Cardiologie interventionnelle : quoi de neuf ?

J.P. MONASSIER
Service de Cardiologie,
Fondation du Diaconat, MULHOUSE.

Deux chapitres doivent être distingués dès lors que ce thème est abordé : le premier concerne les syndromes coronariens aigus (SCA) – et il sera question ici des SCA avec sus-décalage de ST –, le second la revascularisation myocardique au cours de la maladie coronaire stable. De nombreux travaux importants ont été publiés au cours de l'année 2008, mais il sera impossible de taire l'un ou l'autre article paru au cours des premiers mois de 2009, comme par exemple les résultats de l'étude SYNTAX [1], tant ils font déjà partie de l'actualité. Il n'est bien évidemment pas envisageable de tendre vers l'exhaustivité, nos choix seront donc arbitraires, mais néanmoins dirigés vers des sujets pouvant avoir des répercussions sur la pratique clinique.

L'ANGIOPLASTIE DES SCA AVEC SUS-DECALAGE DE ST

La gestion de l'occlusion coronaire coupable ne présente plus qu'exceptionnellement de problème technique. L'attention s'est désormais tournée vers l'optimisation du sauvetage myocardique et vers l'extension à cette pathologie des bénéfices obtenus par les stents actifs.

La réalité d'une reperfusion myocardique, inefficace dans bon nombre de cas, a orienté depuis quelques années les efforts des ingénieurs puis des médecins vers la prévention des embolies distales responsables de "no-reflow" ou de "slow-reflow", voire d'une "non reperfusion", mesurés en échographie de contraste ou en IRM alors même que le flux angiographique est satisfaisant, amenant le classique TIMI 3 a être considéré comme un "miroir aux alouettes".

La thrombectomie, avec ou sans protection distale associée, d'ores et déjà utilisée largement en pratique quotidienne, a donné lieu à de nombreux essais cliniques parus en 2008 alors que dès 2007 une méta-analyse de 14 études randomisées concernant 2 630 patients avait été publiée [2]. Elle n'avait montré aucune différence en termes de critères cliniques majeurs (infarctus et décès) : 4 % *vs* 4,5 % (p = 0,35). Ces données négatives se retrouvaient quel que soit le type d'outil utilisé.

L'étude RETAMI a mis en évidence une perfusion microvasculaire supérieure en faisant appel au cathéter Export qui est une forme de thrombectomie manuelle [3]. Le grade de perfusion myocardique évalué par le "blush" angiographique était ≥ 2 dans 88,2 % des cas en fin de procédure contre 69,3 % pour un système concurrent (p = 0,029). Les critères de jugement cliniques ne faisaient pas partie des objectifs de ce travail qui montre qu'on peut atteindre en routine près de 90 % de reperfusion angiographiquement "efficace" en aspirant du thrombus avant l'implantation du stent.

La même équipe italienne va plus loin dans l'étude EXPIRA [4] en se limitant aux infarctus antérieurs, mais en ajoutant comme paramètres analysés la régression de ST et la taille de l'infarctus mesuré en IRM à 3 mois (***tableau I***).

La taille de l'infarctus était significativement moindre et la mortalité nulle dans le groupe "aspiré" contre 4,6 % dans le groupe contrôle (p = 0,02). Ce travail monocentrique va à l'encontre d'une méta-analyse de 30 études [5] incluant plus de

	Export	Stenting conventionnel	p
Blush ≥ 2	88 %	60 %	0,001
Régression ST ≥ 70 %	64 %	39 %	0,001

Tableau I : *Résultats de l'étude EXPIRA.*

	Thrombectomie	Stenting conventionnel	p
Flux TIMI	87,1 %	81,2 %	< 0,0001
Grade “Blush” 3	52,1 %	21,7 %	< 0,0001
Embolies	7,9 %	19,5 %	< 0,0001
Décès	1,7 %	3,1 %	0,04

Tableau II : *Apport de la thrombectomie sur la reperfusion et la mortalité.*

6415 patients et qui observe une mortalité plus élevée dans le groupe prétraité par aspiration. Toutefois, les différents essais concernés par ce travail utilisent des outils différents. Une autre méta-analyse, dans le même numéro de l'*European Heart Journal,* contredit la précédente [6], les auteurs y constatent une amélioration de tous les paramètres (***tableau II***).

Enfin, une étude randomisée française vient ajouter à la confusion en n'observant aucune amélioration de la taille de l'infarctus ni de la fonction ventriculaire gauche [7]. Tous ces résultats divergents font dire à David Antoniucci [8], une des références en matière d'angioplastie en phase aiguë d'infarctus du myocarde, que **l'aspiration est probablement utile chez des patients sélectionnés, mais que la randomisation en minimise les effets par une application à des situations qui ne la nécessitent pas.** On peut également rappeler que l'embolie distale n'est qu'un aspect de la “non reperfusion” efficace. Le “no-reflow” a été observé expérimentalement sur un modèle d'ischémie-reperfusion par ligature coronaire (R. Kloner) en l'absence de toute thrombose. La dysfonction vasculaire (endothélium et média) coronaire, secondaire à la réouverture du vaisseau, est un phénomène biologique qui ne peut être réduit à la seule embolie athérothrombotique.

L'autre grande direction de recherche visant à améliorer la protection myocardique consiste à aider le myocarde à se sauver lui-même. On sait depuis la découverte du préconditionnement, puis plus récemment du postconditionnement, que des voies métaboliques sont mobilisables pour empêcher la mort cellulaire de reperfusion par nécrose et/ou apoptose. Ces voies représentées par des cascades de kinases (“*Reperfusion Injury Survival Kinases*” ou RISK), qui vont joindre leurs efforts pour empêcher l'ouverture d'un pore mitochondrial dit “pore de transition” – ouverture qui signe l'arrêt de mort de la cellule –, peuvent être stimulées au moment de l'angioplastie. Cela peut se faire en pratiquant une reperfusion contrôlée – par exemple le postconditionnement – ou en simulant ce dernier pharmacologiquement par la ciclosporine.

C'est une équipe française qui avait montré, dès 2005, que le postconditionnement pouvait diminuer la quantité d'enzymes libérées au décours d'une angioplastie primaire [9]. Cette même équipe a montré que les résultats de cette étude princeps se confirmaient avec un recul de 4 ans [10]. L'essai initial avait mis en évidence une diminution de 36 % de la libération de CPK au décours d'une angioplastie faisant appel à une reperfusion séquentielle – 4 périodes d'une minute d'inflation succédant à 4 phases d'une minute de libération du flux – avant l'implantation du stent. La perfusion tissulaire quantifiée par le “blush” myocardique était de 2,44 ± 0,18 *versus* 1,79 ± 0,28 respectivement dans le groupe postconditionné comparé au groupe conventionnel. Il faut noter que la différence de régression du segment ST n'apparaissait pas immédiatement, mais à 48 heures. A 6 mois, la taille de l'infarctus mesurée par méthode isotopique était de 11,8 ± 10,3 % de la zone à risque dans le groupe actif contre 19,5 ± 13,3 % dans le groupe conventionnel. A 1 an, le bénéfice de fraction d'éjection était de 7 %.

Tenant compte de données expérimentales issues de son laboratoire et des données de la littérature, Michel Ovize a proposé de “postconditionner” pharmacologiquement en utilisant de la ciclosporine dont la liaison avec la cyclophiline D intramitochondriale empêcherait l'ouverture du pore de transition. L'injection de 2,5 mg/kg de cette molécule avant la désobstruction a abouti à une limitation de la libération de CPK et de troponine de 40 % ainsi qu'à une diminution de la taille de l'infarctus mesurée en IRM. Les événements cliniques sont survenus de façon moins fréquente dans le groupe ciclosporine (2 *vs* 7 ; p = 0,05).

Le chemin vers la protection pharmacologique associée à la reperfusion est donc ouvert en attendant une large étude randomisée internationale dont le critère majeur sera la mortalité. Le postconditionnement mécanique ou son *alter ego* pharmacologique sont donc en mesure de franchir le pas du laboratoire à la clinique [12].

Quelle que soit la technique de reperfusion, elle exige finalement l'implantation d'un stent. La resténose étant plus fréquente après angioplastie en phase aiguë d'infarctus tout comme la rethrombose, la question à laquelle de nombreuses études ont tenté de répondre est de **savoir si les stents actifs préviennent autant la prolifération myointimale dans ce contexte, sans entraîner un surcroît de thromboses.**

Laura Mauri a montré, au terme d'une méta-analyse concernant plus de 10000 patients, que la mortalité ajustée à 2 ans était plus basse (8,5 % *vs* 11,6 % ; p = 0,02) en cas d'utilisation des stents pharmacoactifs [13], bénéfice obtenu égale-

Suivi à 2 ans	Stents actifs	Stents nus	Risque absolu	p
Décès	8,5 %	11,6 %	-3,1 (-5,4 à -0,2)	0,04
Réinfarctus	7,0 %	8,0 %	-1,0 (-3,0 à -1,0)	0,34
Revascularisation	10,2 %	13,9 %	-3,8 (-6,2 à -1,3)	0,003

Tableau III : *Résultats comparés des stents actifs* versus *stents nus en phase aiguë d'infarctus.*

ment en cas de SCA sans sus-décalage de ST. Les chiffres sont résumés dans le ***tableau III***.

En l'absence de différence concernant le taux de réinfarctus, on peut extrapoler et supposer qu'il n'y a pas plus de thromboses. Le gain de resténoses est confirmé tout en remarquant que l'incidence de cet événement avec les stents nus est inférieure aux données plus anciennes. Brodie [14] n'observe pas de différence de mortalité, mais constate un moindre risque de thrombose à 9 mois (1,0 % *vs* 2,7 % ; RR = 0,17) et confirme la diminution des réinterventions à 2 ans (8,0 % *vs* 11,3 % ; RR = 0,57 ; IC 95 % : 0,35-0,92). Toutefois, ce travail ajoute un élément d'importance : **une tendance à une réaugmentation des thromboses avec les stents actifs entre 9 mois et 2 ans (1,1 % *vs* 0,3 % ; p = 0,28), donnée qui mérite confirmation et qui pourrait orienter vers une prolongation de la double antiagrégation plaquettaire.** Le bénéfice clinique des stents actifs est retrouvé chez les diabétiques [15], avec un risque relatif d'événements à 1 an de 0,44 (0,23-0,88 ; p = 0,02), et notamment moins de réinterventions sans surcroît de thromboses.

Il ne semble plus exister désormais de raisons scientifiques pour considérer les SCA comme une contre-indication des stents actifs.

L'ANGIOPLASTIE "NON URGENTE"

Ce chapitre est dominé par trois thèmes principaux :
– l'angioplastie des lésions "chirurgicales",
– le suivi à long terme des stents actifs,
– l'optimisation du traitement antiplaquettaire.

>>> Les lésions chirurgicales sont-elles en train de tomber dans l'escarcelle des cardiologues interventionnels ?

L'étude SYNTAX, communiquée au cours de l'ESC de Munich en septembre 2008 et publiée début 2009 [1], est un monument qui fera date mais qu'il faut analyser avec sérénité et prudence. Rappelons que Daemen avait fait part des résultats à 5 ans de 4 grandes études comparant angioplastie avec stents nus et pontage (ARTS, ERACI-II, MASS-II, SoS) [16]. Sur un total des 3 000 patients analysés, moins de 40 % étaient tritronculaires et 1 % présentaient une atteinte du tronc gauche. Les événements à 5 ans selon la méthode de Kaplan-Meier sont présentés dans le ***tableau IV.***

%	Angioplastie	Pontage	RR (IC)*	p
Décès	8,5	8,2	0,95 (0,73 à 1,23)	0,69
AVC	3,1	3,6	1,16 (0,73 à 1,83)	0,54
Infarctus myocardiques	7,3	7,6	0,91 (0,68 à 1,23)	0,54
Nouvelle revascularisation	29,0	7,9	0,23 (0,18 à 0,29)	< 0,001
Nouvelle angioplastie	21,5	6,9	0,29 (0,22 à 0,37)	< 0,001
Nouveau pontage	10,4	1,5	0,12 (0,07 à 0,21)	< 0,001
Décès + AVC + revascularisations	16,7	16,9	1,04 (0,86 à 1,27)	0,69
Décès + AVC + revascularisations + infarctus	39,2	23,0	0,53 (0,45 à 0,61)	< 0,001

*RR = chiffres qui expriment la comparaison pontage *versus* angioplastie

Tableau IV : *Evénements à 5 ans dans l'étude SYNTAX.*

Chez les diabétiques, on retrouve une tendance à une surmortalité dans le groupe angioplastie (12,4 *vs* 7,9 % ; p = 0,09) et, bien entendu, 3 fois plus de nouvelles revascularisations. Pour la population globale, la mortalité ne diffère pas en fonction de la méthode utilisée, qu'il s'agisse de patients bi- ou tritronculaires.

SYNTAX apporte des informations concernant l'angioplastie actuelle utilisant des stents actifs (TAXUS). Cet essai fournit, au-delà de ses résultats bruts, une somme considérable d'informations disponibles en ligne et on ne saurait trop conseiller de consulter également l'appendice supplémentaire également accessible. 1 800 patients (41,2 % de la population évaluée,

%	Angioplastie avec stents actifs	Pontage	RR (IC)
Décès toutes causes	4,4	3,5	1,24 (0,78 à 1,98)
Décès + AVC + infarctus	7,7	7,6	1,00 (0,72 à 1,98)
Nouvelles revascularisations	13,5	5,9	2,29 (1,69 à 1,81)
Evénements majeurs cardiaques ou cérébraux	17,8	12,4	1,44 (1,15 à 1,81)

Tableau V : *Résultats à 12 mois pour la comparaison pontage angioplastie utilisant des stents actifs.*

29,1 % étaient soit inéligibles, soit avaient choisi un des deux traitements, et 29,4 % étaient inclus dans un registre comprenant une large majorité de patients pontés. 85,5 % présentaient soit une atteinte tritronculaire et/ou une sténose du tronc gauche ont été randomisés dans 17 pays d'Europe, dont quelques centres français de haut niveau, et aux Etats-Unis. Un peu moins de 30 % de la population a été incluse au décours d'un SCA. Un quart des patients étaient diabétiques. Pratiquement aucun patient n'a été randomisé en cas de FEVG < 30 %. La revascularisation a été moins souvent complète par angioplastie (56,7 % *vs* 63,2 % ; p = 0,005). Le ***tableau V*** rapporte les résultats à 12 mois.

On constate qu'en termes de mortalité il n'existe aucune différence. Il persiste une supériorité du pontage concernant les nouvelles revascularisations dont on peut néanmoins remarquer qu'elles sont relativement rares compte tenu de la sévérité des lésions. Pour le groupe spécifique des patients présentant une atteinte du tronc gauche, les événements graves sont identiques dans les deux populations (angioplastie = 13,7 % ; pontage = 15,8 %). De façon inattendue, on observe plus d'AVC dans la population pontée pour ce type de lésion (angioplastie = 0,3 % ; pontage = 2,7 % ; p = 0,01). Les thromboses de stents sont survenues dans 3,3 % (alors que plus de 4 stents ont été implantés en moyenne) dont 2,2 % avant le 30e jour et 1 % entre cette date et la première année. A l'inverse, 3,4 % d'occlusions symptomatiques de pontages sont survenues, mais elles semblent avoir des conséquences cliniques moins sévères.

Une analyse des résultats a été effectuée en fonction du score angiographique SYNTAX. On retrouve le texte intégral de Georgios Sianos, inaccessible dans PubMed, en indiquant "score SYNTAX" dans un moteur de recherche. Ce score tient compte du segment coronaire sténosé, de l'existence ou non d'une occlusion et, en cas de bifurcation, de son type angiographique. Il fait intervenir également le degré de sinuosité et de calcification. On constate ainsi qu'en cas de chirurgie le suivi à 1 an est identique, quel que soit le niveau, faible, intermédiaire ou élevé du score (0 à 22 ; 23 à 32 ; > 32). A l'inverse, le pronostic après angioplastie dépend du niveau de sévérité du score avec un taux d'événements cardiaques et cérébrovasculaires de 13,6 % pour un score bas, de 16,7 % pour un score intermédiaire et de 23,4 % pour le score maximum. Dans cette dernière sous-population, le pontage est incontestablement supérieur.

Si on souhaite tirer des conclusions pratiques de cette étude fondamentale il paraît nécessaire de tenir compte des éléments suivants :

- En cas de lésions tritronculaires et/ou du tronc gauche, l'angioplastie fait aussi bien que la chirurgie, mais il faut établir pour chaque patient le score de gravité anatomique SYNTAX et bien réfléchir si ce dernier est supérieur à 32.

- Il existe une diminution nette des nouvelles revascularisations grâce aux stents actifs utilisés ici dans des situations anatomiques complexes.

- Le taux de thromboses de stents n'est pas négligeable, surtout compte tenu des conséquences cliniques de cette complication, et il serait utile de connaître le nombre de non répondeurs aux antiplaquettaires dans ce groupe. Sachant que près de 75 % des patients étaient encore sous double antiagrégation à 1 an, on peut considérer que le risque de thrombose tardive est plus faible que prévu dans une population traitée par de nombreux stents dont certains de grande longueur.

- La chirurgie ne parvient aux résultats obtenus dans cette étude qu'au prix d'une revascularisation "moderne" faisant une large place aux greffons artériels, à une revascularisation souvent très complète, à un taux de pontages à cœur battant ne dépassant pas 15 %, technique dont on connaît quelques indications privilégiées, mais qui diminue le degré de correction anatomique et augmente le risque de thrombose de greffon, notamment sur la coronaire droite, voire sur la marginale.

Au total, et ce point nous paraît important, près d'un tiers des patients ont été considérés comme des candidats à la seule chirurgie. A elle seule, cette étude répond aux deux premières questions posées au début de ce paragraphe.

L'année 2008 a néanmoins été marquée par **la multitude de travaux concernant la gestion des traitements antiplaquettaires, la réponse biologique à l'aspirine et aux thiénopyridines.** Les équipes françaises se sont particulièrement fait remarquer dans ce domaine.

Les doses de charge de clopidogrel ont poursuivi leur ascension ! L'intérêt d'un "monitorage" biologique de la phosphorylation de la protéine VASP a été confirmé par L. Bonello [17]. Dans une étude randomisée multicentrique, l'équipe de Paul Barragan a montré qu'en adaptant la posologie de clopidogrel à la réponse biologique, on pouvait atteindre un taux zéro de thromboses à 1 mois. M Gilard [18] a attiré l'attention sur l'inhibition de l'efficacité du clopidogrel par une molécule largement utilisée : l'oméprazole. La compétition moléculaire se situe au niveau du cytochrome 2C19 qui métabolise également les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce résultat n'est pas retrouvé par d'autres auteurs, mais ils ont évalué d'autres inhibiteurs (pantoprazole et ésomeprazole) [19]. Les antagonistes du canal calcique de type dihydropyridines pourraient également inhiber l'action des thiénopyridines au niveau du cytochrome 3A4 [20]. Enfin, dans le même registre, il faut signaler un cas clinique de thrombose très tardive de stent chez un patient sous double antiagrégation plaquettaire près de 3 ans après l'implantation d'un stent actif et 1 semaine après la mise en œuvre d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien [21].

Il apparaît de plus en plus clair que la mesure de la réponse biologique aux antiplaquettaires est un outil indispensable dont il faudrait qu'on puisse dire que la raison pour laquelle elle ne se développe que timidement est économique, alors que son accessibilité limitée coûte peut-être un certain nombre de thromboses de stents avec leurs conséquences cliniques. A moins que le prasugrel… □

BIBLIOGRAPHIE

1. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETAIN P *et al*. for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med,* 2009 ; 360 : 961-72.

2. KUNADIAN B, DUNNING J, VIJAYALAKSHMI K, THORNLEY AR, DE BELDER MA. Meta-analysis of randomized trials comparing anti-embolic devices with standard PCI for improving myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2007 ; 69 : 488-96.

3. SARDELLA G, MANCONE M, NGUYEN BL *et al*. The effect of thrombectomy on myocardial blush in primary angioplasty : the Randomized Evaluation of Thrombus Aspiration by two thrombectomy devices in acute Myocardial Infarction (RETAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2008 ; 71 : 84-91.

4. SARDELLA G, MANCONE M, BUCCIARELLI-DUCCI C *et al*. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size : the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am J Cardiol,* 2009 ; 53 : 309-15.

5. BAVRY AA, KUMBHANI DJ, BHATT DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction : a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008 ; 24 : 2989-3001.

6. DE LUCA G, DUDEK D, SARDELLA G, MARINO P, CHEVALIER B, ZIJLSTRA F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction : a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008 ; 24 : 3002-10.

7. LIPIECKI J, MONZY S, DUREL N *et al*. Effect of thrombus aspiration on infarct size and ventricular function in high-risk patients with acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention. Results of a prospective controlled study. *Am Heart J,* 2009 ; 157 : 583.

8. ANTONIUCCI D, VALENTI R, MIGLIONI A. Thrombectomy during PCI for acute myocardial infarction. Are rabdomized controlled trial data relevant to the patients who really need this technique. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2008 ; 71 : 863-9.

9. STAAT P, RIOUFOL G, PIOT C *et al*. Postconditioning the human heart. *Circulation,* 2005 ; 112 : 2143-8.

10. THIBAULT H, PIOT C, STAAT P *et al*. Long term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008 ; 117 : 1037-44.

11. PIOT C, CROISILLE P, STAAT P *et al*. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med,* 2008 ; 359 : 473-81.

12. VAN VUUREN D, LOCHNER A. Ischaemic postconditioning : from bench to bedside… *Cardiovasc J Afr,* 2008 ; 19 : 311-20.

13. MAURI L, SILBAUGH TS, GARG P *et al*. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med,* 2008 ; 359 : 1330-42.

14. BRODIE BR, STUCKEY T, DOWNEY W *et al*. Outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction : results from the Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) group. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2008 ; 72 : 893-900.

15. IIJIMA R, BYRNE RA, DIBRA A *et al*. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction : A pooled analysis of individual patient data from 7 randomized trials. *Rev Esp Cardiol,* 2009 ; 62 : 354-64.

16. DAEMEN J, BOERSMA E, FLATHER M *et al*. Long term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease : A meta-analysis with 5 year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II and SoS trials. *Circulation,* 2008 ; 118 : 1146-54.

17. BONELLO L, CAMOIN-JAU L, ARQUES S *et al*. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index ecrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance : a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol,* 2008 ; 51 : 1404-11.

18. GILARD M, ARNAUD B, CORNILY JC *et al*. Influence of omeprazole on the platelet action of clopidogrel associated with aspirin : the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol,* 2008 ; 51 : 256-60.

19. SILLER-MATULA JM, SPIEL AO, LANG IM, KREINER G, CHRIST G, JILMA B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J,* 2009 ; 157 : 148.e1-e5.

20. SILLER-MATULA JM, LANG I, CHRIST G, JILMA B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol,* 2008 ; 52 : 1557-63.

21. MERKELY B, TOTH-SZAMBOKI E, BECKER D *et al*. Very late drug-eluting stent thrombosis after nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment despite dual antiplatelet therapy. *Can J Cardiol,* 2009 ; 25 : 229-32.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.