Cahier 2
Mensuel # 290 • Novembre/Décembre 2012

réalités CARDIOLOGIQUES

European Society of Cardiology
Munich – 25-29 août 2012

Syndromes coronaires aigus

Rédaction : Pr E. Teiger

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans cette édition peuvent ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Edition réalisée avec le soutien institutionnel des laboratoires Daiichi Sankyo et Lilly France.

réalités
CARDIOLOGIQUES

Comité d'Honneur
Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

Comité Scientifique
Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr. H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisance, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

Comité de Lecture/Rédaction
Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévart, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

Rédacteur en Chef
Dr Marc Genest

Conseiller Scientifique
Directeur des opérations spéciales
Dr François Diévart

Directeur de la Publication
Dr Richard Niddam

Réalités Cardiologiques
est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

Secrétariat de Rédaction
Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

Publicité
Dominique Chargy

Rédacteur graphiste
Marc Perazzi

Maquette, PAO
Dominique Pluquet, Elodie Lelong

Imprimerie
Impression : bialec – PEFC/10-31-1745
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4e trimestre 2012

Sommaire

Compte rendu rédigé par le Pr E. Teiger
Unité de Cardiologie Interventionnelle, CHU Henri Mondor, CRETEIL

Nouvelle définition universelle de l'infarctus du myocarde 3
D'après la communication de K. Thygesen (Danemark), J.C. Albert (Etats-Unis) et H.D. White (Nouvelle-Zélande)

Etude TRILOGY-ACS 5
D'après la communication de M.T. Roe (Etats-Unis)

Registre FAST-MI 8
D'après la communication de N. Danchin (France)

Etude IABP-SHOCK II 9
D'après la communication de H. Thiele (Allemagne)

Etude WOEST 9
D'après la communication de W. Dewilde (Pays-Bas)

Validation internationale du score de risque HEART pour la stratification des douleurs thoraciques 10
D'après la communication de B. Backus (Pays-Bas)

Etude PROTECT 11
D'après la communication de W. Wijns (Belgique)

Etude FAME II 12
D'après la communication de B. de Bruyne (Belgique)

La réactivité plaquettaire globale permet d'identifier les patients à haut risque d'événements ischémiques 13
D'après la communication de R. Marcucci (Italie)

Individualisation du traitement antiagrégant plaquettaire après angioplastie : Etude MADONNA 13
D'après la communication de J.M. Siller-Matula (Autriche)

Risque hémorragique chez le patient âgé sous anticoagulant nécessitant un traitement antiagrégant après angioplastie 14
D'après un poster de G. Dhillon (Royaume-Uni)

Stratégie invasive précoce chez les patients âgés 14
D'après la communication de H. Bueno (Espagne)

Spécificités du traitement médicamenteux à la phase aiguë du syndrome coronaire aigu chez le sujet âgé 15
D'après la communication de U. Zeymer (Allemagne)

Image de couverture : © iStockphoto

European Society of Cardiology

Munich – 25-29 août 2012

Syndromes coronaires aigus

La dernière édition du congrès de la Société Européenne de Cardiologie, fin août à Munich, a été une nouvelle fois riche en nouveautés et en informations dans le domaine des cardiopathies ischémiques. Les sujets concernant les syndromes coronaires aigus ont été débattus dans plusieurs sessions au cours desquelles ont notamment été présentées les nouvelles définitions de l'infarctus du myocarde ainsi que les résultats de plusieurs études attendues, susceptibles de modifier la prise en charge de nos patients.

Nouvelle (3e !!) définition universelle de l'infarctus du myocarde

D'après la communication de K. Thygesen (Danemark), J.C. Albert (Etats-Unis) et H.D. White (Nouvelle-Zélande)

Un nouveau document de consensus d'experts a été présenté et discuté pendant ce congrès et récemment publié dans l'*European Heart Journal* [1]. L'évolution des techniques d'imagerie et la sensibilité des marqueurs biologiques rendaient, semble-t-il, nécessaire une modification des définitions antérieures afin de préciser en particulier les différentes situations cliniques susceptibles de conduire à la survenue d'un infarctus.

En 2000, le *Global Myocardial Infarction Task Force Consensus* avait présenté une première définition de l'infarctus précisant que toute nécrose myocardique dans un contexte d'ischémie devait être considérée comme un "infarctus du myocarde". Dans un second document de consensus publié en 2007, les différents contextes de survenue étaient précisés et ces nouvelles définitions ont été adoptées par la plupart des sociétés savantes ainsi que par l'OMS. Cette nouvelle définition, fruit d'un travail collaboratif de l'*European Society of Cardiology* (ESC), de l'*American College of Cardiology* (ACC), de l'*American Heart Association* (AHA) et de la *World Heart Federation* (WHF) va permettre, d'une part, de mieux diagnostiquer les patients mais aussi d'harmoniser le critère de jugement IDM dans les essais cliniques. Le groupe de travail a réuni plus de 52 membres et a impliqué un nombre record de pays avec des nouveaux venus, notamment la Chine et la Russie. Cette troisième définition universelle de l'IDM va être publiée simultanément dans cinq journaux : l'*European Heart Journal* (ESC), le *Journal of the American College of Cardiology* et *Circulation* (AHA). Pour la première fois, elle sera également publiée dans le *World Heart Federation's Global Heart* et *Nature Reviews Cardiology*.

>>> Ce qui ne change pas :

– physiopathologie : déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde ;

– critère pour infarctus du myocarde : élévation enzymatique associée à au moins un autre critère parmi les suivants : symptômes d'ischémie, modification de l'ECG (anomalie du segment ST,

bloc de branche gauche de novo, onde Q), perte de myocarde viable ou apparition d'une nouvelle anomalie contractile en imagerie, identification d'un thrombus à l'angiographie ou à l'autopsie ;
– la notion d'infarctus avec sus-décalage (STEMI) ou sans sus-décalage (NSTEMI) du segment ST et l'angor instable.

>>> **Ce qui a été précisé, ce sont les différents types d'IDM en fonction des situations cliniques associées** :

● ***Type 1 : IDM spontané***

L'IDM spontané est associé à une rupture de la plaque d'athérome, une ulcération, une fissuration, une érosion ou une dissection entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs artères coronaires qui induit une diminution du flux sanguin myocardique ou des embolies plaquettaires distales. Ces phénomènes conduisent à une nécrose myocytaire. Le patient peut être atteint d'une maladie coronarienne connue sévère ou non obstructive jusqu'à l'événement (5 à 20 % des cas) ou encore sans lésion angiographique, notamment chez les femmes (***fig. 1***).

● ***Type 2 : IDM secondaire à un déséquilibre entre demande et apport en oxygène***

Sont classées dans cette catégorie toutes les situations où une nécrose myocardique est secondaire à un déséquilibre entre besoin et apport en oxygène non lié à une coronaropathie. C'est le cas par exemple des élévations de troponine en cas de chirurgie lourde non cardiaque ou des patients en choc ainsi que de tous les infarctus en rapport avec une dysfonction endothéliale, un spasme, une embolie coronaire, une anémie, une tachycardie ou bradycardie extrêmes, une insuffisance respiratoire, une hypotension ou hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche) (***fig. 1***).

● ***Type 3 : Décès cardiaque en rapport avec un IDM***

Dans ce groupe, on retrouve toutes les situations où le patient décède dans un contexte très évocateur d'ischémie myocardique en raison des symptômes et/ou des modifications électriques récentes, mais pour lesquels les marqueurs biologiques ne sont pas disponibles ou contributifs (prélèvements trop précoces ou non faits).

● ***Type 4 et 5 : IDM en rapport avec les procédures de revascularisation***

Manifestement, cette partie du document a donné lieu à des discussions animées autour de la valeur seuil de troponine à retenir pour définir un IDM périprocédural en l'absence de symptomatologie ou de modification électrique. En ce qui concerne les IDM post-angioplastie, deux sous-catégories ont été définies :

■ **Type 4a :** Les IDM post-angioplastie caractérisés de façon arbitraire par une élévation du niveau de troponine à 5 x le 99e percentile chez les patients ayant une troponine normale initialement ou une élévation de 20 % du niveau de base pour ceux ayant une troponine élevée en préprocédure. En plus de cette augmentation des biomarqueurs, un critère additionnel est nécessaire : des symptômes suggestifs d'ischémie myocardique ; ou modification électrocardiographiques ; ou perte d'une branche, *low-flow* ou embolisation visualisée à l'angiographie ; ou encore apparition d'une anomalie contractile régionale ou mise en évidence d'une perte de myocarde viable par une technique d'imagerie.

■ **Type 4b :** Les IDM en rapport avec une thrombose de stent. Il s'agit des IDM diagnostiqués par angiographie (ou par une analyse anatomopathologique) réalisée pour une symptomatologie ou un contexte clinique d'ischémie myocardique et associés avec au moins une valeur de troponine au-dessus du 99e percentile.

■ **Type 4c :** Les IDM en rapport avec une resténose quand la troponine

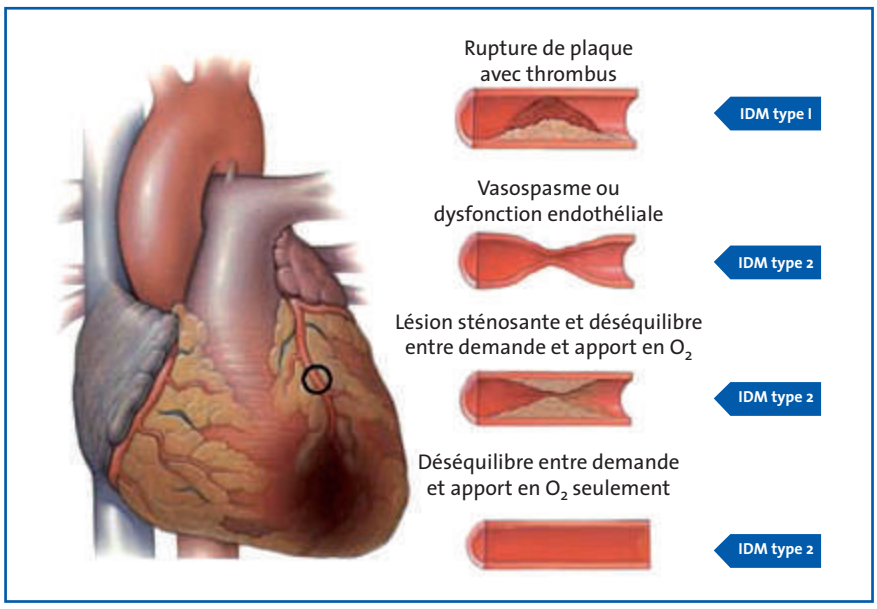


FIG. 1 : Différences entre les types 1 et 2 d'IDM selon la nouvelle définition universelle de l'IDM. D'après [1].

augmente au-dessus du 99e percentile et que la seule explication angiographique est l'existence d'une resténose d'au moins 50 % ou d'une lésion complexe sur un site antérieurement dilaté.

■ **Type 5 : IDM en rapport avec une chirurgie de pontage coronaire.** La définition est identique à celle des IDM post-angioplastie en ce qui concerne les critères additionnels mais le seuil de troponine a été fixé à 10 x le 99e percentile.

>>> Ce document de consensus modifie légèrement les critères ECG de l'infarctus, mais conserve la notion **d'IDM avec sus-décalage du segment ST ou sans sus-décalage du segment ST :**
– le sus-décalage (en l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de bloc de branche gauche) est défini par une élévation du point J dans deux dérivations contigues d'au moins 0,1 mV excepté pour les dérivations V2 et V3 pour lesquelles la valeur retenue est de 0,2 mV pour les hommes de plus de 40 ans, de 0,25 mV pour les hommes de moins de 40 ans et de 0,15 mV pour les femmes ;
– le sous-décalage du segment ST doit être supérieur ou égal à 0,05 mV dans deux dérivations contiguës.

>>> De précisions intéressantes sont également apportées sur la distinction entre **réinfarctus** qui correspond à une nécrose myocardique survenant dans les 28 jours suivant l'événement initial (et doit s'accompagner d'une réascension des marqueurs biologiques) et la **récurrence d'infarctus** survenant au-delà du 28e jour. Dans le premier cas, on ne considérera pas du point de vue épidémiologique l'événement comme nouveau. La place et l'intérêt des différentes techniques d'imagerie sont également bien soulignés.

On voit donc que ces nouvelles définitions sont plus précises, ce qui permettra sans doute une homogénéisation des critères d'évaluation dans les études cliniques et d'appréhender la maladie coronaire dans toutes ses dimensions physiopathologies, épidémiologiques, thérapeutiques, socio-économiques avec un langage commun. Pour le clinicien, la pratique quotidienne ne devrait cependant pas être bouleversée.

Bibliographie

1. THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS *et al.* for the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J,* 2012 ; 33 : 2551-2567.

Etude TRILOGY-ACS

D'après la communication de M.T. Roe (Etats-Unis)

Compte tenu de ses potentielles implications cliniques, l'étude TRILOGY-ACS présentée en *Hot Line* était très attendue. Ce large essai ayant inclus plus de 9 000 patients s'est intéressé au traitement au long cours des patients présentant un syndrome coronaire aigu (angor instable ou IDM sans sus-décalage du segment ST) pour lesquels une stratégie de revascularisation initiale n'avait pas été retenue. Les résultats ont été publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine* [1].

Ces patients traités initialement par une stratégie non invasive sont peu évalués dans les essais cliniques récents alors que les différents registres montrent qu'ils ont un profil à haut risque et un pronostic plus mauvais que ceux bénéficiant d'une revascularisation. Il paraissait donc intéressant d'étudier dans cette population si le bénéfice sur les événements ischémiques observé chez les patients bénéficiant d'une angioplastie pour syndrome coronaire aigu en faveur de l'association prasugrel + aspirine comparativement à l'association clopidogrel + aspirine était retrouvé. De façon concomitante, l'étude visait également à évaluer, notamment en termes de risque hémorragique, l'effet d'une dose réduite de prasugrel chez les patients de plus de 75 ans (5 mg/j en dose d'entretien).

1. Design de l'étude

Un total de 9 326 patients ayant présenté un SCA non revascularisé dans les 10 jours suivant l'épisode initial ont été inclus, dont 2 083 (22,3 %) âgés de plus de 75 ans. TRILOGY est une étude prospective, randomisée, multicentrique (Europe, Etats-Unis, Amérique Latine, Australie, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud).

Ces patients étaient randomisés dans les groupes suivants (***fig. 2***) :
– aspirine (< 100 mg/j) + prasugrel 10 mg/j ou 5 mg/j si âge > 75 ans ou poids < 60 kg ;
– aspirine (< 100 mg/j) + clopidogrel 75 mg/j.

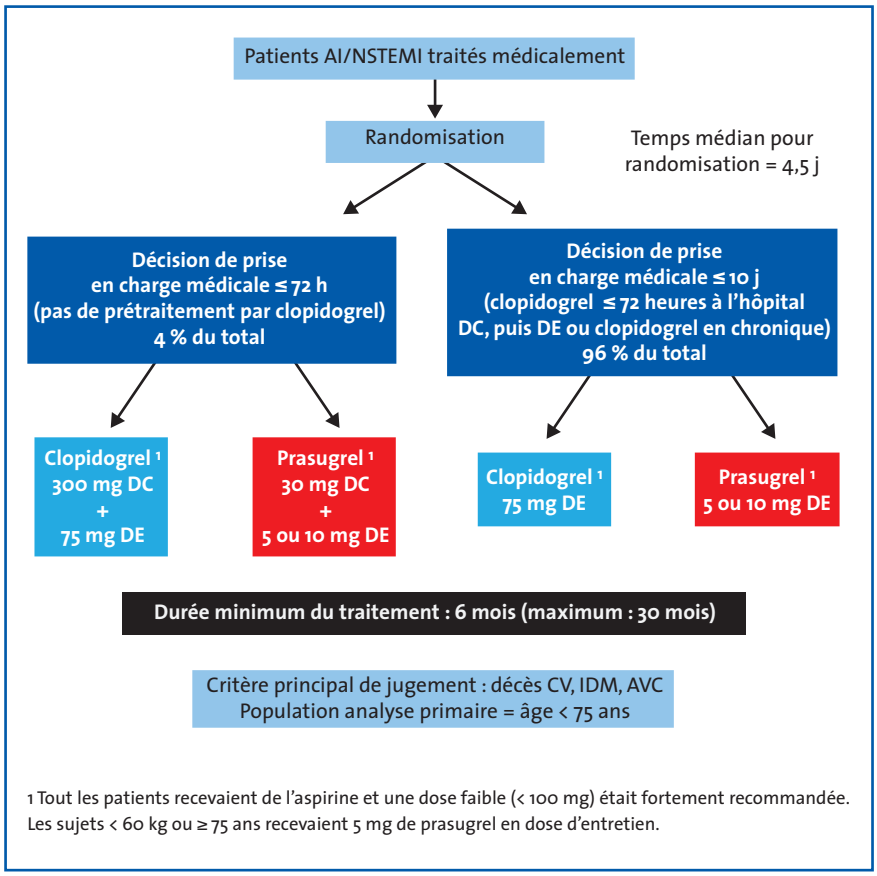


FIG. 2 : Design de l'étude TRILOGY-ACS. Adapté de *Chin CT et al. Am Heart J*, 2010 ; 160 : 16-22e1.

La durée de l'étude est de 2,5 ans avec un suivi médian de 17 mois.

Les patients devaient avoir présenté un syndrome coronaire aigu non revascularisé dans les 10 jours précédant l'inclusion, à savoir :
– un infarctus non ST avec des marqueurs cardiaques élevés ;
– un angor instable avec un sous-décalage du ST ≥ 1 mm sur 2 (ou plus) dérivations et des marqueurs négatifs ;
– et un des quatre facteurs de risque suivants : âge > 60 ans, diabète, antécédent d'infarctus ou antécédent de revascularisation coronaire.

Etaient exclus les sujets ayant un antécédent d'AVC/AIT, une revascularisation coronaire dans les 30 derniers jours, une insuffisance rénale au stade de dialyse ou un traitement concomitant par anticoagulant.

2. Critères principaux de l'étude

Les critères d'efficacité étaient représentés par les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde (IDM) non fatals ou les AVC non fatals dans la population des patients de moins de 75 ans.

Quant aux critères de tolérance, il s'agissait principalement des événements hémorragiques définis selon les critères GUSTO et TIMI. L'apparition de cancers a également été analysée.

3. Résultats

Le délai médian entre le début des symptômes et le début du traitement était de 4,5 jours et environ la moitié des patients ont eu une coronarographie avant l'inclusion dans l'étude. La stratégie non invasive a été respectée puisque moins de 8 % des patients ont été revascularisés durant la période de suivi. Le critère principal était la combinaison des décès cardiovascu-

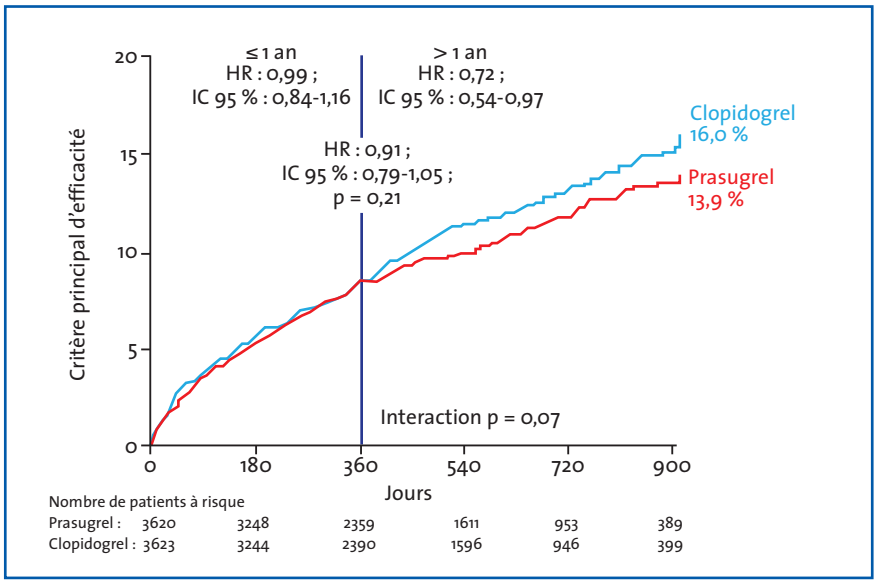
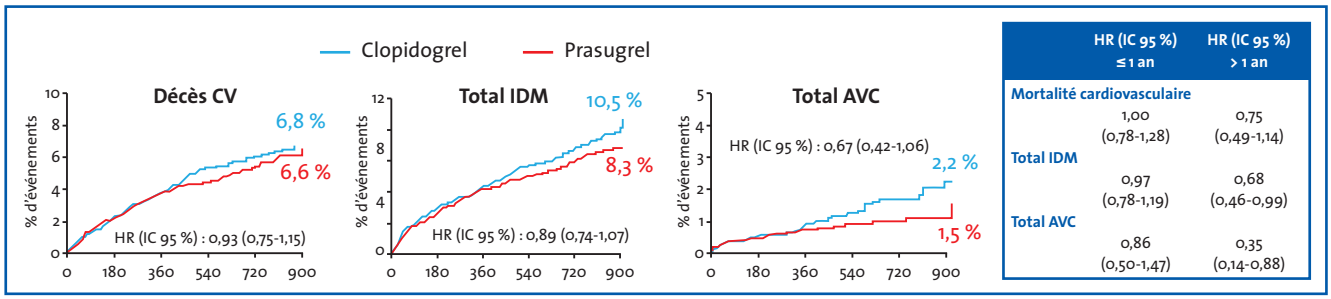


FIG. 3 : TRILOGY-ACS. Critère principal d'efficacité à 30 mois chez les patients âgés de **moins de 75 ans.**



	HR (IC 95 %) ≤ 1 an	HR (IC 95 %) > 1 an
Mortalité cardiovasculaire	1,00 (0,78-1,28)	0,75 (0,49-1,14)
Total IDM	0,97 (0,78-1,19)	0,68 (0,46-0,99)
Total AVC	0,86 (0,50-1,47)	0,35 (0,14-0,88)

FIG. 4 : TRILOGY-ACS. Critères cliniques composant le critère principal. Patients de moins de 75 ans.

laires, des IDM et des AVC. Au terme de cette période de 30 mois, le résultat principal montre qu'**il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements avec 13,9 % d'événements dans le groupe prasugrel versus 16 % dans le groupe clopidogrel** (HR : 0,91 ; IC 95 % : 0,79-1,05 ; p = 0,21) dans la population de moins de 75 ans (***fig. 3***). Pris individuellement, les critères cliniques : mortalité cardiovasculaire (6,6 % pour le prasugrel vs 6,8 % pour le clopidogrel), IDM (8,3 % vs 10,5 %), AVC/AIT (1,5 % vs 2,2 %) et mortalité de toute cause (7,8 % vs 8,11 %), ne diffèrent pas non plus de façon significative (***fig. 4***). L'analyse des résultats **dans les sous-populations prédéfinies** ne montre pas de différence significative, excepté chez les **fumeurs actifs, les patients ayant eu une coronarographie prérandomisation et ceux recevant un inhibiteur de la pompe à protons à l'inclusion : sous-groupes en faveur du prasugrel.**

En termes de tolérance, les saignements bénins sont plus fréquents sous prasugrel, témoignant d'une plus forte inhibition plaquettaire, mais il n'y a pas de différence significative entre le prasugrel et le clopidogrel concernant **les hémorragies sévères et menaçant le pronostic vital (selon les critères GUSTO) ni les hémorragies majeures (selon les critères TIMI) chez les patients de moins de 75 ans :** respectivement 0,4 % vs 0,4 % des patients pour GUSTO (p = 0,87) et 1,1 % vs 0,8 % des patients pour TIMI majeurs (p = 0,27) (***fig. 5***). Les hémorragies intracrâniennes sont également identiques (0,2 % pour le prasugrel vs 0,3 % pour le clopidogrel) et il n'y a aucune différence sur l'apparition de nouveau cancer.

A côté de ces résultats de non supériorité, TRILOGY-ACS apporte deux informations intéressantes :

>>> La dose de 10 mg/j de prasugrel réservée aux patients de moins de 75 ans et à ceux de plus de 60 kg n'induit pas de sur-risque hémorragique dans cette population par rapport au clopidogrel concernant les hémorragies majeures, menaçant le pronostic vital ou fatales.

>>> Une tendance à un bénéfice du prasugrel au-delà de la première année est observée par la divergence des courbes de Kaplan-Meier avec une réduction significative de 28 % du risque relatif d'événements du critère principal sous prasugrel après 1 an (analyse post-hoc : HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,54-0,97). On note également, sur l'ensemble de la période de suivi, **une réduction significative de 15 % des récidives d'événements ischémiques du critère principal** dans le groupe prasugrel (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,04) chez les moins de 75 ans, avec une interaction significative entre le traitement et le temps (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,79-1,12 avant 1 an versus HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,48-0,86 après 1 an, p = 0,02).

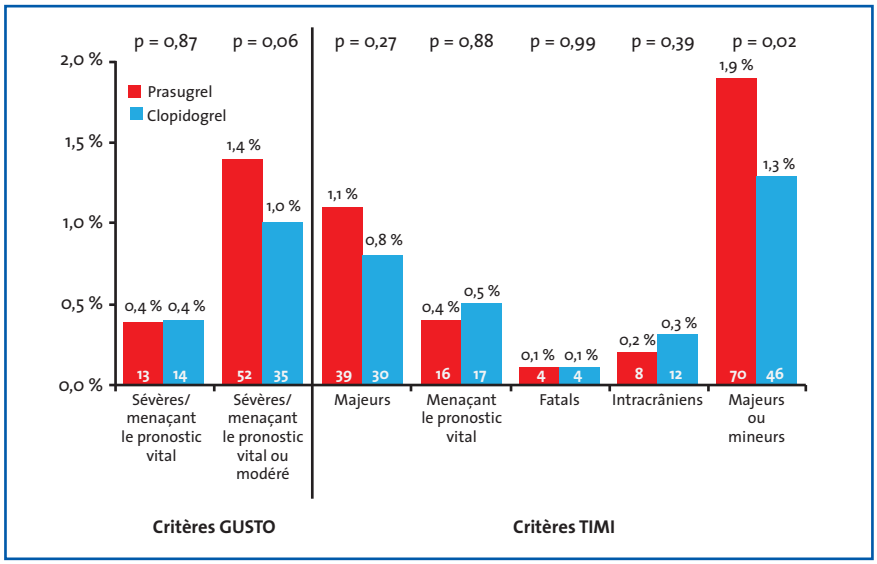


FIG. 5 : TRILOGY-ACS. Incidence des **saignements**. Patients de moins de 75 ans.

La neutralité de l'étude par rapport à TRITON pourrait être liée au fait qu'en cas de revascularisation par angioplastie il existe une activation plaquettaire amplifiée qui n'est pas observée avec un traitement purement médical. Dans ce cas, l'histoire naturelle de l'athérosclérose après un événement aigu montre un taux linéaire d'événements au fil du temps qui, à 3 ans, sont en rapport dans près de 50 % des cas avec une autre artère que le vaisseau cible. De plus, le long délai de randomisation entre les symptômes et le traitement (4,5 jours en médiane) n'a pas permis de prendre en compte les événements ischémiques survenus lors de la phase aiguë dans cette étude.

Bibliographie

1. ROE MT, ARMSTRONG PW, FOX KA *et al.* for the TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 1 297-1 309.

Registre FAST-MI

D'après la communication de N. Danchin (France)

Le congrès de l'ESC a été l'occasion de présenter un panorama de l'évolution de l'épidémiologie et de la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde en France s'appuyant sur les quatre registres USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010 couvrant une période de 15 ans et concernant 6 707 patients. Les résultats de ce dernier registre 2010 concernant les IDM avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ont été présentés par Nicolas Danchin et conjointement publiés dans le *JAMA* [1].

Le principal résultat concernant les STEMI est la mise en évidence d'une réduction de 68 % de la mortalité à 30 jours sur la période étudiée : 13,7 % en 1995 à 4,4 % en 2010 (***fig. 6***). Les caractéristiques des patients se sont également modifiées avec un rajeunissement significatif de la population (l'âge moyen est passé de 66,2 ± 14 à 63,3 ± 14,5 ans entre 1995 et 2010), une augmentation de la proportion des femmes jeunes (les moins de 60 ans passant de 11,8 % à 25,5 %) qui présentent une prévalence élevée de tabagisme actif (de 37,3 % à 73,1 %), et dans une moindre mesure d'obésité (de 17,6 % à 27,1 %).

La réduction globale de la mortalité est multifactorielle, s'expliquant par une augmentation du recours aux stratégies de reperfusion (de 49,4 % à 74,7 %), avec en particulier l'angioplastie primaire qui progresse de 12 % à 61 % (limitation de la thrombolyse à 14 % des cas) et un taux d'angioplastie atteignant 87 % durant l'hospitalisation initiale, une plus fréquente utilisation des thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité (statine, héparine de bas poids moléculaire, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion), mais également par une modifications des comportements. Les patients appellent plus souvent le 15, ce qui permet un accès aux soins par un circuit court d'autant que le délai entre le début des symptômes et l'appel s'est raccourci de 45 minutes (120 à 74 minutes).

Tous ces résultats sont très encourageants pour l'ensemble de la communauté cardiologique et devraient permettre de cibler les messages de prévention vers les populations les plus à risque.

Bibliographie

1. PUYMIRAT E, SIMON T, DANCHIN N *et al.* for the USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2012 ; 308 : 998-1 006.

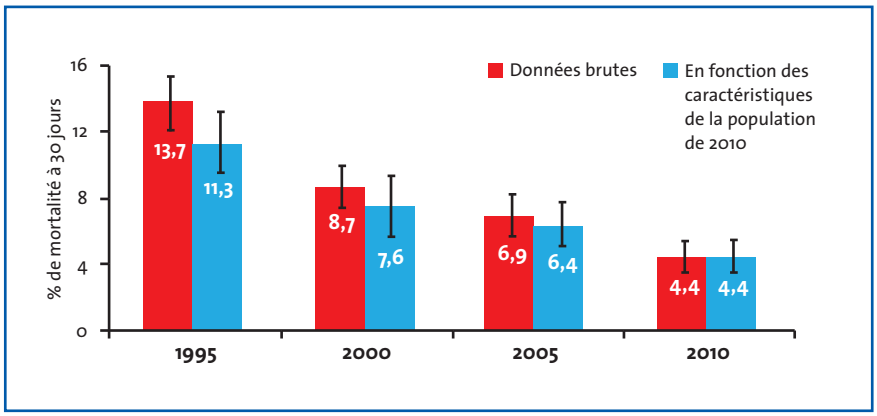


FIG. 6 : Registre FAST-MI. Evolution de la **mortalité à 30 jours dans les STEMI** entre 1995 et 2010.

Etude IABP-SHOCK II

D'après la communication de H. Thiele (Allemagne)

Le choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde reste une complication sévère pour laquelle les thérapeutiques ont peu évolué ces dernières années et dans l'ensemble ont été peu évaluées compte tenu de la difficulté de conduire des essais randomisés. Ainsi, la contrepulsion intra-aortique dans cette indication est une recommandation de classe I bien qu'aucune étude n'ait réellement prouvé son bénéfice clinique. C'est ce qui fait tout l'intérêt de l'étude IABP-SHOCK II, présentée en session *Hot Line* et publiée simultanément dans le *New England Journal of Medicine* [1].

Cet essai, qui avait pour objectif de tester l'efficacité de la contrepulsion intra-aortique au cours de l'infarctus compliqué de choc cardiogénique, a été mené dans 37 centres allemands. 600 patients pour lesquels une revascularisation en urgence était envisagée ont été randomisés pour recevoir ou pas une contrepulsion en plus des traitements usuels avec comme critère primaire de jugement la mortalité totale à 30 jours. Un certain nombre de critères secondaires comprenant les complications hémorragiques, ischémiques, infectieuses, ainsi que les AVC, ont été évalués.

L'étude a inclus des patients âgés en moyenne de 70 ans, 45 % ont eu des manœuvres de réanimation avant l'inclusion, leur PA moyenne était de 90/55 mmHg et leur fraction d'éjection moyenne de 35 %.

Cet essai, le plus important jamais publié sur ce sujet, est globalement **une déception pour la contrepulsion puisque la mortalité à 30 jours n'est pas améliorée** (39,7 % dans le groupe contrepulsion et 41,3 % dans le groupe traitement médical ; HR 0,96 ; IC à 95 % 0,79-1,17 ; p = 0,69) (***fig. 7***). Il n'y a pas non plus de différences significatives concernant les différents paramètres de la prise en charge intrahospitalière, que ce soit l'utilisation des cathécholamines, le temps nécessaire pour la stabilisation hémodynamique, la durée de séjour en USIC ou en réanimation, les taux de lactates sanguins ou l'évolution de la fonction rénale.

Il est cependant intéressant de noter que l'utilisation de la **contrepulsion ne s'est pas accompagnée d'un surcroît de complications** (3,3 % vs 4,4 % pour les hémorragies majeures (p = 0,51); 4,3 % vs 3,4 % pour les complications ischémiques périphériques (p = 0,53); 15,7 % vs 20,5 % pour les cas de sepsis (p = 0,15) et 0,7 % vs 1,7 % pour les AVC (p = 0,28).

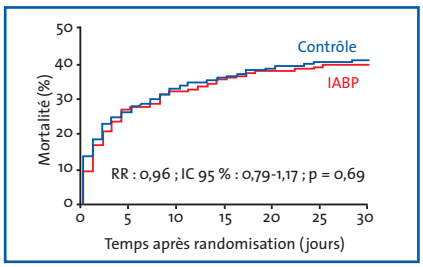


FIG. 7 : IABP-SHOCK II. Mortalité à 30 jours (critère principal).

Il reste à vérifier si ces résultats se confirment à 6 mois et 1 an. Dans l'affirmative, cela pourrait conduire à une révision des recommandations actuelles concernant l'utilisation de la contrepulsion dans le choc cardiogénique.

Bibliographie

1. THIELE H, ZEYMER U, NEUMANN FJ *et al.* for the IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med,* 2012 ; 367 : 1287-1296.

Etude WOEST

D'après la communication de W. Dewilde (Pays-Bas)

Une autre étude est venue apporter des informations importantes sur la gestion du traitement antiagrégant en dehors des syndromes coronaires aigus mais dans une situation clinique qui se présente de plus en plus souvent : les patients sous anticoagulants. En effet, le nombre de patients en fibrillation atriale (FA) est en augmentation constante et, compte tenu de leur âge, ils sont susceptibles d'être dilatés avec mise en place de stents dans le réseau coronaire. Cette population est à risque élevé de complications hémorragiques en raison de la triple association AVK/aspirine/clopidogrel.

L'hypothèse testée dans WOEST est que le traitement clopidogrel/AVK fait mieux que la triple association aspirine/clopidogrel/AVK en termes de risque hémorragique, sans augmentation des événements ischémiques. C'est d'ailleurs la première fois qu'une étude s'attaque au dogme du caractère incontournable du traite-

ment par aspirine à l'ère des stents, et les résultats sont très significatifs.

Entre novembre 2008 et novembre 2011, 573 patients sous anticoagulant pour FA (majoritairement) ou valvulopathies ont été randomisés dans 15 hôpitaux belges et néerlandais pour l'un des deux traitements évalués. Le suivi était de 12 mois.

Le critère primaire (tous saignements selon la classification TIMI) est réduit de 64 % sous clopidogrel/AVK versus clopidogrel/AVK/aspirine, même si la différence est particulièrement marquée pour les saignements mineurs (***fig. 8***). Ce résultat s'accompagne d'une diminution significative de la mortalité (2,6 vs 6,4 % ; RR : 0,39 ; p = 0,027). Les événements ischémiques (thrombose de stent, IDM, AVC) sont identiques (***tableau I***) dans les deux groupes.

Ces résultats sont retrouvés dans tous les sous-groupes de patients indépendamment de l'âge, du sexe, de l'existence d'un antécédent ou non de syndrome coronaire aigu ou du type de stent utilisé (70 % de stents actifs dans l'étude).

Critères	Aspirine/clopidogrel/AVK	AVK/clopidogrel	p
Hémorragies totales	44,9 %	19,5 %	< 0,001
Décès	6,4 %	2,6 %	0,027
IDM	4,7 %	3,3 %	0,382
Revascularisation	6,8 %	7,3 %	0,876
AVC	2,9 %	1,1 %	0,128
Thrombose de stent	3,2 %	1,5 %	0,165

TABLEAU I.

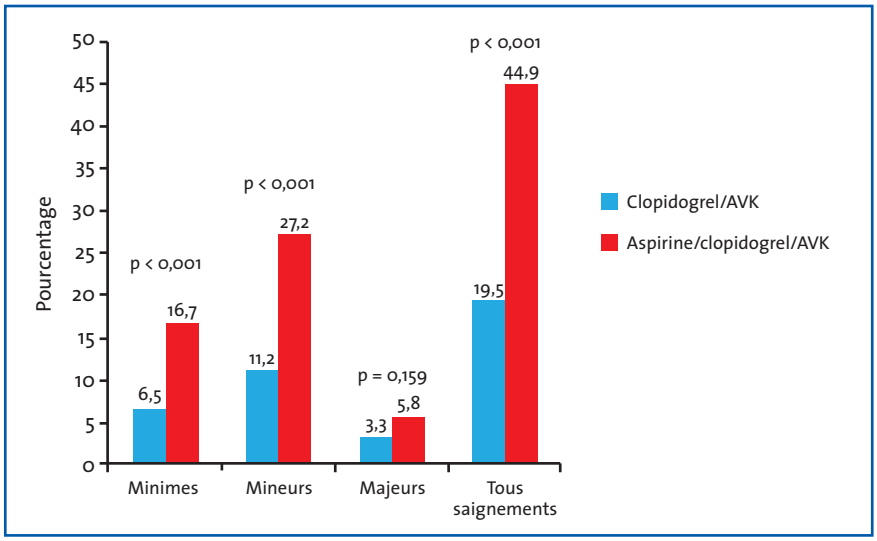


FIG. 8 : WOEST. Critère principal : **incidence des saignements** (classification TIMI).

Validation internationale du score de risque HEART pour la stratification des douleurs thoraciques

D'après la communication de B. Backus (Pays-Bas)

Parmi les milliers de patients qui se présentent cliniquement avec une douleur thoracique, environ 80 % vont être admis pour des explorations complémentaires et, au final, seulement 20 % de la population initiale s'avéreront être atteints d'un syndrome coronaire aigu. Il est donc utile et recommandé de recourir à une stratification du risque en utilisant des scores. Le score HEART très simple à calculer, il comprend des éléments de l'histoire clinique (history), des critères électrocardiographiques (ECG), l'âge du patient (âge), les facteurs de risque (risk factors) et la valeur de la troponine (troponin) (***tableau II***). Ce score utilisable aux urgences a fait l'objet d'une validation rétrospective multicentrique aux Pays-Bas.

Une étude internationale prospective réalisée dans 14 centres de la région Asie-Pacifique a été présentée par B. Backus. Entre novembre 2007 et décembre 2010, 3 193 patients avec une douleur thoracique ont été inclus [1]. Le critère primaire de validation était le taux d'événements cardiovasculaires à 30 jours et le critère secondaire la comparaison avec le score TIMI. Le HEART score divisé en 3 terciles de 0-3 (32 % des patients), 4-6 (51 % des patients) et 7-10 (17 % des patients) est un

Score HEART et douleur thoracique		
Histoire clinique	Très suspect	2
	Moyennement suspect	1
	Peu suspect	0
ECG	Sous-décalage du ST significatif	2
	Troubles de repolariation non spécifiques	1
	Normal	0
Age	≥ 65 ans	2
	45-65 ans	1
	≤ 45 ans	0
Facteurs de Risque	≥ 3 facteurs de risque ou maladie athéromateuse	2
	1 ou 2 facteurs de risque	1
	Pas de facteurs de risque connus	0
Troponine	≥ 3 fois la limite normale	2
	1-3 fois la limite normale	1
	≤ limite normale	0
		Total

TABLEAU II.

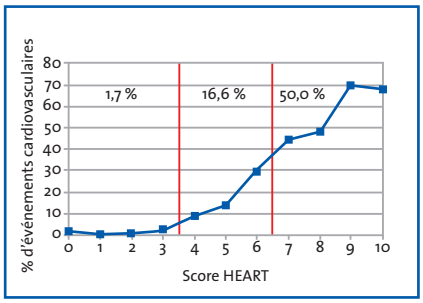


FIG. 9 : Prédiction des événements cardiovasculaires à 30 jours par le score HEART en fonctions des terciles.

excellent prédicteur des événements à 30 jours dont le taux varie de 1,7 % à 50 % pour le groupe le plus à risque (***fig. 9***) et la corrélation avec le score TIMI est très bonne.

Ces données permettent aux auteurs de proposer une stratégie de prise en charge avec sortie de l'hôpital pour le premier groupe, maintien en hospitalisation pour le groupe intermédiaire avec explorations et traitement agressif (coronarographie) pour le groupe avec le risque le plus élevé. **Ce score HEART qui a l'avantage de la simplicité et peut donc être réalisé très facilement au lit du patient semble donc intéressant pour la prise de décision au quotidien dans les services d'urgence.**

Bibliographie

1. BACKUS BE, SIX AJ, KELDER JH *et al.* Risk scores for patients with chest pain : evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*, 2011 ; 7 : 2-8.

Etude PROTECT

D'après la communication de W. Wijns (Belgique)

L'étude PROTECT est la plus grande étude à ce jour comparant deux stents actifs avec une puissance permettant d'évaluer des critères cliniques. Elle illustre les difficultés des essais sur les dispositifs médicaux pour lesquels les résultats sont souvent déjà obsolètes, tout au moins en partie, au moment où ils sont obtenus compte tenu de la vitesse d'évolution des matériels. C'est le cas de cet essai démarré il y a moins de 5 ans où les deux dispositifs testés ne sont plus utilisés en pratique courante en Europe aujourd'hui. Cependant, les informations que l'on peut en tirer sont riches d'enseignement sur l'histoire clinique des patients traités par stents actifs.

L'essai a été réalisé entre mai 2007 et décembre 2008 et a permis d'inclure 8 791 patients justifiant de l'implantation d'un stent actif dans 196 centres de 36 pays à travers le monde. Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit le stent au zotarolimus (Endeavor ; E-ZES), soit le stent au sirolimus (Cypher ; C-SES). L'hypothèse testée était une supériorité du stent au zotarolimus en termes de thrombose définitive ou probable à 3 ans sur le stent au sirolimus, sans infériorité en termes de resténose [1].

Le critère primaire n'a pas été atteint puisque il n'y avait pas de différence significative à 3 ans sur le taux de thromboses (1,42 % pour le zotarolimus versus 1,79 % pour le sirolimus ; HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,58-1,14 ; p = 0,22) (***fig. 10***). La bonne nouvelle, c'est que ce taux est inférieur à celui attendu, notamment pour le stent au sirolimus, à partir des études anté-

rieures. Le rationnel de l'étude est cependant justifié par le fait que le nombre de thromboses avérées est plus faible avec le stent Endeavor (0,7 % vs 1,2 % ; p = 0,03), alors qu'en revanche le taux de resténose est plus faible avec le stent Cypher (3,5 % vs 5,6 % ; p < 0,0001).

Tous les critères cliniques secondaires sont identiques dans les deux groupes et montrent globalement d'excellents résultats à 3 ans en termes de décès, infarctus, AVC, et de complications hémorragiques.

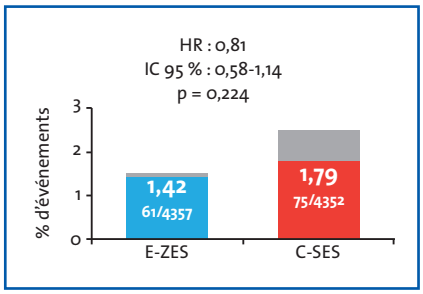


FIG. 10 : PROTECT. Résultats sur le **taux de thromboses de stents** (critère primaire) à 3 ans.

Le suivi doit se poursuivre jusqu'à 5 ans, ce qui permettra par ailleurs d'observer si la tendance à la séparation des courbes de thrombose observée après 1 an se confirme ou non, la majorité des patients n'étant plus sous bithérapie antiagrégante plaquettaire.

Bibliographie

1. CAMENZIND E, WIJNS W, MAURI L for the PROTECT Steering Committee and Investigators. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation : a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet*, 2012 Aug 27.

Etude FAME II

D'après la communication de B. de Bruyne (Belgique)

Les résultats ont été publiés en parallèle dans le *New England Journal of Medicine* [1]. Cette étude était également très attendue par les cardiologues interventionnels puisque son objectif était de démontrer que l'angioplastie, dans la mesure où elle guidée par une mesure physiologique du degré de sténose comme la FFR, fait mieux que le traitement médical optimal.

Trois groupes de patients coronariens stables inclus à partir de mai 2010 ont été suivis :
– ceux présentant au moins une sténose avec FFR ≤ 0,8 (n = 888) ont été randomisés pour recevoir soit un traitement médical optimal de première intention, soit une angioplastie + traitement médical ;
– ceux qui présentaient une FFR > 0,8 (n = 332) ont été inclus dans le registre et traités par traitement médical optimal.

Le critère primaire d'évaluation (mortalité toutes causes, IDM et revascularisation en urgence) **a été significativement moins fréquent dans le groupe traité par angioplastie et traitement médical que dans le groupe traitement médical seul** (4,3 % vs 12,7 % ; RR = 0,32 ; IC 95 % : 0,19-0,53 ; p < 0,001) (***fig. 11***). **C'est essentiellement la diminution des revascularisations en urgence qui expliquerait cette différence** (1,6 % vs 11,1 % ; RR = 0,13 ; IC 95 % : 0,06-0,3 ; p < 0,001) (***fig. 12***), au point que cela ait justifié une interruption prématurée de l'étude par le Comité de surveillance de l'essai. Du coup, la puissance de l'étude ne permet pas de mettre en évidence de différence sur les critères secondaires (mortalité toutes causes : 0,2 % vs 0,7 %, p = NS ; IDM : 3,4 % vs 3,2 %, p = NS ; AVC : 0,2 % vs 0,5 % : p = NS).

Le groupe ayant le meilleur pronostic est celui pour lequel la FFR ne retrouvait pas de lésion significative (FFR > 0,8) ; dans ce cas, le traitement médical seul est associé à un taux de décès nul et également à très peu de revascularisations secondaires (3,6 %), confirmant l'excellente valeur pronostique de la FFR.

Au total, on reste néanmoins un peu sur sa faim, toujours en attente d'une étude montrant un réel bénéfice de

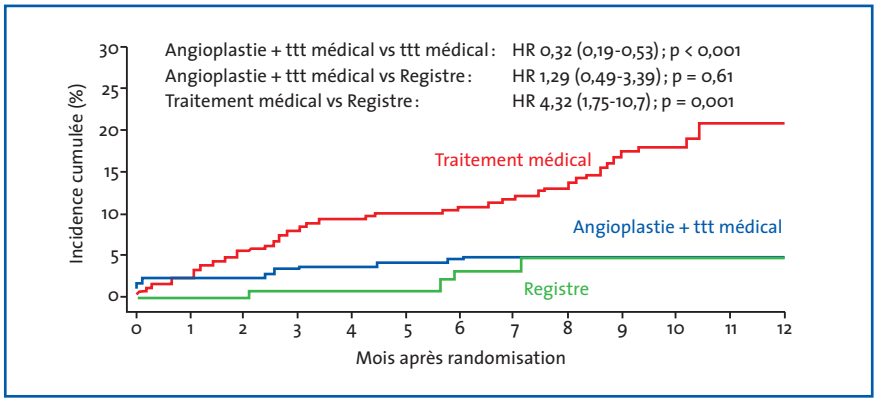


FIG. 11 : Etude FAME II. Résultats sur le **critère primaire :** décès, IDM ou revascularisation urgente.

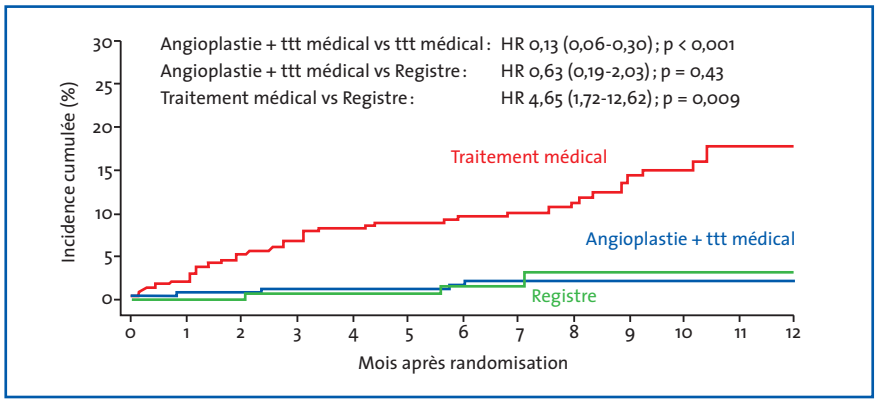


FIG. 12 : Etude FAME II. Résultats sur la nécessité d'une **revascularisation urgente.**

l'angioplastie appropriée par rapport au traitement médical seul sur des critères durs comme la mortalité ou l'infarctus. En raison de l'arrêt prématuré de l'étude, on a seulement la confirmation que l'angioplastie guidée par la FFR diminue la nécessité de revascularisation secondaire. A suivre donc !

Bibliographie

1. DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 991-1 001.

La réactivité plaquettaire globale permet d'identifier les patients à haut risque d'événements ischémiques

D'après la communication de R. Marcucci (Italie)

Parmi de nombreuses communications ayant pour objet la résistance aux antiagrégants plaquettaires, celle-ci concerne une cohorte importante de patients (n = 1 789) provenant de l'étude RECLOSE2-ACS.

Dans ce groupe de patients inclus pour syndrome coronaire aigu traité par angioplastie, une mauvaise réponse à l'aspirine est retrouvée chez 20 % des patients. A 2 ans, ces patients présentaient une augmentation significative des événements cardiovasculaires (OR : 1,4 ; IC 95 % : 1,0-1,8 ; p < 0,04) et des décès (OR : 1,7 ; IC 95 % : 1,2-2,6 ; p < 0,004).

La résistance au clopidogrel combinée à la résistance à l'aspirine est retrouvée chez environ 9 % des patients et permet de définir un groupe à très haut risque d'événements cardiovasculaires (OR : 1,5 ; IC 95 % : 1,0-2,2 ; p < 0,001) et de décès (OR : 1,9 ; IC 95 % : 1,2-3,2 ; p < 0,0001). Les analyses ont été faites avec un ajustement sur les principaux paramètres cliniques (âge, sexe, poids, facteurs de risque cardiovasculaires, fonction rénale, fonction ventriculaire gauche, type et longueur des stents, nombre de vaisseaux atteints) et montrent clairement que la **résistance globale aux antiagrégants est le plus fort prédicteur de survenue d'événements cardiovasculaires.**

Individualisation du traitement antiagrégant plaquettaire après angioplastie : Etude MADONNA

D'après la communication de J.M. Siller-Matula (Autriche)

Pour répondre en partie à cette problématique de la résistance aux antiagrégants, l'étude MADONNA a évalué, après d'autres, l'intérêt d'une stratégie d'adaptation de l'antiagrégation en fonction des tests d'agrégométrie globaux versus un traitement standardisé. Sur les 403 patients initialement randomisés dans le groupe adaptation de traitement, **26 % des patients présentaient une résistance au clopidogrel et ont par conséquent été mis sous prasugrel avec une bonne réponse antiagrégante, ou ont reçu des doses de charge additionnelles de 600 mg de clopidogrel** (jusqu'à 4 fois, soit 2 400 mg de clopidogrel).

En termes de pronostic clinique, ce groupe de 403 patients a été comparé à 395 patients pour lesquels aucune

adaptation de traitement n'avait été faite. A 30 jours, ces patients présentaient significativement 7,9 fois moins de thrombose de stent (0,2 % vs 1,9 % ; p = 0,027), une fréquence moindre de syndromes coronaires aigus (0 % vs 2,5 % ; p = 0,001), et ne présentaient pas de différence significative concernant les saignements majeurs (1 % vs 0,3 % ; p = 0,186), mettant en évidence le **bénéfice de l'individualisation du traitement antiplaquettaire.**

Cette étude, malgré ses limites (effectif de la population, en ouvert et sans test d'agrégation à distance), vient souligner l'intérêt de l'étude de la fonction plaquettaire dans cette population, afin de confirmer l'intérêt d'individualiser le traitement antiplaquettaire après angioplastie.

Risque hémorragique chez le patient âgé sous anticoagulant nécessitant un traitement antiagrégant après angioplastie

D'après un poster de G. Dhillon (Royaume-Uni)

Le sur-risque hémorragique est bien souligné dans ce registre regroupant 595 patients âgés de plus de 75 ans, suivis de façon exhaustive sur une durée de 31 ± 4 mois. Dans cette cohorte, 6 % des patients étaient sous anticoagulant majoritairement pour une FA. Au terme du suivi, les **complications hémorragiques** (selon la définition BARC, *Bleeding Academic Research Consortium*) **sont survenues chez 22,6 % des patients sous trithérapie (AVK/clopidogrel/aspirine) versus 6,5 % des patients recevant seulement la bithérapie antiagrégante plaquettaire.** De façon un peu surprenante, ce résultat ne se traduisait pas par une différence sur le taux d'événements cardio-cérébrovasculaires (décès cardiologique, IDM, revascularisation et AVC), probablement en raison du trop faible effectif du registre. Les taux de thromboses de stent sont également équivalents.

Les auteurs posent la question de la meilleure stratégie médicamenteuse dans cette population à la fois en termes de combinaison et de durée des molécules. L'étude WOEST présentée au cours du congrès (voir plus haut) nous a apporté une partie de la réponse en montrant les bons résultats de la bithérapie AVK/clopidogrel dans une population à plus faible risque.

Stratégie invasive précoce chez les patients âgés

D'après la communication de H. Bueno (Espagne)

Cet auteur a présenté les arguments permettant d'identifier les patients âgés les plus susceptibles de bénéficier d'une stratégie invasive précoce en cas de syndrome coronaire aigu, après avoir rappelé que, compte tenu de leur haut risque initial, les recommandations européennes vont dans le sens d'une prise en charge agressive. Il est cependant possible de stratifier comme pour les patients plus jeunes. En ce sens, les résultats de l'étude italienne *Italian Elderly ACS* qui a randomisé des patients de plus de 75 ans avec un syndrome coronaire aigu entre traitement invasif précoce versus traitement conservateur initial est intéressante. Globalement, le critère primaire (décès, réinfarctus, AVC, réhospitalisation pour cause cardiovasculaire et hémorragie) est identique à 1 an entre les deux attitudes. Cependant, il existe un **sous-groupe dans lequel le bénéfice est clairement en faveur de la stratégie invasive, c'est celui avec troponine positive** (22,1 % vs 40 % ; p < 0,03). Il faut donc dans cette population utiliser les mêmes critères de haut risque que dans la population plus jeune. Cette étude sera prochainement publiée dans *JACC Cardiovasc Interv* par Savonitto *et al.*

Bibliographie

1. BUENO H. Non ST-elevation acute coronary syndromes in octogenerians and beyond. Selection in the invasive strategy. Abstract 2059.

Spécificité du traitement médicamenteux à la phase aiguë du syndrome coronaire aigu chez le sujet âgé

D'après la communication de U. Zeymer (Allemagne)

Peu d'études ont directement ciblé cette population qui présente un profil à haut risque pour les complications médicamenteuses. Pour l'aspirine, il semble que le bénéfice soit retrouvé quel que soit l'âge, il n'y donc pas lieu de modifier les posologies [1]. Dans l'étude CURE [2], le bénéfice du clopidogrel n'était pas significatif chez les patients de plus de 75 ans, mais il existait une tendance qui allait dans le bon sens. Comme cela a été déjà commenté à propos de l'étude TRITON [3], le prasugrel à la dose de 10 mg ne présente pas de bénéfice significatif comparé au clopidogrel chez les patients de plus de 75 ans, c'est le cas également avec le ticagrelor dans l'étude PLATO [4]. Concernant les anticoagulants, là aussi il y a des différences avec les patients plus jeunes. Dans SYNERGIE [5] (enoxaparine vs HNF), les courbes de mortalité se croisent en défaveur de l'enoxaparine vers 75 ans, avec une augmentation forte du risque hémorragique. Pour la bivalirudine, en revanche, le bénéfice relatif en termes d'hémorragies augmente avec l'âge (67 patients à traiter pour éviter une hémorragie par rapport au traitement par HNF + anti-GpIIb/IIIa avant 55 ans versus 23 après 75 ans dans l'étude ACUITY [6]). Pour le fondaparinux, il n'y a pas d'analyse disponible en sous-groupe en fonction de l'âge. Il est également très important d'éviter le surdosage chez ces patients qui présentent souvent une dégradation de la fonction rénale.

Bibliographie

1. ZEYMER U. Non ST-elevation acute coronary syndromes in octogenerians and beyond. Medical treatment in the acute phase. Abstract 2060.
2. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 494-502.
3. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al,* for the TRITON – TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2007 ; 357 : 2001-2015.
4. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2009 ; 361 : 1045-1057.
5. MAHAFFEY KW, COHEN M, GARG J. SYNERGY Trial Investigators. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin : outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA*, 2005 ; 294 : 2594-2600.
6. LOPES RD *et al.* Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 53 : 1021-1030.