population.....	53-54
Taux d'évènements cardiovasculaires de la population générale.....	54-56
Impact de la durée de DAP sur la mortalité.....	56-58
Impact de la durée de DAP sur les thromboses de stent.....	59-60
Impact de la durée de DAP sur les saignements majeurs et mineurs.....	60
Autres facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires majeurs.....	61-62
Limites de l'étude.....	62-63
CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65-70

INTRODUCTION

Contexte de l'étude

Les techniques d'angioplasties coronaires ont considérablement évolué depuis la première angioplastie au ballon réalisée par le Dr Gruentzig en 1977. Chaque révolution technique a néanmoins révélé de nouvelles limites, nécessitant des adaptations sur le plan thérapeutique. Ainsi, l'utilisation des stents nus puis actifs a permis une nette régression de la resténose intra stent, tout en étant la cible d'accusations d'une autre complication lourde de conséquence : la thrombose de stent.

Afin de limiter ce risque de thrombose, un traitement par double anti agrégation plaquettaire (DAP) associant aspirine et clopidogrel (ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP de la plaquette) est recommandé par les sociétés américaines et européennes de cardiologie. En 2005, une durée minimale de 6 mois était recommandée avec les stents actifs couverts de paclitaxel, et de 3 mois pour ceux couverts de sirolimus en dehors du syndrome coronaire aigu (SCA).[1] Toutefois, en raison des résultats de nombreux registres [2-4] suggérant un bénéfice à une plus longue durée de DAP en présence de stents actifs, la durée recommandée est désormais d'au minimum un an (notamment en raison du risque de thrombose de stent tardive et très tardive).[5]

Actuellement, la durée optimale de DAP après angioplastie coronaire percutanée et implantation de stents actifs reste particulièrement débattue en raison des données contradictoires dans la littérature. Les récentes études randomisées telles que PRODIGY, REAL-LATE, RESET ou EXCELLENT, ont toutes été en faveur de l'absence de bénéfice d'une prolongation de la DAP au delà de 1 an et d'un sur-risque hémorragique non

négligeable, [6-9] à l'inverse des nombreux registres en faveur d'une durée de DAP plus longue.[2-4] Les études randomisées concernent néanmoins le plus souvent des patients à bas risque et des lésions courtes, et peu complexes. Or, en raison du vieillissement de la population et de la présence de co-morbidités contre-indiquant une prise en charge chirurgicale, les cardiologues interventionnels sont parfois amenés à traiter des lésions de plus en plus complexes et de plus en plus longues. La longueur de stent étant un facteur de risque de thrombose de stent et d'événement cardiovasculaire, l'hypothèse d'une balance bénéfique/risque en faveur d'une longue durée de DAP chez ce sous-groupe de patients particulièrement exposés serait envisageable. Ainsi, cette étude s'intéresse à l'impact de la durée de DAP sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans une population de patients à haut risque d'événements cardiovasculaires et traités pour une longue lésion coronaire nécessitant l'implantation d'un ou plusieurs stents pour une longueur totale supérieure à 30 mm.

Mode d'action des antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires permettent d'inhiber la cascade d'activation et l'agrégation plaquettaire. Cette cascade d'activation plaquettaire est résumée par la Figure 1. Très brièvement, l'aspirine inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire par inhibition de la synthèse de thromboxane A₂, alors que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor inhibent la fixation de l'adénosine di phosphate (ADP) à la plaquette par leur fixation au récepteur P2Y₁₂. Les inhibiteurs du récepteur GpIIb/IIIa empêchent la fixation du fibrinogène et donc l'agrégation plaquettaire.

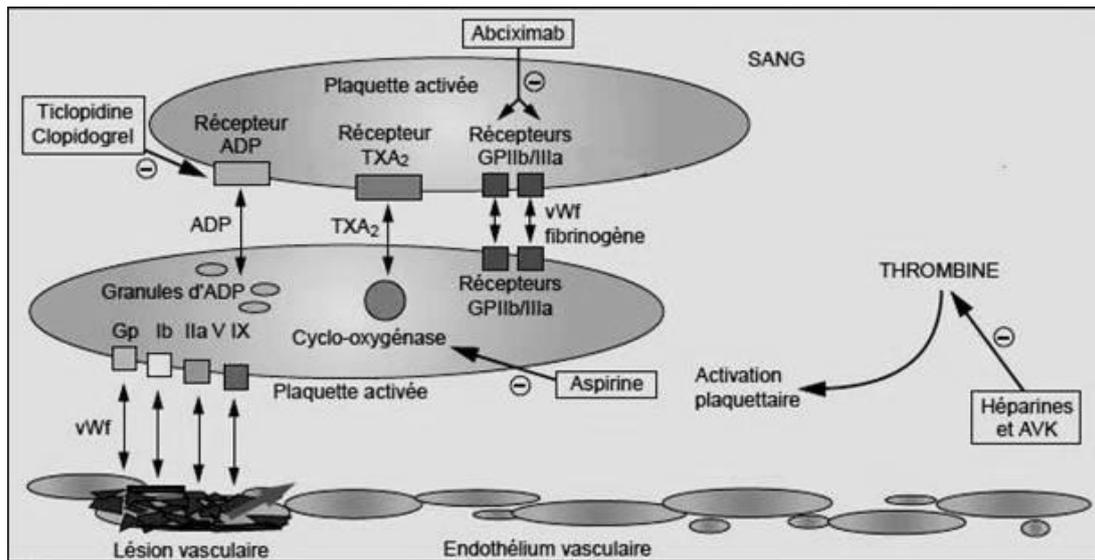


Figure 1 : Cascade d'activation plaquettaire

La thrombose de stent : données épidémiologiques

La thrombose de stent est un événement rare mais catastrophique grevé d'une morbi-mortalité importante. Elle est responsable d'un risque majeur de décès de 20 à 40% dans certains registres.[10-12] Ce chiffre est probablement plus élevé si on considère les patients pour lesquels les médecins n'ont pas eu le temps de faire le diagnostic ou même d'intervenir avant le décès. Par ailleurs, les patients ayant présenté une thrombose de stent ont un risque de 40% de présenter une récurrence d'infarctus du myocarde dans le mois suivant la prise en charge.[13, 14] Selon la littérature, l'incidence de la thrombose de stent dans une population de patients non sélectionnés diffère selon que l'on s'intéresse à la thrombose précoce, tardive ou très tardive. Ainsi, l'incidence des thromboses précoces est aujourd'hui très légèrement inférieure à 1% selon les études, alors que la thrombose tardive est plus rare, avec une incidence de 0,5% environ. Les thromboses très tardives demeurent encore plus rares, avec une incidence annuelle de 0,1 à 0,5%.[15]

La thrombose de stent peut s'expliquer par plusieurs mécanismes : ceux liés au patient lui-même, ceux liés à la lésion traitée et/ou ceux liés à la procédure. Elle est en fait très souvent multifactorielle (Figure 2). Par ailleurs, il est actuellement reconnu que les mécanismes peuvent différer selon le délai de survenue de la thrombose, même si la plupart peuvent être impliqués dans les thromboses précoces comme tardives. La thrombose de stent précoce semblerait plus volontiers liée aux facteurs mécaniques et aux différents problèmes en lien avec la dose des traitements antiagrégants plaquettaires ; alors que les thromboses tardives et très tardives sembleraient elles d'avantage liées aux caractéristiques du stent et de la paroi vasculaire. Parmi les facteurs les plus communément cités, on retrouve là aussi certains facteurs mécaniques, mais également un défaut de ré-endothélialisation après la mise en place du stent, et une réaction d'hypersensibilité de l'endothélium. Enfin, la durée de la DAP pourrait également avoir un rôle majeur dans le risque de thrombose tardive et très tardive. Le but ici n'est pas de revenir sur tous les facteurs de risque de thrombose de stent mais de décrire ceux qui pourraient être intéressants dans le cadre de notre travail.

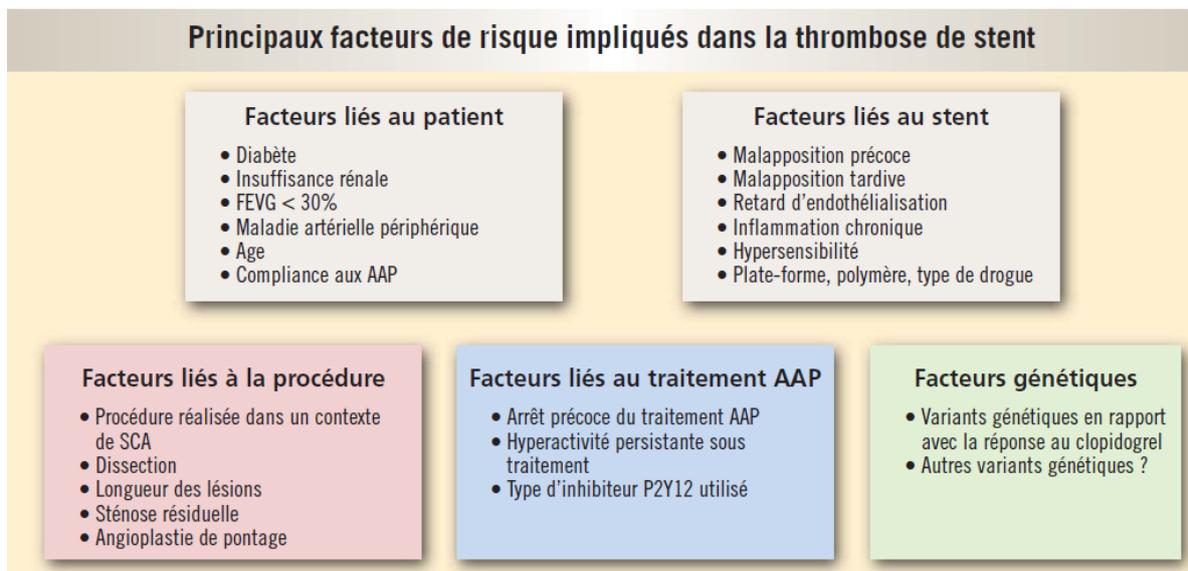


Figure 2 : Facteurs de risque de thrombose de stent

Facteurs de risque de thrombose de stent

Traitements antiagrégants plaquettaires : durée de traitement

Le rôle des traitements antiagrégants plaquettaires dans la thrombose de stent est aujourd'hui clairement reconnu. L'interruption précoce (dans le premier mois) du traitement antiagrégant plaquettaire est un facteur de risque de thrombose de stent, avec un risque majeur en cas d'arrêt complet des antiagrégants plaquettaires dans un délai de 10 jours.[4] Iakovou et al. ont notamment retrouvé un risque relatif de plus de 160 pour les thromboses précoces.[4] L'association de l'aspirine et du clopidogrel (ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP de la plaquette) pendant le premier mois est d'ailleurs à la base de la diminution de l'incidence des thromboses de stent ces dernières années et les recommandations actuelles soulignent la nécessité d'une DAP dans les premiers mois faisant suite à une angioplastie coronaire percutanée quelque soit le type de stent implanté.[16] Ainsi, l'utilisation de fortes doses en association avec l'aspirine de clopidogrel, de prasugrel ou de ticagrelor ont permis une réduction de 30 à 60% des taux de thromboses de stent, en particulier précoces, comme l'ont montré respectivement les études CURRENT OASIS 7, TRITON TIMI-38 et PLATO.[17-19] La véritable question se pose au-delà de 6 mois. S'il ne semble pas exister de sur-risque après un stent nu, plusieurs auteurs ont suggéré que l'utilisation des stents actifs pourrait augmenter le risque de thrombose tardive notamment, après l'arrêt des antiagrégants plaquettaires. Iakovou et al. ont effectivement retrouvé un risque relatif de près de 60 pour les thromboses tardives après mise en place d'un stent actif.[4] Park et al. ont, quant à eux, retrouvé un risque relatif proche de 25 dans une population similaire.[8] L'arrêt des antiagrégants plaquettaires reste donc l'un des facteurs prédictifs les plus puissants de thromboses précoces mais également tardives en cas d'implantation d'un stent actif. En revanche, le rapport bénéfice/risque reste très incertain pour un maintien de la DAP au delà de 6 mois en raison du sur-risque hémorragique.

Variabilité de réponse aux antiagrégants plaquettaires

Il a été montré que la mauvaise réponse biologique à l'aspirine et surtout au clopidogrel sont également des facteurs de risque majeurs de survenue d'évènements cardiovasculaires et notamment de thromboses de stent. [20, 21] Ainsi, il existerait selon certaines études une résistance à l'aspirine chez environ 5-10% des patients, et au clopidogrel dans 10 à 50% des cas. [20, 21]

Les mécanismes de résistance à l'aspirine sont incertains ; les hypothèses sont multiples. Certains auteurs ont évoqué une voie de formation alternative de thromboxane A₂ par la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) exprimée dans les cellules endothéliales, les macrophages et les monocytes. Plusieurs pathologies sont accompagnées d'une expression accrue de la COX-2. Ainsi, Kearney et al. ont montré chez certains patients après chirurgie de pontages aorto-coronaires que l'expression de la COX-2 pouvait être multipliée par 16.[22] Par ailleurs, d'autres médiateurs, comme les catécholamines, peuvent induire une synthèse de thromboxane A₂. Les interactions médicamenteuses avec d'autres anti inflammatoires non stéroïdiens (dont l'ibuprofène) empêchent l'aspirine de se lier à la sérine-530 de la COX-1.[23] Un polymorphisme génétique a été décrit par Jefferson et al. en 2005, avec une variation du gène P2Y₁ codant pour le récepteur de l'ADP, une protéine de surface plaquettaire.[24] Cependant, certains auteurs considèrent la résistance à l'aspirine non seulement rare mais également incertaine. Ainsi, l'équipe de Cotter a mis en évidence que la non compliance des patients au traitement serait en fait la principale explication. Dans cette étude de 73 patients traités par aspirine, plus de la moitié des « résistants » étaient en fait des patients non compliant au traitement. Ces patients présentaient d'ailleurs un taux de complications vasculaires important et significatif à 12 mois.[25] De manière concordante, l'équipe de Fitzgerald a récemment testé 400 volontaires sains. La « vraie » résistance à l'aspirine était exceptionnelle, et plutôt causée par la prise de comprimés gastro-résistants,

diminuant l'exposition des plaquettes à l'aspirine. Un seul patient dans cette étude répondait aux critères de résistance à l'aspirine in « vivo ». Cette étude met en évidence un problème de galénique, plutôt qu'une vraie résistance pharmacologique.[26]

Concernant le clopidogrel, plusieurs équipes ont élucidé certains des mécanismes de résistance impliquant notamment le diabète, la surcharge pondérale, le SCA, des interactions médicamenteuses et des variations génétiques. Pour revenir simplement sur les données de la génétique, le clopidogrel est une pro-drogue nécessitant deux étapes afin d'être transformé en métabolite actif par le foie, dont l'une d'entre elle implique le cytochrome hépatique P450 2C19. La perte de fonction d'origine génétique de ce cytochrome a été identifiée comme l'un des facteurs les plus importants de diminution de la transformation en métabolite actif du clopidogrel.[27] Il s'agit d'une augmentation du variant *2 (perte de fonction) du gène du cytochrome P450 2C19, et d'une diminution du variant *17 (gain de fonction).[28] Le risque de thrombose est multiplié par quatre en cas de mutation homozygote et par 2,7 en cas de mutation hétérozygote.[29] Cette mutation concernerait 3% de la population occidentale sous la forme homozygote et 30% sous la forme hétérozygote. Par ailleurs, une modification de l'absorption intestinale du clopidogrel est causée par une mutation impliquant le variant 3435 TT du gène ABCB1 de la glycoprotéine P, protéine de transport au niveau intestinal.[28]

Défaut de ré-endothélialisation

Après implantation d'un stent, il existe une cicatrisation de la paroi artérielle physiologique et nécessaire à une ré-endothélialisation des mailles du stent, afin de prévenir leur action thrombogène (car reconnu comme corps étranger par les plaquettes circulantes) et de restaurer la fonction anticoagulante, antiagrégante et anti-inflammatoire de l'endothélium.

Cette ré-endothélialisation comporte trois phases : (1) la phase précoce dans les 30 premiers jours (pour les stents nus) au cours de laquelle on constate un léger thrombus intraluminal avec un infiltrat de cellules inflammatoires telles que les macrophages et les leucocytes. Les agrégats plaquettaires et les dépôts de fibrine sont constatés jusqu'à 30 jours. Les lymphocytes T infiltrent la paroi entre la 2ème et la 4ème semaine et y persistent jusqu'à 6 mois. Durant la même période, les cellules musculaires lisses ainsi que la matrice extracellulaire (formée de collagène de type III et de protéoglycanes) commencent à former la néointima. La ré-endothélialisation complète du stent est en général achevée 3 à 4 mois après son implantation.[30]

L'agent antiprolifératif présent sur les stents actifs est responsable d'un retard de ré-endothélialisation du stent, expliquant la persistance de cellules inflammatoires telles que les macrophages et la présence de fibrine, activant la cascade d'activation et l'agrégation plaquettaire, responsable de la survenue de thromboses de stent tardives.[31] Ce retard de ré-endothélialisation peut être favorisé par des facteurs mécaniques tels qu'une mal-apposition initiale du stent par exemple.[32, 33]

La longueur de la lésion et du stent

Il est reconnu dans la littérature que les patients présentant de longues lésions coronaires ont un risque accru de thrombose de stent. Ainsi, en 2008, l'étude de Fan et al. incluait dans une étude randomisée des patients présentant des lésions de plus de 30mm et retrouvait un taux important de thrombose de stent de 2,6% à un an en cas d'utilisation de stent actif couvert de sirolimus et de 2,7% en cas de stent nu.[34] Ces taux sont largement supérieurs à ceux retrouvés habituellement. Dans une grande méta-analyse en 2009 incluant plus de 10000 patients, le taux de thrombose de stent à un an était aux alentours de 1%.[35]

Par ailleurs, la longueur de stent a clairement été identifiée comme facteur de risque de thrombose dans de précédentes études. Une méta-analyse en 2001 incluant plus de 6000 patients retrouvait un risque significatif de thrombose de stent avec un risque relatif de 1,3 par mm de stent supplémentaire.[36] Le registre EVASTENT comptant plus de 1700 patients en 2007 retrouvait un résultat similaire avec un risque relatif de 1,02.[37]

Autres facteurs prédictifs de thrombose de stent

La réalisation d'une procédure d'angioplastie au cours d'un syndrome coronarien aigu, la fraction d'éjection basse, le diabète et l'insuffisance rénale ont été identifiés comme facteurs de risque de thrombose liés au patient par de nombreux auteurs.[12, 37-39]

Les autres facteurs liés à la lésion et à la procédure reconnus comme responsables de thrombose de stent sont le diamètre de la lésion, le pourcentage de sténose pré-dilatation, le nombre de stents implantés, les lésions de bifurcation, la mal-apposition du stent et la présence de thrombus et de dissection résiduelle.[4, 33]

MATERIEL ET METHODE

Population et Design de l'étude

Entre avril 2007 et décembre 2011, 573 patients ont été inclus rétrospectivement dans cette étude observationnelle et monocentrique. Pour être inclus, les patients devaient avoir bénéficié d'une angioplastie coronaire percutanée avec succès au sein du centre hémodynamique du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille pour le traitement d'une longue lésion nécessitant l'implantation d'un ou de plusieurs stents (en overlap) pour une longueur totale de stent de plus de 30mm.

En cas de mise en place de plusieurs stents sur la même lésion, les patients ayant nécessité l'implantation de stents de modèles différents ont été exclus pour des raisons d'homogénéisation des résultats. Ces derniers ne représentaient d'ailleurs qu'un nombre minime de patients.

Procédure d'angioplastie coronaire percutanée

En accord avec les recommandations européennes en cours au moment de l'angioplastie, [40] tous les patients ont reçu un bolus intraveineux d'aspirine de 250 à 500 mg et un bolus d'héparine de 30 à 100UI/Kg. Une dose de charge de 300 à 600 mg de clopidogrel était systématiquement administrée pour encadrer l'angioplastie. Durant cette période aucun patient n'a reçu de prasugrel ou de ticagrelor. L'utilisation d'inhibiteurs du récepteur Glycoprotéine (Gp) IIb-IIIa était laissée à la discrétion du médecin cathétériseur ainsi que la voie d'abord pour réaliser le geste d'angioplastie.

Collection des données et recueil de la date d'arrêt de la double anti agrégation plaquettaire

Les données cliniques ont été obtenues par une revue systématique de l'ensemble du dossier des patients lors de leur hospitalisation pour l'angioplastie de la longue lésion. Les données biologiques ont également été extraites des dossiers d'archives du CHRU de Lille, c'est-à-dire le taux de cholestérol total, le taux de LDL-cholestérol, de HDL-cholestérol, de triglycérides, la glycémie à jeun, la créatinine, et le taux de troponine au moment de la revascularisation.

Chaque coronarographie a été relue et les principales données angiographiques ont été extraites du logiciel CARE[®], notamment les durées de procédures, les temps de scopie, la dose d'irradiation, la voie d'abord, le nombre de lésions coronaires et leur localisation, le nombre de lésions revascularisées, le type de stent, le diamètre pré et post implantation et les pourcentages de sténoses pré et post implantation.

Le suivi des patients a été réalisé par un entretien téléphonique systématique auprès du patient lui-même lorsque cela était possible. Dans le cas inverse, le suivi était réalisé auprès de sa famille proche (parent du premier degré), du médecin généraliste et/ou du cardiologue en charge du patient afin de déterminer la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur. En cas de survenue d'un évènement, les données plus précises ont été tirées par une revue systématique des courriers d'hospitalisation. Pour terminer, les médecins généralistes et les cardiologues en charge des patients ont été contactés systématiquement afin de préciser les informations recueillies lors du premier entretien téléphonique avec le patient.

Concernant les évènements cardiovasculaires majeurs, les informations suivantes ont été recueillies : la survenue d'un décès et sa cause, d'un infarctus du myocarde (IDM), d'une revascularisation pour resténose intra stent, d'une thrombose de stent et/ou d'un accident

vasculaire cérébral (AVC) et sa cause ischémique ou hémorragique. La survenue d'un saignement majeur ou mineur a également été systématiquement recueillie.

Point très important, la durée de la double anti agrégation plaquettaire (DAP) et la présence d'un traitement anticoagulant par anti-vitamines K (AVK) au long cours ont été l'objet de questions très spécifiques lors des entretiens téléphoniques du patient et des médecins et l'objet d'une relecture attentive du dossier des patients. Dans les cas où la date d'arrêt n'était pas précise au jour près, nous avons choisi de mettre arbitrairement la date du 15 du mois en cours lors de l'arrêt du traitement. Par exemple, si le traitement a été arrêté au mois de mars 2010 : la date du 15 mars 2010 a été indexée au patient. A noter que la date d'arrêt du traitement a pu être précisée au mois près pour 100% des patients et qu'une date précise au jour près a pu être retrouvée chez 77% (267/347) des patients.

Définition et critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude était la survenue d'un décès toutes causes. Les décès étaient ensuite répartis en causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires. Les décès de cause inconnue étaient considérés de cause cardiovasculaire.

Les critères secondaires étaient :

- la survenue d'un des éléments du critère composite (MACCE) comprenant les décès toutes causes, la survenue d'un IDM, d'un AVC, d'une resténose intra stent, et/ou d'une thrombose de stent certaine, probable ou possible.
- la survenue de thrombose de stent certaine, probable ou possible
- les saignements majeurs et mineurs

L'AVC était défini comme un déficit neurologique focal ou d'origine centrale, supérieur à 72h et causé par un dommage cérébral irréversible mis en évidence par une IRM cérébral ou un scanner cérébral injecté. La cause était soit ischémique, soit hémorragique.

L'infarctus du myocarde était défini par la survenue d'un syndrome coronaire aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST ou sans sus-décalage du segment ST. Le SCA avec sus-décalage du segment ST associait des critères électriques (sur-élévation du segment ST dans un ou plusieurs territoires coronaires systématisés (au moins 2 dérivations consécutives, associé ou non à une image en miroir) et biologiques (élévation des troponines supérieure au 99^{ème} percentile). Le SCA sans sus-décalage du segment ST associait 2 critères parmi les suivants : un contexte clinique évocateur, une augmentation des troponines et des modifications électriques non spécifiques (ondes T négatives, sous décalage du segment ST systématisé, bloc de branche gauche).[41]

La thrombose de stent était définie selon la classification de l'academic research consortium (ARC) : la thrombose de stent certaine (présence en angiographie d'un thrombus intra stent ou à 5mm sur le segment proximal ou distal du stent), la thrombose probable (décès inexplicable dans les 30 jours après implantation du stent, ou infarctus du myocarde dans le territoire d'implantation du stent sans confirmation angiographique et absence d'autre cause) et thrombose possible (décès de cause inexplicable de 30 jours après implantation du stent jusqu'à la fin du suivi). La thrombose était précoce lorsqu'elle survenait dans le mois suivant la procédure d'angioplastie, tardive lorsqu'elle survenait dans l'année et très tardive après un an.[41]

La resténose intra stent était définie par la nécessité d'une nouvelle revascularisation sur la lésion cible. Aucune coronarographie n'était réalisée de façon systématique dans le suivi mais uniquement guidée par les symptômes du patient.

Le saignement majeur était défini par la survenue d'un des critères suivants : la nécessité du recours à une transfusion de culots globulaires, un saignement intracrânien ou intraoculaire, un saignement conduisant à la prescription d'amines vasopressives, une chute d'hémoglobine de plus de 5 gr/dl avec ou sans saignement extériorisé. Le saignement mineur était défini par la survenue de n'importe quel saignement ne remplissant pas les critères du saignement majeur ou par une chute de plus de 3 gr/dl de l'hémoglobine avec ou sans saignement extériorisé.

L'insuffisance rénale était définie par la présence d'une clairance de la créatinine <60 ml/min.[42]

Pour définir l'insuffisance cardiaque, nous avons choisi le seuil de FEVG <45% car il s'agit du seuil habituellement reconnu dans la littérature pour définir une dysfonction ventriculaire gauche significative.[43]

Méthode statistique

Pour les statistiques descriptives, les caractéristiques de la lésion coronaire longue seulement sont retenues. Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, exceptés les délais exprimés en médiane \pm intervalles interquartiles [25^{ème}-75^{ème}]. Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue et pourcentage. Le caractère log-linéaire de chaque variable continue a été testé afin d'obtenir des résultats interprétables.

Pour les analyses de survie, les facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires ont été identifiés par analyse de Cox univariée puis multivariée pour les paramètres indépendants. Toutes les variables avec une valeur de p inférieure à 0.2 en analyse univariée ont été introduites dans le modèle de Cox multivarié en utilisant une méthode descendante

conditionnelle « pas à pas » pour identifier les facteurs prédictifs indépendants de survenue d'évènements. Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide d'un test de log rank et ont été représentées selon le modèle de Kaplan Meier.

Pour des raisons de compréhension et d'illustration de nos résultats, nous avons choisi de séparer notre population selon la durée de DAP supérieure ou inférieure à 24 mois (moyenne de la durée de DAP dans notre population). La comparaison des variables continues a été réalisée en utilisant le test non paramétrique de Mann Whitney et celle des variables qualitatives en utilisant le test du Khi². Les différentes figures ont ensuite été construites en utilisant cette dichotomisation de la population.

Le logiciel utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques de ce travail est le logiciel SPSS[®] (SPSS Inc, Chicago, Illinois, version 20) pour les applications Windows[®].

Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

RESULTATS

Caractéristiques de la population :

Entre avril 2007 et décembre 2011, 573 patients ont été inclus dans cette étude observationnelle et monocentrique. Les patients ont tous bénéficié d'une angioplastie coronaire percutanée avec succès au sein du centre hémodynamique du CHRU de Lille pour le traitement d'une longue lésion nécessitant l'implantation d'un ou de plusieurs stents (en overlap) pour une longueur totale de stent de plus de 30mm.

En cas de mises en place de plusieurs stents sur la même lésion, les patients ayant nécessité l'implantation de stents de modèles différents ont été exclus pour des raisons d'homogénéisation des résultats.

La durée moyenne de suivi était de 30 mois, avec une durée de suivi minimale de 12 mois (Tableau 1).

Caractéristiques cliniques :

Les principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau 1. Il s'agissait principalement d'hommes (77,2%). L'âge moyen de la population était de 65 ans.

Deux tiers des patients étaient dyslipidémiques, environ un tiers étaient tabagiques, hypertendus et présentaient une hérédité cardiovasculaire. La plupart étaient en surpoids (indice de masse corporelle (IMC) moyen à 28 Kg/m²). 35% des patients étaient diabétiques.

Les patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée à 54% en moyenne.

Un antécédent de maladie coronaire était fréquemment retrouvé : 38,8% des patients avaient déjà bénéficié d'une angioplastie coronaire, 10,3% d'un pontage coronarien, et 29,5% avaient présenté un infarctus du myocarde auparavant.

Une insuffisance rénale était retrouvée chez 10,3 % des patients.

Au total, 19,6% des patients revascularisés l'ont été dans un contexte de syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST, et 17,9% dans un contexte de SCA sans sus-décalage du segment ST.

Le traitement par double anti agrégation plaquettaire était administré durant 24 mois en moyenne, pour une médiane de 18 mois. Au total, 5,9% des patients recevaient un traitement par anti-vitamine K au long cours.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population

Caractéristiques des patients	Population totale n=543
<i>Caractéristiques démographiques :</i>	
Sexe masculin, n (%)	420 (77,2)
Age, ans (+/- DS)	65+/-12,2
<i>Facteurs de risques cardiovasculaires :</i>	
Dyslipidémie, n (%)	333 (61,4)
Tabagisme, n (%)	171 (31,9)
Hypertension artérielle, n (%)	321 (31,9)
Hérédité, n (%)	164 (30,4)
IMC, Kg/m2 (+/- DS)	28 +/- 13
Diabète, n (%)	186 (35)
<i>Antécédents :</i>	
AVC, n (%)	27 (5,1)
Coronaropathie, n (%)	269 (49,5)
Angioplastie coronaire	210 (38,5)
Infarctus du myocarde	161 (29,5)
Pontage aorto coronaire	57 (10,3)
AOMI, n (%)	60 (11,1)
Insuffisance rénale (clairance \leq 60 mL/min), n (%)	56 (10,3)
<i>Caractéristiques cliniques :</i>	
SCA, n (%)	203 (38)
STEMI	105 (19,6)
NSTEMI	98 (17,9)
<i>Caractéristiques biologiques :</i>	
Créatinine, mg/L (+/- DS)	10,38+/-5,44
Cholestérol total, g/L (+/- DS)	1,72+/-0,60
LDL cholestérol, g/L (+/- DS)	0,97+/-0,39
HDL cholestérol, g/L (+/-DS)	0,46+/-0,17
Triglycérides, g/L (+/- DS)	1,89+/-0,48
Elévation troponines, n (%)	145 (26,6)
<i>Caractéristiques échographiques :</i>	
FEVG, % (+/- DS)	54+/-11
FEVG \geq 45%, n (%)	253 (46,4)
<i>Traitement :</i>	
Durée double anti agrégation, mois [25 ^{ème} – 75 ^{ème}]	18 [12-38]
AVK, n (%)	32 (6)
<i>Temps de suivi, mois [25^{ème} – 75^{ème}]</i>	<i>29,4 [15-45]</i>

Caractéristiques angiographiques :

Les principales caractéristiques angiographiques sont résumées dans le Tableau 2. Le temps de scopie moyen était de 512 secondes, avec une dose d'irradiation moyenne (produit dose – surface (PDS) de 108 Gray et une injection de 189 ml de produit de contraste. Le temps de procédure moyen était de 49 minutes.

Les lésions longues de plus de 30 mm concernaient le tronc commun pour 6% des patients et l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) dans 20% des cas. On retrouvait 5% de lésions de pontage.

La longueur totale moyenne des stents implantés était de 35,8 mm, avec en moyenne 1,43 stents pour couvrir la longue lésion coronaire.

En fin de procédure, le taux de succès était de 100% (critère d'inclusion) et le pourcentage de sténose résiduelle moyen était de 5% pour un diamètre moyen de 2,93 mm. Les stents utilisés étaient majoritairement des stents actifs (80%), dont 86% de première génération et 14% de seconde génération.

Au total, 17,6% des patients bénéficiaient d'un kissing ballon final pour le traitement d'une bifurcation, et 3,7 % d'un rotablator® en raison de calcifications massives. Pour terminer, 8,3% des patients ont bénéficié d'une technique de thromboaspiration.

Dans 81% des cas, l'abord était fémoral.

Tableau 2 : Caractéristiques angiographiques de la population

Caractéristiques angiographiques	Population totale n=543
<i>Caractéristiques générales :</i>	
Temps de scopie, sec (+/- DS)	512+/-190
Dose irradiation (PDS), Gy (+/- DS)	108+/-65
Temps de procédure, min (+/- DS)	49+/-25,2
Contraste, ml (+/- DS)	189+/-73
<i>Localisation de la lésion d'intérêt :</i>	
Lésion du tronc commun, n (%)	33 (6)
Lésion de l'IVA, n (%)	109 (20)
Lésion de pontage, n (%)	27 (5)
Autres localisations, n (%)	377 (69)
<i>Caractéristiques du stent:</i>	
Longueur totale du ou des stent(s), mm (+/- DS)	35,8+/-7,02
Nombre de stent par lésion, n (+/- DS)	1,43+/-0,63
≥1 stent par lésion, n (%)	198 (36,5)
Diamètre minimal du vaisseau, mm (+/- DS)	2,93+/-0,48
Diamètre de la sténose pré dilatation, mm (+/- DS)	1,43+/-0,57
Pourcentage de sténose pré dilatation, % (+/- DS)	80+/-14
Diamètre de la sténose post dilatation, mm (+/- DS)	2,93+/-0,55
Pourcentage de sténose post dilatation, % (+/- DS)	5,15+/-1,4
Type de stent, n (%)	
Stent nu	91 (17)
Stent actif	438 (80)
Cypher	257 (47)
Taxus	123 (22)
Promus	27 (5)
Endeavor	31 (5,7)
Autres	14 (3)
<i>Techniques angiographiques spéciales :</i>	
Kissing ballon final, n (%)	96 (17,6)
Thromboaspiration, n (%)	45 (8,3)
Rotablator, n (%)	20 (3,7)
<i>Abord artériel :</i>	
Fémoral, n (%)	447 (81)

Comparaison des caractéristiques des deux groupes selon la durée de la double anti agrégation plaquettaire :

Pour des raisons de compréhension et d'illustration de nos résultats, nous avons choisi de séparer notre population selon la durée de DAP supérieure ou inférieure à 24 mois (moyenne de la durée de DAP dans notre population).

Caractéristiques cliniques :

Les principales données cliniques des 2 groupes sont résumées dans le Tableau 3. Les deux groupes étaient comparables sur toutes les caractéristiques cliniques, hormis le nombre de patients présentant une FEVG $\geq 45\%$ et la présence d'un traitement par anti-vitamine K (AVK) au long cours. Ainsi, le groupe de patients traités par DAP moins de 24 mois était traité par AVK plus fréquemment (7,8% versus 2,5%, $p=0,023$), et comprenait moins de patients présentant une FEVG $\geq 45\%$ (39% versus 58%, $p=0,003$).

Caractéristiques angiographiques :

Les caractéristiques angiographiques sont résumées dans le Tableau 4 et étaient globalement comparables dans les deux groupes. Seuls le temps de scopie, le diamètre et le pourcentage de sténose pré dilatation ainsi que le pourcentage de sténose en fin de procédure différaient de façon significative entre les deux groupes. Le temps de scopie était plus long dans le groupe de patients traités moins de 24 mois par DAP ($p=0,001$). Le diamètre pré dilatation ($p=0,046$), le pourcentage de sténose pré dilatation ($p=0,013$) et en fin de procédure ($p=0,031$) étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients traités par DAP moins de 24 mois.

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques cliniques des deux groupes

	DAP < 24 mois n=345	DAP ≥ 24 mois n=197	Valeur de p
Caractéristiques des patients			
<i>Caractéristiques démographiques :</i>			
Sexe masculin, n (%)	266 (76)	154 (78)	0,808
Age, ans (+/- DS)	66,3+/-12,7	64,4+/-10,9	0,262
<i>Facteurs de risques cardiovasculaires :</i>			
Dyslipidémie, n (%)	202 (58)	131 (66)	0,34
Tabagisme, n (%)	111 (32)	60 (30)	0,654
Hypertension artérielle, n (%)	209 (60)	112 (56)	0,43
Hérédité, n (%)	107 (31)	57 (28)	0,949
IMC, Kg/m ² (+/- DS)	28,8 +/-15,7	28,06 +/- 12	0,902
Diabète, n (%)	111 (32)	75 (38)	0,508
<i>Antécédents :</i>			
AVC, n (%)	18 (5)	9 (4)	0,921
Coronaropathie, n (%)	164 (47)	105 (53)	0,266
Angioplastie coronaire	121 (35)	89 (45)	0,051
Infarctus du myocarde	99 (28)	62 (31)	0,838
Pontage aorto coronaire	39 (11)	18 (8,6)	0,689
AOMI, n (%)	37 (10)	23 (11)	0,733
Insuffisance rénale (clairance ≤ 60 mL/min), n (%)	44 (0,127)	12 (6)	0,149
<i>Caractéristiques cliniques :</i>			
SCA, n (%)	142 (41)	61 (30)	0,332
STEMI	69 (20)	36 (18)	0,787
NSTEMI	74 (21)	24 (12)	0,024
<i>Caractéristiques biologiques :</i>			
Créatinine, mg/L (+/- DS)	10,93+/-6,48	9,42+/- 2,58	0,143
Cholestérol total, g/L (+/- DS)	1,69+/-0,62	1,76+/-0,57	0,338
LDL cholestérol, g/L (+/- DS)	0,97+/- 0,38	0,97+/-0,41	0,671
HDL cholestérol, g/L (+/-DS)	0,46+/-0,20	0,46+/-0,12	0,98
Triglycérides, g/L (+/- DS)	2,1+/-0,84	1,56+/-0,92	0,593
Elévation troponines, n (%)	97 (28)	48 (24)	0,535
<i>Caractéristiques échographiques :</i>			
FEVG, % (+/- DS)	53,22+/-10,3	55,10+/-13,4	0,671
FEVG ≥45%, n (%)	137 (39)	116 (58)	0,003
<i>Traitement :</i>			
AVK, n (%)	27 (7,8)	5 (2,5)	0,023

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques angiographiques des deux groupes

	DAP < 24 mois n=345	DAP ≥ 24 mois n=197	Valeur de p
Caractéristiques angiographiques			
<i>Caractéristiques générales :</i>			
Temps de scopie, sec (+/- DS)	658+/-184	254+/-197	0,001
Dose irradiation (PDS), Gy (+/- DS)	105,7+/-67	110,3+/-63	0,170
Temps de procédure, min (+/- DS)	54,01+/-25,7	51,7+/- 24,1	0,898
Contraste, ml (+/- DS)	187,4+/-72,1	194,6+/- 74,8	0,273
<i>Localisation de la lésion d'intérêt :</i>			0,441
Lésion du tronc commun, n (%)	27 (8)	7 (6)	
Lésion de l'IVA, n (%)	69 (20)	40 (22)	
Lésions de pontage, n (%)	19 (2)	8 (4)	
Autres localisations, n (%)	242 (70)	135 (68)	
<i>Caractéristiques du stent:</i>			
Longueur totale du ou des stent(s), mm (+/- DS)	36,1+/- 7,49	35,09+/-6,16	0,426
Nombre de stent par lésion, n (+/- DS)	1,83 +/-0,63	1,80+/-0,64	0,698
≥1 stent par lésion, n (%)	125 (36)	72 (36)	0,417
Diamètre minimal du vaisseau, mm (+/- DS)	2,94+/-0,41	2,91+/-0,46	0,208
Diamètre de la sténose pré dilatation, mm (+/- DS)	0,54+/-0,53	0,67+/-0,60	0,013
Pourcentage de sténose pré dilatation, % (+/- DS)	81,5+/-13,9	78,46+/-15,1	0,046
Diamètre de la sténose post dilatation, mm (+/- DS)	2,94+/-0,59	2,90+/-0,47	0,531
Pourcentage de sténose post dilatation, % (+/- DS)	6,23+/-1,67	3,45+/-1,31	0,031
Type de stent, n (%)			0,074
Stent nu	67 (20)	24 (13)	
Stent actif	267 (77)	171 (86)	
Cypher	151 (43)	106 (53)	
Taxus	81 (23)	42 (21)	
Promus	22 (6)	5 (2,6)	
Endeavor	13 (3,7)	18 (9,1)	
Autres	12 (3)	2 (1)	
<i>Techniques angiographiques spéciales :</i>			
Kissing ballon final, n (%)	66 (19)	30 (15,2)	0,466
Thromboaspiration, n (%)	30 (19)	15 (7,6)	0,868
Rotablator, n (%)	12 (3,4)	8 (4)	0,924
<i>Abord artériel :</i>			
Fémoral, n (%)	277 (80)	170 (86)	0,541

Incidence des évènements cardiovasculaires majeurs dans la population générale

Evènements ischémiques

A noter que seuls 30 (5,2%) patients ont été perdus de vue après leur sortie d'hospitalisation. Au cours du suivi, 88 (16,2%) patients ont présenté un évènement cardiovasculaire majeur défini comme MACCE dans ce travail. Le délai médian de survenue d'un MACCE était de 762 [434-1372] jours après l'angioplastie de la longue lésion (Figures 3 et 6).

Parmi eux, 71 (13%) patients sont décédés, dont 44% de causes cardiovasculaires, 15,4% de causes non cardiovasculaires et 35% de cause inconnue (Figure 4). Le délai médian de survenue du décès était de 1020 [600-1500] jours après l'angioplastie de la longue lésion. Parmi les décès de cause cardiovasculaire, on a recensé 16 morts subites, 9 chocs cardiogéniques, 4 infarctus du myocarde, 3 œdèmes aigus du poumon, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral, un arrêt cardiorespiratoire sur trouble du rythme ventriculaire grave dans un contexte d'hypokaliémie. Les décès d'origine non cardiovasculaire ont été attribués à un accident de la voie publique, 4 chocs septiques, une cirrhose, un syndrome de glissement, 5 cancers dont 4 pulmonaires et un gastrique.

Au total, 52 (9,5%) patients ont présenté un infarctus du myocarde dont 23% un SCA avec sus-décalage du segment ST, et 77% un SCA sans sus-décalage du segment ST. On dénombre également 10 (1,8%) patients qui ont présenté une thrombose de stent certaine, 18 (3,3%) une thrombose de stent probable, et 22 (4%) une thrombose de stent possible. Le taux de thrombose de stent certaine, probable et possible était donc de près de 10% avec un délai médian de survenue de 1087 [6645-1640] jours après l'angioplastie de la longue lésion (Figure 5). On retrouvait 24% de thromboses précoces (dont 50% étaient certaines), 10% de

thromboses tardives (dont 20% étaient certaines) et 64% de thromboses très tardives (dont 9,3% étaient certaines).

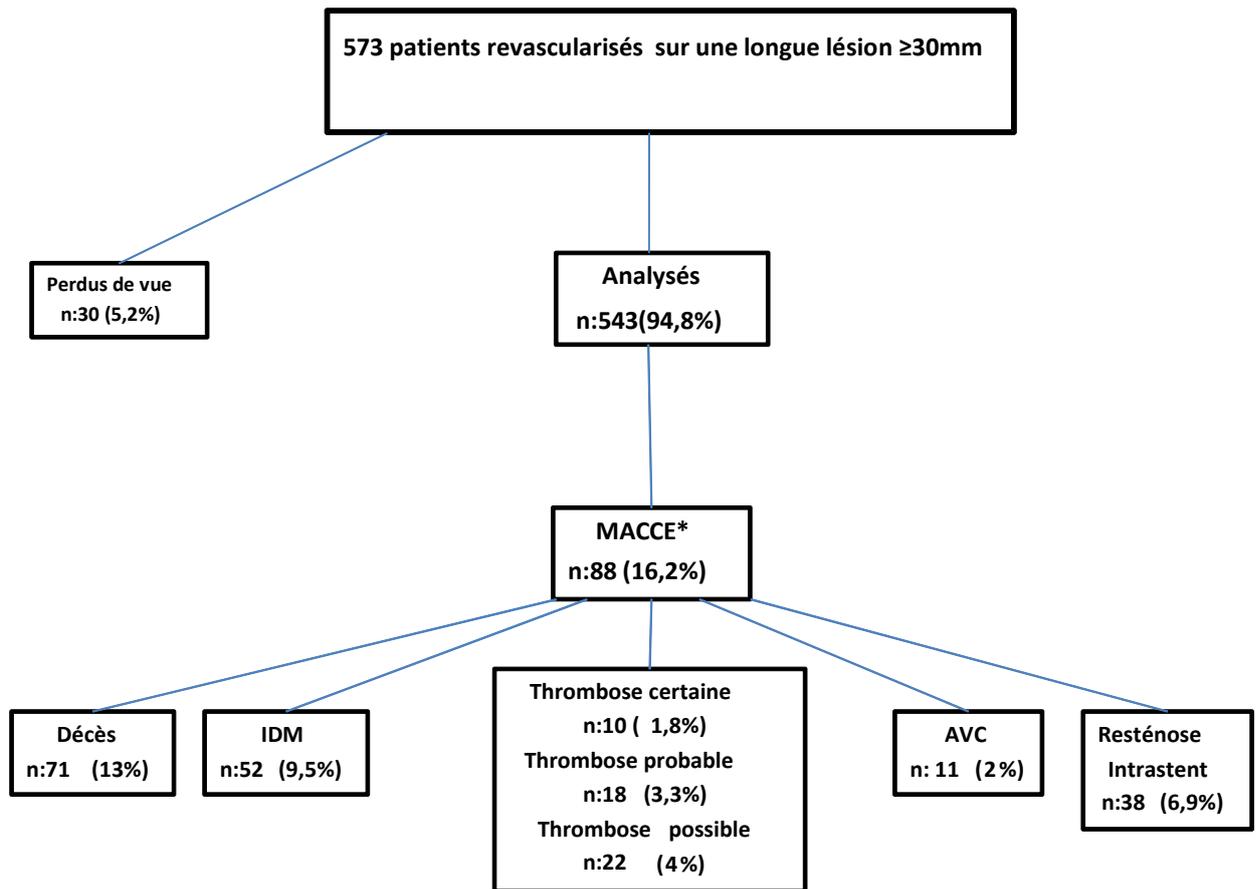
On notait un taux de resténose intra stent relativement bas de 6,9% avec un taux de 10% après implantation uniquement de stents nus et de 6% après implantation uniquement de stents actifs.

Par ailleurs, 11 (2%) patients ont présenté un accident vasculaire cérébral au cours du suivi, dont 70% étaient ischémiques, et 30% hémorragiques.

Evènements hémorragiques

Pour terminer, 10 (1,8%) patients ont présenté un saignement majeur et 124 (22,8%) patients un saignement mineur. Le délai médian de survenue d'un saignement majeur était de 594 [217-933] jours (Figure 7).

Figure 3 : Diagramme de suivi de la population



*Les patients pouvaient présenter plusieurs évènements du critère composite MACCE jusqu'à la fin du suivi

Figure 4 : Survenue de décès dans la population générale au cours du suivi, courbe Kaplan Meier

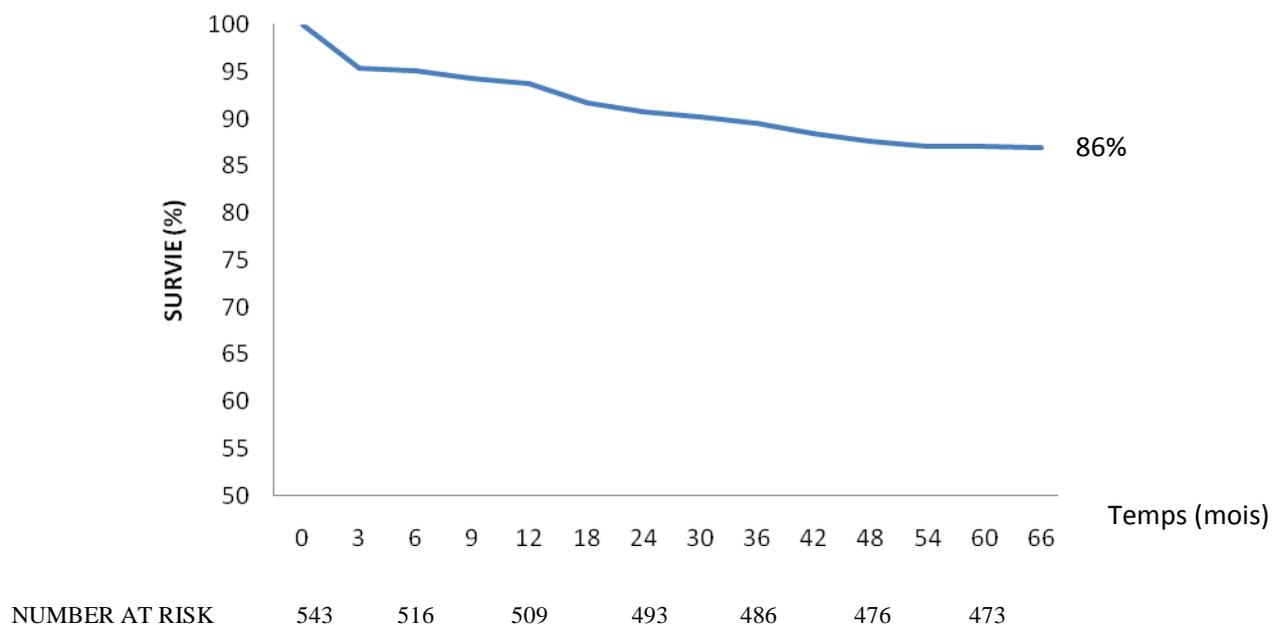


Figure 5 : Courbe de Kaplan Meier : Thrombose de stent certaine, probable et possible dans la population générale

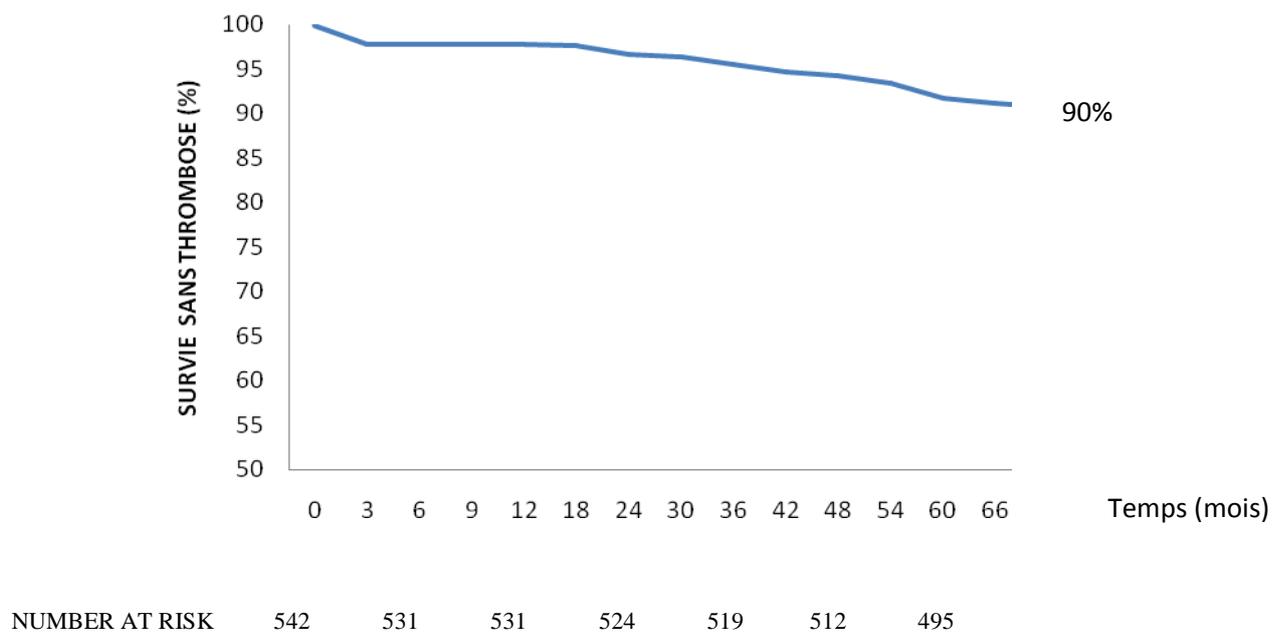


Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier : MACCE dans la population générale

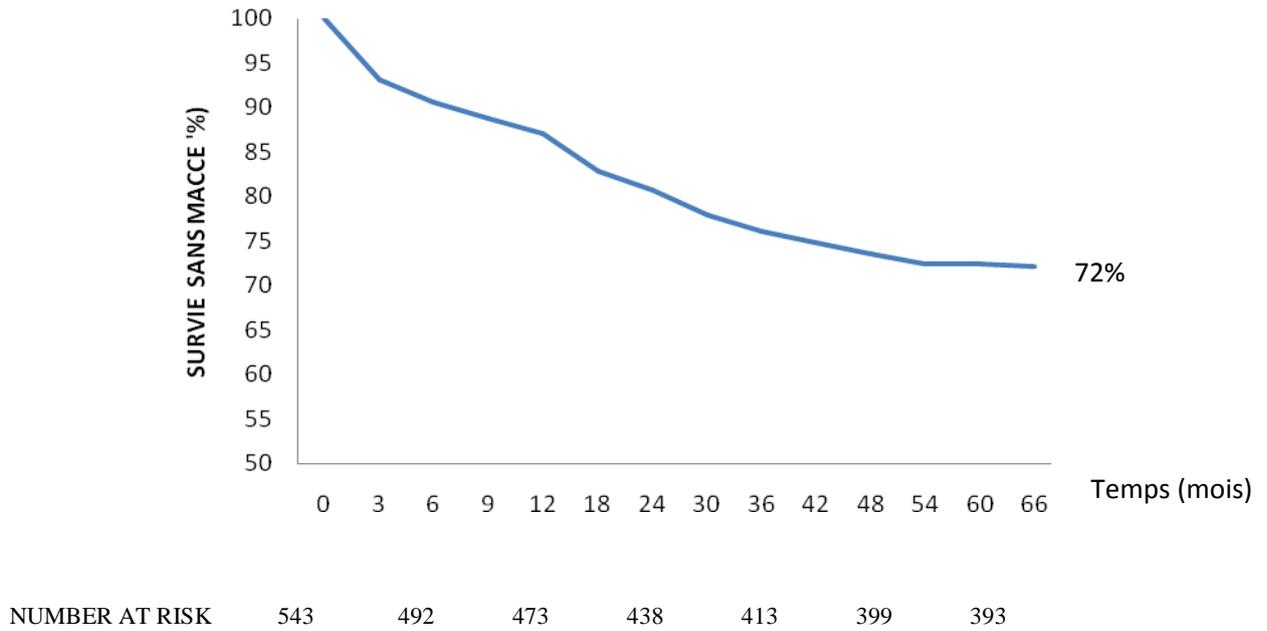
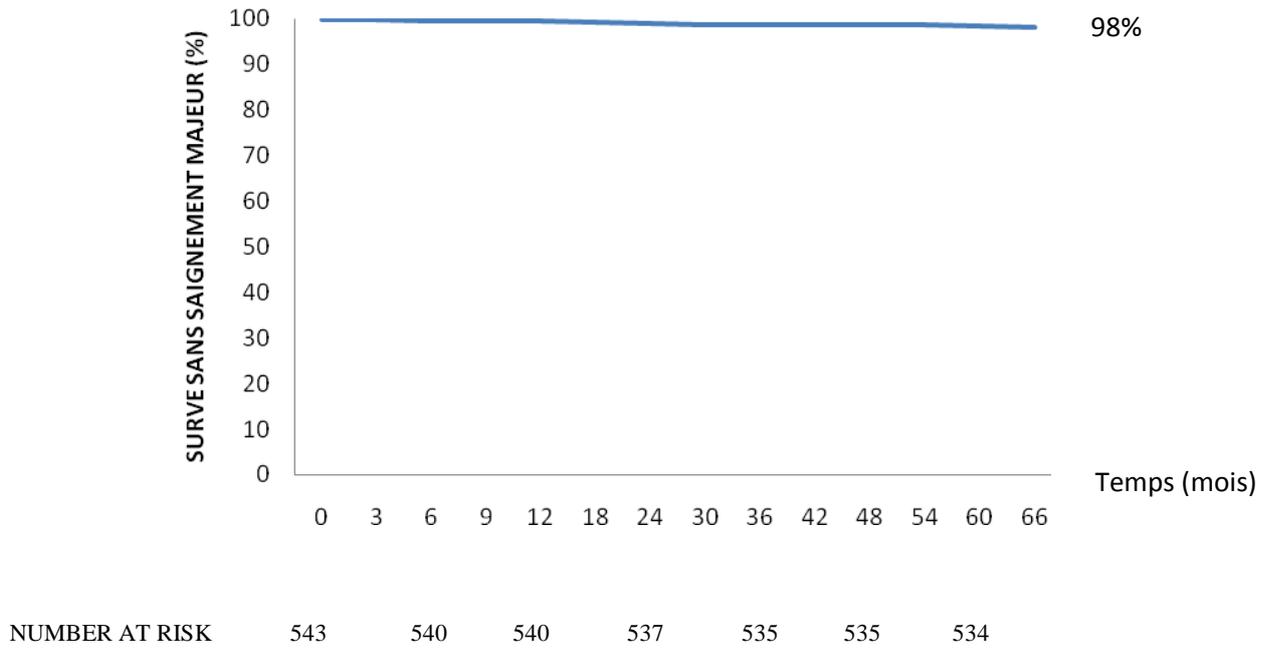


Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier : Saignement majeur dans la population générale



Impact de la durée de la double anti agrégation plaquettaire sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs

Dans la population globale, la durée médiane de traitement par DAP était de 18 mois [12-38] avec une moyenne à 24 mois.

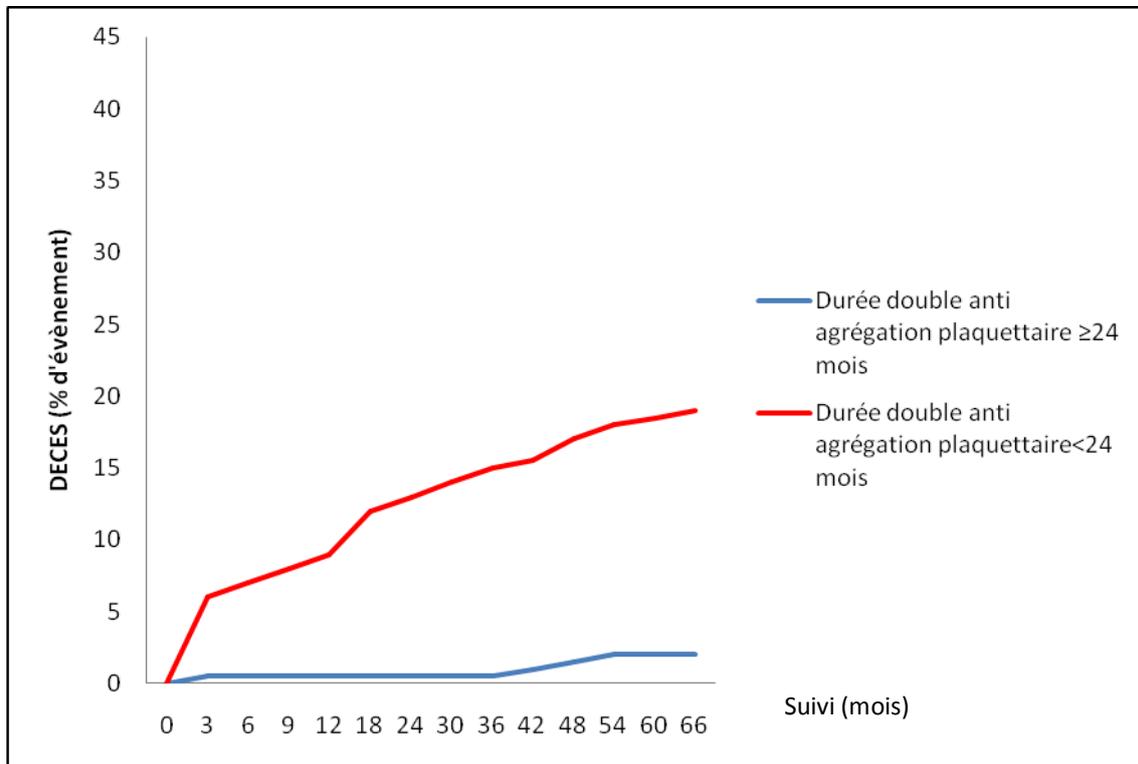
Impact sur le décès toute cause

Lorsque la variable « durée de la DAP » est analysée en variable continue, on note dans notre population que la durée de la DAP était associée de manière très significative au taux de décès toute cause. Ainsi, un traitement plus long conduisait à une réduction de mortalité toute cause avec un hazard ratio (HR) de 0,88 ($p=0,001$) par mois de traitement supplémentaire.

Ainsi, seuls 30% des décès sont survenus alors que le patient était sous DAP et 70% des décès sont survenus après arrêt de la DAP. Lorsque le patient avait stoppé la DAP, le délai médian entre la date d'arrêt du traitement et la date de survenue du décès était de 82 jours [51-594].

Pour des raisons de compréhension et d'illustration, nous avons choisi de diviser notre population en 2 groupes selon la durée de la DAP supérieure ou inférieure à 24 mois (moyenne de la durée de la DAP dans notre population). Comme le montrent la Figure 8 et le Tableau 5, le taux de décès toute cause était de 2% versus 18,7% dans le groupe durée de DAP > 24 mois et dans le groupe durée de DAP < 24 mois respectivement ($p<0,001$).

Figure 8 : Survenue de décès au cours du suivi selon la durée de double anti agrégation plaquettaire



Impact sur le critère composite (MACCE)

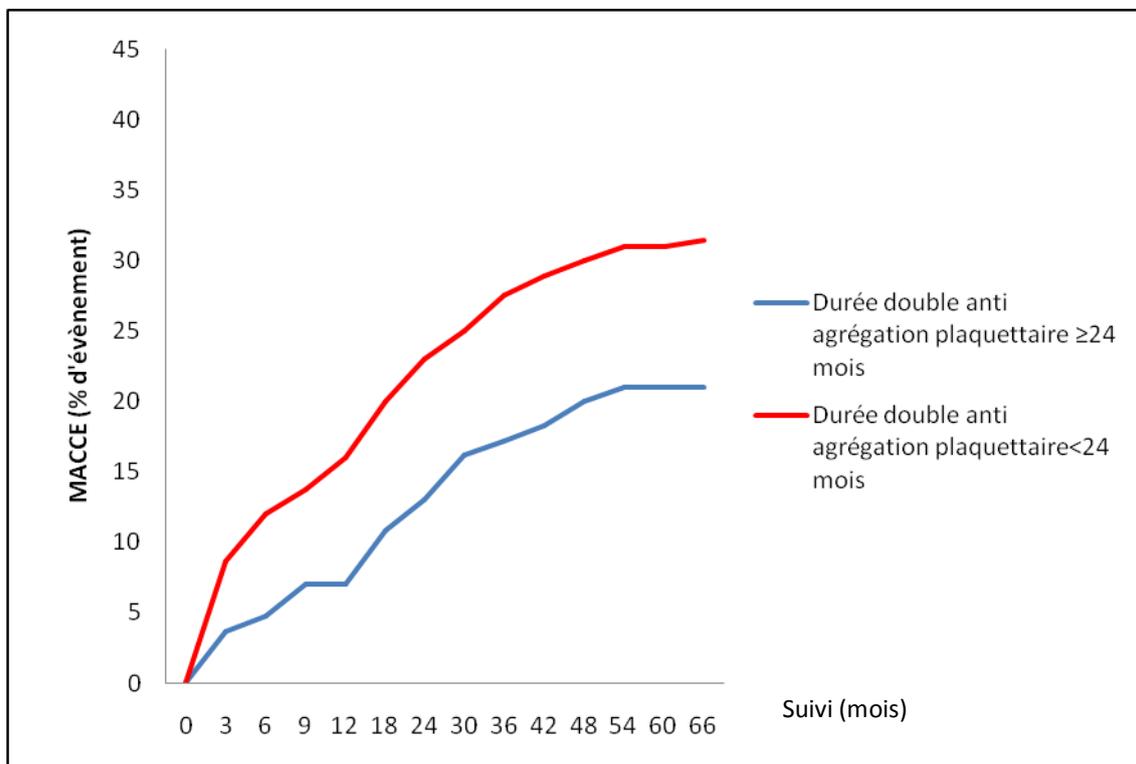
Lorsque la variable « durée de la DAP » est analysée en variable continue, on note dans notre population que la durée de la DAP était associée de manière significative au taux de MACCE. Ainsi, un traitement plus long conduisait à une réduction de MACCE avec un hazard ratio (HR) de 0,98 (p=0,035) par mois de traitement supplémentaire.

Ainsi, seuls 25% des MACCE sont survenus alors que le patient était sous DAP et 75% des MACCE sont survenus après arrêt de la DAP. Lorsque le patient avait stoppé la

DAP, le délai médian entre la date d'arrêt du traitement et la date de survenue du MACCE était de 91 jours [0-396].

Pour des raisons de compréhension et d'illustration, nous avons choisi de diviser notre population en 2 groupes selon la durée de la DAP supérieure ou inférieure à 24 mois (moyenne de la durée de la DAP dans notre population). Comme le montrent la Figure 9 et le Tableau 5, le taux de MACCE était de 21,5% versus 31,7% dans le groupe durée de DAP > 24 mois et dans le groupe durée de DAP < 24 mois respectivement ($p < 0,035$).

Figure 9 : Survenue de MACCE au cours du suivi en fonction de la durée de double anti agrégation plaquettaire



Impact sur la thrombose de stent certaine, probable et possible

Lorsque la variable « durée de la DAP » est analysée en variable continue, on note dans notre population que la durée de la DAP était associée de manière significative au taux de thrombose de stent certaine, probable et possible. Ainsi, un traitement plus long conduisait à une réduction de thrombose de stent certaine, probable et possible avec un hazard ratio (HR) de 0,98 ($p=0,002$) par mois de traitement supplémentaire.

Ainsi, seuls 28% des thromboses de stent sont survenues alors que le patient était sous DAP et 72% des thromboses sont survenues après arrêt de la DAP. Lorsque le patient avait arrêté le traitement, le délai médian entre la date d'arrêt du traitement et la date de survenue de la thrombose de stent certaine, probable et possible était de 704 jours [2-1386].

De manière identique aux précédents critères d'évaluation et comme le montrent la Figure 10 et le Tableau 5, le taux de thrombose de stent certaine, probable et possible était de 3,7% versus 12,3% dans le groupe durée de DAP > 24 mois et dans le groupe durée de DAP < 24 mois respectivement ($p<0,002$). Par ailleurs le taux de thrombose certaine était de 1,5% versus 2% dans le groupe durée de DAP > 24 mois et dans le groupe durée de DAP < 24 mois respectivement ($p=ns$). A noter que 83% ($n=10$) des thromboses précoces survenaient dans le groupe DAP < 24 mois contre 17% ($n=3$) dans le groupe DAP > 24 mois. On retrouvait 5 thromboses tardives, toutes dans le groupe DAP < 24 mois. Enfin, la survenue de thromboses très tardives était plus fréquente dans le groupe DAP < 24 mois ($n=27$, 84%) que dans le groupe DAP > 24 mois ($n=5$, 16%).

Figure 10 : Survenue de thrombose certaine, probable et possible au cours du suivi en fonction de la durée de double anti agrégation plaquettaire

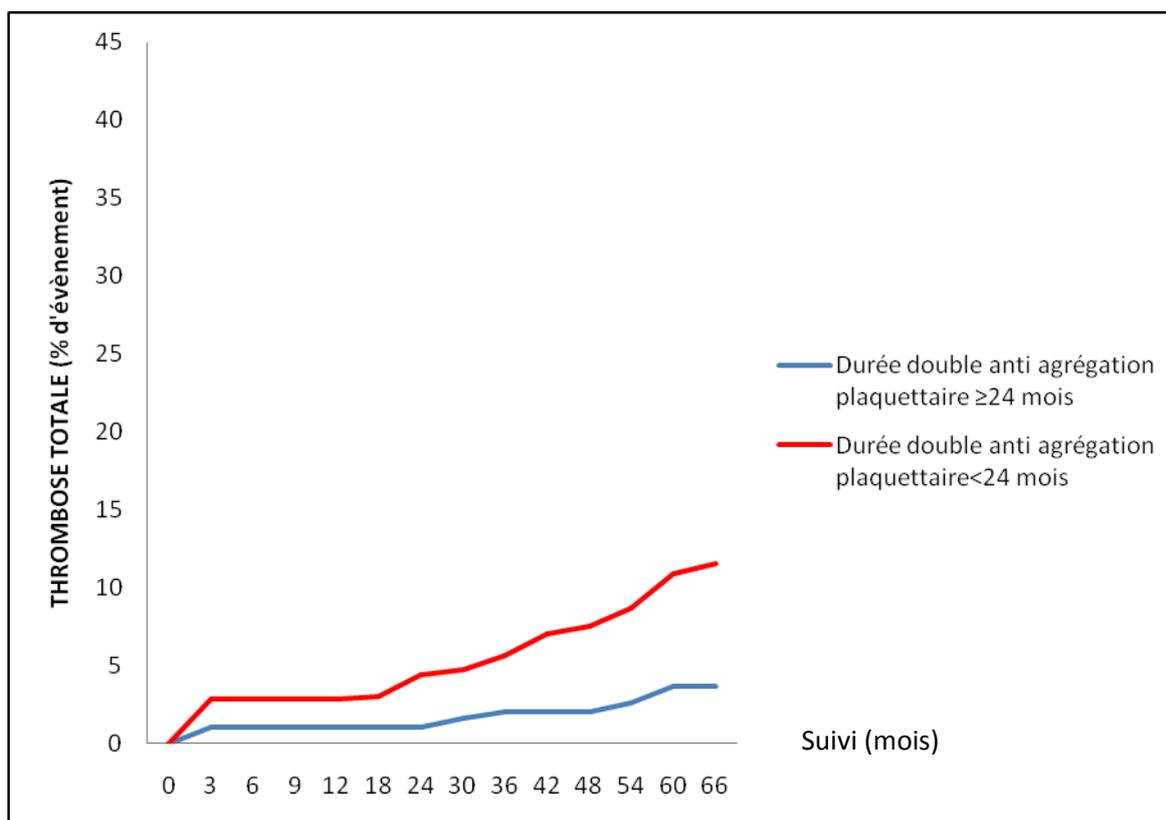


Tableau 5 : Taux d'évènements cardiovasculaires majeurs en fonction de la durée de double anti agrégation supérieure ou inférieure à 24 mois.

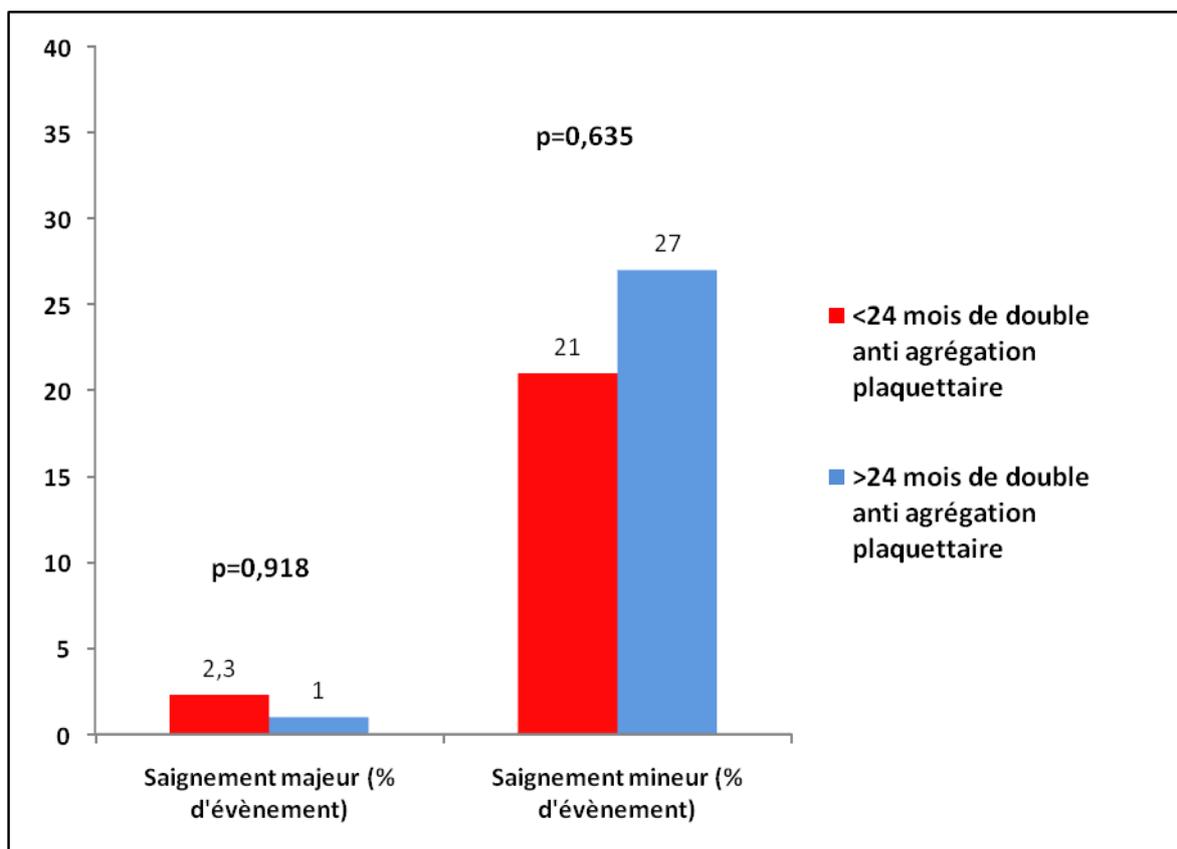
Critères d'évaluation	DAP < 24 mois n=345	DAP ≥ 24 mois n=197	Valeur de p
DECES (%)	18,7	2	0,001
MACCE (%)	31,7	21,5	0,035
THROMBOSE de stent certaine, probable et possible (%)	12,3	3,7	0,002
THROMBOSE de stent certaine et probable (%)	6,6	2,5	0,06
THROMBOSE de stent certaine (%)	2	1,5	0,775

Impact sur le risque de saignement

Lorsque la variable « durée de la DAP » est analysée en variable continue, on note dans notre population que la durée de la DAP n'était pas associée de manière significative à un sur-risque hémorragique : que ce soit en termes d'hémorragies majeures ($p=0,918$) ou en termes d'hémorragies mineures ($p=0,635$).

Ainsi le taux d'hémorragies majeures était de 2,3% et 1% dans le groupe DAP > 24 mois et < 24 mois respectivement et le taux d'hémorragies mineures de 27% et 21% dans ces mêmes groupes (Figure 11).

Figure 11 : Taux de saignements en fonction de la durée de la double anti agrégation plaquettaire



Ajustement de l'impact de la durée de la double anti agrégation plaquettaire sur les autres facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires majeures dans notre population

Impact sur le décès toute cause

En analyse multivariée et en incluant dans le modèle statistique la durée de DAP, la créatinine et la FEVG en tant que variables continues, les facteurs prédictifs indépendants de décès toutes causes étaient la durée de DAP, le sexe, la FEVG, mais aussi la créatinémie (Tableau 6).

Ainsi, une durée de DAP plus longue (par mois supplémentaire de traitement) était corrélée à un taux de décès moins important en analyse multivariée (HR=0,88 ; IC à 95% [0,84-0,92] ; $p<0,001$).

De même, l'augmentation d'un point de créatinine multipliait le risque de décès par 1,05 (IC à 95% [1,02-1,08], $p<0,001$). Par ailleurs, le sexe était également retrouvé comme facteur prédictif indépendant de décès (HR=0,47 pour le sexe masculin ; IC à 95% [0,22-0,99] ; $p=0,05$). Enfin, une FEVG plus élevée était un facteur protecteur de décès (HR=0,95 ; IC à 95% [0,92-0,98] ; $p=0,003$).

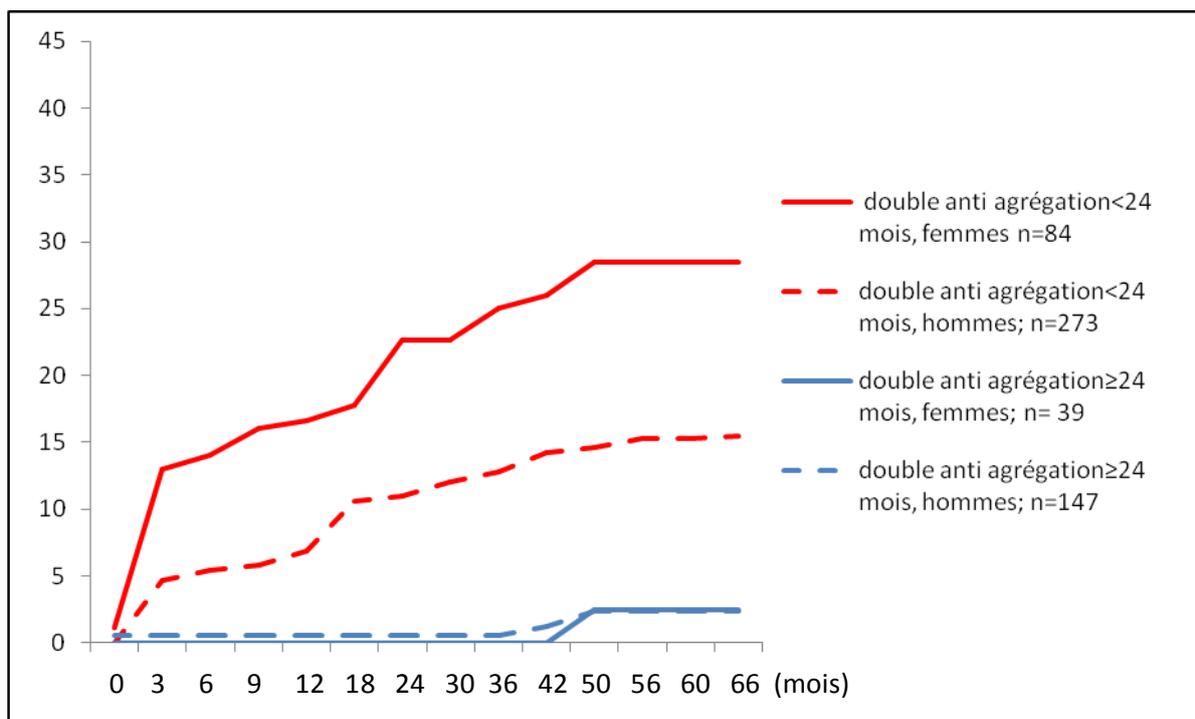
Tableau 6 : Facteurs prédictifs de décès

	Valeur de p en analyse univariée	Valeur de p en analyse multivariée	HR (IC à 95%)
Durée de DAP	0,001	<0,001	0,88 (0,84-0,92)
Créatinine	0,003	<0,001	1,05 (1,02-1,08)
Sexe	0,005	0,05	0,47 (0,22-0,99)
FEVG	0,001	0,003	0,95 (0,92-0,98)
Antécédent d'AVC	0,001	0,889	1,16 (0,13-10,2)
Tabagisme	0,001	0,625	0,77 (0,27-2,17)
Age	0,06	0,15	1,02 (0,99-1,04)
Diabète	0,059	0,438	0,85 (0,57-1,27)
Présentation initiale comme SCA	0,157	0,778	0,88 (0,39-1,99)
Kissing ballon final	0,064	0,139	0,709 (0,19-3,05)
Stent actif	0,074	0,319	0,677 (0,31-1,45)
>1 stent par lésion	0,019	0,317	0,66 (0,29-1,47)
% sténose pré-dilatation	0,011	0,165	0,97 (0,95-1,009)
Traitement par AVK au long cours	0,125	0,973	1,01(0,92-1,34)

Pour des raisons de compréhension et d'illustration de nos résultats et afin de bien montrer l'effet de la durée de DAP par rapport aux autres facteurs prédictifs de décès retrouvés dans notre population, nous avons choisi de dichotomiser notre population selon la durée de DAP > ou < à 24 mois, le sexe, la présence ou non d'une insuffisance rénale (définie comme un patient avec une clairance de créatinine < 60 mL/min) et la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche (définie par une FEVG < 45%).

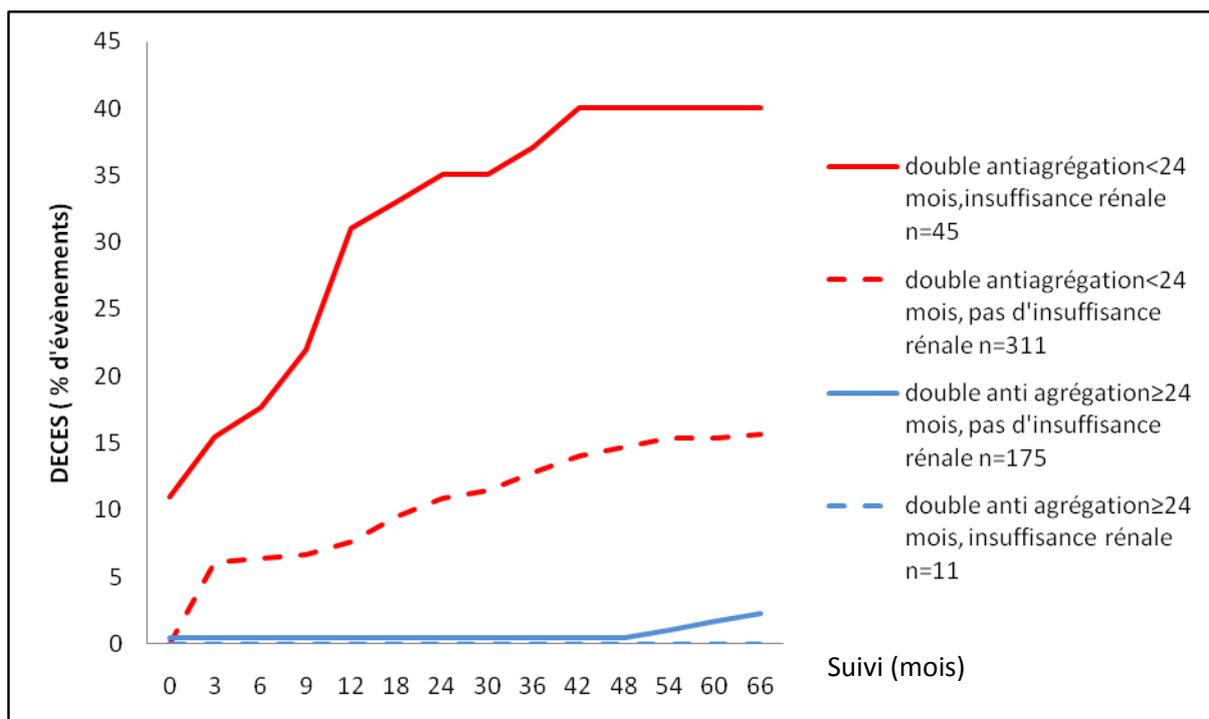
Ainsi comme montré dans la Figure 12, on notait un sur-risque de mortalité majeur pour les femmes dont la durée de DAP était inférieure à 24 mois par rapport à celles qui étaient traitées par la DAP plus de 24 mois (28,5% versus 2,5%). Ce sur-risque existait également chez l'homme mais de manière moins importante que chez les femmes (15,5% versus 2,4%).

Figure 12 : Impact combiné de la durée de DAP et du sexe sur la mortalité toute cause.



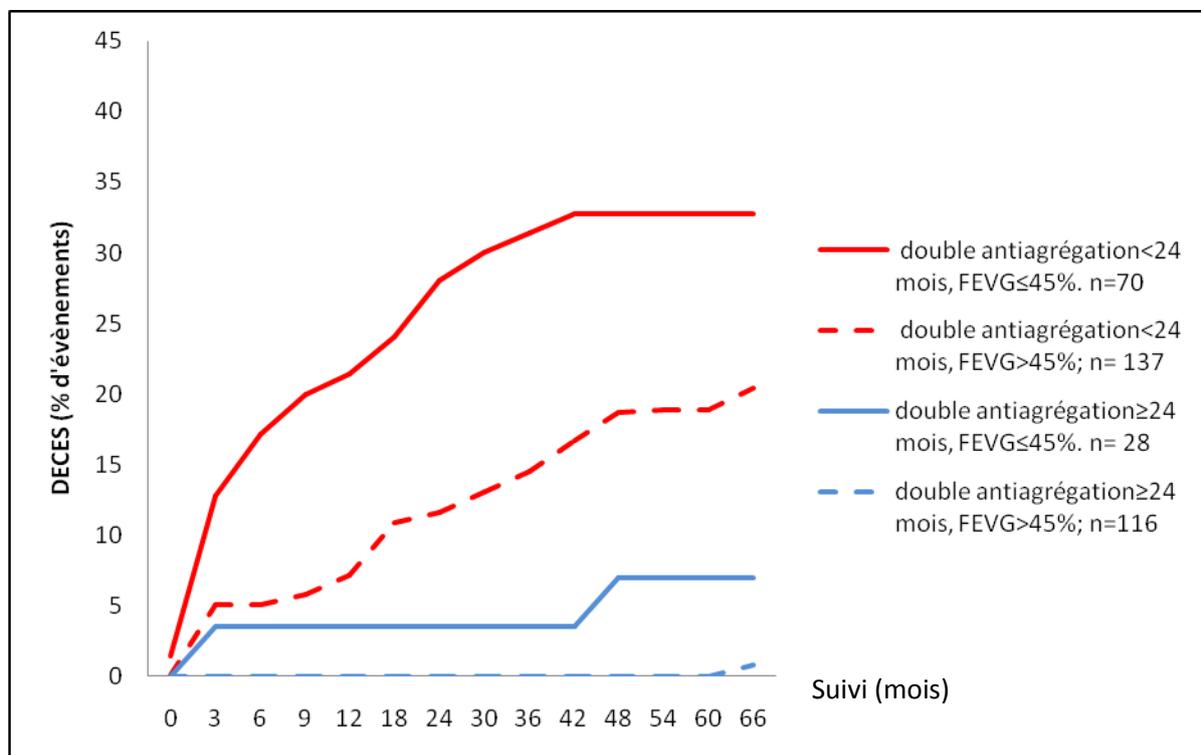
Comme montré dans la Figure 13, un traitement DAP court et inférieur à 24 mois augmentait de manière considérable le risque de décès dans notre population en cas d'insuffisance rénale. On retrouvait notamment un taux de mortalité de 40% après un suivi médian d'environ 30 mois en cas d'insuffisance rénale et durée de DAP inférieure à 24 mois. En l'absence d'insuffisance rénale, ce sur-risque de mortalité était bien moindre (environ 15%) en cas de traitement DAP court et inférieur à 24 mois. En cas de traitement DAP long et supérieur à 24 mois, la présence d'une insuffisance rénale ne semblait pas modifier le pronostic des patients dans notre population. Néanmoins, le très faible nombre de patients (n=11) dans cette catégorie rend toute analyse impossible.

Figure 13 : Impact combiné de la durée de DAP et de la présence d'une insuffisance rénale sur la mortalité toute cause



Ainsi comme montré dans la Figure 14, on notait un sur-risque de mortalité majeur pour les patients avec FEVG < 45% dont la durée de DAP était inférieure à 24 mois par rapport à ceux qui étaient traités par la DAP plus de 24 mois (33% versus 7%). Ce sur-risque existait également chez les patients avec une FEVG normale et > 45% mais de manière moins importante que chez les patients avec dysfonction ventriculaire significative (20,4% versus 0,8%).

Figure 14: Impact combiné de la durée de DAP et de la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche sur la mortalité toute cause



Impact sur le critère composite (MACCE)

Le raisonnement ici a été le même que pour le critère de décès toute cause.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de MACCE étaient la durée de DAP, le diabète, l'antécédent d'AVC, mais aussi le diamètre minimal de la sténose pré-dilatation (Tableau 7).

Ainsi, une durée de DAP plus longue (par mois supplémentaire de traitement) était corrélée à un taux de MACCE moins important en analyse multivariée (HR=0,98 ; IC à 95% [0,97-0,99] ; $p<0,001$).

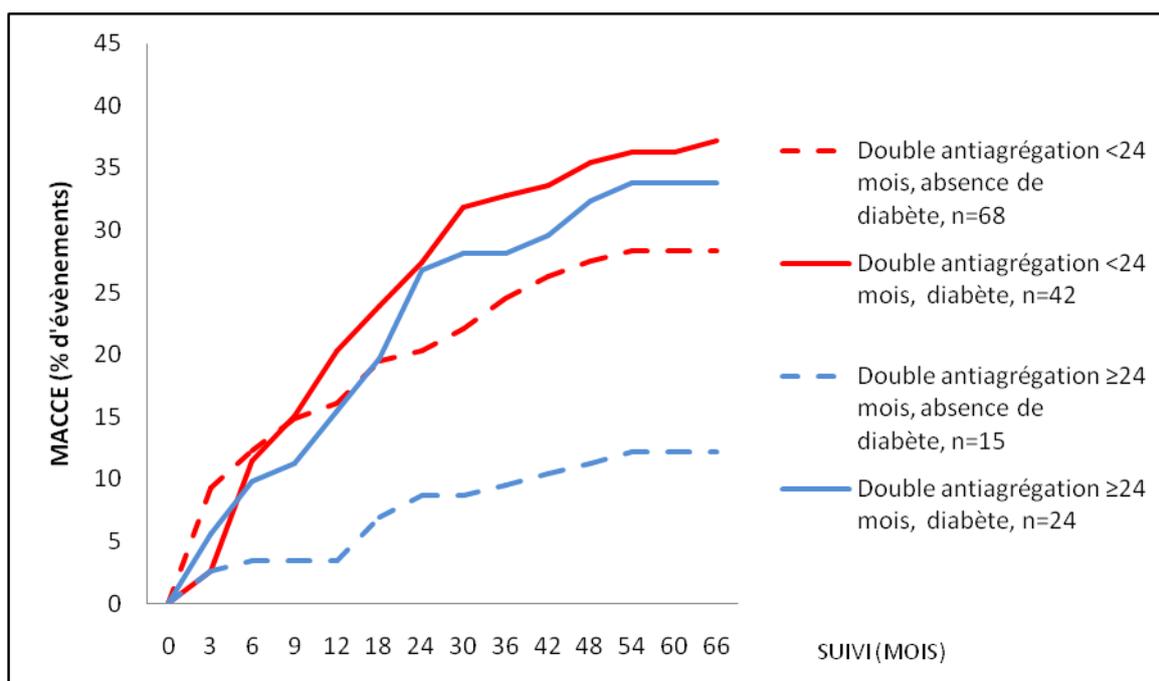
Les autres facteurs prédictifs indépendants étaient l'antécédent d'AVC (HR=2,41 ; IC à 95% [1,06-4,73] ; $p=0,034$), le diamètre minimal de sténose pré-dilatation (HR=0,54 ; IC à 95% [0,33-0,91] ; $p=0,020$) et le diabète (HR=1,22 ; IC à 95% [1,05-1,42] ; $p=0,01$).

Tableau 7 : facteurs prédictifs de MACCE

	Valeur de p en analyse univariée	Valeur de p en analyse multivariée	HR (IC à 95%)
Durée de DAP	0,035	0,004	0,98 (0,97-0,99)
Diabète	0,002	0,010	1,22 (1,05-1,42)
Antécédent d'AVC	0,054	0,034	2,41 (1,06-4,73)
Diamètre pré-dilatation	0,106	0,020	0,54(0,33-0,91)
Age	0,006	0,139	1,01 (0,99-1,04)
Hérédité	0,158	0,663	1,05 (0,84-1,31)
Antécédent de coronaropathie	0,117	0,698	0,89 (0,51-1,56)
Présentation initiale comme SCA	0,238	0,193	1,48 (0,81-2,68)
LDL cholestérol	0,041	0,228	0,67 (0,34-1,28)
Créatinémie	0,001	0,130	1,05 (0,98-1,11)
>1 stent par lésion	0,043	0,273	1,32 (0,80-2,17)
Stent actif	0,022	0,774	0,89 (0,42-1,89)

Comme illustré par la Figure 15, les patients diabétiques ont un risque accru majeur de MACCE quelque soit la durée de la DAP. Cette figure illustre le fait qu'en l'absence de diabète, une durée longue de DAP supérieure à 24 mois permet de réduire de manière importante le risque de survenue de MACCE : 28% versus 12%. En revanche, en présence d'un diabète le risque de MACCE reste très élevé quelque soit la durée de DAP avec un taux de MACCE de 37% versus 33% pour les patients traités par DAP moins de 24 mois et plus de 24 mois, respectivement.

Figure 15 : Impact combiné de la durée de DAP et de la présence du diabète sur le taux de MACCE.



Impact sur la thrombose de stent certaine, probable et possible

Le raisonnement ici a été le même que pour le critère de décès toute cause.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de thrombose de stent étaient la durée de DAP, et la présentation clinique initiale comme SCA (Tableau 8).

Ainsi, une durée de DAP plus longue (par mois supplémentaire de traitement) était corrélée à un taux de thrombose de stent moins important en analyse multivariée (HR=0,98 ; IC à 95% [0,96-0,99] ; p<0,001).

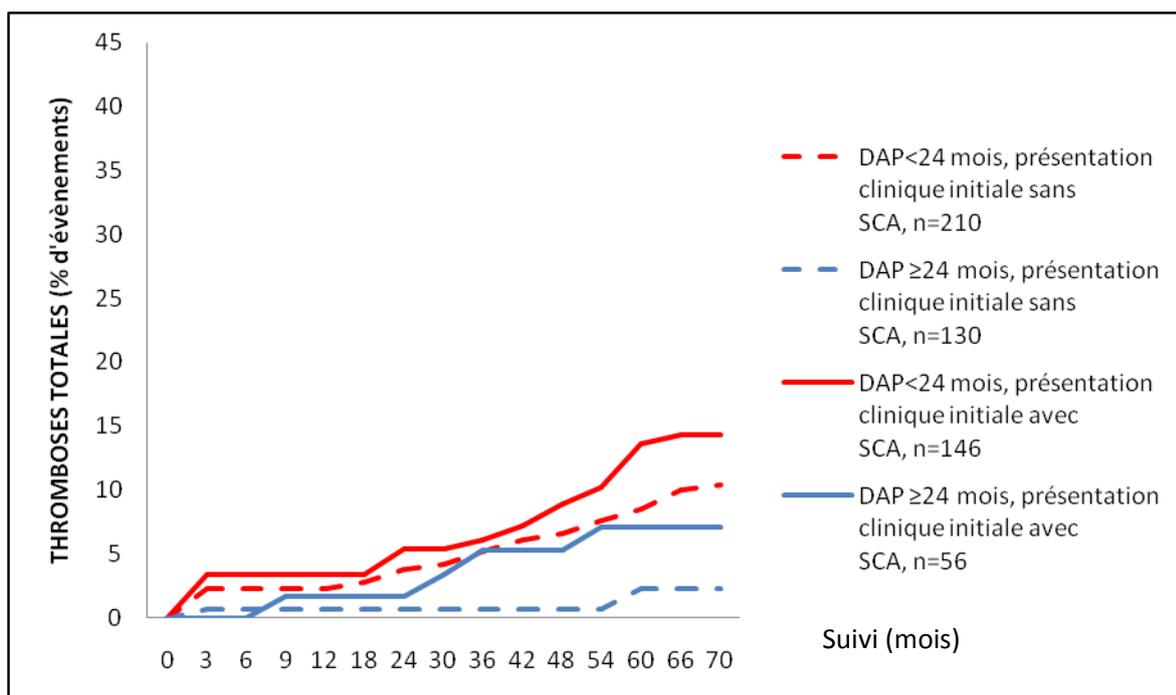
La survenue de thrombose de stent certaine, probable et possible était également significativement plus fréquente en cas de revascularisation au cours d'un SCA (HR=9,35 ; IC à 95% [2,61-33,4] ; p=0,001).

Tableau 8 : facteurs prédictifs de thrombose certaine, probable et possible

	Valeur de p en analyse univariée	Valeur de p en analyse multivariée	HR (IC à 95%)
Durée de DAP	<0,001	0,001	0,98 (0,96-0,99)
Présentation initiale comme SCA	0,05	0,001	9,35 (2,61-33,4)
Age	<0,001	0,788	1,01 (0,95-1,06)
Sexe	0,007	0,434	1,9 (0,38-9,87)
Tabagisme	0,016	0,619	0,69 (0,16-2,94)
Antécédent d'AVC	0,002	0,181	2,96 (0,6-14,53)
Antécédent de coronaropathie	0,007	0,250	0,39 (0,07-1,95)
LDL cholestérol	0,05	0,059	0,18 (0,03-1,01)
Créatinémie	<0,001	0,437	1,04 (0,93-1,16)
% sténose pré-procédure	0,02	0,305	1,02 (0,97-1,08)
Stent nu	0,001	0,434	1,9 (0,38-9,47)
Kissing ballon final	0,135	0,413	0,41 (0,05-3,43)
> 1 stent par lésion traitée	0,007	0,311	0,47 (0,11-1,98)
Traitement AVK au long cours	0,152	0,99	na

Ainsi comme montré dans la Figure 16, on notait un sur-risque de mortalité majeur pour les patients présentant un SCA et dont la durée de DAP était inférieure à 24 mois par rapport à ceux qui étaient traités par une DAP plus de 24 mois (réduction d'environ 50% des évènements : 14,3% versus 7,1%). Cette Figure illustre également le fait qu'en l'absence de SCA, une durée longue de DAP supérieure à 24 mois permet de réduire de manière très importante voire de quasi abolir le risque de survenue de thrombose totale : 10,4% versus 2,3%.

Figure 16 : Impact combiné de la durée de DAP et de la revascularisation en contexte de SCA sur le taux de thrombose de stent certaine, probable et possible.



DISCUSSION

Cette étude montre une augmentation très significative du taux de décès chez les patients revascularisés par angioplastie coronaire percutanée sur une longue lésion de plus de 30 mm et traités par une courte durée de double anti agrégation plaquettaire (augmentation du risque relatif de 12% par mois de traitement en moins). Par ailleurs, une longue durée de DAP est également associée dans cette étude à une diminution significative du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACCE) et de thromboses de stent, sans augmentation significative des saignements majeurs et mineurs.

Description et validation de la population

Notre population est une population à haut risque cardio-vasculaire. Les caractéristiques cliniques de notre population et notamment les taux des facteurs de risque cardiovasculaires sont comparables (excepté pour le diabète) à ceux de précédentes études randomisées de plus grandes envergures. Dans l'étude PRODIGY par exemple, on retrouvait comme dans notre étude environ 70% d'hommes, avec un âge moyen de 68 ans, dont l'IMC est d'environ 26 Kg/m², avec 2/3 d'hypertendus, 1/3 de fumeurs et de diabétiques, aux antécédents d'infarctus du myocarde dans 30% des cas et d'AVC dans 5% des cas. La FEVG était conservée à 50%.[6] Il s'agit là de caractéristiques cliniques habituelles chez les patients inclus dans les différentes études en angioplastie coronaire percutanée. Le taux de patients diabétiques est en revanche particulièrement élevé dans notre population atteignant plus de 35%. Il est habituellement plutôt autour de 25-30% dans les différentes études [6, 7] (notamment dans les études précédemment réalisées dans notre centre, lorsque les patients ne

sont pas sélectionnés par des critères d'inclusion spécifiques tel qu'ici la longueur des lésions coronaires [44]).

La population de notre étude concerne par ailleurs des patients avec des lésions coronaires longues et souvent complexes, aux antécédents de coronaropathie et de revascularisations coronaires multiples. Ainsi la longueur moyenne des lésions était de près de 36 mm ce qui est relativement comparable aux autres études s'étant focalisées sur les longues lésions coronaires.[45-47] A noter que près de 20% des patients ont bénéficié d'un traitement actif d'une bifurcation coronaire par la technique du KISSING et que 4% des patients ont nécessité l'utilisation de la technique de ROTABLATOR en raison de calcifications massives et extensives témoignant encore une fois de la complexité des lésions coronaires.

Point essentiel de notre étude et contrairement aux autres études s'étant focalisées sur les longues lésions coronaires (notamment les essais randomisés), notre étude a inclus près de 40% de patients avec SCA dont 20% de SCA avec sus-décalage du segment ST, contre seulement 14% dans RESET et 2,3% dans EXCELLENT.[7, 48]

Taux d'évènements cardio-vasculaires de la population générale

Le taux d'évènements cardiovasculaires majeurs est particulièrement élevé dans notre étude avec par exemple un taux de mortalité de 13%. Ce taux important d'évènements est logiquement le reflet de la gravité clinique initiale de nos patients et du suivi particulièrement long de près de 30 mois.

Ainsi, dans les récentes études randomisées telles que PLATO et TRITON TIMI-38, qui comparaient respectivement l'efficacité du ticagrelor et du prasugrel au clopidogrel chez des patients pris en charge pour SCA, les taux d'évènements cardiovasculaires étaient

clairement inférieurs à ceux de notre étude. Dans l'étude PLATO, à 12 mois de suivi, le taux de décès était de 5,4%, le taux d'infarctus du myocarde de 4,3% et le taux d'hémorragie de 0,2%. [49] Dans TRITON-TIMI 38, qui incluait 13000 patients, à 15 mois on observait 2,8 % de décès, 1% de thromboses de stent, 7% d'infarctus du myocarde et 0,3% de saignements majeurs. [18] Dans l'étude COURAGE, incluant des patients coronariens cette fois parfaitement stables et randomisés entre traitement médical seul ou traitement médical plus angioplastie coronaire percutanée, on retrouvait un taux de mortalité toute cause dans la population globale de l'étude de 7,6% à 4 ans (contre 13% dans notre étude) témoignant encore une fois du très haut risque de notre population. [50]

En effet, en comparant avec de précédentes études randomisées, notre population est plutôt semblable à celle d'études dont les patients présentaient des lésions coronaires complexes. Ainsi, notre population est comparable à celle de l'étude SYNTAX. [51] Dans cette étude, la population présentait des lésions coronaires compliquées, notamment tritronculaires et du tronc commun. Après 3 ans de suivi, le nombre de perdu de vue était de 8% (contre 5% dans notre étude), le taux de MACCE était de 28 %, le taux de décès était de 14,1%, le taux d'AVC de 3,4%, le taux d'infarctus du myocarde de 7,1%. Par ailleurs, une récente étude randomisée de plus de 12000 patients conduite au Japon et présentant une population comparable à la notre sur le plan de la longueur de la lésion (en moyenne 29,7 mm) retrouve des taux d'évènements semblables à ceux de notre étude notamment le taux de décès à 5 ans de 14,4%. Les taux de thromboses étaient comparables aux nôtres dans cette étude de grande envergure avec un pourcentage de thrombose certaine de 1,6%, de thrombose certaine et probable de 2% et de thrombose certaine, probable et possible de 5,4%. [52]

A noter que le taux de resténose intra stent était particulièrement faible dans notre population traitée quasi exclusivement avec des stents actifs (80%) mais identique aux données de la littérature. Ainsi notre taux de resténose (guidé uniquement par les symptômes

et sans coronographie systématique) était de 6,9% dans la population générale, 10% dans la population traitée par stents nus et 6% dans celle traitée par stents actifs. Ces chiffres témoignent clairement du fait que la resténose n'est clairement plus le problème majeur en angioplastie coronaire lorsque l'on utilise des stents actifs notamment de nouvelle génération. Dans les récentes études randomisées avec contrôle coronarographique systématique, Lee et al. rapportent par exemple des taux de resténose binaire particulièrement faibles de 2,7% à 3,9% et ce même dans une population de longues lésions coronaires pour les stents actifs au sirolimus et à l'everolimus.[46]

Impact de la durée de double anti agrégation plaquettaire sur la mortalité

La durée de la DAP après angioplastie coronaire percutanée et implantation d'un stent actif est une notion qui reste aujourd'hui extrêmement débattue dans la littérature au vu de l'éternel rapport bénéfice/risque.[53] Le problème est en fait extrêmement difficile à appréhender avec – d'un côté les résultats des études randomisées (incluant des malades à risque faible ou intermédiaire) rapportant des résultats en faveur d'une durée de traitement plus courte [6, 7, 48] – et d'un autre côté les données des registres (avec parfois des difficultés majeures dans la détermination de la date exacte de l'arrêt de la DAP) qui prônent plutôt en faveur d'un traitement long.[2-4] De plus, après un délai de 3 mois après une angioplastie coronaire percutanée simple le risque d'événements cardiovasculaires est souvent très faible nécessitant un nombre important de malades et un suivi particulièrement long pour analyser des éventuelles différences dans les attitudes thérapeutiques choisies. Pour terminer, ces études (essais randomisés et registres) incluent souvent des patients très hétérogènes mais concluent souvent en une seule durée optimale pour tous les patients. La réponse n'est

probablement pas aussi simple et uniciste et la durée du traitement doit être adaptée en fonction du risque des patients et des caractéristiques des lésions traitées.

Initialement, les résultats des études CREDO et PCI-CURE réalisées dans le SCA ont influencé les sociétés américaines et européennes de cardiologie qui recommandent une double anti agrégation de 12 mois au minimum dans cette situation clinique. Dans l'étude CREDO, en 2002, qui incluait 2116 patients, on observait une réduction du risque relatif de survenue de décès et d'infarctus du myocarde de 26,9% dans le groupe traité par aspirine et clopidogrel pendant 12 mois, comparé au groupe traité par bithérapie pendant 1 mois, puis par aspirine seule.[54] Dans PCI-CURE en 2007 qui incluait plus de 4600 patients, on retrouvait des résultats similaires avec une réduction de 3,3% des décès après 6 mois de bi anti agrégation plaquettaire.[3]

Cependant, quelques études randomisées récentes ne retrouvent pas d'intérêt à un maintien de la double anti agrégation plaquettaire plus de 12 mois. Ainsi, PRODIGY (n=2013) et EXCELLENT (n=1443), deux études randomisées ne trouvent pas de différence significative sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (définis par un critère composite comprenant, décès, infarctus du myocarde et revascularisation) respectivement entre 6 et 24 mois de traitement et entre 6 et 12 mois.[6, 8] L'étude RESET (n=2117), comparant une durée de 3 mois versus 12 mois de double anti agrégation plaquettaire ne retrouve pas non plus de bénéfice à la double anti agrégation plaquettaire sur la morbi-mortalité.[7] On peut expliquer ces résultats, différents de ceux de notre étude, par deux raisons essentiellement. D'une part, les délais de double anti agrégation utilisés dans les études précédentes, notamment les études RESET et EXCELLENT, sont probablement trop peu différents (quelques mois seulement de différence et un suivi relativement court) pour trouver un éventuel bénéfice à la double anti agrégation plaquettaire prolongée. D'ailleurs, Mulukutla et al. retrouvent un bénéfice significatif à une double anti agrégation prolongée de 24 mois, comparé au groupe traité 12

mois, avec un taux de décès et d'infarctus du myocarde de 10.4% vs 14.5%.[55] D'autre part, la population étudiée dans ces études présentait moins de co-morbidités et des lésions coronaires moins complexes. Ainsi, dans PRODIGY, seulement 23% des patients étaient diabétiques, contre 35% dans notre étude. Par ailleurs, la longueur de la lésion traitée était de 30 mm, contre 36mm dans notre étude. Les lésions traitées étaient également plus courtes dans EXCELLENT et RESET, avec des lésions respectivement de 27mm et de 19mm.

A l'inverse de ces études randomisées, de nombreux registres ont montré un bénéfice significatif à une prolongation de la DAP au delà de 12 mois.[53] Eisenstein et al. ont ainsi montré un bénéfice très net à une prolongation d'au moins 24 mois de la DAP.[3] Ces registres ont certes quelques limites méthodologiques mais ont le mérite de rapporter des données de la pratique courante en cardiologie interventionnelle avec des patients à haut risque cardio-vasculaire.

En débutant notre étude, nous avions en tête qu'une seule réponse sur le délai de la DAP ne pouvait pas correspondre à tous les patients. Nous avons donc inclus des patients à très haut risque cardio-vasculaire et montré que dans cette population particulière des patients traités pour une lésion coronaire longue (plus de 30 mm) un délai de 12 mois pour la DAP ne suffisait pas. Il semble donc qu'un traitement prolongé voire un traitement à vie soit la bonne attitude chez ce type de patients, raison pour laquelle il est essentiel de bien évaluer le risque hémorragique de ces patients avant d'envisager ce type de revascularisation. Fait important, le délai de survenue d'un décès après arrêt de la DAP était relativement court dans notre étude (82 jours). Ainsi, même si ce délai ne permet pas de conclure entre un lien direct entre l'arrêt de la DAP et la survenue de l'événement, il suggère fortement que ces patients particuliers ont un sur-risque de mortalité dès l'arrêt du traitement.

Impact de la durée de DAP sur la survenue de thrombose de stent

De nombreuses études suggèrent que la longueur de stent est un facteur prédictif indépendant de thrombose de stent.[35-37] Ainsi, dans une grande étude randomisée de plus de 4000 patients, Suh et al. retrouvent un risque relatif de thrombose intra stent de 7.8 pour les stents de plus de 31.5 mm.[56]

Quelques points doivent être énoncés avant d'aller plus en avant. Premièrement, en raison du très faible nombre de thromboses de stent certaines (n=12), nous avons choisi le critère thrombose certaine, probable et possible (n=50) pour faire nos analyses. Deuxièmement, dans cette étude, on observait un nombre important de thromboses de stent très tardives (64% de toutes les thromboses) rarement certaines (20%) et souvent possibles (68%) selon la définition de l'ARC. On notait en revanche peu de thromboses précoces (26%) plus souvent certaines (50%). Le délai médian de survenue de thrombose certaine, probable et possible était de 1098 jours par rapport à l'angioplastie coronaire percutanée initiale. Pour terminer, le délai entre l'arrêt de la DAP et la survenue de la thrombose certaine, probable et possible était long, de 704 jours.

Dans notre étude, la durée de la DAP n'était pas un facteur prédictif de thrombose certaine mais encore une fois ces thromboses étaient rares, le plus souvent précoces et survenaient sous DAP. En revanche, la durée de la DAP était un facteur prédictif de thromboses de stent certaines, probables et possibles avec une réduction du risque relatif de 2% par mois de traitement supplémentaire. Nos résultats suggèrent donc de poursuivre le traitement DAP plus longtemps pour prévenir le risque de thrombose mais les résultats sont moins nets que pour la mortalité toute cause. Par ailleurs, le délai médian de 704 jours entre l'arrêt de la DAP et la survenue de l'événement thrombose n'est clairement pas en faveur d'un lien direct entre les 2 phénomènes car beaucoup trop long. On pourrait donc formuler

l'hypothèse de l'absence de relation directe entre l'arrêt du traitement par DAP et la survenue de thromboses très tardives. Il faut néanmoins garder à l'esprit qu'un bon nombre des thromboses très tardives étaient uniquement des thromboses possibles et pouvaient également être des décès non liés à une thrombose de stent. Cette proportion élevée de patients présentant une thrombose très tardive et possible rend l'hypothèse d'un lien direct entre la durée de DAP et la thrombose de stent d'autant plus discutable dans notre étude.

Impact de la durée de DAP sur les saignements majeurs et mineurs

Notre étude ne retrouve pas d'impact de la durée de la DAP sur le risque de saignements majeurs et mineurs. Notamment, il n'existe pas de différence significative en termes de saignements majeurs et mineurs entre les deux groupes durée de DAP supérieure ou inférieure à 24 mois. Ces résultats sont en contradiction avec les résultats récents de PRODIGY, qui retrouvent un taux de saignements majeurs significativement plus élevé dans le groupe traité 24 mois ($p < 0,001$), et un taux de transfusion plus important dans ce même groupe ($p = 0,041$). [6] Notre étude manque très clairement de puissance pour démasquer un éventuel sur-risque hémorragique. En effet, dans notre étude, on retrouve 2,3% de saignements majeurs dans le groupe durée de DAP de plus de 24 mois, contre 1% dans le groupe de moins de 24 mois, ce qui représente une augmentation du risque relatif de plus de 50%. Or, pour démasquer une différence significative (avec $\beta : 0,90$ et $\alpha : 0,05$) il aurait fallu inclure dans chaque groupe 1643 patients. Notre étude ne permet donc pas de conclure sur ce point mais le bénéfice majeur retrouvé sur les décès ne semble pas être contrebalancé par un sur-risque majeur de saignements. Le bénéfice net reste en faveur d'un traitement long pour cette catégorie de patients.

Autres facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires majeurs

Les facteurs de risque indépendants de décès dans cette étude étaient le sexe féminin, la FEVG inférieure à 45% et la présence d'une insuffisance rénale. On retrouve dans la littérature plusieurs études concordantes avec ces résultats. Récemment, une étude randomisée finlandaise a retrouvé le sexe féminin comme facteur indépendant de survenue de décès ($p=0,02$) à 3 ans d'une revascularisation pour SCA.[57] Les principales hypothèses demeurent la petite taille des vaisseaux coronaires chez la femme, d'autant que la taille des vaisseaux constitue un facteur de risque bien connu d'évènements cardiovasculaires [39] et le fait qu'en pratique courante, il est souvent reconnu que les femmes sont traitées de manière moins optimale que les hommes du même âge par sous-estimation de leur risque cardiovasculaire.[58] L'insuffisance rénale est un facteur indépendant d'évènements cardiovasculaires majeurs largement reconnu dans la littérature internationale. Pour exemple, Rubenstein et al. ont retrouvé en 2000 une augmentation très significative de la mortalité des patients présentant une insuffisance rénale, après angioplastie (27,7% versus 6,1%, $P<0,0001$).[59] Pour terminer, la FEVG est également reconnue comme facteur prédictif indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires dans cette étude, ces résultats concordent là aussi avec la littérature internationale et notamment avec le grand registre espagnol ESTROFA, qui retrouvait un risque relatif à 0,97 par point de FEVG ($p=0,008$).[12]

Parmi les facteurs prédictifs de MACCE dans notre étude on retrouve le diabète. On remarque que dans notre étude que la présence d'un diabète est associée à une augmentation importante des évènements cardiovasculaires, que ce soit pour une longue ou une courte durée de DAP. Le diabète est un facteur de risque bien connu d'évènements cardiovasculaires, expliqué par de nombreux facteurs dont la présence d'anomalies hématologiques, de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire chez le diabétique, avec une augmentation de synthèse de thromboxane A2, une augmentation des facteurs de coagulation (facteur de

Willebrandt, facteur VII, fibrinogène). L'hyperglycémie est par ailleurs responsable de dysfonctions endothéliales entraînant un environnement thrombogène.[60, 61] Dans l'étude EVASTENT, qui comparait la survenue de décès chez les patients monotronculaires et pluritronculaires, on observait déjà ce phénomène, avec 4,3% de décès à un an chez les monotronculaires et 5,7% chez les pluritronculaires en cas de diabète, contre seulement 0,6% et 3% en l'absence de diabète chez les patients monotronculaires et pluritronculaires.[37] Dans l'étude SYNTAX, des résultats concordants ont été décrits.[62] Par ailleurs, une étude lilloise a retrouvé une augmentation du risque relatif de 1,54 en cas de diabète chez plus de 1200 patients présentant une fonction systolique altérée.[63]

Pour terminer, le SCA augmentait de façon majeure le risque de thrombose de stent dans notre étude avec un HR à près de 10. Le SCA est d'ailleurs clairement reconnu comme l'un des facteurs prédictifs les plus puissants de thrombose de stent dans la littérature.[64] Cette association avait notamment déjà été retrouvée auparavant dans l'étude ESTROFA.[12]

Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est qu'il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée. Cependant, ce registre monocentrique est exhaustif sur les cinq années et reste représentatif d'une activité clinique quotidienne au sein d'un hôpital universitaire. La compliance des patients au traitement n'est notamment pas influencée par la participation à une étude de recherche clinique.

Cette étude est limitée par un biais de mémorisation, notamment en ce qui concernait les dates d'arrêt de la DAP. Afin de limiter ce biais, nous avons cherché à obtenir les données les plus précises possibles par l'obtention des courriers mentionnant l'arrêt de la DAP en collaboration avec les médecins traitants et les cardiologues de chaque patient. Ainsi, parmi

tous les patients qui ont arrêté la DAP, nous avons obtenu la plupart du temps (77%) la date exacte d'arrêt. Dans les autres cas, nous avons au minimum le mois d'arrêt de la DAP avec un intervalle maximum de 15 jours entre la date d'arrêt réelle et la date indexée au patient dans notre étude.

Enfin, comme expliqué précédemment, l'effectif de notre population ne nous permet pas de mettre en évidence un éventuel sur-risque hémorragique chez les patients traités plus longtemps par la DAP.

CONCLUSION

En raison des données discordantes de la littérature sur la durée optimale de la double anti agrégation plaquettaire, il semble difficile de donner une réponse claire et universelle sur la durée de DAP. Cette étude montre qu'il existerait des sous groupes de patients pour lesquels une longue durée de DAP serait bénéfique sur la morbi-mortalité à long terme, notamment en cas de longue lésion de plus de 30 mm. Cette hypothèse mérite d'être confortée par des études randomisées de plus grande envergure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL *et al*: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006, 113(1):156-175.
2. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2006, 48(12):2584-2591.
3. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE *et al*: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007, 297(2):159-168.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M *et al*: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005, 293(17):2126-2130.
5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM *et al*: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 58(24):e44-122.
6. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R: Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *European heart journal* 2013.
7. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC *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). *Journal of the American College of Cardiology* 2012, 60(15):1340-1348.
8. Park KW, Yoon JH, Kim JS, Hahn JY, Cho YS, Chae IH, Gwon HC, Ahn T, Oh BH, Park JE *et al*: Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. *American heart journal* 2009, 157(5):811-817 e811.
9. Wiisanen ME, Moliterno DJ: The use of single versus dual antiplatelet therapy beyond 1 year following drug-eluting stent implantation. *Current cardiology reports* 2010, 12(5):357-360.

10. Lemesle G, De Labriolle A, Bonello L, Maluenda G, Torguson R, Xue Z, Satler LF, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R: Clinical manifestation and prognosis of early versus late stent thrombosis of drug-eluting stents. *Journal of interventional cardiology* 2009, 22(3):228-233.
11. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G *et al*: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007, 369(9562):667-678.
12. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, Perez de Prado A *et al*: Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *Journal of the American College of Cardiology* 2008, 51(10):986-990.
13. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z *et al*: Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006, 113(8):1108-1113.
14. Lemesle G, Sudre A, Modine T, Delhay C, Rosey G, Gourlay T, Bauters C, Lablanche JM: High incidence of recurrent in stent thrombosis after successful treatment of a first in stent thrombosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008, 72(4):470-478.
15. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS *et al*: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007, 370(9591):937-948.
16. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE, Jr. *et al*: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009, 120(22):2271-2306.
17. Ardissino D, Patti G, Magnani G, Mantovani F, Demola MA: [The CURRENT-OASIS 7 study]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2011, 12(3):167-171.
18. Wiviott SD, Desai N, Murphy SA, Musumeci G, Ragosta M, Antman EM, Braunwald E: Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *The American journal of cardiology* 2011, 108(7):905-911.
19. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF *et al*: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011, 342:d3527.
20. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK: Aspirin resistance: current concepts. *Reviews in cardiovascular medicine* 2004, 5(3):156-163.

21. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K: Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thrombosis and haemostasis* 2007, 97(3):385-393.
22. Kearney D, Byrne A, Crean P, Cox D, Fitzgerald DJ: Optimal suppression of thromboxane A(2) formation by aspirin during percutaneous transluminal coronary angioplasty: no additional effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, 43(4):526-531.
23. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A: Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thrombosis research* 2002, 107(1-2):45-49.
24. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ: Aspirin resistance and a single gene. *The American journal of cardiology* 2005, 95(6):805-808.
25. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A: Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *American heart journal* 2004, 147(2):293-300.
26. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA: Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013, 127(3):377-385.
27. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F *et al*: Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009, 373(9660):309-317.
28. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignalou JB, Huerre Y, de la Briolle A *et al*: Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011, 306(16):1765-1774.
29. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P *et al*: Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010, 304(16):1821-1830.
30. Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, Sakai K, Kaitani K, Inoue K, Nakagawa Y, Yokoi H *et al*: Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation* 2002, 105(25):2986-2991.
31. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R: Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007, 115(8):1051-1058.
32. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, Fitzgerald PJ, Yock PG: Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *European heart journal* 2002, 23(2):124-132.
33. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007, 115(18):2426-2434.

34. Fan L, Chen LL, Lin CG, Peng YF, Zheng XC, Luo YK, Zhang FL, Chen JH, Yan XP, Huang ZR: Firebird and cypher sirolimus-eluting stents and bare metal stents in treatment of very long coronary lesions. *Chinese medical journal* 2008, 121(16):1518-1523.
35. Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, Mood GR, Kumbhani DJ, Rabbat MG, Bhatt DL: Comprehensive meta-analysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *The American journal of medicine* 2009, 122(6):581 e581-510.
36. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Jr., Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001, 103(15):1967-1971.
37. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, Foote A, Quesada JL, Eltchaninoff H, Vanzetto G: Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, 50(6):501-508.
38. Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C *et al*: Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996, 94(7):1519-1527.
39. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SJ: Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *The American journal of cardiology* 2006, 98(3):352-356.
40. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL *et al*: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006, 113(7):e166-286.
41. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P *et al*: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007, 115(17):2344-2351.
42. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8(4):R204-212.
43. Gaasch WH: Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994, 271(16):1276-1280.
44. Lemesle G, Delhay C, Sudre A, Broucqsault D, Rosey G, Bauters C, Lablanche JM: Impact of high loading and maintenance dose of clopidogrel within the first 15 days after percutaneous coronary intervention on patient outcome. *American heart journal* 2009, 157(2):375-382.

45. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Kang SJ, Park SJ, Lee JH, Choi SW *et al*: A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 57(11):1264-1270.
46. Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW *et al*: Comparison of everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with long coronary artery lesions: a randomized LONG-DES-III (Percutaneous Treatment of LONG Native Coronary Lesions With Drug-Eluting Stent-III) Trial. *JACC Cardiovascular interventions* 2011, 4(10):1096-1103.
47. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH *et al*: Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006, 114(20):2148-2153.
48. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ *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(3):505-513.
49. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, Ardissino D, Maurer G, Morais J, Nicolau JC *et al*: Reduction in First and Recurrent Cardiovascular Events With Ticagrelor Compared With Clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation* 2013, 127(6):673-680.
50. O'Gara PT: The COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial: can we deliver on its promise? *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 55(13):1359-1361.
51. Head SJ, Holmes DR, Jr., Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP: Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovascular interventions* 2012, 5(6):618-625.
52. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S *et al*: Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012, 125(4):584-591.
53. Lemesle G, Paparoni F, Delhaye C, Bonello L, Lablanche JM: Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation: a review of the current guidelines and literature. *Hosp Pract (Minneap)* 2011, 39(4):32-40.
54. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002, 288(19):2411-2420.
55. Mulukutla SR, Marroquin OC, Vlachos HA, Selzer F, Toma C, Kip KE, Abbott JD, Holper E, Lee JS, Khandhar S *et al*: Benefit of Long-Term Dual Anti-Platelet Therapy in Patients Treated

- With Drug-Eluting Stents: From the NHLBI Dynamic Registry. *The American journal of cardiology* 2013, 111(4):486-492.
56. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Cheong SS, Kim JJ, Park SW *et al*: The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovascular interventions* 2010, 3(4):383-389.
 57. Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemela M, Kervinen K, Pietila M, Sia J, Nyman K, Nammas W, Airaksinen KE, Karjalainen PP: Gender-based analysis of the 3-year outcome of bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: an insight from the TITAX-AMI trial. *The Journal of invasive cardiology* 2012, 24(3):104-108.
 58. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL: National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005, 111(4):499-510.
 59. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF: Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000, 102(24):2966-2972.
 60. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG: Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International journal of vascular medicine* 2012, 2012:918267.
 61. Dayer MR, Mard-Soltani M, Dayer MS, Alavi SM: Interpretation of correlations between coagulation factors FV, FVIII and vWF in normal and type 2 diabetes mellitus patients. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 2011, 14(9):552-557.
 62. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K *et al*: Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *The Annals of thoracic surgery* 2011, 92(6):2140-2146.
 63. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C: Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *European heart journal* 2004, 25(8):656-662.
 64. Lemesle G, Torguson R, Bonello L, de Labriolle A, Maluenda G, Ben-Dor I, Collins SD, Syed AI, Xue Z, Satler LF *et al*: Relation between clopidogrel discontinuation and early cardiovascular events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011, 6(9):1053-1059.

AUTEUR : MANCHUELLE

Prénom : AURELIE

Date de Soutenance : 29 mars 2013

Titre de la Thèse : Impact de la durée de double anti agrégation plaquettaire sur le pronostic des patients présentant une longue lésion coronaire de plus de 30 mm.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES de Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots-clés : double anti agrégation plaquettaire, longue lésion coronaire

Résumé :

Contexte Les données sur la durée de double anti agrégation plaquettaire (DAP) après angioplastie coronaire sont discordantes dans la littérature. Par ailleurs, la longueur de stent est un facteur de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs notamment de thrombose de stent. L'objectif de ce travail était donc d'analyser l'impact de la durée de la DAP chez les patients traités par angioplastie coronaire pour une lésion de plus de 30 mm.

Matériel et Méthode Entre avril 2007 et septembre 2011, 573 patients consécutifs ayant bénéficié de l'implantation d'un ou plusieurs stents (en overlap) sur une lésion coronaire longue de plus de 30 mm ont été inclus rétrospectivement dans cette étude observationnelle monocentrique. Le critère de jugement principal était l'impact de la durée de DAP sur la survenue de décès ; les critères de jugement secondaires étaient l'impact de la durée de DAP sur la survenue d'un critère composite d'évènements cardiovasculaires (MACCE), sur la thrombose de stent et sur les saignements majeurs et mineurs. Les facteurs indépendants de survenue des critères primaires et secondaires ont été analysés. Le suivi médian des patients était de 30 mois.

Résultats Au cours du suivi, 13% de la population est décédée, 16.2% des patients ont présenté un MACCE, 1.8% une thrombose de stent certaine, 3.3% une thrombose probable, et 4% une thrombose possible. Les taux de saignement majeur et mineur étaient de 1.8% et 22.8%, respectivement. Une longue durée de DAP était significativement associée à une diminution des décès ($p=0.001$, HR=0.88 par mois de traitement supplémentaire), à une diminution de MACCE ($p=0.035$; HR=0.98), et une diminution des thromboses de stent totales ($p=0.002$; HR=0.98). Les taux de saignements majeurs et mineurs n'étaient pas influencés de manière significative par la durée de DAP. Les facteurs indépendants de décès étaient une FEVG basse ($p=0.003$), l'augmentation de la créatinémie ($p<0.001$) et le sexe féminin ($p=0.05$). Le diabète était un facteur indépendant de survenue de MACCE ($p=0.01$). La revascularisation dans un contexte de syndrome coronarien aigu était associée à un taux de thrombose de stent plus important ($p=0.001$).

Conclusion Chez des patients à haut risque d'évènements cardiovasculaires et présentant de longues lésions coronaires (>30 mm), une longue durée de DAP est associée à une diminution significative des décès, des thromboses de stent et des évènements cardiovasculaires (MACCE), sans augmentation significative du nombre de saignements majeurs et mineurs. Une longue durée de DAP est à considérer chez ce type de patients.

Composition du Jury :

Président : Professeur Lablanche Jean-Marc

Assesseurs : Professeur Mounier-Vehier Claire, Professeur Bauters Christophe, Docteur Lemesle Gilles