



Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Cécile CAZÉ

Né(e) le 21/01/1989 à AMIENS (80)

Use of modern scores to evaluate individual risk/benefit of prolonged DAPT may modify DAPT duration in STEMI patients

Présentée et soutenue publiquement le 25/11/2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY, Cardiologie, PU-PH, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, PU-PH, Faculté de médecine - Tours
Madame le Professeur Theodora ANGOULVANT, Pharmacologie, PU-PH, Faculté de médecine - Tours
Monsieur le Docteur Grégoire RANGE, Cardiologie, PH – Chartres

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, PU-PH, Faculté de médecine - Tours

Co- directeur de thèse : Monsieur le Docteur Grégoire RANGE, Cardiologie, PH - Chartres

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël H UTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabète et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Mr le Pr Dominique Babuty, président du jury, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour cet internat, pour votre soutien infailible dans les bons et les mauvais jours. J'ai énormément appris à vos côtés.

Aux membres du jury :

A Mr le Pr Denis Angoulvant, mon directeur de thèse, je vous remercie de m'avoir guidée et soutenue tout au long de ce travail. Merci sincèrement pour votre confiance, votre patience et votre disponibilité.

A Mr le Dr Grégoire Rangé, mon co-directeur de thèse, je te remercie pour ton soutien, ton énergie et ton aide pour ce travail.

A Mme le Pr Theodora Angoulvant, je vous remercie pour votre aide méthodique et votre analyse critique de mon travail.

A tous les médecins qui m'ont accompagné et m'ont transmis leur savoir au cours de mes études : Dr Deturck, Dr Bréard, Dr François, Dr Heurtebise, Dr Méard, Dr Déchery, Dr Pierre, Dr Clémenty, Dr Dion, Dr Bernard, Dr Albert, Dr Thuaire, Dr Bayle, Dr Gorka, Dr Demicheli, Dr Hakim, Dr Hamel, Dr Boutarin, Dr Ritz et Dr Bourdaria. Merci à tous pour avoir pris du temps pour me former et me faire découvrir pas à pas la cardiologie.

A toutes les équipes paramédicales qui ont rendu ce travail en équipe si agréable : Aurélie, Eva, Claudine, Catherine, Diana, les Viviane, Christine, Pascale, Mathilde B, Laëtitia, Marina, Anne-Sophie, Katia, Christelle, Mathieu, Lucie, Fanny, Nathalie, Amandine, Annouck et Elodie.

A mes co-internes et mes chefs : Guillaume, Romain, Laurianne, Nazih, Hélène, Thibaud, Sophie, Yann, Blandine, Bruno, Walid, Gérôme, Carl, Alexandre, Flavie, Mathieu, Ambroise, Baptiste et Pascale. A tous les moments de complicité et de frayer partagé.

A mes BFF, Sabine & Nathalie, sans qui ces dix dernières années auraient été tellement moins belles.

A mes amis, ceux de médecine, Mathias, Christophe, Aurore, Mathilde, d'internat, Clémentine, Arnaud, Arthur, Mada, Laura, Delphine, Charlène, Myriam et de master, Joëlle, Guillaume, Jean, Pierre, Charles, Sophie et Pierre-Marc. Quelle joie de vous avoir tous rencontrés.

A ma famille, et à ceux qui ne pourront pas être présents lors de cette soutenance.

A mes parents, qui m'ont donné le goût de la médecine, l'envie d'aller toujours plus loin et qui m'ont toujours soutenu.

A Florent, pour ta patience, ta présence et ton amour.

Table des matières

Résumé	page 9
Abstract	page 10
Mots-clefs	page 11
Key-words	page 12
Thèse en français	page 13
Introduction	
Objectifs de travail	
Méthodes	
Principaux résultats	
Conclusion	
Article en anglais	page 21
Introduction	page 21
Methods	page 22
Results	page 25
Discussion	page 28
Conclusion	page 31
Bibliography	page 32
Figures and tables	page 36

Résumé

Introduction : Au décours d'un infarctus du myocarde (IDM), une double anti agrégation plaquettaire (DAP) prolongée pendant 12 mois est recommandée chez tous les patients afin de diminuer le risque d'évènements thrombotiques et de décès. Ce traitement expose à un sur-risque hémorragique et il existe actuellement de nouvelles données sur l'optimisation individuelle de la durée de la DAP.

Objectifs : Identifier les facteurs associés à la durée de la DAP constatée en post-IDM en vie réelle et tester les scores de risques thrombotiques et hémorragiques récents destinés à guider cette durée sur notre population afin de vérifier la cohérence entre la durée constatée de la DAP et l'estimation du rapport bénéfice/risque.

Méthodes : Ce travail a été réalisé sur la cohorte observationnelle, prospective et multicentrique, du registre du CRAC. Tous les patients majeurs admis dans les centres participants en 2014, pour un IDM inaugural en région Centre, ont été inclus dans cette étude. Tous les patients ont été rappelé à 13 mois de l'IDM inaugural pour rechercher des complications thrombotiques et hémorragiques et pour recueillir la durée de la DAP prise par les patients.

Résultats : Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014, 493 patients ont été inclus dans cette étude et répartis en 2 groupes selon la durée de leur DAP : 231 patients avec une DAP \leq 12 mois (S-DAPT) et 262 patients avec une DAP $>$ 12 mois (L-DAPT). Les caractéristiques initiales des deux groupes sont comparables sauf en ce qui concerne l'âge : patients plus âgés dans le groupe S-DAPT ($p=0.03$), le nombre de fumeurs actifs, qui est plus élevé dans le groupe L-DAPT ($p=0.007$) et la prise d'anticoagulants oraux, plus importante dans le groupe S-DAPT ($p=0.07$). Si 50% des patients sont toujours sous DAP à 12 mois on observe également qu'environ la moitié d'entre eux présente une durée de DAP non adaptée à son rapport bénéfice/risque tel qu'estimé par les scores.

Conclusion : L'utilisation systématique des scores de risque modernes évaluant le rapport bénéfice/risque individuel modifierait la durée de DAP actuellement proposée chez la moitié des patients de notre population avec des durées de DAP plus courtes ou plus longues. Le score DAPT s'est révélé être le score le plus facile à calculer en routine car basé sur des données habituellement disponibles immédiatement, notamment en consultation de suivi.

Abstract

Introduction: After a myocardial infarction (MI), dual antiplatelet therapy (DAPT) has proven beneficial to reduce the risk of thrombotic events including stent thrombosis. Because the recommended 12 month's DAPT may also expose to hemorrhagic events new scores were recently proposed to estimate individual optimal DAPT duration.

Objectives: To identify variables associated with real life DAPT duration and then test the recently developed thrombotic and bleeding risk scores to investigate whether their use would modify patient's indication for shorter or prolonged DAPT.

Methods: This work was a multicenter, observational and retrospective study performed on the CRAC registry. All consecutive patients aged ≥ 18 undergoing coronary angiography or angioplasty for inaugural STEMI, in participating CathLabs of the Centre Val de Loire region in France in 2014, were systematically enrolled in the registry. All patients were recalled 13 months later to collect thrombotic and bleeding complications and to identify post-STEMI DAPT duration.

Results: Between January 1st and December 31th 2014, 493 patients were enrolled. They were divided into 2 groups according to their post-STEMI DAPT duration: short duration if ≤ 12 months (S-DAPT, n=231) and long duration if >12 months (L-DAPT, n=262). Groups baseline characteristics were comparable except for age, patients being older in the S-DAPT group ($p=0.03$), number of active smokers that was higher in the L-DAPT group ($p=0.007$) and use of oral anticoagulants higher in the S-DAPT group ($p=0.07$). We observed that 50% of patients still had DAPT >12 months and that systematic use of modern scores aimed at estimating individual risk may make physician reconsidering 50% of patient's optimal DAPT duration.

Conclusion: Systematic use of modern risk scores evaluating the individual risk/benefit would modify currently observed DAPT duration in half of the patients in our STEMI population with shorter or longer DAPT duration. The DAPT score was the easiest score to use requiring clinical data usually available in medical consultation.

Mots-Clefs

- Infarctus du myocarde
- Double anti-agrégation plaquettaire
- Inhibiteur de P2Y12
- Rapport bénéfice risque

Keywords

- Myocardial infarction
- Dual antiplatelet therapy
- P2Y12 Inhibitor
- Risk benefit

L'utilisation des scores modernes dans l'évaluation du bénéfice/risque individuel de la double anti agrégation plaquettaire prolongée pourrait modifier la durée de cette bithérapie chez les patients ayant fait un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

Introduction

L'infarctus du myocarde (IDM) reste la principale cause de mortalité cardiovasculaire dans les pays développés. Le traitement primordial de l'IDM à la phase aiguë consiste à recanaliser en urgence l'artère coronaire coupable occluse. Cette recanalisation est le plus souvent faite mécaniquement par angioplastie avec implantation de stent. Le traitement anti-thrombotique associé en phase aiguë, combine des antiagrégants plaquettaires (AAP) et des anticoagulants afin de bloquer et de prévenir la formation de tout thrombus dans les artères. Au décours de l'infarctus, une double anti agrégation plaquettaire (DAP) prolongée est recommandée afin de diminuer le risque de récidives et d'évènements thrombotiques, dont les thromboses de stent. Couramment, la DAP associe l'aspirine à un inhibiteur du récepteur P2Y12, soit une thienopyridine (clopidogrel ou prasugrel) soit le cyclopentyltriazolopyrimidine (ticagrelor). Cette stratégie thérapeutique a été retenue suite à de nombreuses études qui ont prouvé l'efficacité de ces molécules sur la mortalité cardiovasculaire.

Origines de la DAP

En 1992, le Dr Barragan (JACC, 1995) a montré l'efficacité de la ticlopidine, une thiénoypyridine, et de l'association ticlopidine-aspirine dans la prévention des occlusions aiguës d'endoprothèse coronaire, comme alternative au traitement par coumadine. Entre 1992 et 1995, le registre français prospectif "Stenting without Coumadin" a inclus 2 900 patients traités par cette association. Les résultats ont démontré que ce traitement, en tenant compte des molécules disponibles, offrait le meilleur rapport bénéfice/risque pour prévenir les thromboses de stent. Ces résultats ont été confirmés par l'étude MUST, étude non randomisée ouverte et finalement validés dans une étude randomisée ticlopidine + aspirine versus traitement classique (aspirine + coumadine), menée par Schömig et al (NEJM, 1996).

Dans l'étude RISC (Lancet, 1990) comparée au placebo chez 796 hommes coronariens instables, l'aspirine 75mg/j a diminué le risque combiné de décès et d'IDM de 57% (Risque Relatif (RR)=0,43 Intervalle de confiance (IC) à 95% [0,21-0,91]) au 5^o jour, de 69% (RR=0,31 IC 95% [0,18-0,53]) au 30^o jour, de 64% (RR=0,36 IC 95% [0,23-0,57]) à 3 mois et de 48% (RR=0,52 IC 95% [0,37-0,72]) à un an. La méta-analyse de 4 études (RISC, Thérooux (NEJM, 1988), Canada Multicenter Trial (NEJM, 1985) et Veterans Administration (NEJM, 1983)) montre que l'aspirine diminue de façon très significative de 48% (6,4% vs 12,5% ; p=0,0005) le risque de décès ou d'IDM dans un délai variant de 5 jours à 2 ans chez des patients angineux instables et les patients « Non ST-segment elevation myocardial infarction » (NSTEMI).

L'étude CURE (NEJM, 2001) menée chez 12 562 patients NSTEMI traités par aspirine, a montré que l'ajout de clopidogrel comparé au placebo, sur un suivi moyen de 9 mois, diminuait significativement de 20% (9,3 vs 11,4% ; p<0,01) le taux combiné de décès cardiovasculaire

(CV), IDM non mortel ou accident vasculaire cérébral (AVC). L'effet bénéfique du clopidogrel, s'est manifesté dès les toutes premières heures et a été le plus marqué sur la prévention des IDM. La diminution relative du risque vasculaire a été comparable durant les 30 premiers jours et entre le 30^e jour et la fin de l'étude, ce qui suggère l'intérêt de poursuivre ce traitement pendant plusieurs mois. Si dans cette étude, les hémorragies majeures ont été plus fréquentes sous clopidogrel que sous placebo (3,7% vs 2,7% ; p=0,001), il n'y a pas eu de majoration significative ni des hémorragies potentiellement mortelles ni des hémorragies intracrâniennes et l'adjonction au clopidogrel d'une dose d'aspirine ≤ 100 mg/j n'a pas augmenté le risque hémorragique. Il faut noter que la poursuite à 12 mois du clopidogrel associé à l'aspirine dans la population de « ST-segment elevation myocardial infarction » (STEMI) est une extrapolation des résultats de l'étude CURE menée chez les NSTEMI.

L'étude PCI-CURE (Lancet, 2001) a porté sur les 2 658 patients de l'étude CURE, présentant un NSTEMI et dilatés dans un délai médian de 10 jours après la randomisation initiale entre clopidogrel et placebo. A l'issue du premier mois, le clopidogrel administré précocement avec une dose de charge initiale a réduit significativement de 34% (2,9% vs 4,4% ; p=0,04) le taux de décès CV ou d'IDM et sa poursuite au-delà du premier mois après angioplastie a, avec un recul moyen de 8 mois, diminué de 25% (6,0% vs 8,0% ; p=0,047) l'incidence de ces mêmes évènements.

L'étude CREDO (JAMA, 2002) a montré entre autres, chez des NSTEMI et des patients angineux stables, que comparé au traitement par clopidogrel de 28 jours, le traitement prolongé diminuait de 26,9% (p=0,02) à un an le risque combiné de décès, IDM ou AVC, mais avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique (p=0,07).

Dans l'étude CHARISMA (Circulation, 2010) qui avait inclus 15 603 patients ayant une maladie cardiovasculaire patente ou de multiples FRCV, avec un recul médian de 28 mois, l'association clopidogrel-aspirine n'a pas modifié le taux combiné d'IDM, d'AVC ou de décès CV (6,8% vs 7,3% ; p=0,22 ;) comparée à l'aspirine seule. Cependant, si l'association a paru délétère chez les patients traités en prévention primaire, elle a semblé bénéfique, en prévention secondaire, chez les 9 478 patients ayant un antécédent d'IDM, d'AVC ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, en réduisant significativement de 17% (7,3% vs 8,8% ; p=0,01) le critère principal sans aggraver le taux d'hémorragie sévère (1,7% vs 1,5% ; p=0,5).

Nouvelles molécules sur le marché

Plus récemment, les études TRITON-TIMI 38 (NEJM, 2007) pour le prasugrel et PLATO (Lancet, 2010) pour le ticagrelor, ont démontré la supériorité de leurs molécules respectives sur le clopidogrel en matière de risque thrombotique, mais au détriment d'une augmentation du risque hémorragique pour le prasugrel dans une population de Syndrome Coronarien Aigu (SCA) à risque intermédiaire ou haut risque. Les recommandations dans la prise en charge du SCA ont alors évolué puisque selon l'European Society of Cardiology (ESC) (EHJ, 2011) « la place du clopidogrel recule au profit de celle du ticagrelor dans la plupart des situations, y compris chez les patients traités initialement par clopidogrel. La prescription du prasugrel est limitée, après la coronarographie et avant l'angioplastie, aux patients qui n'ont pas reçu un autre inhibiteur de P2Y₁₂ ». Les recommandations ESC 2014 (EHJ, 2014) marquent un tournant avec l'introduction des 12 mois de DAP post-infarctus, quelque soit le type de stents utilisés en cas d'angioplastie.

Le registre français FAST MI 2005 (Int J Cardiol, 2015) s'est intéressé à la durée de prescription de DAP en post-infarctus. Parmi les 3 319 patients (96%) avec des données complètes, 2 432 (73%) avaient une DAP à la sortie de l'hôpital, 582 (17%) avaient une monothérapie et 305 (9%) n'avaient aucun traitement AAP. Le taux de prescription de DAP était de 71% à 1 an, 43% à 2 ans, 31% à 3 ans et enfin 29% à 4 ans. Les facteurs indépendants à 1 an d'une DAP prolongée étaient un âge < 75 ans, un saignement intra-hospitalier, un antécédent d'IDM, la pose de stent actif, un traitement par bêta-bloquant ou statines associé et l'absence d'anticoagulant.

Introduction du risque individuel

Pourtant, bien que cette stratégie thérapeutique soit efficace pour prévenir les thromboses intra-stents et les récurrences d'événements thrombotiques, la bithérapie prolongée reste accompagnée d'une majoration des saignements. La recommandation des 12 mois de DAP systématique après un SCA mérite d'être discutée car elle n'est peut-être pas adaptée à l'ensemble des patients. En effet, de nombreux facteurs de risque ischémiques et hémorragiques ont été clairement identifiés depuis plusieurs années permettant de définir au mieux le risque individuel de chaque patient et d'adapter possiblement la durée de leur traitement antiplaquettaire.

Depuis 2014, plusieurs études randomisées ont étudié les durées de DAP, sur des périodes variables, comparant des durées de bithérapie standard (12 mois) et des durées plus courtes ou plus longues.

Tout d'abord l'étude DAPT (NEJM, 2014) a comparé sur 9 961 patients coronariens (30,7% avec IDM), randomisés, contre placebo, entre 12 mois et 30 mois de DAP (aspirine + clopidogrel ou prasugrel vs aspirine seule) après pose de stent actif. Elle montre que la DAP prolongée est associée à une réduction significative des thromboses de stents (0,4% vs 1,4%, $p < 0.001$), des événements cardiovasculaires (4,3% vs 5,9%, $p < 0.001$), et des IDM (2,1% vs 4,1%, $p < 0.001$) avec des résultats très homogènes quel que soit le type de stent actif utilisé. A noter la survenue d'événements ischémiques dans les quelques semaines suivant l'arrêt de la DAP prolongée ce qui suggère que quelle que soit la durée de DAP, l'arrêt de la bithérapie est un moment à haut risque d'événements cardiovasculaires. En revanche, la DAP prolongée est associée dans cette étude à une augmentation de 61% des saignements modérés ou sévères (Classification GUSTO, 2,5% vs 1,6%, $p = 0.001$) ainsi qu'à une augmentation de 24 % de la mortalité globale à la limite de la significativité (2% vs 1,5% ; $p = 0.052$).

Une sous-analyse de DAPT est ensuite parue (JACC, 2015) s'intéressant aux 3 576 patients présentant un IDM, dont 46,8% de STEMI. On notait une diminution plus importante des « Major Adverse Complications Events » (MACE) dans le groupe IDM (3,9% vs 6,8% ; $p < 0,001$) comparé au groupe sans IDM (4,4% vs 5,3% ; $p = 0,08$). Dans les deux groupes, la poursuite de la thiénopyridine au delà de 12 mois réduisait la survenue d'IDM (2,2% vs 5,2%, $p < 0,001$ groupe IDM ; 2,1% vs 3,5%, $p < 0,001$ groupe sans IDM) mais augmentait de manière significative les saignements (1,9% vs 0,8%, $p = 0,005$ groupe IDM ; 2,6% contre 1,7%, $p = 0,007$ groupe sans IDM).

L'étude française ITALIC (JACC, 2015) a quant à elle tenté d'établir la non-infériorité d'un traitement de six mois par aspirine + clopidogrel par rapport à 24 mois, chez 1 850 patients coronariens (25% d'IDM), déterminés comme bons répondeurs à l'aspirine, randomisés et ayant

reçu un stent actif. Cette étude concluait à une non-infériorité du traitement court (pas de différence sur le critère principal composite associant : décès, IDM, revascularisation dans le même vaisseau, AVC, saignement majeur (Classification TIMI) à 12 mois : 1,5% vs 1,6%, $p=0,85$).

Dans le même registre, l'étude allemande ISAR-SAFE (EHJ, 2015) évaluant 6 mois contre 12 mois de bithérapie a été arrêtée prématurément à cause de la lenteur du recrutement et du faible taux d'évènements survenus. Néanmoins 4 005 patients au total ont été recrutés et l'étude conclut elle-aussi à la non-infériorité du traitement court (pas de différence sur le critère principal composite associant : décès, IDM, thrombose de stent, AVC, saignement majeur (Classification TIMI) à 9 mois : 1,5% vs 1,6%, p pour non-infériorité $< 0,001$). A noter cependant, qu'en termes d'évènements hémorragiques, les résultats dépendent de la classification utilisée puisqu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes selon la classification TIMI, mais deux fois plus de saignement avec la DAP prolongée selon la classification BARC. Ces deux études avaient pour objectif de tester le rapport bénéfice/risque de durées de DAP inférieur à 12 mois après implantation de stents actifs ouvrant ainsi de nouvelles alternatives en terme de durée de DAP.

L'étude OPTIDUAL (EHJ, 2016) a comparé l'efficacité et la sécurité d'un traitement prolongé (48 mois) par rapport à un traitement classique de 12 mois par une DAP après angioplastie avec pose de stent, chez des patients coronariens ayant des symptômes d'IDM, d'ischémie silencieuse ou d'angor stable. Le taux d'évènements ischémiques après la première année suivant l'implantation du stent était bas (environ 2% par an). La prolongation de la DAP jusqu'à 4 ans après l'angioplastie initiale ne réduisait pas de façon significative le critère principal (critère composite associant décès toute cause, IDM non fatal, AVC ou saignement majeur). Sur le plan statistique, il n'y avait pas de différence significative entre les deux stratégies, même si les évènements thrombotiques étaient moins nombreux dans le groupe des patients recevant un traitement prolongé.

L'étude PEGASUS (NEJM, 2015) a randomisé en double aveugle, contre placebo, 21 162 patients considérés à haut risque ischémique, âgés de plus de 50 ans et ayant déjà fait un IDM entre 1 et 3 ans avant l'inclusion. Cette étude a montré que l'administration de ticagrelor, conjointement à celle d'aspirine chez ces patients, permettait de réduire les évènements ischémiques (décès CV, IDM et AVC) quelle que soit la dose utilisée : ticagrelor 90mg (Kaplan Meier = 7,85%), ticagrelor 60mg (7,77%) et placebo (9,04%) ($p<0,05$) avec toutefois une augmentation des complications hémorragiques non fatales : classification TIMI, hémorragie majeure ticagrelor 90mg vs placebo, Odds Ratio (OR)=2,69 ($p<0,001$) ticagrelor 60mg vs placebo, OR=2,32 ($p<0,001$). Il n'y avait pas de différence significative pour les hémorragies fatales.

Enfin, l'étude PARIS (Lancet, 2013) était un travail prospectif, observationnel, mené auprès de 4 678 patients ayant eu une angioplastie avec stent coronaire entre juillet 2009 et décembre 2010. Ces patients ont été suivis à 30 jours, 6, 12 et 24 mois en ce qui concerne les évènements majeurs et la poursuite ou non du traitement antiplaquettaire. Trois modalités d'arrêt de la bithérapie ont été distinguées : la cessation du traitement (recommandée par un médecin estimant que son patient n'en avait plus besoin), l'interruption (suspension transitoire du traitement pour acte chirurgical programmé) et la rupture de continuité du traitement (conséquence de l'inobservance du patient ou de la survenue d'un saignement sans rapport avec une chirurgie). A un an, l'incidence cumulée de ces trois modalités d'arrêt étaient de 11,5%, 4,6%, et 9,8% respectivement. A deux ans, ces chiffres étaient de 40,8%, 10,5% et 14,4%. On

peut ainsi relever qu'à deux ans, il reste quelques 60% de patients toujours « officiellement » sous bithérapie. S'agissant des événements CV majeurs (décès CV, IDM, revascularisation de la lésion cible, thrombose de stent), leur incidence cumulée était de 7,4% à un an et de 11,5% à deux ans, mais la majorité des événements (74%) était constatée chez des patients sous bithérapie. A noter que le risque augmente de 50% en cas d'interruption « sauvage », c'est à dire en cas d'interruption sans contrôle médical. A l'échelle individuelle, ce chiffre est important, et mérite d'être signalé aux patients. On note également que le risque est maximal (RR=7,04) dans les 7 premiers jours suivant l'arrêt de la DAP.

Pour finir, les résultats intrigants sur la mortalité observée dans l'étude DAPT ont incité certains auteurs à réaliser une méta-analyse (Lancet, 2015) pour évaluer l'impact sur la mortalité de la DAP prolongée. Au total, 14 études randomisées dont DAPT ont été utilisées pour cette méta-analyse. Les résultats montrent que la DAP prolongée n'a pas d'impact sur la mortalité globale (RR=1,05, p=0.33), CV (RR=1.01, p=0.81) ou non CV (RR=1.04, p=0.66).

Nous pouvons donc conclure que les résultats de ces études sont assez contradictoires. En pratique, ces données encouragent à évaluer au cas par cas le rapport bénéfice/risque de la poursuite ou non de la DAP ; à limiter la DAP à 6 mois (DAP courte) en cas de risque hémorragique important et au contraire à la poursuivre au-delà de 12 mois (DAP prolongée) chez les patients à haut risques ischémiques (antécédent d'IDM, de thrombose de stent, angioplasties multiples ou complexes, ...). Il semble toutefois exclu de réintroduire une bithérapie chez les patients l'ayant déjà cessée. Les recommandations récentes de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA) (JACC, 2016), intègrent cette notion de risque individuel et préconisent l'évaluation attentive du rapport bénéfice/risque de la DAP. Suite à ces études, plusieurs scores de risques se sont développés (DAPT Score, Risk scores from PARIS) afin d'aiguiller les cliniciens dans leur choix de durée de DAP.

Le score DAPT

Le score DAPT, issu de l'étude DAPT, fournit un outil de « médecine personnalisée » afin de déterminer le bénéfice et/ou risque de poursuivre le traitement au-delà d'un an. Pour cette analyse post hoc, les investigateurs ont examiné les 11 648 participants qui ont terminé les 12 mois de DAPT sans incident et les ont randomisés pour continuer à prendre de l'aspirine avec ou sans thiényridine. Ils ont utilisé des modèles multivariés pour prédire le critère composite IDM ou thrombose de stent (modèle d'ischémie) et les saignements modérés à sévères selon la classification GUSTO (modèle de saignement), puis combiné ces informations dans un nombre entier positif ou négatif surnommé le score DAPT qui offre une solution simple et pratique à un problème clinique quotidien pour la pratique des cardiologues et des médecins.

L'âge avancé prédit un risque accru de saignement alors qu'un antécédent d'IDM ou d'angioplastie, un diamètre de stent inférieur à 3 mm, un IDM à l'admission, une insuffisance cardiaque ou une FEVG<30% mesurée à l'échographie cardiaque, sont des facteurs prédictifs d'événements ischémiques. Les caractéristiques qui prédisent à la fois des saignements et des événements ischémiques combinés ont eu un impact minimal sur l'effet du traitement net et ont été écartés de l'évaluation finale du score DAPT. Les statisticiens ont considéré un score DAPT à 2 comme valeur seuil pour savoir si un patient présentait un rapport bénéfice/risque favorable ou non à la prescription d'un traitement prolongé par DAP. Parmi ceux recevant une DAP prolongée par rapport au placebo, les patients avec des scores inférieurs à 2 ont eu une incidence

plus élevée de saignements ($p < 0,001$), tandis que ceux avec des scores supérieurs ou égaux à 2 avaient des incidences plus faibles d'événements ischémiques (critère composite mais aussi décès, IDM ou AVC) ($p < 0,001$ pour les deux). A noter que le score DAPT est disponible en ligne pour les cliniciens et doit être utilisé « en association avec le jugement clinique », d'après les auteurs. L'utilité de ce score pendant les 12 premiers mois après implantation d'un stent est en cours d'évaluation.

Le score DAPT est un de ces nouveaux outils qui devraient simplifier notre pratique notamment dans le choix de la durée de DAP pour les patients coronariens stentés. Notre travail s'inscrit dans cette thématique avec la volonté de tester ces nouveaux scores dans une population contemporaine de celles des dernières études.

Le Club Régional des Angioplasticiens (CRAC)

Pour cela, nous avons utilisé la base de donnée du CRAC, un registre prospectif et multicentrique, créé en 2014 dans la région Centre Val de Loire, qui a pour objectif d'évaluer rigoureusement la pratique clinique afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients en cardiologie interventionnelle. Toutes les données et les procédures cliniques sont enregistrées en temps réel par les cardiologues interventionnels dans leur logiciel de compte rendu de coronarographie et/ou angioplastie (Cardioreport®) au moment de la procédure. Ces données sont associées à des données de parcours de soins primaires, recueillies sur un formulaire de service médical d'urgence spécifique par le médecin des urgences ou du SAMU. Ces données sont anonymisées automatiquement et quotidiennement transférés comme e-CRF (electronic Case Report Form) par l'intermédiaire d'une interface électronique à un site Web de base de données centrale et sécurisée (Medireport®).

Le registre, entièrement intégré aux logiciels de rapport d'activité coronarienne, collecte plusieurs types de données : les caractéristiques démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC)), les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie, antécédents familiaux coronariens), les antécédents médicaux personnels (AVC, pathologie coronaire, maladie artérielle périphérique et insuffisance rénale chronique) et des données de présentation clinique (douleur thoracique, arrêt cardiorespiratoire à l'admission, signes cliniques d'insuffisance cardiaque). Ces données sont recueillies principalement à l'entrée du patient mais également pendant son séjour à l'hôpital, ainsi que le suivi des complications, la nécessité de nouvelles procédures interventionnelles, la durée du séjour et le statut vital du patient.

Le suivi des patients est fait par un attaché de recherche clinique (ARC) sur place dans les centres participants. Les événements cardiovasculaires et les complications tels que le décès, la thrombose de stent (certaine, probable ou possible d'après la définition de l'Academic Research Consortium), l'IDM, la revascularisation coronaire non planifiée, les saignements majeurs (Classification BARC ≥ 3) et l'AVC sont recherchés à la sortie de l'hôpital et après un an (contact téléphonique). Le type de traitement anti thrombotique et la présence d'une réadaptation cardiaque sont également recueillis. Les informations concernant la stratégie de gestion anti thrombotique pendant le suivi au cours du premier mois (M1) et pendant les périodes M2-M3, M4-M6, M7-M12 et $>M12$ ont été obtenus en appelant les patients à 13 mois, avec des questionnaires standardisés.

Objectifs de travail

Nous avons cherché à identifier en vie réelle, les facteurs associés à une durée de DAP en post-STEMI, ainsi qu'à tester les scores de risques thrombotiques et hémorragiques récents développés sur notre population (DAPT, PARIS, PEGASUS et LEADERS FREE).

Méthodes

Ce travail a été réalisé sur la cohorte observationnelle, prospective et multicentrique du CRAC. Tous les patients majeurs admis dans un des cinq centres participants entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014, pour un STEMI inaugural, ont été inclus dans cette étude. Les critères d'exclusion étaient un antécédent coronarien et/ou un refus de consentement. Les données ont été extraites du compte rendu initial de coronarographie +/- angioplastie et complétées à postériori par les ARC. Tous les patients ont été rappelé à 13 mois afin de recueillir les complications hémorragiques et ischémiques ainsi que la durée totale de leur traitement par DAP. Un traitement encore en cours était notifié et en cas d'arrêt du traitement, la date d'arrêt était relevée.

Le score DAPT a été calculé comme décrit dans l'étude princeps (JAMA, 2016). Une estimation semi-quantitative avec un seuil à 2, a été faite pour les patients ayant des données manquantes. Le score de risque de saignement majeur issu de l'étude PARIS (JACC 2016), a été ajusté selon la disponibilité des données de notre population : l'anémie et la clairance de la créatinine n'ont pas été pris en compte, et l'échelle de seuil de risque définit dans l'étude n'a pas été utilisée. Les critères de la population PEGASUS (NEJM, 2015) ont été appliqués à notre population. Tous les patients présentant au moins un de ces critères, étaient considérés à haut risque thrombotique. Pour la population LEADERS FREE (NEJM, 2015), seuls les critères majeurs (âge ≥ 75 ans et présence d'une anticoagulation) ont été retenus (car il s'agissait des seuls critères disponibles dans notre cohorte) mais cela représentait respectivement 64% et 36% de la population de l'étude. Là encore, un seul de ces critères suffisaient à considérer le patient comme étant à haut risque hémorragique.

Principaux résultats

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014, 861 patients ont été inclus dans le registre du CRAC, dont 745 avaient un STEMI inaugural. Parmi ces patients, 666 ont été traités par angioplastie primaire, et 615 ont eu un suivi à 12 mois. Au total, 493 patients ont été inclus dans cette étude et répartis en 2 groupes selon la durée de leur DAP : 231 patients avec une DAP ≤ 12 mois (S-DAPT) et 262 patients avec une DAP > 12 mois (L-DAPT). Les deux groupes sont comparables pour de nombreuses variables démographiques et cliniques avec cependant des patients plus âgés dans le groupe S-DAPT ($p=0.03$), des fumeurs actifs plus nombreux dans le groupe L-DAPT ($p=0.007$) et une prise d'anticoagulants oraux plus importante dans le groupe S-DAPT ($p=0.07$). On observe également un nombre de patients avec un score DAPT < 2 , plus important dans le groupe S-DAPT, et un nombre de patients avec un score DAPT ≥ 2 , plus important dans le groupe L-DAPT ($p=0.0087$).

Dans cette étude, 50% des patients sont toujours sous bithérapie AAP à 12 mois, malgré les recommandations ESC 2014 qui proposent 12 mois maximum de DAP en post-infarctus.

On observe également qu'à 12 mois, selon les différents scores, environ la moitié de nos patients n'a pas de DAP adaptée à son rapport bénéfice/risque estimé. Selon le score DAPT, 44% des patients avec une DAP courte ont une indication à la prolonger au-delà de 12 mois et 42% des patients avec une DAP prolongée ont un risque hémorragique élevé en faveur d'un arrêt de cette bithérapie au 12^{ème} mois. Le score de risque moyen de saignement majeur de l'étude PARIS calculé pour chaque groupe ne montre pas de différence significative ($p=0.22$). D'après les critères PEGASUS, 47 % des patients à haut risque thrombotique ont eu leur DAP stoppée de manière trop précoce (avant 12 mois). D'après les critères LEADERS FREE, 47% des patients à haut risque hémorragique ont une DAP poursuivie au-delà d'un an.

Ces différents résultats nous permettent de reclasser les patients selon ces scores, pour une durée de DAP plus optimale et plus adaptée à leur bénéfice/risque individuel estimé.

Enfin, le faible taux d'évènements apparus dans notre population pendant cette année de suivi ne nous permet pas de les corrélérer aux scores de risque. Ils sont néanmoins comparables à ceux d'autres études contemporaines comme la sous-analyse de l'étude DAPT (JACC, 2015) sur une population d'IDM : A 12 mois, on notait un taux de thrombose de stent de 2% dans notre population de STEMI vs 1.1% pour l'étude DAPT entre 12 et 30 mois dans une population d'IDM tous confondus.

Conclusion

Notre étude observationnelle rétrospective dans une population de patients en post-STEMI en situation réelle, montre que seulement 50% des patients ne sont plus sous bithérapie AAP à 12 mois. Les scores de risque modernes évaluant le rapport bénéfice/risque individuel d'une DAP prolongée reclassent la moitié des patients de notre cohorte en proposant des durées de DAP plus courtes ou plus longues que celles observées. Dans notre étude, le score DAPT s'est révélé être le score le plus facile à calculer avec le plus de données disponibles, notamment en consultation de suivi. Dans l'étude princeps, celui-ci a été conçu pour évaluer la nécessité de prolongation de DAP à 12 mois mais sa pertinence à être réalisé de manière plus précoce dans le suivi post-infarctus est en cours d'évaluation. Il serait intéressant de pouvoir utiliser ce score à la sortie hospitalière puis de le réévaluer à chaque consultation de suivi cardiologique (6 mois, 12 mois puis de manière annuelle) afin de pouvoir adapter la DAP à l'évolution du risque individuel.

Use of modern scores to evaluate individual risk/benefit of prolonged DAPT may modify DAPT duration in STEMI patients

Introduction

Myocardial infarction (MI) remains the leading cause of cardiovascular mortality in developed countries. The primary treatment of MI in the acute phase involves emergency recanalization of the culprit artery. This is most often mechanically performed by coronary angioplasty with stent implantation. Adjuvant antithrombotic therapy combines antiplatelet agents and parenteral anticoagulant to reduce intracoronary thrombus burden. Post-MI dual antiplatelet therapy (DAPT) has proven beneficial to reduce the risk of thrombotic events recurrence including stent thrombosis.

The European Society of Cardiology (ESC) recommends post-MI DAPT combining aspirin with a P2Y₁₂ inhibitor either a thienopyridine (clopidogrel or prasugrel¹) or a cyclopentyltriazolopyrimidine (ticagrelor²). Although this treatment strategy is effective in preventing recurrent thrombotic coronary events, prolonged combination therapy is accompanied by an increased bleeding risk³. DAPT optimal duration at the patient's level remains questionable. Randomized clinical trials investigating DAPT duration have produced conflicting results. Assessing patients individual benefit / risk ratio of optimal DAPT duration remains complex.

Since 2014, several randomized studies have investigated DAPT duration, over variable periods, comparing standard dual therapy (12 months) and shorter or longer DAPT duration⁴⁻¹⁰. Several risk scores have been derived from these trials (DAPT score, PARIS risk scores¹¹) to help clinicians in their therapeutic choice. The ESC 2014 recommendations³ propose a 12 months post-STEMI (ST-segment Elevation Myocardial Infarction) DAPT based on landmark studies¹²⁻²⁰ (mainly CURE²¹). The American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) 2016 recommendations²² incorporate recent data advocating careful individual evaluation of the DAPT benefit/risk to determine optimal DAPT duration.

Recent data suggest short combination therapy (<6 months) for patients at high risk of major bleeding and prolonged DAPT (> 12 months) for patients with high coronary thrombotic risk. But despite these new data, the question of optimal DAPT duration remains often unresolved for the clinician.

The objective of this work performed in our real life post-STEMI population was to identify variables associated with the observed DAPT duration and then to test the recently developed thrombotic and bleeding risk (DAPT⁴, PEGASUS⁵, PARIS²³, LEADERS FREE¹⁰ studies) and investigate whether systematic use of these scores would modify patient's indication for shorter or prolonged DAPT.

Methods

Study design and population

This work was a multicenter, observational and retrospective study performed on the Club Régional des Angioplasticiens du Centre (CRAC) registry²⁴.

All consecutive patients aged ≥ 18 undergoing coronary angiography or angioplasty for inaugural STEMI, in five participating CathLabs of the Centre Val de Loire region in France (CHU de Tours, Clinique St Gatien, Clinique de la Reine Blanche, CH de Chartres and CHR de Bourges) from January 1st to December 31st 2014, were systematically and prospectively enrolled in the registry. For this study, the exclusion criteria were patients refusing to consent and/or existence of previous coronary diseases (CAD) including MI, Percutaneous Coronary Intervention (PCI) and Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). All patients were followed up for twelve months through telephone calls.

Regulatory aspect of the CRAC registry

The CRAC study was conducted according to clinical practice guidelines of French regulations. The registry was approved by the advisory committee in research related data processing (*Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche - C.C.T.I.R.S n° 13.245*). The ethics Committee for Biomedical Research of Tours for the region Centre Val de Loire also agreed with study protocol (n°14-136). Data file collection and storage were approved by the *Commission Nationale Informatique et Liberté* (CNIL n°2014-073). On inclusion, all patients are informed by the physician of the goals of the survey and can refuse, on request, to be enrolled in the registry. A non-opposition signed consent form is collected before recording patient's data.

Data collection

All clinical data and procedures were real-time recorded by the interventional cardiologists in the onsite reporting software (Cardioreport®) at the time of the procedure. These data were combined with clinical data from the primary care management collected on a specific emergency medical service form by the emergency physician. These data were anonymized and then automatically and daily transferred as e-CRF (electronic Case Report Form) via an electronic interface to a central and secured database website (Medireport®). The registry consisted of different data collection: demographics characteristics (age, sex, body mass index (BMI)), risk factors (hypertension, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia, family history of coronary artery disease, obesity), medical history (stroke, peripheral artery disease or chronic renal failure) and clinical presentation data. During the hospital stay, follow-up of complications, new unexpected interventional procedures, duration of stay and mortality were collected. Antithrombotic treatment and attendance at a cardiac rehabilitation program were also recorded. Information concerning antithrombotic management strategy during follow-up at the first month (M1), and during periods M2-M3, M4-M6, M7-M12 and >M12 were obtained by calling patients at month 13 with standardized questionnaires.

End Points

Patients' follow-up was made by local on-site research technician in all participating centres. Major adverse complication events (MACE) including death, stent thrombosis (ST), MI,

unplanned coronary revascularisation, major bleeding (BARC classification ≥ 3) and stroke were collected at discharge and after one year (phone contact).

ST was defined, according to Academic Research Consortium ST definition²⁵ as definite or confirmed event (symptoms suggestive of an acute coronary syndrome (ACS) and angiographic or pathologic confirmation of ST) probable event (unexplained death within 30 days or target vessel MI without angiographic confirmation of ST) and possible event (any unexplained death after 30 days).

STEMI was defined on ECG as ST-segment elevation measured at the J point, found in two contiguous leads and being ≥ 0.25 mV in men below the age of 40 years, ≥ 0.2 mV in men over the age of 40 years, or ≥ 0.15 mV in women in leads V2–V3 and/or ≥ 0.1 mV in other leads appeared less 24 hours²⁶.

STEMI related cardiac arrest was noted for patients in cardiac arrest complicating STEMI at admission.

We considered major bleedings, using the BARC^{27,28} (Bleeding Academic Research Consortium) bleeding definitions: intracranial haemorrhage, intra-ocular compromising vision, overt bleeding plus haemoglobin drop >5 g/dL, tamponade, bleeding requiring surgical or percutaneous intervention for control (excluding dental/nose/skin/haemorrhoids) or inotropes (BARC type 3a), any transfusion with overt bleeding, overt bleeding plus haemoglobin drop 3 to 5 g/dL (BARC type 3b) or fatal bleeding.

DAPT discontinuation was based on patient's declarations. We couldn't retrieve any data regarding the cause (patient's choice, GP's decision, cardiologist decision, minor bleeding, ...). The only relevant information was presence or not of DAPT at the phone contact. In case of absence of active DAPT at phone contact on month 13, date of treatment cessation was asked and recorded.

Scores

The DAPT Score, validated in the DAPT study, ranges from -2 to 10. The assigned points were defined as follows: 0 for age <65 years, -1 for age 65-74 years, -2 for age ≥ 75 years, 2 for vein graft PCI, 1 for current cigarette smoker, 1 for diabetes mellitus, 1 for MI at presentation, 1 for stent diameter <3 mm, 2 for history of congestive heart failure or left ventricular ejection fraction (LVEF) $<30\%$, 1 for prior PCI or prior MI. In this study, lower DAPT scores were associated with higher bleeding risk (with or without continued thienopyridine therapy) and less ischemic benefit from treatment while higher DAPT scores were associated with lower bleeding risk and higher absolute ischemic benefit. For patients with missing data, we choose to estimate the DAPT score using semi-quantitative analysis with a cut off at 2 (<2 or ≥ 2), as described in the study²⁹.

Major Bleeding Risk Scores (MBRS) criteria from the PARIS study included age, BMI, triple therapy at discharge, current smoking, anaemia and an estimated creatinine clearance of less than 60 ml per minute. In our study, anaemia and creatinine clearance could not be retrospectively retrieved so we excluded them from the score calculation. We estimated MBRS on 10 points instead of 15 and couldn't use the study scale for classified risks¹¹.

Population criteria from PEGASUS was age of 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous MI, multivessel CAD, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance of less than 60 ml per minute. The last criteria were not available in our population. All patients with at least one criteria were considered as high thrombotic risk (HTR)⁵.

Population criteria from LEADERS FREE was age ≥ 75 years, oral anticoagulation planned to continue after PCI, haemoglobin < 11 g/L or transfusion within 4 weeks before randomization, platelet count $< 100\ 000/\text{mm}^3$, hospital admission for bleeding in the previous 12 months, stroke in the previous 12 months, previous intracerebral haemorrhage, severe chronic liver disease, creatinine clearance < 40 mL/min, cancer in the previous 3 years, planned major surgery in the next 12 months, glucocorticoids or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) planned for > 30 days after PCI, expected non-adherence to more of 30 days of DAPT. Only the first and second criteria were available in our population but it was notable that 64% of the trial participants were regarded as being at high risk for bleeding specifically because of age in LEADERS FREE study, and 36% because of oral anticoagulation treatment. In our work, all patients with one of two criteria were considered as high haemorrhagic risk (HHR)¹⁰.

Statistical analysis

Patient's characteristics were expressed as numbers, percentages and means \pm standard deviation. Comparisons between groups were made using Fisher test to compare nominal qualitative data. Students'-test was used to compare means, in independent samples. A p value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using R software³⁰.

Results

Study Population

Between January 1st and December 31th 2014, a total of 861 STEMI patients were enrolled in the CRAC registry, of whom 745 had an inaugural STEMI. Among these patients, 666 were treated by PCI and 615 completed the registry 12 months follow up. Among them, 493 patients were finally enrolled in this study. Study flow chart giving details regarding patient's enrollment in our study is depicted in figure 1. Enrolled patients were divided in 2 groups according to their observed post-STEMI DAPT duration: short duration if ≤ 12 months (S-DAPT) and long duration if >12 months (L-DAPT).

Efficacy End Points

Patients characteristics

Baseline characteristics of patients in S-DAPT or L-DAPT groups are presented in Table 1. In univariate analysis, current smoking and age were significantly different between groups with patients being older in the S-DAPT group (63 +/- 13.3 versus 60.7 +/- 13.8, $p=0.03$) and with more current smoker in the L-DAPT group (48.5% versus 35.9%, $p=0.007$). There was significantly more patients with a low DAPT score (DAPT score <2) in the S-DAPT group (31.6% versus 22.1%) and significantly more patients with a high DAPT score (DAPT score ≥ 2) in the L-DAPT group (51.5% vs 41.1%, $p=0.0087$). There was a trend for more patients receiving oral anticoagulant therapy in the S-DAPT group ($p=0.07$). In multivariate analysis using a logistic regression with usual risk factors, age difference was no longer significant but current smoking remained significantly different ($p=0.04$).

DAPT duration

We observed a lower than 100% DAPT prescription at hospital discharge (Fig. 2): Among 493 patients, 5 (1%) patients never received DAPT after PCI for STEMI including 4 (0,8%) who only received aspirin, 1 (0,2%) who only received clopidogrel and 1 (0,2%) patient who received no anti-thrombotic treatment. At 6 months, DAPT remained high (91.8%) in our population and was much lower at 12 months with 51.4% patients still under DAPT.

We compared several risk scores to evaluate whether L-DAPT patients were at a high thrombotic risk and whether S-DAPT patients were at high hemorrhage risk.

Secondary end points

DAPT Score

We calculated DAPT score for 255 patients and estimated it for 106 patients producing data for 361 patients. DAPT score was significantly different between S-DAPT and L-DAPT groups: DAPT score <2 was more frequent in S-DAPT group (31.6% versus 22.1%) and DAPT score ≥ 2

was more frequent in L-DAPT group (51.5% vs 41.1%) these differences being statistically significantly ($p=0.0087$) (Table 1). We analyzed DAPT duration in each group: for DAPT score <2 , 46.6% of patients had their DAPT halted before 12 months, but 44.3% were still under DAPT after 12 months despite an estimated high hemorrhagic risk. For DAPT score ≥ 2 , 58.7% patients were still under DAPT after 12 months, but 34.8% patients no longer received DAPT between months 7 and 12 despite an estimated high ischemic risk (Fig. 3).

Estimated Major Bleeding Risk Score (PARIS Study) showed no difference for score repartition in the two groups

We estimated risk score for 493 patients and we calculated a mean score in each group: 3.64 (n= 231) for S-DAPT vs 3.5 (n=262) for L-DAPT (T-Test, $p=0.22$) (Fig. 4).

53% of PEGASUS-like population received prolonged DAPT

We applied PEGASUS criteria in our population, and considered the presence of one of the criteria to identify high thrombotic risk patients. 322 patients had high thrombotic risk suggesting indication to continue DAPT after 12 months. Among them, we observed that 37.8% experienced early DAPT discontinuation (between month 7 and 12) (Table 2).

53% of LEADERS FREE-like population received short DAPT

We applied LEADERS FREE criteria in our population and considered the presence of one of the criteria (≥ 75 years, oral anticoagulation planned to continue after PCI) to identify high hemorrhagic risk patients. 115 patients had high hemorrhagic risk suggesting favorable indication for shorter DAPT duration. Among them we observed that 47% were still under DAPT after one year (Table 3).

DAPT duration would be modified in 41-47% patients if recent scores were used to assess optimal DAPT duration

After assessing thrombotic and hemorrhage risk scores we observed that 41 to 47% of our STEMI patients had a non optimal real life DAPT duration (Fig. 5). According to DAPT score, 41.3% and 44% of patients respectively had to short and to long DAPT durations. According to PEGASUS criteria and LEADERS FREE criteria, 47% of patients had a non optimal DAPT duration.

Events

In our population, we observed a 3.3% (17 patients) one-year overall mortality. Among those patients, 4 had no CV death. Among the 13 other death, 8 were recorded as CV deaths and 5 as unknown. Following the ARC definition, we considered those 5 deaths as possible ST (Table 4). The correlation between risk score and events couldn't be performed because of a low number of events observed during the 12 months follow up in our population. In addition, several patients who experienced clinical events also had missing data leading to incomplete risk score calculations.

Discussion

In this study, we observed that DAPT was halted in half of inaugural STEMI patients before 12 months. Among the 53% patients with prolonged DAPT half of them only had a high thrombotic risk profile according to recent scoring. On the contrary among the 47% patients with short DAPT half of them had a high thrombotic risk. Use of modern scores to evaluate benefit/risk of prolonged or shorter DAPT duration in our population would lead to reconsider 50% of patients optimal DAPT duration. Our STEMI population was contemporary of all reference studies used in this work. The 99% DAPT prescription at hospital discharge, was higher than observed in the FAST MI 2010 study (91% DAPT in STEMI population). In-hospital mortality was 8.4% in our population versus 4.5% in STEMI group in FAST-MI 2010. Overall mortality within 12 months was at 3.3% and CV mortality at 2.5%.

Interestingly, we observed significantly more active smokers in patients of the L-DAPT group, difference that remained significant in multivariate analysis. One may hypothesize that physician may want to increase anti thrombotic protection in active smokers because of potential higher thrombotic risk and pharmacologic interaction between smoking and anti thrombotic drugs effects on platelets reactivity. Post hoc analyses from large randomized trials^{31,32} indicated a higher degree of clinical benefit with clopidogrel in secondary cardiovascular prevention in smokers. A 2015 prospective intervention single-center study³³ showed that interaction between cigarette smoking and oral anti platelet drugs efficacy was modest and unlikely to translate into clinically relevant effects. Conversely, a 2013 meta analysis³⁴ compiled the results of 9 randomized controlled trials including 74 489 patients, of whom 21 717 (29%) were smokers. The authors reported a significant benefit of clopidogrel in reducing CV death, MI, and stroke primarily seen in smokers, with little benefit in non-smokers. The effects of smoking on pharmacodynamics and clinical response to antithrombotic agents, called “Smoker’s Paradox”, remains a debated and controversial issue.

A trend for more oral anticoagulant therapy (OAC) in the S-DAPT group was also observed. This is in keeping with the ESC recommendation of shorter DAPT duration in patients receiving OAC to minimize bleeding risk. Of notice in our study there was no bleeding risk difference between S-DAPT and L-DAPT groups.

We couldn’t identify any criteria clearly influencing DAPT duration in our STEMI population. The score proposed to estimate risk to benefit ratio of prolonged DAPT after stent implantation were not yet available during our patients follow up. Several hypothesis may be formulated to explain our results: Recommendations for ACS and post-PCI therapy are frequently updated (ESC 2011, 2012 and 2014^{3,26,35}, ACC 2011 and 2016^{22,36}) with discrepancies between Europeans and US guidelines. Of notice, there is no real consensus-term recommendations for DAPT duration in US guidelines²² (“≥12 months”). Therefore, optimal DAPT duration may not be easy to assess at the patient’s level in everyday clinical practice. In addition, some patients may spontaneously stop their anti thrombotic treatment after minor bleeding episode or after reading drug specification sheet. In 2013, the PARIS registry²³ investigated the correlation between DAPT discontinuation and cardiac events in 5 018 patients after PCI with stent implantation in 15 clinical sites in Europe and USA . Over 2 years of follow-up, the overall incidence of any DAPT cessation was 57.3%. Rate of any discontinuation (recommended by physician) was 40.8%, rate of interruption (for surgery) was 10.5%, and rate of disruption (non-

compliance or because of bleeding) was 14.4%. Some patients do not consult any cardiologist after a MI and some of them do not even consult any general practitioner (GP). A medical monitoring investigation (<http://crcl.com/devenir-des-patients-coronariens/>) was performed in a cardiac rehabilitation center, in 2013: patients were contacted by telephone after MI. During these six months post-MI 62% consulted their GP and 75% their cardiologist with no reported heart problem. Treatment knowledge was good in 84%. Of notice patients having followed a cardiac rehabilitation program usually have higher treatment compliance and better prognosis³⁷.

Treatment discontinuation may be a difficult decision for physicians in patients with both high bleeding and thrombotic risk factors. In our population, 22% of patients presented both risk factors: HTR and HHR. A conservative attitude may be to not modify anti thrombotic medication if no adverse event occurred after a year. It may be reinforced by the fear of late ST. In the FAST MI 2005 study³⁸ 71% patients were receiving DAPT at 1 year, 43% at 2 years, 31% at 3 years and 29% at 4 years. In a sub-study investigating 5-year mortality³⁸ multivariate analysis showed that there was no difference in 5-year mortality between those on single anti platelet therapy vs DAPT at 1 year after MI.

DAPT duration remains a debated question with a large number of publications and controversies in the scientific community. ACC/AHA 2016 guidelines authors recently published a systematic review regarding DAPT duration³⁹. They suggest that patients undergoing implantation of new-generation DES may be treated with a shorter DAPT duration of 3 to 6 months to prevent early and largely stent-related thrombotic events. They claimed that extension of DAPT beyond 12 months entails a trade-off. The declining risk of late stent thrombosis with newer-generation DES and the inability to predict life-threatening bleeding limits the appeal of 18 to 48 months of DAPT over 6 to 12 months of therapy. In contrast, patients with prior MI at high risk of atherothrombosis experience fewer ischemic events with prolonged DAPT at a cost of increased bleeding events. RESET⁴⁰ and EXCELLENT⁴¹ trials are included in this systematic review and showed that a shorter duration may be sufficient to prevent ischaemic events after DES implantation. Post STEMI 12 month's DAPT duration has been the reference for many years (PLATO and TRITON built their study around this model) but the trend of recent years is more likely to favor shorter DAPT for all comers patient and longer DAPT for high risk patients (HTR).

The risk to benefit of prolonged DAPT was again recently discussed after witnessing increased mortality in the active group of the DAPT study⁴². In this study, all-cause mortality was 0.5% higher with prolonged DAPT ($p = 0.05$), and this change was primarily attributed to higher non-cardiovascular mortality ($p = 0.002$), although some experts argued that the higher rates of death may have been due to chance. In DAPT study MI sub-group analysis⁴³, the rates of death were no different between patients with versus without MI (1.48% vs 1.77%, $p = 0.26$). However, the intriguing results on mortality observed in the DAPT study has prompted some authors to perform a meta-analysis⁴⁴ to assess the impact of extended DAPT on mortality. A total of 14 randomized clinical trials were included in the meta-analysis. The authors concluded that prolonged DAPT had no impact on overall mortality (HR = 1.05, $p = 0.33$), CV mortality (HR = 1.01, $p = 0.81$) or non-CV mortality (HR = 1.04, $p = 0.66$).

Despite their strong appeal, the scores tested in our study may not be uneasy to use in everyday practice. Among them the DAPT score seems to be the easier to assess at bedside or during post

MI consultation. However, in the DAPT study, the score was derived in patients randomised after 12 months of post stent implantation DAPT. The score performance in the time range between stent implantation and 12 months is ongoing.

Several limitations to our study must be acknowledged

We conducted this retrospective study in 500 patients with a small number of events during the one year follow up. Retrospective studies' data collection may not be optimal with non optimal data's completeness. Because of the registry template we don't have baseline biological parameters. Of notice these parameters are usually not available in the cathlab at the time of emergency PCI for STEMI. This is a concern because some of these biological data are often needed to calculate risk scores. In our study definition of prolonged DAPT was limited to patients under medication after 12 months with no precise duration. Patients could have stopped the drugs at 13 months or much later. This because our registry only authorizes 12 month's follow-up (phone contact was performed at 13 months). Patients with short DAPT were of course more precisely identified because we are certain of their DAPT duration. In addition, patients who declared having stopped DAPT during follow-up are not likely to start it again unless a new event occurs.

Conclusion

In our real life post-STEMI patients, 50% of them discontinued DAPT before 12 months. Use of modern scores aimed at estimating individual risk may make physician reconsidering 50% of patient's optimal DAPT duration. In our study, the DAPT score was the easiest score to use requiring clinical data usually available in medical consultation. There is a need for risk scores to estimate the individual anticipated DAPT duration at hospital discharge after MI. In order to optimise patients care, this estimation should be reassessed at each follow-up consultation (6 months, 12 months and each year) by the cardiologist. Further prospective studies are needed to identify individual patient characteristics associated with thrombotic and hemorrhagic events and to guide individualized decisions on DAPT duration in patients including specific clinical situations.

Bibliography

1. Wiviott, S. D. *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2001–2015 (2007).
2. Cannon, C. P. *et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet Lond. Engl.* **375**, 283–293 (2010).
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* **35**, 2541–2619 (2014).
4. Mauri, L. *et al.* Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2155–2166 (2014).
5. Bonaca, M. P. *et al.* Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1791–1800 (2015).
6. Helft, G. *et al.* Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur. Heart J.* ehv481 (2015). doi:10.1093/eurheartj/ehv481
7. Gilard, M. *et al.* 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 777–786 (2015).
8. Collet, J.-P. *et al.* Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *The Lancet* **384**, 1577–1585 (2014).
9. Schulz-Schupke, S. *et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur. Heart J.* **36**, 1252–1263 (2015).
10. Urban, P. *et al.* Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2038–2047 (2015).
11. Baber, U. *et al.* Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 2224–2234 (2016).
12. Berger, P. B. *et al.* Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease: Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial. *Circulation* **121**, 2575–2583 (2010).
13. Mehta, S. R. *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet Lond. Engl.* **358**, 527–533 (2001).

14. Steinhubl, S. R. *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* **288**, 2411–2420 (2002).
15. Barragan, P. *et al.* [Pilot study of the efficacy of ticlopidine in early patency of coronary endoprostheses]. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* **87**, 1431–1437 (1994).
16. Barragan, P. *et al.* 741-3 Prevention of Subacute Occlusion After Coronary Stenting with Ticlopidine Regimen without Intravascular Ultrasound Guided Stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* **25**, 182A (1995).
17. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *The Lancet* **336**, 827–830 (1990).
18. Cairns, J. A. *et al.* Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* **313**, 1369–1375 (1985).
19. Lewis, H. D. *et al.* Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* **309**, 396–403 (1983).
20. Théroux, P. *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1105–1111 (1988).
21. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* **345**, 494–502 (2001).
22. Levine, G. N. *et al.* 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2016). doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513
23. Mehran, R. *et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet* **382**, 1714–1722 (2013).
24. Rangé G, Chassaing S, Marcollet P, et al. The CRAC registry model: a permanent and exhaustive multicentric computerized low cost registry of interventional cardiology with daily update and long term follow-up. *Submiss.*
25. Cutlip, D. E. *et al.* Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* **115**, 2344–2351 (2007).
26. Authors/Task Force Members *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **33**, 2569–2619 (2012).
27. Hicks, K. A., Stockbridge, N. L., Targum, S. L. & Temple, R. J. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report: The Food and Drug Administration Perspective.

Circulation **123**, 2664–2665 (2011).

28. Mehran, R. *et al.* Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* **123**, 2736–2747 (2011).

29. Yeh, R. W. *et al.* Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* **315**, 1735 (2016).

30. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).

31. Berger, J. S. *et al.* Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation* **120**, 2337–2344 (2009).

32. Ferreiro, J. L., Bhatt, D. L., Ueno, M., Bauer, D. & Angiolillo, D. J. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 769–777 (2014).

33. Patti, G., Polacco, M., Taurino, E., Gaudio, C. & Greco, C. Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y₁₂ inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study. *J. Thromb. Thrombolysis* **41**, 648–653 (2016).

34. Gagne, J. J. *et al.* Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ* f5307 (2013). doi:10.1136/bmj.f5307

35. Authors/Task Force Members *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **32**, 2999–3054 (2011).

36. Levine, G. N. *et al.* 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, e44–e122 (2011).

37. Pouche, M. *et al.* Cardiac rehabilitation and 5-year mortality after acute coronary syndromes: The 2005 French FAST-MI study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **109**, 178–187 (2016).

38. Schiele, F. *et al.* Impact of prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction on 5-year mortality in the FAST-MI 2005 registry. *Int. J. Cardiol.* **187**, 354–360 (2015).

39. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **134**, e156–e178 (2016).

40. Kim, B.-K. *et al.* A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1340–1348 (2012).

41. Gwon, H.-C. *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* **125**, 505–513 (2012).

42. Pocock, S. J. & Stone, G. W. The Primary Outcome Is Positive — Is That Good Enough? *N. Engl. J. Med.* **375**, 971–979 (2016).

43. Yeh, R. W. *et al.* Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 2211–2221 (2015).

44. Elmariah, S. *et al.* Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **385**, 792–798 (2015).

Figures and tables

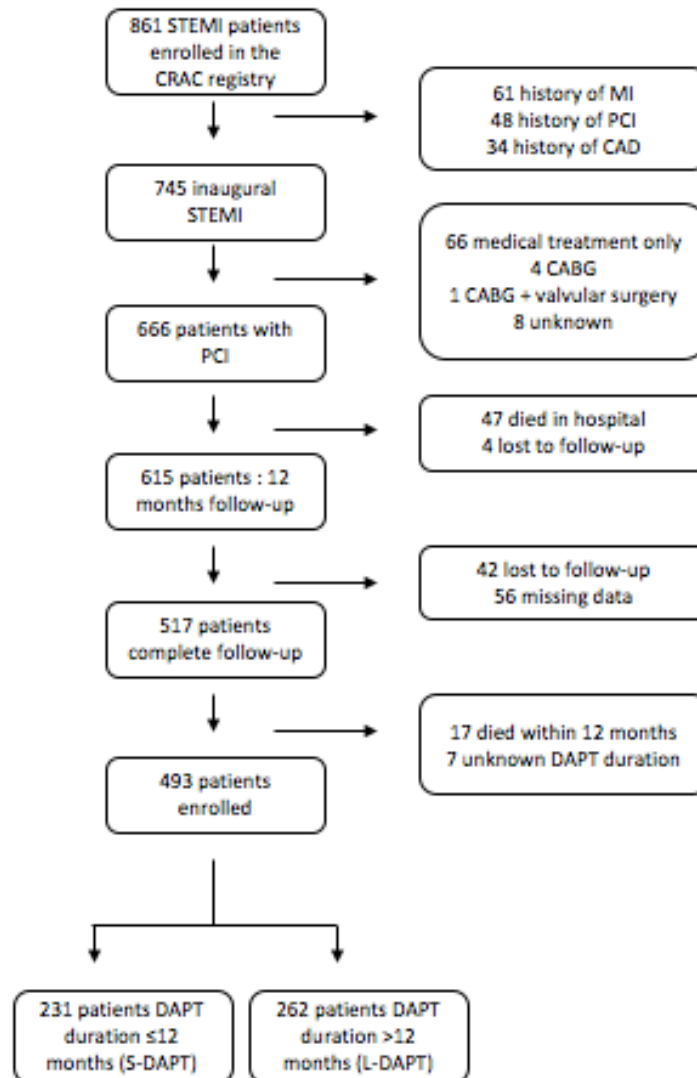


Fig. 1: Flow Chart Diagram, STEMI: ST-Elevation segment Myocardial Infarction, CRAC: Club Regional des Angioplasticiens de la region Centre, MI: Myocardial Infarction, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CAD: Coronary Artery Disease, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, DAPT: Dual Antiplatelet Therapy

Patients	TOTAL n = 493	S-DAPT n= 231 (%)	L-DAPT n= 262 (%)	P value	Missing data
Age ≥ 75 years	103 (20.9%)	54 (23.4%)	49 (18.7%)	0.24	0
Mean age		63 +/- 13.3	60.7 +/- 13.8	0.03*	0
Female sex	136 (27.6%)	63 (27.3%)	73 (27.9%)	0.96	0
Cardiac arrest admission	6 (1.2%)	3 (1.3%)	3 (1.1%)	1	0
Risk Factors					
Diabete mellitus	42 (8.5%)	18 (7.8%)	24 (9.2%)	0.96	5
Hypertension	161 (32.7%)	77 (33.3%)	84 (32.1%)	0.91	5
Family history of CAD	106 (21.5%)	47 (20.3%)	59 (22.5%)	0.62	22
Hypercholesterolemia	173 (35.1%)	80 (34.6%)	93 (35.5%)	0.91	15
Current smoking	210 (42.6%)	83 (35.9%)	127 (48.5%)	0.007*	4
Extreme value of BMI					
BMI ≤ 18 Kg/m ²	7 (1.4%)	3 (1.3%)	4 (1.5%)		0
BMI ≥ 25 Kg/m ²	298 (60.4%)	133 (57.6%)	165 (62.3%)		
Mean BMI		26.2 +/- 4.1	26.8 +/- 4.7	0.18	
IMC < 25 Kg/m ²	195 (39.6%)	98 (42.4%)	97 (37%)		
IM 25-30 Kg/m ²	216 (43.8%)	96 (41.6%)	120 (45.8%)	0.47	
IMC > 30 Kg/m ²	82 (16.6%)	37 (16%)	45 (17.1%)		
History of stroke	12 (2.4%)	6 (2.6%)	6 (2.3%)	1	0
Kidney failure (Creat. < 200 μmol/L)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0		2
Peripheral vascular disease	12 (2.4%)	7 (3%)	5 (1.9%)	0.41	1
LVEF (%)					233
LVEF > 50%	129 (26.1%)	59 (25.5%)	70 (26.7%)		
LVEF 41-50%	93 (18.9%)	48 (20.8%)	45 (17.2%)		
LVEF 30-40%	41 (8.3%)	23 (10%)	18 (6.9%)	0.56	
LVEF < 30%	8 (1.6%)	5 (2.2%)	3 (1.1%)		
LVEF < 40%	49 (10%)	28 (12.1%)	21 (8%)	0.33	
KILLIP score at admission					
Killip score I/II	471 (95.6%)	220 (95.2%)	251 (95.8%)	1	0
Killip score III/IV	16 (3.2%)	8 (3.5%)	8 (3.1%)		
Number of diseased vessel					
One vessel CAD	268 (54.4%)	131 (56.7%)	137 (52.3%)		0
Multivessel CAD	222 (45%)	99 (42.9%)	123 (46.9%)	0.41	
Left main					
Left main lesion	6 (1.2%)	3 (1.3%)	3 (1.1%)		191
Left main lesion ≥ 50%	6 (1.2%)	3 (1.3%)	3 (1.1%)		
Stent					
Drug Eluting Stent (DES)	334 (67.7%)	155 (67.1%)	179 (68.3%)		0
Bare Metal Stent (BMS)	113 (22.9%)	52 (22.5%)	61 (23.3%)	0.85	
Stent diameter (<3 mm)	163 (33%)	79 (34.2%)	84 (32.1%)	0.61	
Oral anticoagulant	24 (4.9%)	16 (6.9%)	8 (3.1%)	0.07	0
Aspirine	489 (99.2%)	229 (99.1%)	260 (99.2%)		0
Ticagrelor	365 (74%)	173 (74.9%)	192 (73.3%)	0.73	0
Prasugrel	43 (8.7%)	18 (7.8%)	25 (9.5%)		0
Clopidogrel	81 (16.4%)	36 (14.7%)	45 (16.4%)		0
DAPT at discharge	486 (98.6%)	226 (97.8%)	260 (99.2%)		0
DAPT score < 2	131 (26.6%)	73 (31.6%)	58 (22.1%)	0.0087*	132
DAPT score ≥ 2	230 (46.7%)	95 (41.1%)	135 (51.5%)		
Mean MB Risk Score Paris	3.57	3.64	3.5		0
Mean CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.58	2.71	2.45		216

Table 1: Patient's Characteristics. Abbreviations as described in Fig. 1. *p<0.05. Fisher test was used for nominal qualitative data.

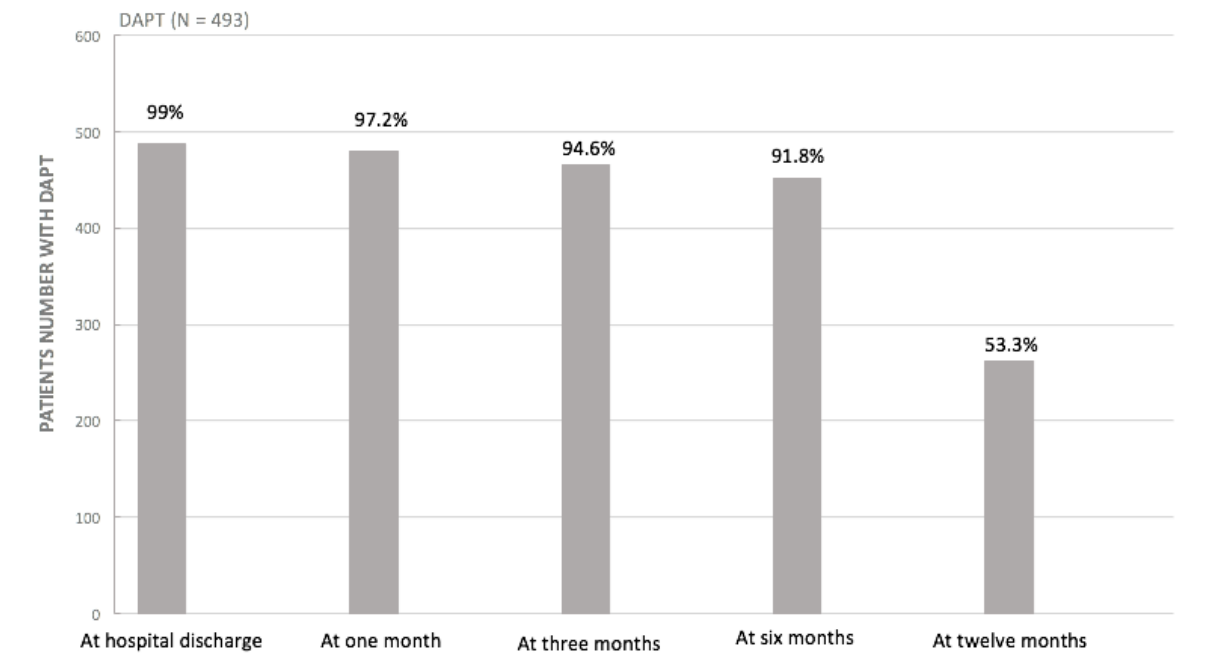


Fig. 2: Number of patients with DAPT at hospital discharge and during 12 months' follow-up.

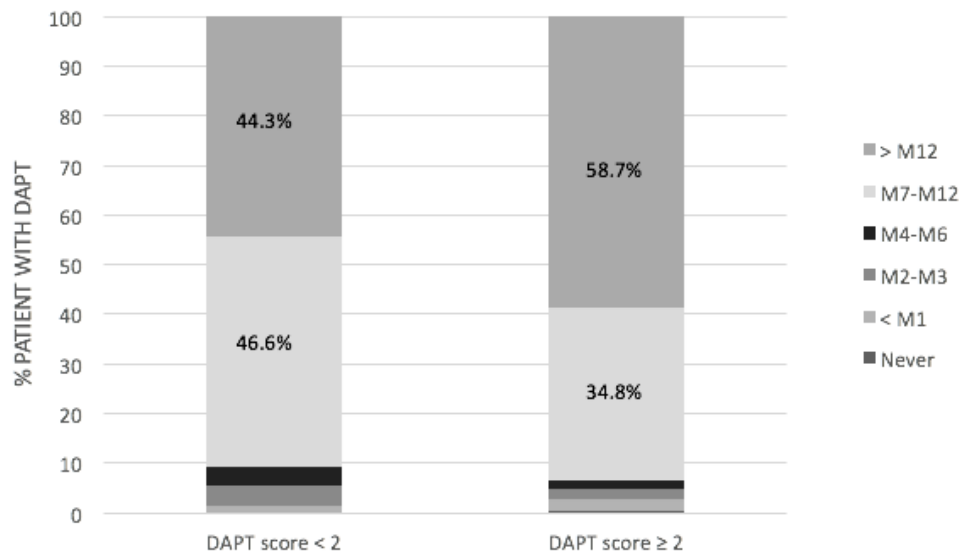


Fig. 3: DAPT duration after dichotomisation of our population according to DAPT scores <2 and ≥2

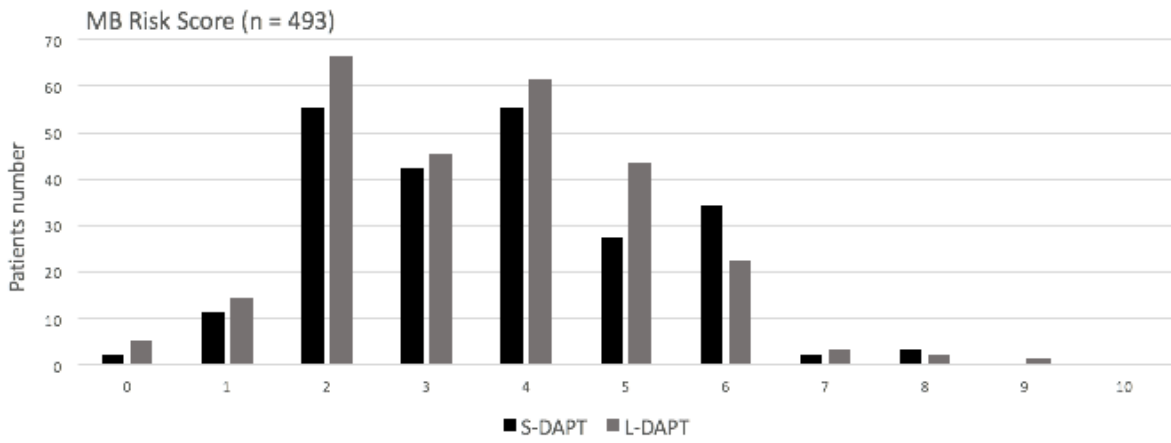


Fig. 4: Major Bleeding Risk Score details according to DAPT duration

DAPT duration	n = 322	%
Never	4	1.2 %
< M1	4	1.2 %
M2 – M3	11	3.4 %
M4 – M6	10	3.1 %
M7 – M12	122	37.8 %
> M12	171	53.1 %

Table 2: DAPT duration details in high thrombotic risk population (PEGASUS-like population)

DAPT duration	n = 115	%
Never	2	1.7 %
< M1	6	5.2 %
M2 – M3	7	6 %
M4 – M6	6	5.2 %
M7 – M12	40	34.8 %
> M12	54	47 %

Table 3: DAPT duration details in high hemorrhage risk population (LEADERS FREE-like population)

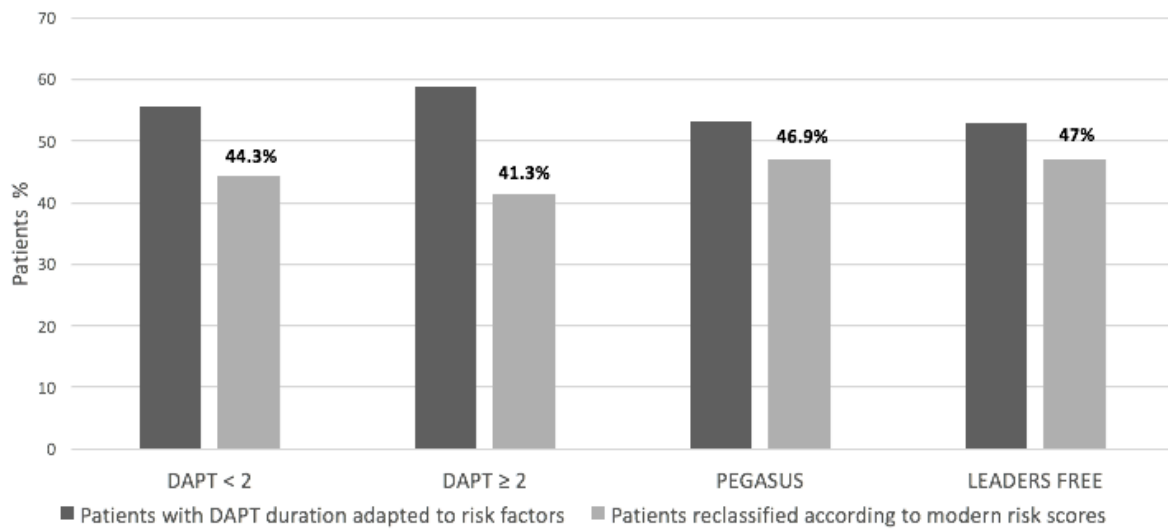


Fig. 5: Reclassified patients according to risk scores

Events	Numbers of patients n (%)	Events	Numbers of patients n (%)
Stroke	1 (0.2%)	ST :	
Major Bleeding	4 (0.8%)	Definite	1 (0.2%)
Ischemic Events (MI, ST, Revascularization)	19 (3.7%)	Probable	1 (0.2%)
CV death	13 (2.5%)	Possible	8 (1.6%)
No CV death	4 (0.8%)	Unknown death	5 (1%)
		Overall mortality	17 (3.3%)

Table 4: Events in our population, during 12 months' follow-up.

BARC Classification	Definitions
Type 0	no bleeding
Type 1	bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek treatment
Type 2	any clinically overt sign of hemorrhage that “is actionable” and requires diagnostic studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 3	<p>Type 3a Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed) Any transfusion with overt bleeding</p> <p>Type 3b Overt bleeding plus hemoglobin drop \geq5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed) Cardiac tamponade Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid) Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</p> <p>Type 3c Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal) Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture Intraocular bleed compromising vision</p>
Type 4	CABG-related bleeding within 48 h
Type 5	<p>Type 5a Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</p> <p>Type 5b Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</p>

Annex 1: BARC Classification

GUSTO Classification	Definitions
Severe or life-threatening	Intracerebral hemorrhage Resulting in substantial hemodynamic compromise requiring treatment
Moderate	Requiring blood transfusion but not resulting in hemodynamic compromise
Mild	Bleeding that does not meet above criteria

Annex 2: GUSTO Classification

TIMI Classification	Définitions
Major	<p>Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages <10 mm evident only on gradient-echo MRI)</p> <p>Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥ 5 g/dL</p> <p>Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 d)</p>
Minor	<p>Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL</p> <p>Requiring medical attention</p> <p>Any overt sign of hemorrhage that meets one of the following criteria and does not meet criteria for a major or minor bleeding event, as defined above</p> <p>Requiring intervention (medical practitioner-guided medical or surgical treatment to stop or treat bleeding, including temporarily or permanently discontinuing or changing the dose of a medication or study drug)</p> <p>Leading to or prolonging hospitalization</p> <p>Prompting evaluation (leading to an unscheduled visit to a healthcare professional and diagnostic testing, either laboratory or imaging)</p>
Minimal	Any overt bleeding event that does not meet the criteria above

Annex 3: TIMI Classification

CAZÉ Cécile

48 pages – tableaux : 4, figures : 6, annexes : 3.

Résumé : Introduction : Au décours d'un infarctus du myocarde (IDM), une double anti agrégation plaquettaire (DAP) prolongée pendant 12 mois est recommandée chez tous les patients afin de diminuer le risque d'évènements thrombotiques et de décès. Ce traitement expose à un sur-risque hémorragique et il existe actuellement de nouvelles données sur l'optimisation individuelle de la durée de la DAP.

Objectifs : Identifier les facteurs associés à la durée de la DAP constatée en post-IDM en vie réelle, et tester les scores de risques thrombotiques et hémorragiques récents destinés à guider cette durée sur notre population afin de vérifier la cohérence entre la durée constatée de DAP et l'estimation du rapport bénéfice/risque.

Méthodes : Ce travail a été réalisé sur la cohorte observationnelle, prospective et multicentrique, du registre du CRAC. Tous les patients majeurs admis dans les centres participants en 2014, pour un IDM inaugural en région Centre, ont été inclus dans cette étude. Tous les patients ont été rappelé à 13 mois de l'IDM inaugural pour rechercher des complications thrombotiques et hémorragiques et pour recueillir la durée de DAP prise par les patients.

Résultats : Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014, 493 patients ont été inclus dans cette étude et répartis en 2 groupes selon la durée de leur DAP : 231 patients avec une DAP \leq 12 mois (S-DAPT) et 262 patients avec une DAP > 12 mois (L-DAPT). Les caractéristiques initiales des deux groupes sont comparables sauf en ce qui concerne l'âge : patients plus âgés dans le groupe S-DAPT ($p=0.03$), le nombre de fumeurs actifs, qui est plus élevé dans le groupe L-DAPT ($p=0.007$) et la prise d'anticoagulants oraux, plus importante dans le groupe S-DAPT ($p=0.07$). Si 50% des patients sont toujours sous bithérapie à 12 mois on observe également qu'environ la moitié d'entre eux présente une durée de DAP non adaptée à leur rapport bénéfice/risque tel qu'estimé par les scores.

Conclusion : L'utilisation systématique des scores de risque modernes évaluant le rapport bénéfice/risque individuel modifierait la durée de DAP actuellement proposée chez la moitié des patients de notre population avec des durées de DAP plus courtes ou plus longues. Le score DAPT s'est révélé être le score le plus facile à calculer en routine car basé sur des données habituellement disponibles immédiatement, notamment en consultation de suivi.

Mots clés : Infarctus du myocarde, double anti-agrégation plaquettaire, inhibiteur de P2Y12

Jury :

Président du Jury : Professeur Dominique BABUTY

Directeur de thèse : Professeur Denis ANGOULVANT

Membres du Jury : Professeur Theodora ANGOULVANT
Docteur Grégoire RANGÉ

Date de la soutenance : 25 novembre 2016