

**UNIVERSITE DE LIEGE (Belgique)**

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**VALEUR PRONOSTIQUE DES OCCLUSIONS CORONAIRES  
CHRONIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'INFARCTUS  
DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST.**

**PROGNOSIS IMPACT OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION IN  
PATIENTS PRESENTING WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL  
INFARCTION.**

***Yoann BATAILLE***

Docteur en médecine (ULg 2004)

Médecin spécialiste en cardiologie (ULg 2010)

Fellow à l’Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (I.U.C.P.Q.),  
affilié à l’UL (2010-2012)

Cardiologue interventionnel au C.H.R. de Liège

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur en Sciences Médicales

Année académique : 2014 – 2015

---

Promoteur : Professeur LA PIERARD, MD, PhD- ULg

Co-promoteur : Professeur OF BERTRAND, MD, PhD-UL (Canada)

Président du Comité de thèse : Professeur J-O DEFRAIGNE, MD, PhD- ULg

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>5</b>
<b><u>CHAPITRE I: INTRODUCTION</u></b>	<b>8</b>
<b>I. HYPOTHESE DE TRAVAIL</b>	<b>9</b>
<b>II. ETAPES DU TRAVAIL</b>	<b>10</b>
<b>III. PLAN DU TRAVAIL</b>	<b>10</b>
<b><u>CHAPITRE II: HISTOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE</u></b>	<b>12</b>
<b>I. HISTOLOGIE</b>	<b>13</b>
1. DEFINITION D'UNE CTO	13
2. RECANALISATION D'UNE CTO	13
3. IMPLICATION PRATIQUE EN ANGIOPLASTIE	17
<b>II. PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>17</b>
1. DEFINITION DES ARTERES COLLATERALES	17
2. CAPACITE FONCTIONNELLE DES ARTERES COLLATERALES	19
3. LIMITATION DE LA CAPACITE FONCTIONNELLE DES ARTERES COLLATERALES	19
<b><u>CHAPITRE III: PREVALENCE, PRESENTATION CLINIQUE ET IMPACT PRONOSTIQUE</u></b>	<b>22</b>
<b>I. PREVALENCE, ETAT DE LA LITTERATURE</b>	<b>23</b>
<b>II. PRESENTATION CLINIQUE</b>	<b>24</b>
1. PROFIL DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE	24
2. DISTRIBUTION DES CTO AU NIVEAU DE L'ARBRE CORONARIEN	24
3. ELEMENTS DIAGNOSTIQUES	25
<b>III. IMPACT PRONOSTIQUE</b>	<b>28</b>
<b><u>CHAPITRE IV : METHODOLOGIE UTILISEE POUR ETUDIER LA POPULATION ET POUR LES ANALYSES STATISTIQUES.</u></b>	<b>31</b>
<b><u>CHAPITRE V : PREVALENCE, FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT PRONOSTIQUE D'UNE OU DE PLUSIEURS OCCLUSIONS CORONAIRES CHRONIQUES CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST</u></b>	<b>38</b>
<b>I. RESUME</b>	<b>39</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>40</b>
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>40</b>
1. POPULATION ETUDIEE	40
2. SUIVI DES PATIENTS	43
<b>IV. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>43</b>
<b>V. RESULTATS</b>	<b>44</b>
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>51</b>
<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>54</b>
<b><u>CHAPITRE VI : ASSOCIATION MORTELLE ENTRE OCCLUSION CORONAIRES CHRONIQUES ET CHOC CARDIOGENIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST.</u></b>	<b>55</b>
<b>I. RESUME</b>	<b>56</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>57</b>
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>57</b>
1. POPULATION ETUDIEE	57
2. SUIVI DES PATIENTS	59
<b>IV. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>59</b>
<b>V. RESULTATS</b>	<b>60</b>
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>69</b>

<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>70</b>
<b><u>CHAPITRE VII : INCIDENCE ET IMPACT CLINIQUE D'UNE OCCLUSION CORONAIRES CHRONIQUE SELON LE SEXE DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST.</u></b>	
<b>I. RESUME</b>	<b>72</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>73</b>
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>73</b>
1. POPULATION ETUDIEE	73
2. SUIVI DES PATIENTS	75
<b>IV. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>75</b>
<b>V. RESULTATS</b>	<b>76</b>
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>87</b>
<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>89</b>
<b><u>CHAPITRE VIII : INTERACTION ENTRE L'OCCLUSION CORONAIRES CHRONIQUE ET L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR ANGIOPLASTIE PRIMAIRE POUR INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST.</u></b>	
	<b>90</b>
<b>I. RESUME</b>	<b>91</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>92</b>
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>93</b>
1. POPULATION ETUDIEE	93
2. SUIVI DES PATIENTS	94
<b>IV. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>95</b>
<b>V. RÉSULTATS</b>	<b>95</b>
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>101</b>
<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>103</b>
<b><u>CHAPITRE IX : VALIDATION DU J-CTO SCORE DANS LES PROCÉDURES DE DESOBSTRUCTION PERCUTANÉES DES OCCLUSIONS CORONAIRES CHRONIQUES</u></b>	
	<b>104</b>
<b>I. RESUME</b>	<b>105</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>106</b>
<b>III. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>107</b>
1. POPULATION ETUDIEE ET CARACTÉRISTIQUES DES PROCÉDURES UTILISÉES	107
2. LE J-CTO SCORE	109
<b>IV. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>111</b>
<b>V. RESULTATS</b>	<b>112</b>
1. DONNÉES CLINIQUES, ANGIOGRAPHIQUES ET DE PROCÉDURE	112
2. DISCRIMINATION ET CALIBRATION DU J-CTO SCORE	117
3. J-CTO SCORE ET APPROCHE HYBRIDE	118
4. J-CTO SCORE, COMPLEXITÉ ET SUCCÈS FINAL DE PROCÉDURE	120
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>125</b>
<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>127</b>
<b><u>CHAPITRE X: DISCUSSION GÉNÉRALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION DE LA THÈSE</u></b>	
	<b>129</b>
<b>I. DISCUSSION GÉNÉRALE</b>	<b>130</b>
1. PRONOSTIC DE L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE AVEC ELEVATION DU SEGMENT ST	130
2. IMPACT PRONOSTIQUE DE LA MALADIE CORONARIENNE PLURITRONCULAIRE	130
3. IMPACT PRONOSTIQUE DE LA PRÉSENCE D'UNE CTO EN SOI	131
4. IMPACT PRONOSTIQUE DE LA PRÉSENCE D'UNE CTO DANS DES POPULATIONS À RISQUE	133
5. J-CTO SCORE	135
6. REVASCULARISATION DES CTO	135

<b>II. PERSPECTIVES</b>	<b>136</b>
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>136</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>138</u></b>

## REMERCIEMENTS

Nul n'ignore que les recherches d'un doctorant puisent une bonne part de leurs racines dans l'entourage, familial et professionnel, de celui qui les a entreprises. Mon travail n'échappe évidemment pas à cette règle. Aussi, avant d'exposer le résultat de mes recherches, il me tient particulièrement à cœur de remercier les personnes qui, par leur soutien, leurs conseils et leur confiance m'ont permis de les mener à leur terme. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

Tout naturellement, je souhaite d'abord témoigner toute ma reconnaissance et mon affection envers mon épouse et mes parents, qui m'ont soutenu tout au long de mes études de médecine. Mon papa a su m'insuffler la passion de son métier et ma maman a toujours été une oreille attentive à mon égard. Mon épouse, n'a eu de cesse de m'encourager à poursuivre mes recherches. Je lui suis particulièrement redevable de m'avoir accompagné au Canada pour vivre cette expérience à partir de laquelle ce projet de thèse est né. Je remercie nos trois enfants, Jules, Charlie et Léonie, pour la patience dont ils ont fait preuve à mon égard et le bonheur qu'ils m'apportent au quotidien.

Ensuite, je souhaite remercier de tout cœur le Professeur BERTRAND, MD, PhD de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (I.U.C.P.Q.) de m'avoir permis d'entreprendre cette formidable aventure de fellowship de deux années au sein de son hôpital et d'avoir veillé à mon intégration dans son équipe de recherche. C'est sans compter qu'il m'a partagé ses connaissances théoriques et pratiques en cardiologie interventionnelle. Ses connaissances en cardiologie, sa rigueur et sa passion pour la recherche clinique constituent pour moi un exemple. Par sa disponibilité et l'enthousiasme dont il a toujours fait preuve à mon égard, il n'a jamais cessé de m'encourager dans mes travaux scientifiques.

Je voudrais également exprimer ma gratitude envers le Docteur BOLAND, MD, PhD du C.H.R. de Liège qui m'a permis de concrétiser ce projet, d'une part en m'allouant les ressources nécessaires et d'autre part, en m'assurant une place de cardiologue interventionnel au sein de son service de cardiologie à mon retour. Fort de son soutien, j'ai pu ainsi réaliser l'ensemble du projet en toute sérénité.

De même, je tiens à témoigner toute ma reconnaissance envers le Professeur PIERARD, MD, PhD, du C.H.U. de Liège pour m'avoir recommandé à l'Université Laval au terme de ma formation en cardiologie et pour avoir ensuite accepté d'être le promoteur de cette thèse de doctorat. Je le remercie vivement pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long des années de spécialisation.

Mes plus vifs remerciements vont également :

- au Professeur DEFRAIGNE, MD, PhD du C.H.U. de Liège, d'avoir accepté la Présidence du Comité pour l'évaluation de cette thèse de doctorat ;
- au Docteur O'CONNOR, MD de l'I.U.C.P.Q., qui, suite à notre rencontre au sein du laboratoire d'échographie cardiaque du C.H.U. de Liège, m'a mis en contact avec le département de cardiologie de son hôpital pour envisager le projet de fellowship ;
- aux Docteurs COSTEROUSSE, PhD de l'I.U.C.P.Q., et Magne, PhD du C.H.U. de Limoges, pour la supervision du traitement statistique des données de ce travail ainsi que pour leur disponibilité, leur regard critique et leur conseils judicieux ;
- au Docteur DELANAYE, MD, PhD du C.H.U. de Liège, pour ses conseils avisés et pour ses encouragements ;
- au Docteur RINFRET, MD, SM de l'I.U.C.P.Q., qui m'a patiemment appris l'ensemble des techniques de désobstruction des CTO ;
- au Professeur LEGRAND, MD, PhD du C.H.U. de Liège, de m'avoir engagé comme assistant dans son laboratoire de cathétérisme cardiaque et d'avoir supervisé le début de ma formation en cardiologie interventionnelle ;
- aux Docteurs BARBEAU, ROY, PROULX, DERY, NGUYEN, LAROSE, GLEETON, DELAROCHELIERE, NOEL et RODES de l'I.U.C.P.Q., au Professeur GACH, MD, PhD, et aux Docteurs MARTINEZ et DAVIN du C.H.U. de Liège, pour leurs enseignements en cardiologie interventionnelle ;

- aux Professeurs LANCELLOTTI, MD, PhD, et LAMBERMONT, MD, PhD, du C.H.U. de Liège, pour leur soutien dans la réalisation du fellowship ;
- à mes collègues fellows, les Docteurs DEMARET, MACHAALANY, ABDELAAL, BAGUR, NOMBELA-FRANCO, MANAZONNI, URENA ALCAZAR, MOK, BRIBEIRO, MOKRANI ET ZANNAD pour leur amitié et leur entraide ;
- aux Docteurs HOFFER, POURBAIX ET BECKERS pour leur regard critique sur ce manuscrit ainsi que à l'ensemble des membres du service de cardiologie du C.H.R. de Liège pour leur soutien ;
- à mon ami LUC DONNAY pour la relecture non médicale de ce manuscrit.

Toutes ces personnes ont été pour moi des adjuvants précieux ; je tenais, sans plus tarder, à leur exprimer ma sincère reconnaissance.

# Chapitre I: Introduction

## I. Hypothèse de travail

L’occlusion coronaire chronique (CTO for Chronic Total Occlusion) est classiquement caractérisée par une interruption complète du débit sanguin coronaire antérograde visible lors de l’angiographie coronaire. On la définit dans ce cas de figure comme une occlusion chronique vraie. Lorsqu’une circulation minimale du produit de contraste est visible à travers la lésion sans opacification de la partie distale du vaisseau coronaire, on définit alors l’occlusion chronique comme étant fonctionnelle.

En l’absence d’angiographies coronaires répétées, la durée de l’occlusion est difficile à définir. Cependant, lorsque l’occlusion a une durée supérieure à 90 jours, elle est considérée unanimement comme étant une lésion chronique<sup>1,2</sup>.

L’étude des occlusions coronaires chroniques, qui date de plus de 40 ans, a connu un nouvel essor ces dernières années grâce, d’une part, à l’intérêt suscité par le bénéfice clinique de la revascularisation percutanée de ces lésions chez des patients sélectionnés et d’autre part, à l’augmentation du taux de succès des procédures<sup>3</sup>. Les opérateurs ont utilisé de nouvelles techniques d’intervention et ont profité du développement par l’industrie de nouveaux outils d’angioplastie consacrés à ces procédures complexes.

Des CTO sont classiquement retrouvées à l’angiographie des artères coronaires avec une prévalence qui varie selon qu’il s’agisse d’un examen électif ou bien d’un examen réalisé dans un contexte clinique de syndrome coronarien aigu<sup>4</sup>.

Une CTO peut être considérée comme la « marque » d’un infarctus du myocarde ancien qui n’a pas bénéficié d’une thérapie de reperfusion<sup>5</sup>. Un infarctus ancien, tout comme la présence d’une onde Q pathologique sur l’E.C.G., sont des prédicteurs de la survenance d’événements cardio-vasculaires chez ces patients<sup>6,7</sup>.

L’hypothèse de nos recherches consiste à valider que la présence d’une CTO chez des patients admis pour angioplastie primaire pourrait permettre d’identifier des patients à haut risque pronostique.

## **II. Etapes du travail**

Nos recherches ont donc porté sur les occlusions coronaires chroniques.

D'une part, nous avons étudié :

- la prévalence et les prédicteurs d'occlusion coronaire chronique chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST ;
- l'impact pronostique de la présence d'une ou de plusieurs occlusion(s) chronique(s) dans cette population générale de patients ;
- l'impact pronostique de la présence d'une ou de plusieurs occlusion(s) chronique(s) dans des sous-groupes de patients à risque, tels que ceux admis en état de choc cardiogénique, ceux présentant une insuffisance rénale préexistante à l'événement aigu et ceux de genre féminin.

D'autre part, nous avons validé un score évaluant la complexité de recanalisation percutanée d'une CTO dans une cohorte indépendante et étudié sa performance à prédire le succès d'une telle procédure.

## **III. Plan du travail**

Après un *premier chapitre* d'introduction, le *deuxième chapitre* est consacré à un rappel de l'histologie et de la physiopathologie des occlusions coronaires chroniques.

Le *troisième chapitre* introduit les occlusions coronaires chroniques dans leur mode de présentation clinique.

Le *quatrième chapitre* détaille la méthodologie utilisée pour étudier la population et pour analyser les statistiques.

Le *cinquième chapitre* détermine la prévalence, les facteurs prédictifs et l'impact pronostique d'une ou de plusieurs occlusion(s) coronaire(s) chronique(s) chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Le *sixième chapitre* expose le lien de mortalité qui existe entre l’occlusion coronaire chronique et le choc cardiogénique chez le patient souffrant d’un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Le *septième chapitre* évalue, parmi les patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, l’incidence et l’impact clinique d’une ou plusieurs occlusion(s) coronaire(s) chronique(s) selon le sexe.

Le *huitième chapitre* étudie l’interaction entre l’occlusion coronaire chronique et l’insuffisance rénale chronique chez des patients traités par angioplastie primaire pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Le *neuvième chapitre* examine la puissance du J-CTO score pour prédire la rapidité et le succès final du franchissement de l’occlusion par le guide d’angioplastie dans une cohorte indépendante.

Le *dixième chapitre* est consacré à la discussion générale, aux perspectives et à la conclusion de la thèse.

## Chapitre II: Histologie et Physiopathologie

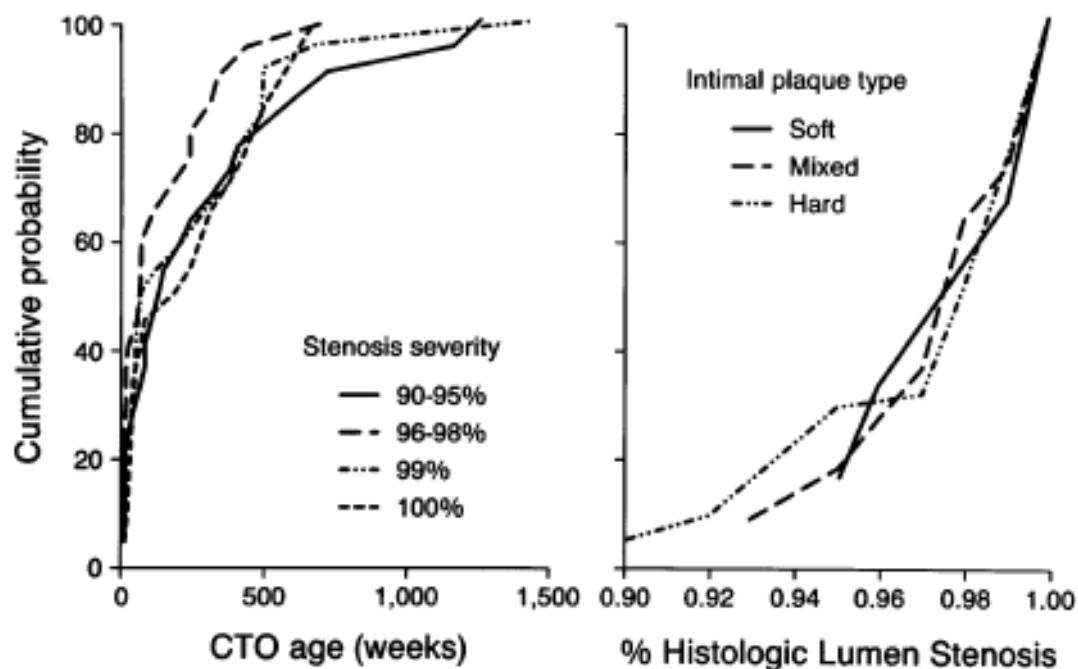
## I. Histologie

### 1. Définition d'une CTO

Histologiquement, une occlusion coronaire chronique (CTO) est constituée de plusieurs composants. Une plaque athérosclérotique est toujours présente et est, partiellement ou totalement, responsable de l'occlusion de la lumière coronaire. Un thrombus est l'élément complémentaire. Celui-ci prend la forme ou bien d'un simple caillot uniforme en termes d'architecture et d'âge ou bien de plusieurs couches de caillots d'architectures et d'âges différents. Une prolifération fibro-intimale est associée<sup>8</sup>. L'organisation d'un thrombus, apparu lors de la survenance d'un infarctus non fatal, joue donc un rôle important dans le développement d'une CTO.

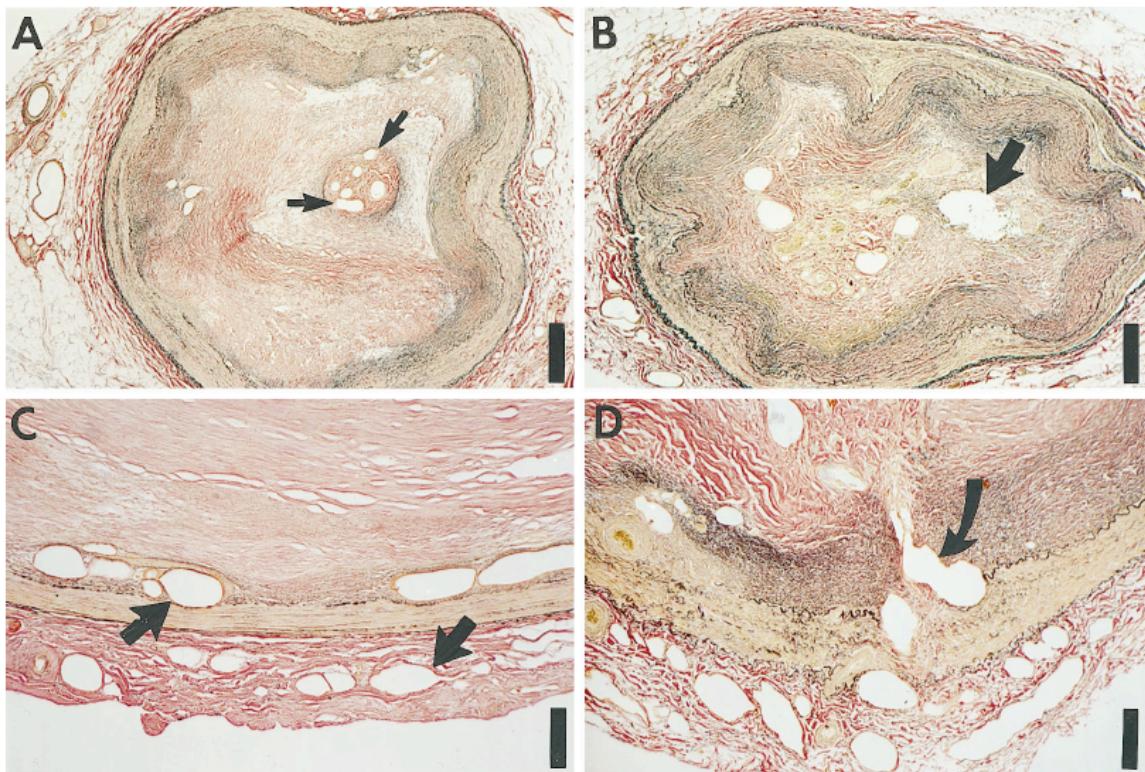
### 2. Recanalisation d'une CTO

Il est intéressant de relever que, plus de 2/3 des artères qui apparaissent occluses à l'angiographie coronaire présentent en réalité histologiquement des sténoses sévères entre 90 et 99% (occlusions totales fonctionnelles)<sup>9</sup>. Il n'existe aucune relation entre, d'une part, le pourcentage de sténose de la lumière coronarienne et, d'autre part, la durée de l'occlusion ou encore le type de plaque intime (**Figure 1**). Des occlusions totales fonctionnelles prédominent dans toutes les occlusions d'âges différents<sup>10</sup>.



**Figure 1 : Srivatsa et al, JACC 1997;29(5):955-63. Absence de relation significative entre le pourcentage de sténose et l'ancienneté de la CTO ou le type de plaque intime.**

La recanalisation physiologique de l'occlusion coronaire chronique, dénommée occlusion « fonctionnelle », peut se présenter au niveau des quatre zones artérielles (*figure 2*).



*Figure 2, Srivatsa et al, JACC 1997;29(5):955-63.*

*Différents patterns de recanalisation de l'occlusion : A : au niveau de la lumière ; B : au niveau de la plaque intime ; C-D : au niveau de la média et adventice.*

#### *a) Au niveau de la lumière*

La recanalisation du thrombus au niveau de la lumière est fréquente et importante. Sa prévalence est similaire, indépendamment de l'âge de l'occlusion ainsi que du type de plaques intimes.

#### *b) Au niveau de la plaque intime*

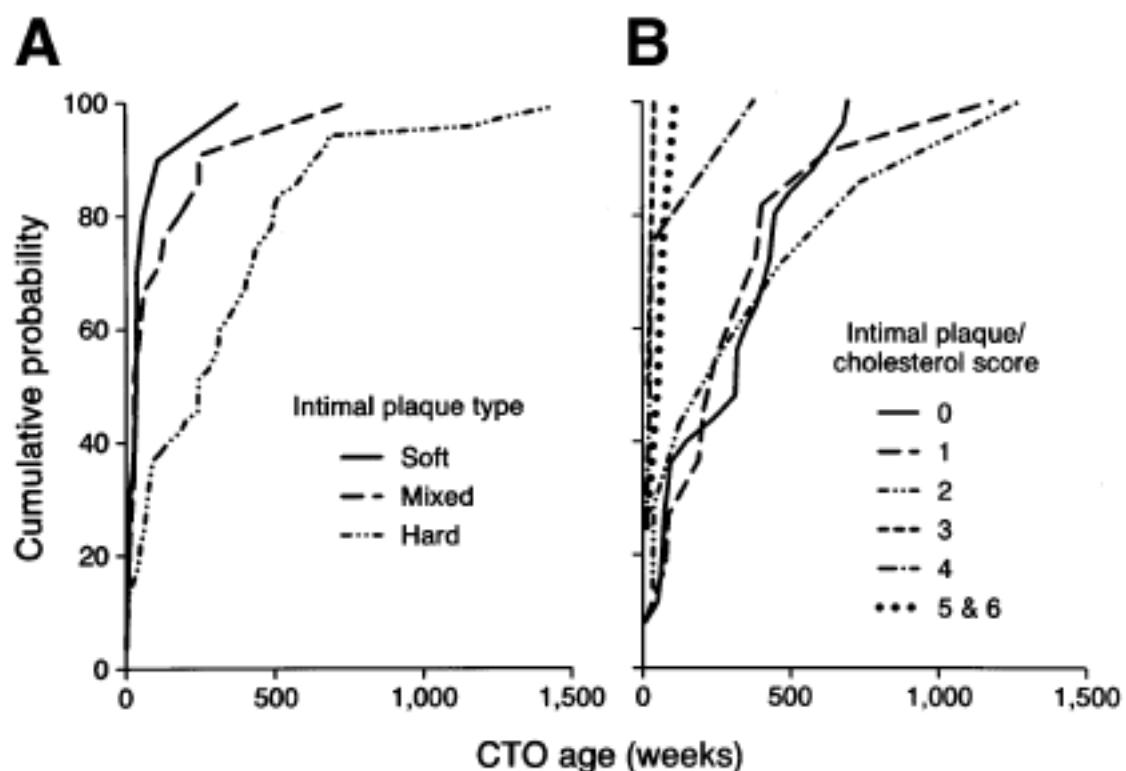
La recanalisation de la plaque intime par des canaux néo-vasculaires communiquant avec les vasa vasorum de l'adventice est aussi fréquente. Cette recanalisation augmente cependant avec la durée de l'occlusion et avec le degré d'inflammation cellulaire (lymphocytes et monocytes-macrophages). Il existe trois types histologiques de plaques au niveau de l'intima : la plaque dure, la plaque molle et la plaque mixte.

La plaque dure, définie comme étant fibro-calcifiée, est composée, pour plus de 50% de sa superficie, de calcium et de collagène. C'est ce type de plaques qui est le plus fréquent.

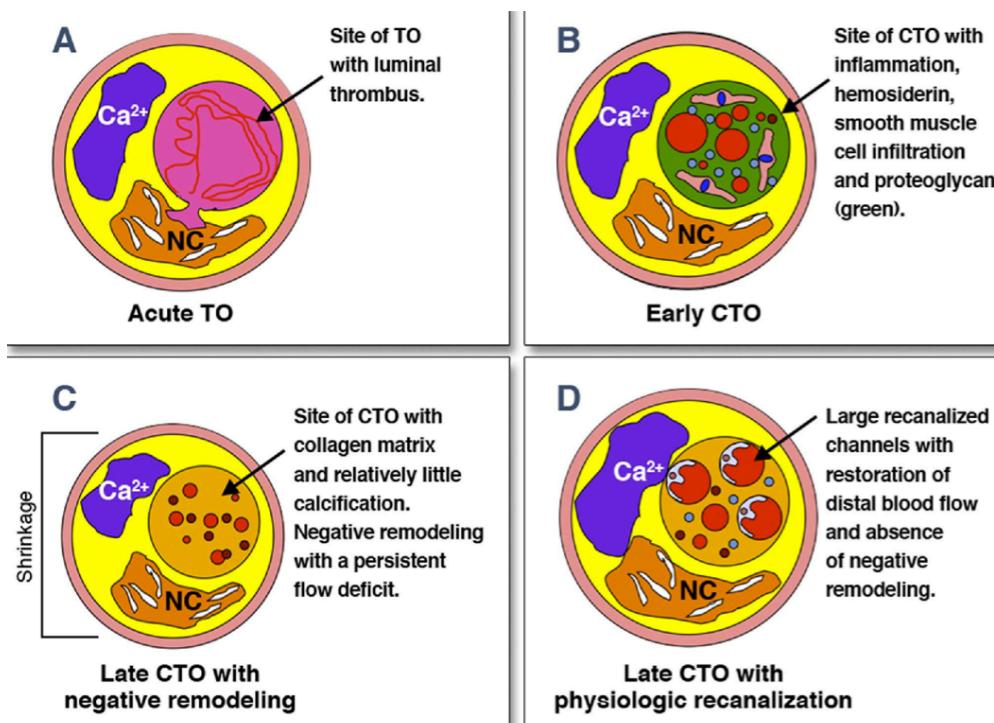
La plaque molle, la plus rare, est constituée principalement de cholestérol.

Enfin, la plaque mixte contient, en proportion équivalente, des composants présents au niveau des plaques dure et molle.

Ces deux derniers types de plaques se retrouvent plus fréquemment chez des patients souffrant de diabète<sup>10</sup>. La composition de la plaque intime se modifie en fonction du temps ; les cellules spumeuses se raréfient tandis que les composants fibro-calciques augmentent (*figure 3 et 4*). Ces caractéristiques histologiques expliquent la difficulté croissante de recanaliser les CTO en fonction de l'âge croissant de ces lésions.



*Figure 3 : Srivatsa et al, JACC 1997; 29(5):955-63. Evolution de la plaque intime au cours du temps.*



*Figure 4, Finn et al, iJACC 2010;3(8):806-810.*

*Caractéristiques morphologiques d'une CTO : (A) Rupture de plaque avec formation d'un thrombus. (B) Inflammation et recanalisation précoce avec dépôt de protéoglycans. (C) Phase de cicatrisation avec dépôt de collagène et remodelage négatif du vaisseau. (D) La recanalisation physiologique permet de rétablir un flot sanguin distal et au contraire de prévenir le remodeling négatif. NC : Zone nécrotique*

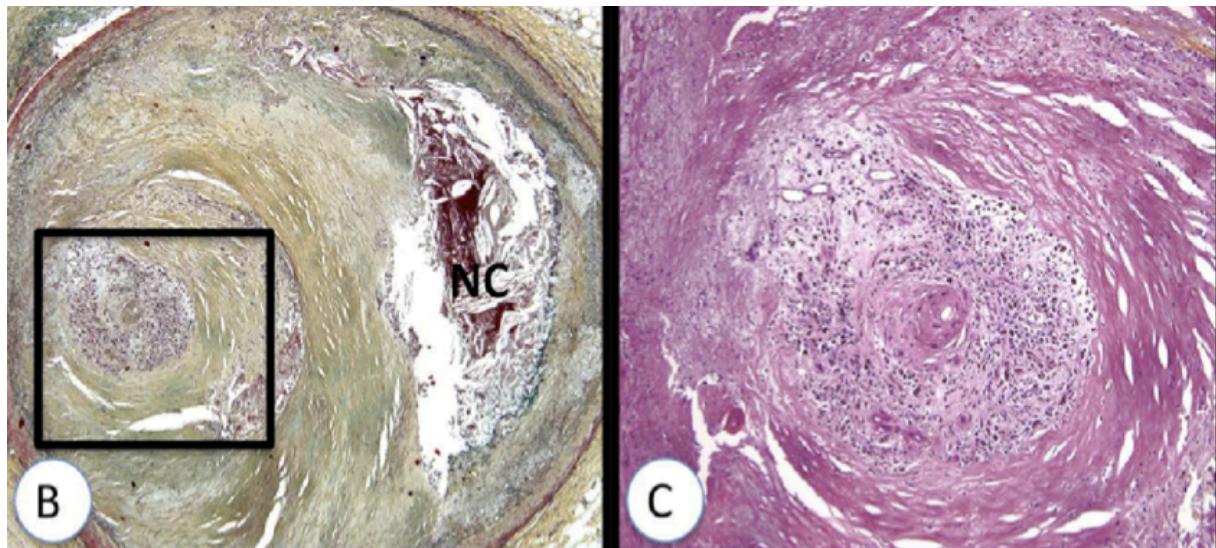
### *c) Au niveau de la média et de l'adventice*

On retrouve aussi des canaux néo-vasculaires au niveau de la **média et de l'adventice** indépendamment de l'âge des CTO.

Globalement, les canaux néovasculaires prédominent tantôt au niveau de l'adventice pour les CTO < 1 an tantôt au niveau de l'adventice et de la plaque intime pour les CTO > 1 an. De larges canaux néovasculaires (> 250 µm) sont présents dans l'adventice des CTO de tout âge et semblent provenir des vasa vasorum de l'adventice. Ce sont eux qui représentent ce que l'on appelle angiographiquement les « ponts » collatéraux. Par contre, l'angiographie coronaire sous-estime le développement des collatérales puisque les canaux < 200 µm n'apparaissent pas à l'examen.

Il existe une relation anatomique étroite entre l'inflammation cellulaire et la formation des canaux néovasculaires dans l'intima et l'adventice<sup>10</sup>. Cette inflammation, qui prédomine toujours au niveau de la plaque intime indépendamment de l'âge de la CTO, crée un

environnement hypoxique en raison d'une demande métabolique importante des macrophages. Celle-ci génère l'expression de signaux impliqués dans la régulation et dans la coordination de la réponse angiogénique (*figure 5*)<sup>11</sup>.



*Figure 5, Finn et al, iJACC 2010;3(8):806-810.*

*Coupe coronaire au niveau d'une plaque fibroathéromateuse montrant une CTO où la lumière est occupée par un thrombus avec une importante inflammation adjacente et une néoangiogenèse.*

### 3. Implication pratique en angioplastie

Une CTO avec un aspect « fuselé » au niveau du site de l'occlusion est généralement associée à une lumière recanalisée avec du tissu fibreux lâche adjacent. En outre, elle est généralement plus courte et associée à un moignon de vaisseau. Toutes ces caractéristiques histologiques représentent des facteurs favorables pour une angioplastie, au contraire des CTO présentant un aspect « abrupt » au niveau de l'occlusion<sup>12</sup>.

## II. Physiopathologie

### 1. Définition des artères collatérales

En 1881, Cohnheim soutient que la circulation artérielle coronaire chez l'humain est un réseau dit « classiquement » terminal, c'est à dire dépourvu d'anastomoses interartérielles, de telle sorte qu'une occlusion totale d'une branche épicardique conduirait invariablement à un infarctus du myocarde.

Or, au niveau du territoire myocardique dépendant d'une artère coronaire sévèrement sténosée ou chroniquement occluse, l'émergence d'une circulation coronaire collatérale

permet un apport sanguin alternatif au myocarde<sup>13</sup>. Des lors, des collatérales bien développées devraient protéger, lors de la survenance de l'occlusion totale, le muscle ventriculaire gauche d'un infarctus du myocarde.

De plus, il arrive que de nombreuses collatérales se développent aussi après la survenance d'une occlusion responsable d'un infarctus myocardique<sup>14 15</sup>.

Les collatérales peuvent exister sous trois formes: les connections septales, les connections épicardiques (soit depuis une branche atriale ou ventriculaire soit de type inter-artérielles distales) et les ponts collatéraux<sup>16</sup>.

La résolution de l'imagerie des coronaires ( $> 0.2\text{mm}$ ) limite l'évaluation quantitative des collatérales puisque celles-ci ont un diamètre réduit et suivent un trajet souvent tortueux.

K. Peter Rentrop<sup>17</sup> et GS Werner<sup>16</sup> ont l'un et l'autre caractérisé angiographiquement cette circulation collatérale (**Tableau I et II**, respectivement).

**Tableau I : Grade de collatérales selon la classification de Rentrop**

O	Aucune collatérale opacifiée par le produit de contraste
I	Opacification des branches du vaisseau occlus par les collatérales
II	Opacification partielle du vaisseau occlus par les collatérales
III	Opacification complète du vaisseau occlus par les collatérales

**Tableau II : Grade de collatérales selon la classification de Werner**

CC grade 0	Absence de connexion continue
CC grade 1	Présence d'une connexion continue du calibre d'un fil
CC grade 2	Présence d'une connexion continue du calibre d'une branche

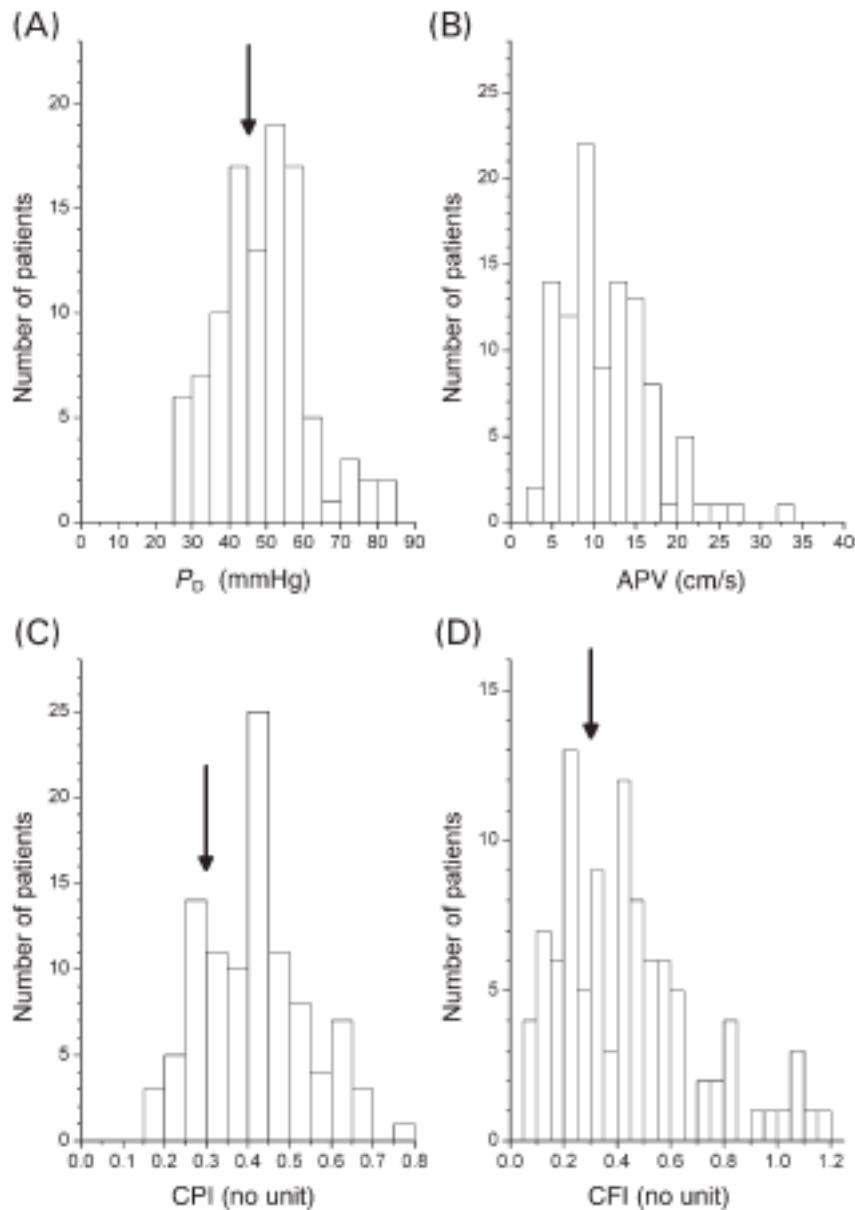
## 2. Capacité fonctionnelle des artères collatérales

Bien que la classification proposée par K Peter Rentrop paraît séduisante, elle ne permet pas d'évaluer la capacité fonctionnelle des collatérales. En effet, il n'existe qu'une faible corrélation entre cette classification et la quantification invasive du débit au niveau des collatérales<sup>18, 19</sup>. De plus, elle ne permet pas non plus de distinguer parmi les collatérales de grade 3 celles qui présentent une capacité fonctionnelle adéquate.

Au contraire, GS Werner a démontré que sa classification permet d'identifier les collatérales en fonction de leur capacité fonctionnelle à préserver ou non la cinétique segmentaire du ventricule gauche dépendant de l'artère chroniquement occluse. Les collatérales de grade CC1 et CC2 sont présentent chez des patients indemnes d'infarctus du myocarde avec onde q de nécrose et chez qui la fonction systolique segmentaire du VG est conservée (CC2>CC1). Des données issues de l'IRM cardiaque réalisée chez des patients atteints de CTO montrent que la présence de collatérales bien développées (CC2) diminuent le risque d'anomalie de la cinétique segmentaire régionale du myocarde et amoindri également le risque d'infarctus transmural<sup>20</sup>. Second avantage de cette classification CC, elle est étroitement corrélée avec les performances hémodynamiques des collatérales. Les collatérales CC2 assurent une meilleure réserve de débit lors d'un stress induit par une perfusion d'adénosine. Ce sont également elles qui permettent un meilleur recrutement de flux sanguin lors d'une réocclusion ultérieure afin de prévenir l'apparition d'une ischémie<sup>16</sup>.

## 3. Limitation de la capacité fonctionnelle des artères collatérales

GS Werner a aussi démontré que malgré la présence de collatérales, la pression distale mesurée en aval de l'occlusion ( $P_D$ ) et les index de pression ( $CPI=P_D/P_{AO}$ ) étaient, chez un certain nombre de patients, inférieurs à la valeur seuil de 45 mmHg et au ratio de 0.30, respectivement, au-dessus desquels il n'y a pas d'ischémie myocardique au repos. La même observation a été faite en ce qui concerne l'index de débit au niveau des collatérales ( $CFI=APV_D/APV$  antégrade) (**Figure 6**)<sup>21</sup>.



*Figure 6, Werner et al, Eur Heart J. 2006 Oct;27(20):2406-12.*

**Distribution de  $P_D$  (pression distale à l'occlusion),  $APV_D$  (pic de vitesse moyenne distale à l'occlusion enregistré au doppler), CPI (index de pression,  $CPI = P_D/P_{AO}$ ), et CFI (index de débit,  $CFI = APV_D/APV$  antégrade). Les flèches indiquent les cutt-off en dessous desquels il y a une ischémie myocardique<sup>22</sup>.**

De plus, GS Werner a montré que moins de 10% des sujets étudiés présentaient une réserve coronarienne au niveau des collatérales > 2 durant un stress pharmacologique et que plus de 1/3 des patients avaient un vol coronaire. La conclusion de cette étude est que même

en présence de collatérales bien développées, une revascularisation de CTO pourrait s'avérer bénéfique.

# Chapitre III: Prévalence, présentation clinique et impact pronostique

## I. Prévalence, état de la littérature

Selon deux études datant des années 90<sup>3</sup>, l'angiographie coronaire a permis de montrer une prévalence de CTO de l'ordre de 33% à 52% parmi les patients souffrant d'une maladie coronarienne (selon la définition de la maladie coronarienne retenue : sténoses  $\geq 50\%$  ou  $\geq 70\%$ , respectivement)<sup>23, 24</sup>. Cependant, il s'agissait d'études rétrospectives, avec comme écueil, une base limitée d'informations cliniques et angiographiques. De la sorte, il n'était pas exclu que certains patients présentaient en fait des occlusions subaiguës, voire même aiguës.

De son côté, le registre prospectif et multicentrique « STAR » (Stable Angina pectoris Registry) a montré que, parmi les patients bénéficiant d'une première coronarographie diagnostique, un tiers d'entre eux étaient sujets à une CTO. Cependant, une CTO y était définie uniquement comme étant une occlusion angiographique de 100%<sup>25</sup>.

Or, des données beaucoup plus complètes, issues d'un registre canadien prospectif et multi-centrique, ont montré une prévalence de CTO de 18,4% chez les patients souffrant d'une sténose de  $\geq 50\%$  sur au moins une artère coronaire (à l'exclusion des pontés et des angioplasties primaires)<sup>4</sup>. Les auteurs de ce registre ont identifié spécifiquement 3 caractéristiques cliniques et angiographiques permettant de déterminer le caractère chronique de l'occlusion : antécédent de syndrome coronarien aigu datant de plus de 6 semaines, occlusion coronarienne associée à des « ponts » collatéraux ou présence de la CTO sur une ancienne coronarographie.

Récemment, une autre étude a rapporté une prévalence de CTO de 31 % chez des vétérans américains souffrant d'une maladie coronarienne non revascularisée chirurgicalement<sup>26</sup>.

Dans une étude portant sur des patients souffrant d'angine de poitrine sévère avec ischémie démontrée et d'une maladie coronarienne pluri-tronculaire, la prévalence des CTO était de l'ordre de 30%<sup>27</sup>.

Dans le registre « SCAAR » (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) répertoriant 215000 sujets, une CTO était présente chez 11% des patients admis pour coronarographie diagnostique et chez 16% des patients souffrant d'une maladie coronarienne<sup>28</sup>.

En dépit des précieux enseignements tirés de ces études, il n'est pas aisé de déterminer la prévalence de CTO puisqu'un bon nombre de patients atteints de CTO sont peu, voire même asymptomatiques et ne bénéficieront donc jamais d'angiographie coronaire.

## II. Présentation clinique

### 1. Profil de risque cardio-vasculaire

Les patients avec une CTO présentent indéniablement plus de facteurs de risques cardio-vasculaires tel que le diabète, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, le tabagisme et sont plus âgés. Un antécédent d'infarctus du myocarde n'est retrouvé que chez 40% des patients. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est plus basse mais significativement réduite chez 17% des patients<sup>4</sup> (Figure 7). Une maladie vasculaire périphérique est également fréquente chez les patients avec CTO et s'est révélée comme étant un prédicteur indépendant de présence d'une CTO<sup>23</sup>.

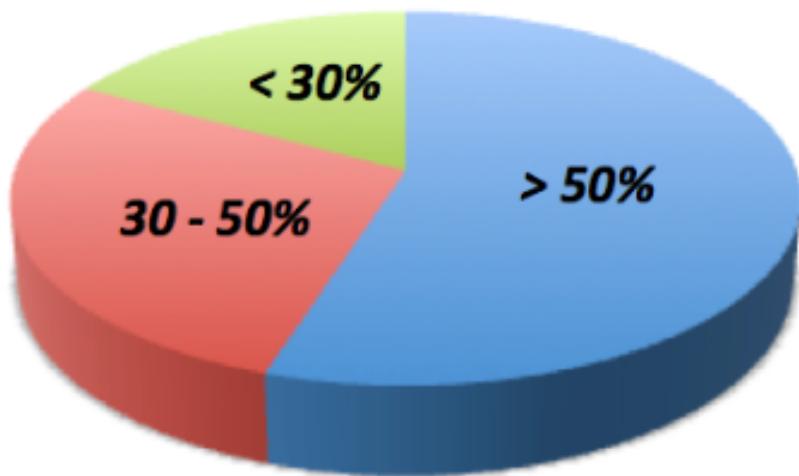


Figure 7 : Distribution de la FEVG (en %) parmi les CTO selon Fefer et al

### 2. Distribution des CTO au niveau de l'arbre coronarien

La distribution des CTO a été rapportée plus fréquemment par ordre décroissant au niveau de la coronaire droite (CD), de la circonflexe (CX) et enfin de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) (Figure 8)<sup>4, 23, 24</sup>.

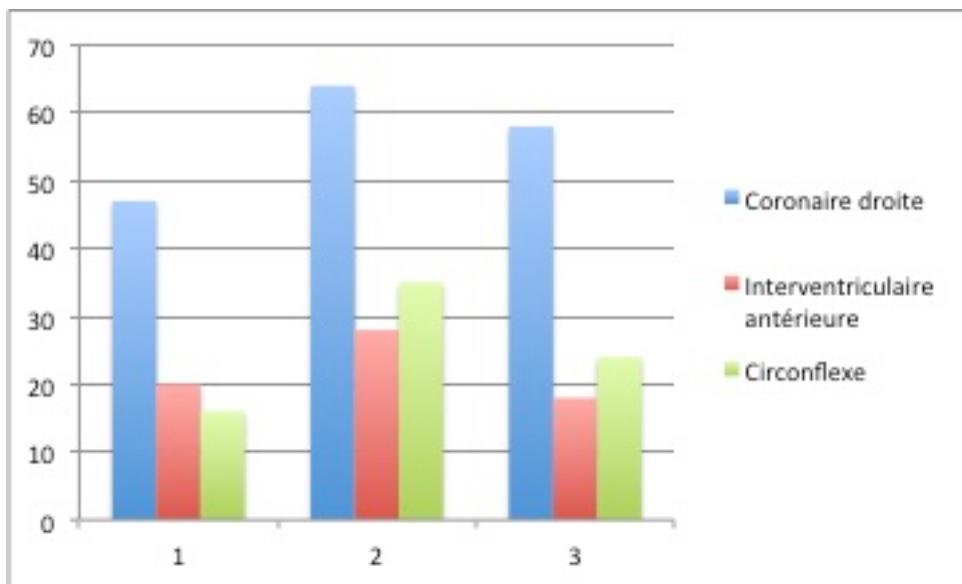


Figure 8 : Distribution des CTO selon Fefer et al (1); selon Christofferson et al (2) et selon Kahn (3).

### 3. Eléments diagnostiques

Malgré l'interruption complète du débit coronaire antégrade dans les CTO, la reconnaissance « clinique » d'un infarctus myocardique consécutif éventuel peut être difficile. Une onde Q de nécrose dans les dérivations correspondantes au territoire myocardique de la CTO au niveau de la CD, de l'IVA et de la CX était retrouvée dans 32%, 13% et 26% des cas respectivement<sup>4</sup>. Une étude récente a démontré une prévalence d'infarctus du myocarde chez 25% des patients basé sur la présence d'une onde q de nécrose à l'ECG, chez 69% des patients basé sur une anomalie de la cinétique segmentaire régionale observée en RMN et chez 86% des patients basé sur un rehaussement tardif au gadolinium<sup>20</sup> (Figure 9).

Une étude a rapporté que seulement 13% des patients, chez qui une CTO était découverte dans le cadre d'une coronarographie diagnostique pour angine stable ou syndrome coronarien aigu (infarctus STEMI exclus), étaient pauci- ou asymptomatique (CCS pour Canadian Cardiovascular Society Class 0/1, Tableau 3)<sup>4</sup>. Deux tiers des patients souffraient donc d'angor (CCS  $\geq 2$ ) en tenant compte qu'un grand nombre de patients présentaient une maladie coronarienne pluritronculaire.

*Tableau 3 : Classification de l'angine par la Société canadienne de cardiologie (CCS)*  
*Adapté de : Campeau L.<sup>29</sup>.*

<b>Classe I</b>
Les activités ordinaires, telles que marcher ou monter des escaliers, ne causent pas de symptôme angineux. La symptomatologie d'angine survient lors d'activités physiques intenses ou prolongées.
<b>Classe II</b>
Limitation légère des activités ordinaires. Les symptômes d'angine surviennent lorsque le patient marche d'un pas vif, monte un étage rapidement, monte une pente, marche ou gravit des escaliers après un repas, tout comme par temps froid, face au vent ou en présence d'un stress émotionnel. La symptomatologie d'angine survient après avoir parcouru une distance équivalant à deux coins de rue ou après avoir monté plus d'un étage.
<b>Classe III</b>
Limitation marquée des activités ordinaires. Les symptômes d'angine se manifestent avant d'avoir parcouru une distance équivalant à deux coins de rue sur une surface plane ou d'avoir monté un étage à vitesse normale.
<b>Classe IV</b>
Incapacité d'effectuer une activité physique sans symptôme. Les symptômes peuvent également être présents au repos.

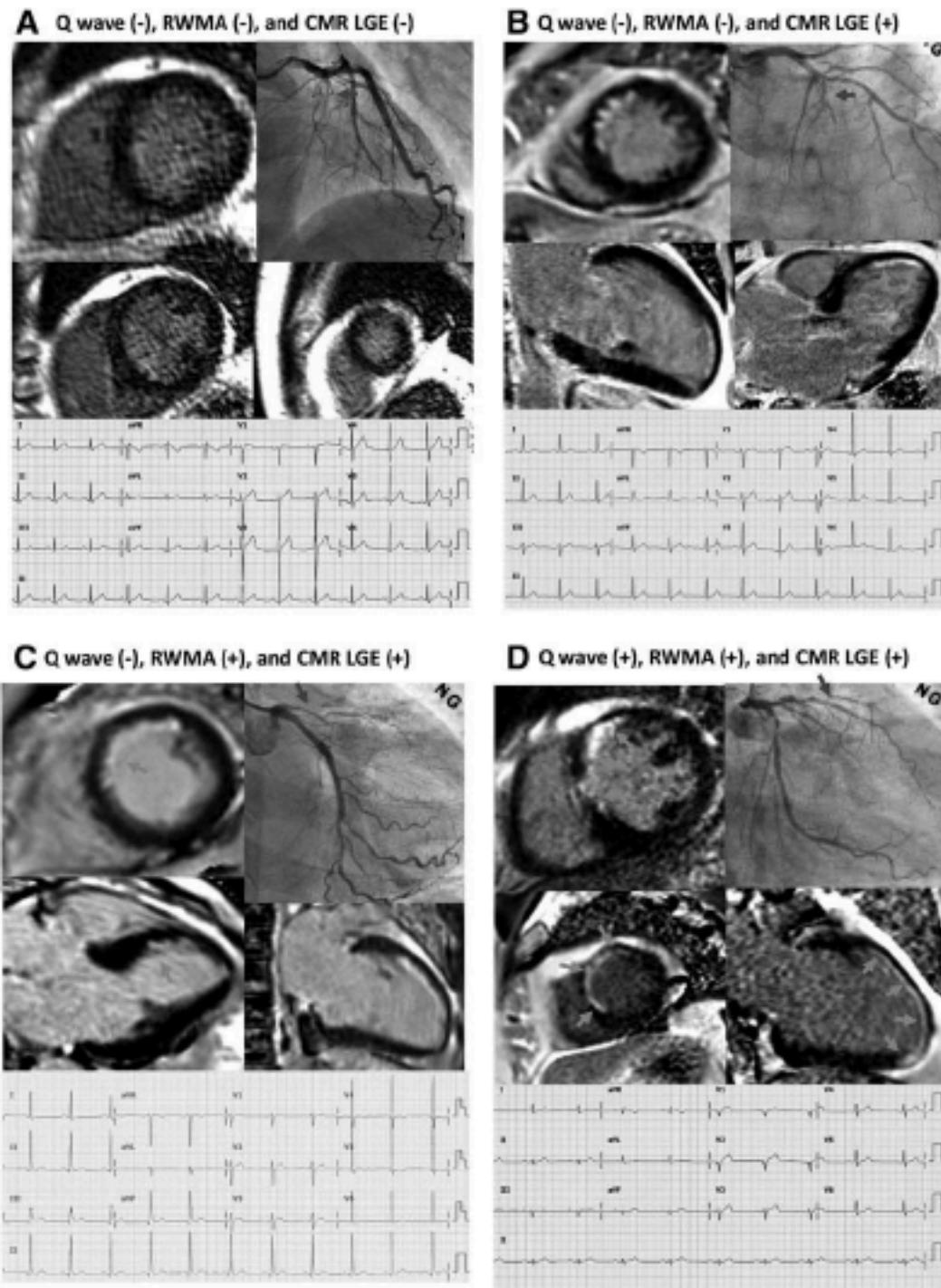


Figure 9 : D'après Choi, et al, Circulation, 2013 February; 127:703-709. Exemples de patients avec CTO mais présentant des différences cliniques : A : absence d'infarctus identifié à l'ECG ou à la RMN cardiaque, B : identification uniquement d'un déficit de rehaussement tardif au gadolinium, C : présence d'une anomalie de cinétique segmentaire régionale et d'un déficit de rehaussement tardif au gadolinium, D : identification d'un infarctus à l'ECG et à la RMN cardiaque

### **III. Impact pronostique**

#### **a) Qualité de vie**

L'impact des CTO sur l'état de santé des patients a été étudié à l'aide de questionnaires spécifiques<sup>30-32</sup>. Un premier travail (Etude FACTOR<sup>32</sup>) a utilisé le « Seattle Angina Questionnaire » (SAQ<sup>33</sup>), questionnaire spécifique (Annexe 1) pour la maladie coronarienne, afin évaluer avant et 1 mois après la procédure de revascularisation de la CTO l'évolution de l'état de santé des patients. Il s'agit d'un questionnaire auto-administré de 19 questions, évaluant les cinq dimensions suivantes: limites physiques (9 questions), stabilité de l'angor (1 question), fréquence de l'angor (2 questions), satisfaction avec le traitement (4 questions) et perception de la maladie (3 questions). Les résultats des questions individuelles sont recueillis sur une échelle de type Likert à 6 points, dont une neutre, puis additionnés à l'intérieur de chacune des cinq dimensions. Ces résultats sont ensuite transformés en un score de 0 à 100 indiquant le pire état et 100 le meilleur état possible. Dans cette étude, plus de 30% des patients inclus souffraient de manière journalière ou hebdomadaire d'angine de poitrine. En outre, les scores moyens de limitation physique et de qualité de vie étaient proches de 65% et de 55%. Les auteurs ont démontré qu'une revascularisation était associée à une amélioration significative des symptômes, de la capacité physique et de la qualité de vie des patients qui étaient symptomatiques avant la procédure. Récemment, une étude observationnelle incluant plus de 3000 patients et utilisant la méthode d'appariement sur les scores de propension, a démontré une amélioration similaire en terme de symptômes, de capacité physique, de qualité de vie et de dyspnée entre les patients subissant une revascularisation percutanée au niveau d'une CTO ou au niveau d'une sténose coronarienne<sup>31</sup>. Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique et bénéficiant de l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire, une CTO est un prédicteur indépendant de la survenue d'arythmie ventriculaire<sup>34</sup>.

#### **b) Revascularisation**

Le traitement percutané des CTO reste un défi pour la cardiologie interventionnelle. Malgré une prévalence de CTO élevée chez les patients se présentant pour une coronarographie diagnostique<sup>4, 23, 24, 26</sup>, la recanalisation percutanée de ces lésions ne représentent que 10 à 15 % des interventions coronariennes<sup>35</sup>. Ces procédures étaient

considérées comme longues et complexes, associées à une exposition importante aux radiations ionisantes, à un volume important de produit de contraste et à un taux élevé de complications de procédure. En outre, le taux de succès immédiat restait inférieur aux procédures réalisées sur des sténoses coronaires non occlusives<sup>36, 37</sup>. Enfin, l'impact pronostique des procédures de désocclusions des CTO demeurait incertain. Ainsi, les occlusions anciennes monotronculaires, avec ischémie documentée, ont longtemps été traitées médicalement tandis que les lésions tritronculaires incluant une occlusion chronique étaient traitées par chirurgie de pontage<sup>24, 27</sup>.

Dans le registre SCAAR, les patients avec CTO et souffrant d'angine stable bénéficiaient d'un traitement médical dans 41,6% des cas, d'une angioplastie percutanée dans 20,6% des cas et d'une chirurgie de pontage dans 37,8% des cas<sup>28</sup>. Récemment, des améliorations majeures des instruments (fil-guide, micro-cathéters) et des techniques (approche hybride) utilisables pour les interventions de recanalisation des CTO ont permis une augmentation du taux de succès de ces procédures.<sup>35, 38</sup>. De plus, le développement de la résonnance magnétique nucléaire et du scanner multicoupe a permis leur utilisation pour guider les interventions<sup>39, 40</sup>.

Des données issues de groupes d'experts dans le domaine des CTO montrent que le taux de succès de procédure est d'environ 80 à 90 % dans la pratique contemporaine<sup>41-43</sup> avec un faible risque de complications<sup>44</sup>. Dans une méta-analyse portant sur 65 études (18061 patients), la distribution des complications était la suivante : décès : 0,2%, pontage aorto-coronaire en urgence 0,1%, AVC < 0,01%, infarctus du myocarde : 2,5%, infarctus du myocarde avec onde q de nécrose : 0,2%, perforation coronaire : 2,9%, tamponnade : 0,3%, néphropathie au produit de contraste : 3,8%<sup>44</sup>.

En l'absence d'essai clinique ayant démontré la supériorité de la recanalisation sur le traitement médical seul chez les patients souffrant de CTO, nous devons nous en remettre à l'évidence observationnelle. Dans une méta-analyse incluant une population de patients hautement sélectionnés, un succès en comparaison avec un échec de recanalisation est associé à une réduction d'angine de poitrine, de recours à une chirurgie de pontage et de mortalité durant un suivi moyen de 6 ans<sup>3</sup>. Ces données ont récemment été confirmées dans une nouvelle méta-analyse incluant plus de 12000 patients<sup>45</sup>. En outre, dans l'étude Syntax (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery), une revascularisation coronarienne incomplète percutanée ou par chirurgie de pontage, chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne pluritronculaire (inclus ou pas une CTO), est associée à une mortalité plus élevée et à la survenue plus fréquente d'événements cardiaques

et cérébro-vasculaires majeurs en comparaison avec une stratégie de revascularisation complète<sup>46</sup>.

### *c) Syndrome coronarien aigu*

Le plus grand registre publié à ce jour (SCAAR) a montré une prévalence de CTO de 27% dans la population de patients admis pour angor instable ou NSTEMI et de 14% parmi ceux admis pour STEMI. De nombreux patients souffrant de CTO présentent un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronarienne pluri-tronculaire. En outre, la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels est plus élevée chez ces patients<sup>28</sup>. L'ensemble de ces données en font des patients à haut risque cardio-vasculaire et pronostique.

La « thèse » de ce travail a été d'étudier une population de patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST et de contribuer à définir la signification pronostique de la découverte d'une ou de plusieurs CTO lors de l'angioplastie primaire de ces patients. Les résultats des travaux seront discutés à la lueur des dernières données publiées dans la littérature dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

## CHAPITRE IV : Méthodologie utilisée pour étudier la population et pour les analyses statistiques.

A mon arrivée à l’Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) le 1<sup>er</sup> octobre 2010, j’ai eu accès, grâce à une collaboration entre mon co-directeur de thèse, le Professeur Olivier Bertrand, et le Dr Jean Pierre Dery, une base de données initiale reprenant les données hospitalières de chaque patient admis dans l’institution pour infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST. Les données démographiques et cliniques des patients ont été collectées de manière prospective lors de leur admission en salle de cathétérisme cardiaque. Cette base de données allait constituer le point de départ de mes futurs travaux.

La première étape fut de générer un CRF (Case Report Form) afin d’établir les caractéristiques angiographiques à notifier lors de l’analyse des films de coronarographie. J’ai ensuite examiné personnellement les 2020 angiographies coronaires. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d’une sténose  $> 70\%$  au niveau  $\geq 1$  artère coronaire (en dehors de l’artère occluse de manière aigüe et responsable de l’infarctus de myocarde), ou d’une sténose  $> 50\%$  au niveau du tronc commun. Dans le cadre de la pratique clinique cardiologique à l’Institut, tous les films d’angiographies coronaires sont analysés brièvement par un cardiologue. J’ai comparé mon interprétation de la sévérité de la maladie coronarienne de chaque patient à ce protocole préalable afin de catégoriser les patients dans les différents sous-groupe (monotronculaire ou pluritronculaire). En cas d’analyse divergente, l’avis d’un troisième cardiologue interventionnel a été sollicité. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aiguë du vaisseau soit sans flux coronaire antérograde soit avec visualisation d’un flux coronaire rétrograde en distalité de l’occlusion émanant de collatérales. De plus, seules les CTO présentes au niveau d’une artère coronaire principale ou d’une branche principale ( $\geq 2$  mm de diamètre) étaient prise en compte dans l’analyse. La différenciation entre, d’une part, occlusion chronique et, d’autre part, occlusion subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l’occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « bridging », épicardiques ou septales) et sur base d’un éventuel antécédent d’infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l’artère occluse. Le "blush" myocardique définit par la prise de contraste du myocarde après son passage dans les artères épicardiques était également évalué après recanalisation de l’artère responsable de l’infarctus.

La deuxième étape fut de compléter la base de données en y ajoutant différentes informations collectées dans des dossiers figurant aux archives de l’Institut. J’ai ainsi collecté la fraction d’éjection du ventriculaire gauche (FEVG) évaluée endéans les 3 jours suivant l’infarctus aigu. J’ai également analysé l’electrocardiogramme d’admission à la recherche d’onde q de nécrose dans les dérivations correspondantes à l’occlusion coronaire chronique. Enfin, j’ai relevé la fonction rénale d’admission en consultant la base de donnée du laboratoire de l’Institut pour chacun des 2020 patients inclus dans cette étude.

La troisième étape fut de rechercher le statut vital de chaque patient au cours d’un suivi minimal d’un an. Le principal problème auquel j’ai été confronté réside dans le fait qu’un grand nombre de patients sont envoyés uniquement à l’Institut pour bénéficier de l’angioplastie primaire. Ils repartent ensuite dans leur centre référent après une stabilisation minimale de 24h. Etant donné que tous les patients avaient signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l’étude<sup>1</sup>, j’ai contacté les archives d’un grand nombre d’hôpitaux référents afin d’obtenir les coordonnées du médecin de famille et/ou du patient. Finalement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l’état civil de la province du Québec au Canada grâce au soutien financier des fonds de recherche du Professeur Olivier Bertrand.

La quatrième étape fut de procéder personnellement au traitement statistique des données à l’aide du logiciel JMP statistical software, version 9.0.0. sous la supervision du Docteur Olivier Costerousse, PhD de l’Institut, et du Docteur Julien Magne, PhD du C.H.U de Liège. Monsieur Simard, biostatisticien à l’Institut, a également été consulté comme expert dans le cadre de certaines analyses statistiques.

Un premier abstract avec un échantillonnage de 1000 patients a été soumis au congrès de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2011 à Paris ; il a été accepté comme Poster. Cet abstract a ensuite été soumis au Canadian Cardiovascular Congress de 2011 à Vancouver ; il a également été accepté pour communication orale. La base de données a été définitivement clôturée le 20 février 2012.

Cette base de données, enrichie des quatres étapes évoquées ci-avant, a donné lieu à la publication de quatre articles.

---

<sup>1</sup> Celle-ci a été approuvée par le Comité d’Ethique de l’Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ).

Enfin, j'ai participé à la construction d'une base de données incluant toutes les procédures de désobstructions des occlusions chroniques réalisées à l'Institut à partir de laquelle nous avons publié un cinquième article.

## I. Méthodologie de travail

A mon arrivée à l’Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) le 1<sup>er</sup> octobre 2010, j’ai eu accès, grâce à une collaboration entre mon co-directeur de thèse, le Professeur Olivier Bertrand, et le Dr Jean Pierre Dery, à une base de données initiale reprenant les informations hospitalières de 2144 patients admis dans l’institution janvier 2006 et janvier 2011 pour STEMI et référés pour angioplastie primaire. Leurs données démographiques et cliniques ont été collectées de manière prospective lors de leur admission en salle de cathétérisme cardiaque. Cette base de données allait constituer le point de départ de mes futurs travaux.

La première étape fut de générer un CRF (Case Report Form) afin d’établir les caractéristiques angiographiques à notifier lors de l’analyse des films de coronarographie. J’ai ensuite examiné les 2020 angiographies coronaires. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d’une sténose  $> 70\%$  au niveau  $\geq 1$  artère coronaire (en dehors de l’artère occluse de manière aigüe et responsable de l’infarctus de myocarde), ou d’une sténose  $> 50\%$  au niveau du tronc commun. Dans le cadre de la pratique clinique cardiologique à l’Institut, tous les films d’angiographies coronaires sont analysés brièvement par un cardiologue. J’ai comparé mon interprétation de la sévérité de la maladie coronarienne de chaque patient à ce protocole préalable afin de catégoriser les patients dans les différents sous-groupe (monotronculaire ou pluritronculaire). En cas d’analyse divergente, l’avis d’un troisième cardiologue interventionnel a été sollicité. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aiguë du vaisseau soit sans flux coronaire antérograde soit avec visualisation d’un flux coronaire rétrograde en distalité de l’occlusion émanant de collatérales. De plus, seules les CTO présentes au niveau d’une artère coronaire principale ou d’une branche principale ( $\geq 2$  mm de diamètre) étaient prise en compte dans l’analyse. La différenciation entre, d’une part, occlusion chronique et, d’autre part, occlusion subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l’occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « ponts », épicardiques ou septales) et sur base d’un éventuel antécédent d’infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l’artère occluse. L’analyse de l’électrocardiogramme d’admission à la recherche d’onde q de nécrose<sup>57</sup> dans les dérivations correspondantes était également prise en compte. Le “blush” myocardique défini par la prise de contraste du myocarde après son passage dans les artères épicardiques était également évalué après recanalisation de l’artère

responsable de l'infarctus. TIMI Les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire (n=73) ou bien ceux sans lésion coronarienne à l'angiographie coronaire (n=51) étaient exclus de l'analyse. La population étudiée a donc inclus 2020 patients.

La deuxième étape fut de compléter la base de données en y ajoutant différentes informations collectées dans des dossiers figurant aux archives de l'Institut. J'ai ainsi collecté la fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) évaluée endéans les 3 jours suivant l'infarctus aigu. J'ai également analysé l'électrocardiogramme d'admission à la recherche d'onde Q de nécrose dans les dérivations correspondant à l'occlusion coronaire chronique. Enfin, j'ai relevé la fonction rénale d'admission en consultant la base de données du laboratoire de l'Institut pour chacun des 2020 patients inclus dans cette étude.

La troisième étape fut de rechercher le statut vital de chaque patient au cours d'un suivi minimal d'un an. Le principal problème auquel j'ai été confronté réside dans le fait qu'un grand nombre de patients sont envoyés uniquement à l'Institut pour bénéficier de l'angioplastie primaire. Ils repartent ensuite dans leur centre référent après une stabilisation minimale de 24h. Etant donné que tous les patients avaient signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l'étude<sup>2</sup>, j'ai contacté les archives d'un grand nombre d'hôpitaux référents afin d'obtenir les coordonnées du médecin de famille et/ou du patient. Finalement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l'état civil de la province du Québec au Canada grâce au soutien financier des fonds de recherche du Professeur Olivier Bertrand.

La quatrième étape fut de procéder personnellement au traitement statistique des données à l'aide du logiciel JMP statistical software, version 9.0.0. sous la supervision du Docteur Olivier Costerousse, PhD de l'Institut, et du Docteur Julien Magne, PhD du C.H.U de Liège. Monsieur Simard, biostatisticien à l'Institut, a également été consulté comme expert dans le cadre de certaines analyses statistiques.

La base de données a été définitivement clôturée le 20 février 2012.

---

<sup>2</sup> Celle-ci a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ).

Enrichie des quatre étapes évoquées ci-avant, elle a donné lieu à la publication de quatre articles.

Enfin, j'ai participé à la construction d'une base de données incluant toutes les procédures de désobstructions des occlusions chroniques réalisées à l'Institut à partir de laquelle nous avons publié un cinquième article.

## II. Diagnostic du STEMI et protocole de prise en charge.

Les critères pour le diagnostic de STEMI comprenaient : douleur thoracique à l'admission d'une durée > 30 minutes associée à une élévation du segment ST  $\geq 1\text{mm}$  dans plus de deux dérivations adjacentes, à un bloc de branche gauche complet de novo ou bien à un infarctus postérieur à l'électrocardiogramme d'admission. La durée des symptômes ischémiques était inférieure à 12 heures chez les 2020 patients étudiés. Tous les patients ont reçu une dose de charge d'acide acétylsalicylique (325 mg), de clopidogrel (600 mg) et d'héparine non fractionnée (100 U/kg). Le cathétérisme cardiaque a été réalisé par approche radiale en utilisant un cathéter 6 French (2mm) chez la plupart des patients. L'utilisation d'un traitement anti-thrombotique supplémentaire tel que la Bivalirudine ou un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa était laissée à la discrétion de l'opérateur. Si l'anatomie coronarienne était favorable à une angioplastie primaire, la procédure était réalisée selon les recommandations scientifiques avec mise en place d'un stent.

CHAPITRE V : Prévalence, facteurs prédictifs et impact pronostique d'une ou de plusieurs occlusions coronaires chroniques chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

## I. Résumé

- **Introduction:** Peu de données existent sur la prévalence et les conséquences cliniques d'une occlusion coronaire chronique (CTO) chez les patients qui présentent un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI).
- **Méthodes:** Nous avons analysé de manière rétrospective les données de 2020 patients référés pour angioplastie primaire vers un centre tertiaire entre janvier 2006 et janvier 2011. Ces patients ont été répartis en trois groupes en fonction de la sévérité de la maladie coronarienne. Le critère d'évaluation primaire était la survie globale à 1 an.  
**Résultats:** Parmi les 2020 patients, 1411 (70%) souffraient d'une maladie coronarienne monotronculaire, 447 (22%) étaient atteints d'une maladie pluritronculaire sans CTO tandis que 145 (7,2%) et 17 (0,8%) patients présentaient une ou plusieurs CTO. Les facteurs prédictifs indépendants de la présence d'une CTO sont le choc cardiogénique ( $[OR] = 5,05, 95\% [IC] : 3,29-7,64, p<0,0001$ ), un antécédent d'infarctus du myocarde ( $[OR] = 2,06, 95\% [IC] : 1,35-3,09, p=0,001$ ), un âge  $> 65$  ans ( $[OR] = 1,94, 95\% [IC] : 1,40-2,71, p<0,0001$ ) et un antécédent d'angine de poitrine ( $[OR] = 1,94, 95\% [IC] : 1,29-2,87, p=0,0002$ ). La mortalité estimée par la méthode de Kaplan-Meier est respectivement de 7,3% en l'absence de CTO, de 28,1% en présence d'une seule CTO et de 76,5% en présence de plusieurs CTO ( $p<0,0001$ ). Après ajustement pour la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et la fonction rénale, la maladie coronarienne pluritronculaire reste un prédicteur indépendant de mortalité ( $[HR] = 1,81, 95\% [IC] : 1,18-2,77, p=0,007$ ), contrairement à la présence d'une CTO ( $[HR] = 1,07, 95\% [IC] : 0,66-1,73, p=0,078$ ).
- **Conclusion:** Bien avant l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque, de simples facteurs cliniques permettent de suspecter l'existence d'une CTO chez un patient souffrant d'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST. La mortalité de ces patients est importante et bien plus élevée que celle de ceux souffrant d'une maladie coronarienne monotronculaire ou pluritronculaire sans CTO. Cependant, après ajustement pour la FEVG résiduelle et la fonction rénale, la maladie coronarienne pluritronculaire sensus stricto (avec ou sans CTO) reste un prédicteur indépendant de mortalité à un an, contrairement à l'occlusion coronaire chronique.

## II. Introduction

La revascularisation percutanée précoce est le traitement standard de référence chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Cette stratégie thérapeutique s'est montrée plus efficiente en terme de morbidité et de mortalité par rapport à la fibrinolyse pharmacologique<sup>47</sup>. La prévalence d'une maladie coronarienne pluritronculaire diagnostiquée lors de la coronarographie réalisée chez ces patients se situe entre 41 et 67% selon les caractéristiques cliniques des populations étudiées<sup>48-50</sup> et est associée à un pronostic péjoratif<sup>51, 52</sup>. Les prédicteurs de la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire ou d'occlusion coronaire chronique (CTO pour « chronic total occlusion ») chez ces patients n'ont jamais été caractérisés dans la littérature. Quelques études ont suggérés que l'effet pronostique d'une maladie coronarienne pluritronculaire chez ces patients serait du à la présence d'une CTO sur un vaisseau autre que celui occlus de manière aigue<sup>5, 53-56</sup> (**Figure 1 et 2**). Cependant, la plupart de ces études ont inclus des patients sélectionnés d'essais randomisées ou n'intègrent pas la fraction d'éjection du ventricule gauche, la fonction rénale à l'admission ou la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire dans la construction de leur modèle d'analyse multivariée. De plus, l'impact clinique de la présence de plusieurs CTO chez ces patients n'a jamais été étudié antérieurement.

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer chez des patients admis de manière consécutive pour un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST :

- la prévalence et les prédicteurs cliniques des CTO.
- L' impact pronostique des CTO sur la survie à long terme de ces patients.

## III. Matériels et méthodes

### 1. Population étudiée

La population étudiée a inclus 2144 patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST entre janvier 2006 et janvier 2011 et référés pour angioplastie primaire à l'Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec au Canada. La durée des symptômes ischémique était inférieure à 12 heures chez tous les patients. Les critères d'inclusion comprenaient : douleur thoracique à l'admission d'une durée > 30 minutes associée à une surélévation du segment ST  $\geq 1\text{mm}$  dans plus de deux dérivations adjacentes, à un bloc de branche gauche complet de novo ou bien à un infarctus postérieur à

l'électrocardiogramme d'admission. Tous les patients ont reçu une dose de charge d'acide acétylsalicylique, de clopidogrel et d'héparine non fractionnée. Le cathétérisme cardiaque a été réalisé par approche radiale en utilisant un cathéter 6 French (2mm) chez la plupart des patients. L'utilisation d'un traitement anti-thrombotique supplémentaire tel que la Bivalirudine ou un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa était laissée à la discrétion de l'opérateur. Si l'anatomie coronarienne était favorable à une angioplastie primaire, la procédure était réalisée selon les recommandations scientifiques avec mise en place d'un stent.

Dans le cadre de cette étude, tous les films d'angiographies coronaires ont été analysés par deux relecteurs différents. En cas de vue divergente, l'avis d'un troisième relecteur a été sollicité. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d'une sténose > 70% au niveau  $\geq 1$  artère coronaire excepté au niveau de celle occluse de manière aiguë et responsable de l'infarctus de myocarde ou d'une sténose > 50% au niveau du tronc commun<sup>53</sup>. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aigue du vaisseau sans flux coronaire antérograde ou bien avec visualisation d'un flux coronaire rétrograde en distalité de l'occlusion totale émanant de collatérales<sup>53</sup>. De plus, seules les CTO présentent au niveau d'un artère coronaire principale ou d'une branche principale ( $\geq 2$  mm de diamètre) étaient prise en compte dans l'analyse.

La différenciation entre occlusion chronique versus subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l'occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « bridging », épicardiques ou septales) et sur base d'un possible antécédent d'infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l'artère occluse. L'analyse de l'électrocardiogramme d'admission à la recherche d'onde q de nécrose<sup>57</sup> dans les dérivations correspondantes était également prise en compte. Le "blush" myocardique définit par la prise de contraste du myocarde dans le territoire, après son passage dans les artères épicardiques était également évalué au niveau du myocarde après recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus<sup>58</sup>.

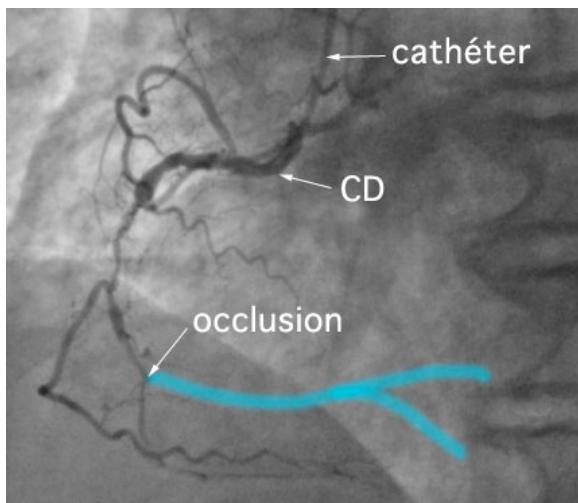
Les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire (n=73) ou bien ceux sans lésion coronarienne à l'angiographie coronaire (n=51) étaient exclus de l'analyse.

Les données hospitalières de chaque patient inclus dans l'analyse ont été extraites de la base de donnée d'hémodynamie de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Les données démographiques, cliniques y sont collectées de manière prospective lors de l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque.

La fraction d'éjection du ventricule gauche a été évaluée endéans les 3 jours de l'événement aigu (59% par échocardiographie, 34% par ventriculographie de contraste et 7% par résonnance magnétique nucléaire) et était disponible pour analyse chez 1757 patients (87%). Il n'y avait pas de différence significative entre les proportions de FEVG retrouvées parmi les différents groupes de patients (maladie monotronculaire, pluritronculaire sans, avec 1 ou avec  $>1$  CTO) ( $p=0,37$ ).



*Figure 1 : Angiographie coronaire qui illustre une occlusion aigue de l'IVA, responsable du STEMI ainsi que des collatérales vers la coronaire droite distale.*



*Figure 2 : Angiographie coronaire qui illustre une occlusion chronique de la coronaire droite*

## 2. Suivi des patients

Tous les patients ont signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l'étude. Celle-ci a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Le suivi des patients a été obtenu chez tous les survivants par un contact téléphonique avec le médecin traitant et/ou avec le patient. Finallement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l'état civil de la province du Québec au Canada.

## IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés selon leur moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, et sous forme de nombre et de fréquence pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p<0,05$  a été considérée comme significative. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide de l'analyse de variance à une voie (ANOVA), ou Kruskal-Wallis, pour les variables quantitatives et à l'aide du test de  $\chi^2$  et du test exact de Fisher, pour les variables qualitatives. Les facteurs prédictifs potentiels de la présence d'une occlusion coronaire chronique ont été sélectionnés par une analyse de régression logistique pas à pas. La probabilité de survie sans événement cumulée a été estimée par l'élaboration d'une courbe de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes par l'utilisation d'un test Log-rank. Un modèle de régression proportionnelle de Cox a été construit afin d'identifier les paramètres prédictifs de survie sans événement à un an de façon univariée puis multivariée. Les variables les plus significatives en analyse univariée ont été retenues pour être ensuite incorporées dans le modèle multivarié. Une attention particulière a été apportée dans le choix et le nombre des variables entrées dans le modèle afin de ne pas détériorer la puissance statistique. L'aire sous la courbe de chaque modèle multivarié a été calculée pour quantifier la capacité prédictive du modèle. La valeur seuil d'une variable quantitative a été déterminée par la réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics).

Les calculs et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels JMP version 9.0.0 (SAS Institute).

## V. Résultats

Tous les patients ont été suivis durant une période de 1 an (médiane 573, 387-952 jours). Parmi les 2020 patients, 1411 (70%) souffraient d'une maladie coronarienne monotronculaire, 447 (22%) d'une atteinte pluritronculaire sans CTO tandis que 145 (7,2%) et 17 (0,8%) patients avaient une ou plusieurs CTO, respectivement (**Tableau I**). Ces dernières se situaient au niveau de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe et de la coronaire droite dans 23%, 34% et 53% des cas, respectivement. Les patients atteints d'une ou de plusieurs CTO cumulaient plus de facteurs de risques cardio-vasculaires et rapportaient plus fréquemment un antécédent d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde. Ils se présentaient plus fréquemment en choc cardiogénique et avec une insuffisance rénale à l'admission par rapport aux patients sans CTO ( $p<0,0001$ ). Parmi les 162 patients présentant une CTO, 25% de ceux-ci avaient une onde q de nécrose à l'ECG.

**Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques.**

Maladie coronarienne	Monotronculaire (n=1411 ; 70%)	Pluritronculaire sans CTO (n=447; 22%)	Pluritronculaire avec 1 CTO (n=145 ; 7,2%)	Pluritronculaire avec > 1 CTO (n=17 ; 0,8%)	p
<b>Variables</b>					
Age, années	60 ± 12	65 ± 13	66 ± 12	72 ± 11	<0,0001
Femme, n (%)	353 (25)	89 (20)	33 (23)	5 (29)	0,15
Poids (kg)	78±16	77±15	77±15	71±18	0,20
Diabète, n (%)	147 (10)	64 (14)	32 (22)	3 (18)	0,0002
HTA, n (%)	544 (39)	220 (49)	85 (59)	9 (53)	<0,0001
Tabagisme actif, n (%)	621 (44)	161 (36)	61 (42)	8 (47)	0,03
Dyslipidémie, n (%)	540 (38)	191 (43)	77 (53)	8 (47)	0,003
Angine de poitrine, n (%)	166 (12)	68 (15)	34 (23)	9 (53)	<0,0001
Antécédent d'infarctus, n (%)	132 (9)	68 (15)	32 (22)	6 (35)	<0.0001
Antécédent d'angioplastie, n (%)	120 (8)	47 (11)	18 (13)	3 (18)	0,15
Choc, n (%)	72 (5)	30 (7)	32 (22)	7 (41)	<0,0001
DFG (ml/min )	95 ± 36	83 ± 34	79 ± 36	60 ± 30	<0,0001

Choc : hypoperfusion d'organes et instabilité hémodynamique (PAS <90 mmhg ou ≥ 90 mmhg avec administrations d'inotropes<sup>59</sup>; DFG : débit de filtration glomérulaire

Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne pluritronculaire, la prévalence d'une maladie des trois vaisseaux était plus importante parmi ceux qui avaient une CTO (44%) par rapport à ceux qui n'en avaient pas (24%) ( $p<0,0001$ ) (**Tableau II**). Le temps d'ischémie myocardique était plus long chez les patients présentant une ou plusieurs CTO comparativement à ceux indemnes de telles lésions coronariennes. Une perfusion coronarienne et myocardique anormale, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » étaient plus fréquentes chez les patients avec CTO comparativement aux autres patients ( $p<0,0001$ ). Il y avait plus de stents implantés chez les patients indemnes de CTO par rapport à ceux présentant une CTO ( $p<0,0001$ ).

La taille de l'infarctus du myocarde appréciée par la valeur biologique maximale des CK-MB était plus importante chez les patients avec une ou plusieurs CTO en comparaison avec ceux présentant uniquement une atteinte coronarienne monotronculaire ( $p=0,0059$ ). De ce fait, la FEVG était plus basse chez les patients avec une ou plusieurs CTO (monotronculaire vs CTO  $p<0,0001$  et pluritronculaire sans CTO versus CTO  $p<0,0001$ ). Un nombre substantiel de patients avec CTO (n=36 ; 22%) ont bénéficié au cours du suivi d'une tentative de revascularisation au niveau de la CTO (19 de manière percutanée et 17 de manière chirurgicale) avec un succès respectif de 53 et 88%.

**Tableau II : Caractéristiques angiographiques.**

Maladie coronarienne	Monotronculaire (n=1411 ; 70%)	Pluritronculaire sans CTO (n=447; 22%)	Pluritronculaire avec 1 CTO (n=145 ; 7,2%)	Pluritronculaire avec > 1 CTO (n=17 ; 0,8%)	p
<b>Variables</b>					
Accès Radial, n (%)	1365 (97)	414 (93)	120 (83)	10 (59)	<0,0001
Nombre de vaisseaux malades					
Un, n (%)	1411 (100)	0	0	0	
Deux, n (%)	0	341 (76)	91 (63)	0	<0,0001
Trois, n (%)	0	106 (24)	54 (37)	17 (100)	

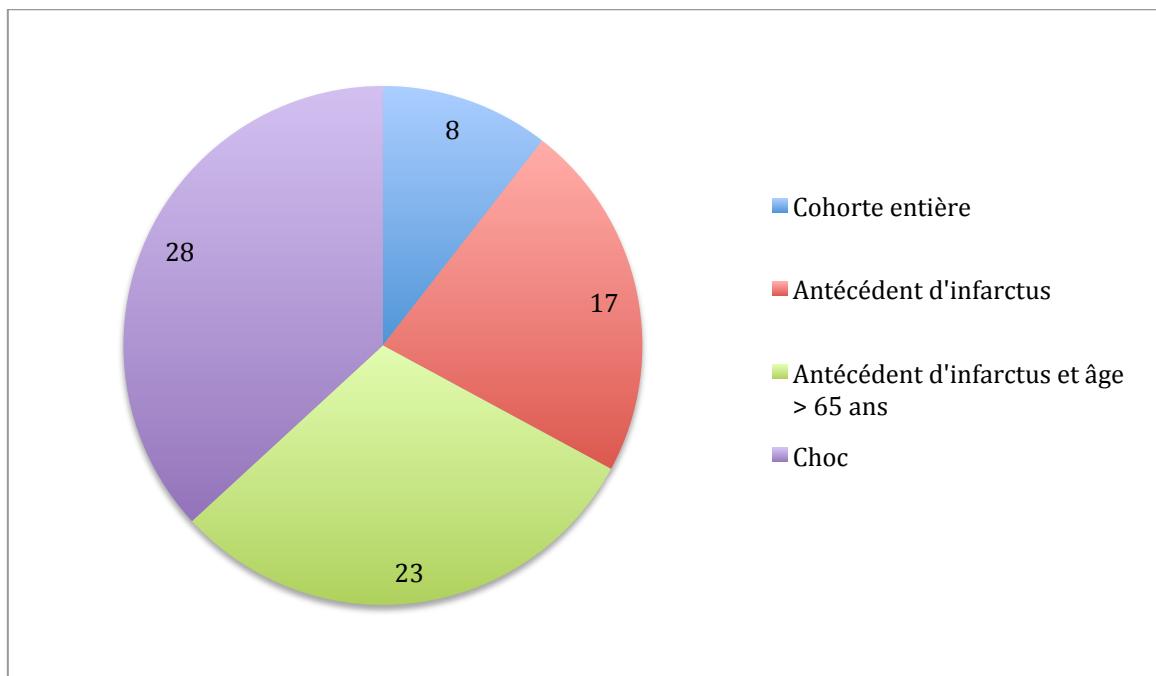
« Culprit » TC, n (%)	1 (0,1)	8 (2)	3 (2)	0	<0,0001
« Culprit » IVA, n (%)	593 (42)	138 (31)	67 (46)	10 (59)	<0,0001
« Culprit » CD, n (%)	641 (45)	229 (51)	51 (35)	2 (12)	0,0002
« Culprit » CX, n (%)	176 (12)	72 (16)	24 (17)	5 (29)	0,04
TIMI 0 avant angioplastie, n (%)	802 (57)	273 (61)	86 (59)	7 (41)	0,23
Temps d'ischémie (h, mediane, IQR)	4,0 (2,4 ; 7,1)	4,3 (2,6 ; 7,2)	4,8 (2,7 ; 9,4)	5,7 (3,2 ; 10,7)	0,050
Temps « Door to balloon » (min, mediane, IQR)	36 (27, 62)	39 (27, 70)	40 (29, 65)	96 (43, 146)	0,07
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	1035 (73)	296 (66)	87 (60)	4 (24)	<0,0001
TIMI 0/1 après-angioplastie, n (%)	24 (2)	15 (3)	9 (6)	3 (17)	<0,0001
Succès angiographique	1136 (81)	307 (69)	105 (72)	11 (64)	<0,0001
MBG 0/1, n (%)	100 (8)	48 (11)	20 (15)	5 (29)	<0,0001
Stent, n (%)	1384 (98)	430 (96)	132 (91)	14 (82)	<0,0001
PAC≤30 days	3 (0,2)	24 (5)	9 (6)	1 (6)	<0,0001
FEVG (%)	53 ± 13	50 ± 14	43 ± 15	25 ± 13	<0,0001
FEVG <40%	241 (19)	89 (23)	57 (46)	14 (87)	<0,0001
Pic CK-MB (μg/l, mediane, IQR)	140 (62, 270)	142 (57, 264)	142 (70, 333)	337 (205, 460)	0,0059

TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; Succès angiographique : sténose résiduelle <20% et Flot TIMI 3 après angioplastie ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendant de la présence d'une CTO sont le choc cardiométabolique ( [OR] = 5,05, 95% [IC] : 3,29-7,64, p<0,0001), un antécédent d'infarctus du myocarde ( [OR] = 2,06, 95% [IC] : 1,35-3,09, p=0,001) , un âge > 65 ans ( [OR] = 1,94, 95% [IC] : 1,40-2,71, p<0,0001) et un antécédent d'angine de poitrine ( [OR] = 1,94, 95% [IC] : 1,29-2,87, p=0,0002) (**Tableau III**). La valeur du C-index pour ce modèle est de 0.72. **La figure 3** illustre la distribution des CTO selon les caractéristiques cliniques des patients.

**Tableau III: Prédicteurs indépendants d'une CTO**

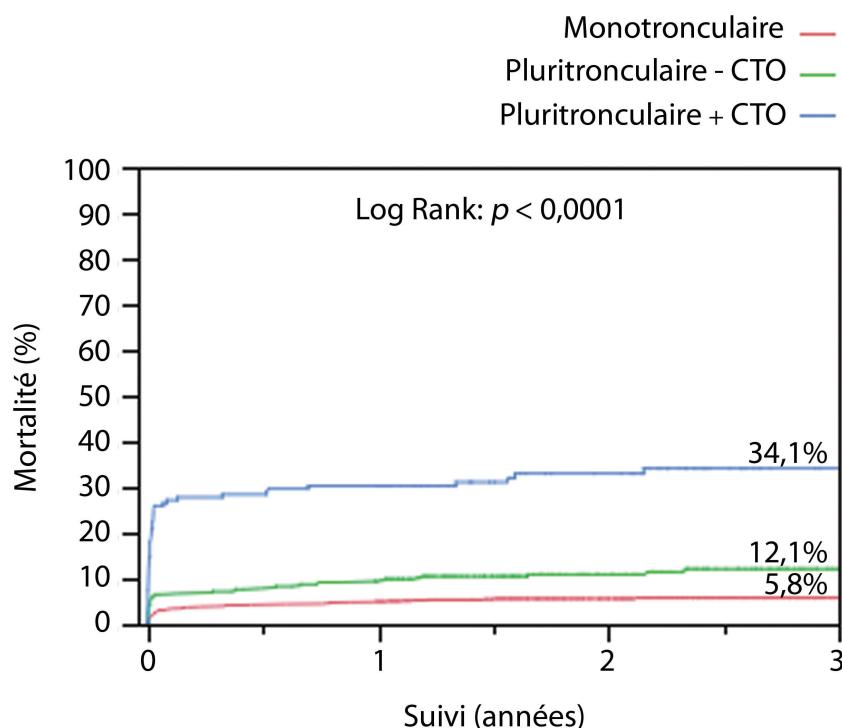
	Odds Ratio	95% CI	P
Age >65 ans	1,94	1,40-2,71	<0,0001
Antécédent d'angine de poitrine	1,94	1,29-2,87	0,002
Antécédent d'infarctus	2,06	1,35-3,09	0,001
Choc	5,05	3,29-7,64	<0,0001

**Figure 3 : Prévalence d'une CTO (en %) selon les caractéristiques cliniques**

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendant de la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO sont une clearance de créatinine < 60 ml/min ( [OR] = 2,12, 95% [IC] : 1,51-2,96, p<0,0001), le genre masculin ( [OR] = 2,07, 95% [IC] : 1,52-2,86, p<0,0001) , un antécédent d'infarctus myocarde ( [OR] = 1,52, 95% [IC] : 1,07-2,14, p=0,02) et un âge de > 65 ans ( [OR] = 1,44, 95% [IC] : 1,08-1,90, p=0,012) et une

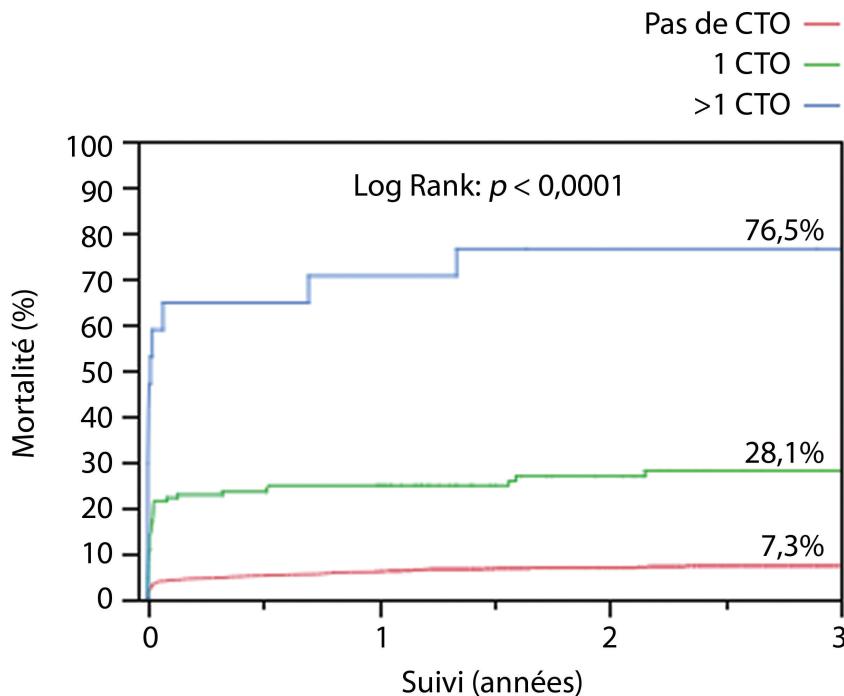
hypertension artérielle ( [OR] = 1,35, 95% [IC] : 1,06-1,72, p=0,015) (Tableau IV). La valeur du C-index pour ce modèle est de 0.63.

**La figure 4** montre les courbes de survie des patients au cours du suivi selon la gravité de leur maladie coronarienne. L'estimation de la mortalité par la méthode de Kaplan-Meier est respectivement de 5.8% en cas d'atteinte monotronculaire, de 12,1% en cas d'atteinte pluritronculaire sans CTO et de 34,1% en présence d'une CTO (p<0,0001).



**Figure 4 : Survie des patients selon la gravité de la maladie coronarienne :**

**La figure 5** montre les courbes de survie des patients au cours du suivi selon l'absence de CTO, la présence d'une seule CTO et la présence de plusieurs CTO. L'estimation de la mortalité par la méthode de Kaplan-Meier est respectivement de 7.3% en l'absence de CTO, de 28,1% en présence d'une seule CTO et de 76,5% en présence de plusieurs CTO (p<0,0001).



**Figure 5 : Survie des patients selon la présence d'une CTO:**

Les patients qui décèdent dans l'année suivant l'événement ischémique aigu sont plus âgés, plus souvent de genre féminin, et ont plus fréquemment un antécédent de diabète, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde. Ils sont aussi plus souvent admis en choc cardiogénique ou avec une insuffisance rénale (Tableau IV). Parmi les patients présentant une CTO, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie à 1 an entre ceux avec (37%) ou ceux sans onde q (25%) de nécrose à l'ECG dans les dérivations correspondantes ( $p=0,16$ ). Enfin, parmi les patients présentant une CTO, la mortalité à un an ne différait pas significativement entre ceux revascularisés avec succès au niveau de la CTO durant le suivi (24%) comparé à ceux qui n'avaient pas bénéficié d'une procédure complémentaire (31%) ( $p=0,63$ ).

Les prédicteurs indépendants de mortalité à un an ont été recherchés en utilisant deux modèles différents d'analyse multivariée. Dans le premier modèle où la FEVG et la fonction rénale ont été exclus (C-index=0,88), une maladie coronarienne pluritronculaire ([HR] = 1,65, 95% [IC] : 1,12-2,43,  $p=0,012$ ) et une CTO ([HR] = 1,84, 95% [IC] : 1,21-2,82,

$p=0,005$ ) ont tous les deux été identifiés comme prédicteurs indépendants. Cependant, dans le second modèle, dans lequel la FEVG et la fonction rénale ont été inclus ( $C\text{-index}=0,92$ ), la maladie coronarienne pluritronculaire reste un prédicteur indépendant de mortalité ( $[HR] = 1,81$ , 95% [IC] : 1,18-2,77,  $p=0,007$ ) contrairement à la présence d'une CTO ( $[HR] = 1,07$ , 95% [IC] : 0,66-1,73,  $p=0,078$ ) (**Tableau IV**).

Une CTO est aussi un prédicteur indépendant d'une FEVG résiduelle après l'événement ischémique aigu <40% ( $[OR] = 2,51$ , 95% [IC] : 1,53-4,10,  $p=0,0003$ ) (**Tableau V**).

**Tableau IV : Mortalité à un an et ses prédicteurs en analyse multivariée**

<b>Predicteur</b>	<b>Analyse univariée</b>			<b>Analyse multivariée</b>		
	<b>Décès (n=162 ; 8%)</b>	<b>Vie (n=1858 ; 92%)</b>	<b>P</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Age>75 ans	85 (52%)	249 (13%)	<0,0001	2,40	1,55-3,77	<0,0001
Antécédent d'infarctus	33 (20%)	205 (11%)	0,0009	1,80	1,15-2,73	0,011
DFG <60 ml/min	92 (64%)	259 (16%)	<0,0001	2,75	1,73-4,38	<0,0001
Choc	74 (46%)	67 (4%)	<0,0001	7,65	5,07-11,58	<0,0001
Maladie pluritronculaire	92 (57%)	517 (28%)	<0,0001	1,81	1,18-2,77	0,007
TIMI 0/1 après-PCI	23 (14)	28 (2)	<0,0001	3,41	1,90-5,82	<0,0001
FEVG <40%	91 (67)	310 (19)	<0,0001	2,94	1,93-4,52	<0,0001
CTO	49 (30)	117 (6)	<0,0001	1,07*	0,66-1,73	P=0,78
« Culprit » TC	8 (5)	4 (0.2)	<0,0001			
« Culprit » IVA	83 (51)	725 (39)	0,0026			
« Culprit » CD	50 (31)	873 (47)	<0,0001			
Genre féminin	64 (40)	416 (22)	<0,0001			
Poids	71±15	78±16	<0,0001			
HTA	92 (57)	766 (41)	0,0002			
Tabagisme actif	51 (31)	800 (43)	0,0047			
Diabète	28 (17)	218 (12)	0,045			
Antécédent d'angine	38 (23)	239 (13)	0,0005			

MBG 0/1	40 (28)	133 (8)	<0,0001			
CK-MB>100 µg/l	98 (71)	1082 (62)	0,03			
Troponin >5,6 µg/l	81 (54)	665 (37)	<0,0001			
* CTO a été forcé dans le modèle multivarié						

**Tableau V : Prédicteurs indépendants d'une FEVG<40%**

Prédicteur	Odds Ratio	95% IC	P
Antécédent d'infarctus	2,03	1,33-3,09	0,0011
Choc	4,11	2,57-6,63	< 0,0001
CTO	2,51	1,53-4,10	0,0003
DFG<60ml/min	2,34	1,65-3,30	< 0,0001
Temps d'ischémie >7h	1,67	1,22-2,28	0,0013
Culprit IVA	4,65	3,47-6,30	<0,0001
Peak CK-MB >100 ug/l	1,70	1,13-2,56	0,0098
Peak Troponin >5,6 ug/l	2,71	1,93-3,82	<0,0001

## VI. Discussion

Les résultats de cette étude rétrospective incluant une population de patients admis de manière consécutive pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, montrent que :

- la prévalence d'une CTO dans une artère autre que celle responsable de l'infarctus du myocarde est de 7,2% en cas de CTO unique et 0,8% en cas de CTO multiples.
- De simples paramètres cliniques permettent de suspecter la présence d'une CTO avant l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque en vue de l'angioplastie primaire.
- La présence d'une ou de plusieurs CTO porte préjudice au pronostic du patient mais après ajustement pour le FEVG résiduelle et la fonction rénale du patient, la maladie coronarienne pluritronculaire demeure un facteur prédictif indépendant de mortalité contrairement au seul paramètre « CTO ».

Dans notre étude nous avons trouvé une prévalence de CTO de 8% dans la cohorte entière et de 27% si l'on ne considère que les patients atteints de maladie coronarienne pluritronculaire. Ces chiffres sont concordants avec les données issues d'études antérieures sur les patients admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST<sup>5, 53-55, 60, 61</sup>. La prévalence de CTO peut même atteindre >20% dans cette population de patient en cas de diabète<sup>56</sup> ou de choc cardiogénique à l'admission<sup>62</sup>. Pour la première fois, nous avons identifié que parmi les patients avec maladie coronarienne pluritronculaire incluant au moins une CTO, 10 % de ceux-ci ont en fait plusieurs CTO. Dans une cohorte de patients ayant subi une angiographie coronaire diagnostique, Christofferson et al<sup>24</sup> a rapporté la présence d'une CTO chez 24% des patients et chez 52% de ceux-ci si on ne considère que les patients atteints d'un maladie coronarienne pluritronculaire. Parmi les patients souffrant d'une CTO, 23% avaient en fait plusieurs CTO. Récemment, Fefer et al<sup>4</sup> ont décrit une prévalence de 18,4% de CTO chez les patients bénéficiant d'un cathétérisme cardiaque électif, parmi lesquels on retrouvait 17% de CTO multiples.

Du point de vue du clinicien, c'est important de suspecter la présence d'une CTO avant de procéder à la coronarographie du patient qui se présente pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST. Nous avons identifié de simples prédicteurs cliniques pour suspecter une CTO chez ces patients. Bien que certains d'entre eux soient également des prédicteurs pour la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO, nous avons montré que l'admission en état de choc cardiogénique et une histoire antérieure d'angine de poitrine sont spécifiquement associés à la présence d'une ou de plusieurs CTO.

L'observation plus fréquente d'une perfusion coronarienne et myocardique anormale après recanalisation de l'artère responsable de l'évènement aigu, chez les patients avec une ou plusieurs CTO pourrait être liée à un temps ischémique plus long chez ces patients. De plus, la présence d'une CTO au niveau d'une des artères coronaires entraîne la perte au moins partielle d'une potentielle vascularisation du myocarde en souffrance lors de l'événement aigu par des collatérales<sup>5</sup>.

L'association entre CTO et mortalité lors du suivi de patient admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST demeure un sujet controversé. Quelques études ont démontré que la présence d'une CTO chez ces patients était associée de manière

indépendante à une mortalité précoce et tardive lors du suivi<sup>5, 53-55, 61</sup> alors que qu'une autre équipe n'a pas démontré cette relation<sup>22</sup>. Dans un de nos modèle d'analyse multivariée, en excluant la FEVG résiduelle et la fonction rénale à l'admission, tant la maladie coronarienne pluritronculaire que la présence d'une CTO ont été identifiés comme des prédicteurs indépendants de mortalité. Cependant, après ajustement pour les deux paramètres exclus dans le précédent modèle, seule la maladie coronarienne pluritronculaire demeure un facteur pronostique indépendant. Toutes les études précédemment citées qui avaient conclu à une relation de cause à effet entre CTO et mortalité après un infarctus aigu n'avaient pas intégré les paramètres cliniques de FEVG et de fonction rénale dans leur analyse multivariée<sup>5, 53-55, 61</sup>. Les C-index > 0,85 de nos deux modèles d'analyse multivariée indiquent que nos résultats sont robustes. De manière intéressante, dans notre étude, la valeur cut-off pour le diagnostic d'une maladie coronarienne pluritronculaire était une sténose ≥ 70% sur ≥ 1 artère en plus de celle occluse de manière aigue alors que dans certaines des études précédemment citées et discordantes avec nos résultats, la valeur seuil retenue était de 50%<sup>53, 55</sup>. Ce paramètre est important à prendre en considération puisque des sténoses modérées peuvent correspondre à des sténoses hémodynamiquement non significatives.

Une étude tout récemment publiée a obtenu des résultats similaires aux nôtres<sup>63</sup>. La FEVG a été inclus dans leur modèle d'analyse multivariée et la valeur seuil retenue pour une sténose significative était également de ≥ 70% par quantification visuelle.

Bien sûr, nous considérons que la présence d'une CTO demeure un marqueur de sévérité de la maladie coronarienne, d'autant plus que une CTO est un prédicteur indépendant d'altération sévère de la FEVG après un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Pour la première fois, nous avons aussi rapporté que la mortalité des patients avec plusieurs CTO était très importante. Dès lors, il est probable que un certain nombre de patients avec une CTO et qui présente un infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST décèdent précocement après l'angioplastie primaire au niveau du vaisseau responsable de l'événement aigu. En tenant compte de l'association fréquente entre choc cardiogénique à l'admission et la présence d'une CTO ou plus fréquemment de plusieurs CTO, on peut supposer qu'un grand nombre de ces patients décèdent avant de pouvoir bénéficier d'une angioplastie primaire.

Récemment, une petite étude a suggéré une évolution plus favorable des patients bénéficiant d'une recanalisation précoce de leur CTO après leur infarctus aigu<sup>64</sup>. Chez les patients qui ont survécus à la phase aigue de l'infarctus du myocarde, l'étude randomisée

EXPLORE<sup>65</sup> qui est actuellement en cours évalue le bénéfice potentiel sur la FEVG et le pronostic des patients d'une recanalisation de la CTO endéans les 7 jours après un infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST. Inversement, suite à l'amélioration des techniques de recanalisation des CTO et des résultats cliniques, il est tentant de spéculer qu'une recanalisation précoce d'une CTO, avant la survenue d'un infarctus ultérieur, pourrait peut être inverser le pronostic des patients étudiés dans ce travail. Cette hypothèse demande confirmation dans des études randomisées contrôlées.

### Limitations

Cette étude monocentrique est une analyse rétrospective de données qui furent collectées de manière prospective. Chez de nombreux patients, l'âge de la CTO ne peut pas être déterminé avec exactitude. Cependant une attention particulière a été portée à la morphologie de l'occlusion afin d'en supposer une ancienneté > 3 mois et par conséquent être considérée comme une vraie CTO<sup>2</sup>. En excluant de l'étude les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire, nous avons exclu un grand nombre de CTO. Cependant, ce sous-groupe de patients sont à très haut risque de mortalité précoce et tardive<sup>66 67</sup> lorsqu'il présentent en plus un infarctus aigu du myocarde et donc, il nous a paru difficile d'évaluer le pronostic des CTO dans ce contexte clinique.

## VII. Conclusion

Dans une cohorte de patients non sélectionnés et admis pour angioplastie primaire suite à un infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST, la présence d'une ou de plusieurs CTO n'est pas rare. De simples facteurs cliniques permettent d'en suspecter l'existence et ce avant l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque. La mortalité de ces patients est prohibitive et bien plus grande que celle de ceux souffrant d'une maladie coronarienne monotronculaire ou pluritronculaire sans CTO. Cependant, après ajustement pour la FEVG résiduelle et la fonction rénale, la maladie coronarienne pluritronculaire sensu stricto (avec ou sans CTO) reste le prédicteur indépendant de mortalité à un an contrairement à l'occlusion coronaire chronique.

CHAPITRE VI : Association mortelle entre occlusion coronaire chronique et choc cardiomédiastinal chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

## I. Résumé

**Introduction:** L’association entre un état de choc cardiogénique et la présence d’1 ou >1 occlusion coronaire chronique (CTO) chez les patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment (STEMI) a fait l’objet de peu d’études.

**Méthodes:** Les patients admis pour STEMI compliqué ou non d’un état de choc cardiogénique et référés pour angioplastie primaire entre janvier 2006 et janvier 2011 vers un centre tertiaire, ont été répartis en trois groupes, selon l’absence ou la présence d’1 ou >1 CTO. Le critère d’évaluation primaire était la survie globale à 30 jours.

**Résultats:** Parmi les 2020 patients admis pour STEMI, 141 (7%) présentaient un état de choc cardiogénique à l’admission. La prévalence d’1 CTO et >1 CTO était, respectivement, de 23% et 5% parmi les patients en état de choc alors qu’elle était, respectivement, de 6% et 0,5% chez ceux sans état de choc ( $p<0,0001$ ). Les prédicteurs indépendants de la présence d’un état de choc cardiogénique à l’admission étaient l’infarctus du myocarde suite à une occlusion aigue du tronc commun ([OR] = 6,55, 95% [IC] : 1,39-26,82,  $p<0,0001$ ), l’existence d’une CTO ([OR] = 4,20, 95% [IC] : 2,64-6,57,  $p<0,001$ ), un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min ([OR] = 3,41, 95% [IC] : 2,32-4,99,  $p<0,0001$ ) et un infarctus du myocarde suite à une occlusion aigue de l’artère interventriculaire antérieure ([OR] = 2,20, 95% [IC] : 1,51-3,23,  $p<0,0001$ ). Parmi les patients en état de choc cardiogénique, la mortalité à 30 jours était respectivement de 100%, 65,6% et 40,2% selon la présence de > 1 CTO, de 1 CTO et en absence de CTO ( $p<0,0001$ ). Après ajustement pour la fraction d’éjection du ventricule gauche et le débit de filtration glomérulaire à l’admission, la présence d’une CTO demeure un facteur indépendant de mortalité à 30 jours ([HR] = 1,83, 95% [IC] : 1,10-3,01,  $p=0,02$ ).

**Conclusion:** Il existe une forte association entre un état de choc cardiogénique chez les patients envoyés pour angioplastie primaire et l’existence d’une CTO. Dans ce contexte clinique, la mortalité est élevée et même prohibitive chez les patients avec >1CTO. En analyse multivariée, une CTO est un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours.

## **II. Introduction**

L'état de choc cardiogénique concerne 7 à 10% des patients admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST<sup>68</sup>. Chez ces patients, une revascularisation précoce et la plus complète possible par intervention coronaire percutanée ou par pontage aorto-coronaire est associée à de meilleurs résultats cliniques par rapport à une prise en charge intensive par traitement médical<sup>59, 69, 70</sup>. Le taux de mortalité des patients admis en choc cardiogénique reste très élevé, malgré une diminution récente en dessous du seuil des 50 %<sup>71, 72</sup>. Une maladie coronarienne pluritronculaire est fréquente chez les patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST<sup>49, 50</sup> et constitue un prédicteur indépendant de mortalité à un an parmi les patients en état de choc cardiogénique pris en charge uniquement avec un traitement médical. Cette association n'est pas retrouvée si les patients bénéficient d'une revascularisation précoce<sup>73</sup>. Récemment, la découverte d'une occlusion coronaire chronique (CTO), lors de l'angioplastie primaire de l'artère responsable de l'infarctus aigu du myocarde, a été identifiée comme un facteur prédictif de mortalité à un an contrairement à la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire<sup>62</sup>.

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer chez des patients admis de manière consécutive pour un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST compliqué ou non d'un état de choc cardiogénique:

- la prévalence d'une ou de plusieurs occlusions coronaires chroniques
- l'interrelation complexe entre CTO, état de choc et mortalité

## **III. Matériels et méthodes**

### **1. Population étudiée**

La population étudiée a inclus 2144 patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST entre janvier 2006 et janvier 2011 et référés pour angioplastie primaire à l'Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec au Canada. La durée des symptômes ischémique était inférieure à 12 heures chez tous les patients. Les critères d'inclusion comprenaient : douleur thoracique à l'admission d'une durée > 30

minutes associée à une surélévation du segment ST  $\geq 1\text{mm}$  dans plus de deux dérivations adjacentes, à un bloc de branche gauche complet de novo ou bien à un infarctus postérieur à l'électrocardiogramme d'admission. Un état de choc cardiogénique était défini selon les critères cliniques utilisés dans l'étude SHOCK<sup>59</sup> : hypotension artérielle (pression artérielle systolique  $<90\text{ mmHg}$  durant un minimum de 30 minutes ou le recours à des mesures de support pharmacologique ou invasive pour maintenir cette pression  $\geq 90\text{ mmhg}$ ), et des signes cliniques d'insuffisance de perfusion périphérique et organique (extrémités froides ou débit urinaire  $<30\text{ ml/h}$  et une fréquence cardiaque  $\geq 60$  battements/min). Les patients qui ont développé un état de choc cardiogénique pendant ou après la procédure d'angioplastie primaire n'ont pas été inclus. Tous les patients ont reçu une dose de charge d'acide acétylsalicylique, de clopidogrel et d'héparine non fractionnée. Les patients ont été transférés sans délai dès leur admission vers la salle de cathétérisme cardiaque pour angioplastie primaire. L'utilisation d'un traitement anti-thrombotique supplémentaire tel que la Bivalirudine ou un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa était laissée à la discrétion de l'opérateur. Si l'anatomie coronarienne était favorable à une angioplastie primaire, la procédure était réalisée selon les recommandations scientifiques avec mise en place d'un stent. Chez les patients en état de choc cardiogénique, l'administration de catécholamines et l'utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique était laissé à l'appréciation de l'opérateur.

Dans le cadre de cette étude, tous les films d'angiographies coronaires ont été analysés par deux relecteurs différents. En cas de vue divergente, l'avis d'un troisième relecteur a été sollicité. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d'une sténose  $> 70\%$  au niveau  $\geq 1$  artère coronaire excepté au niveau de celle occluse de manière aiguë et responsable de l'infarctus de myocarde ou d'une sténose  $> 50\%$  au niveau du tronc commun<sup>53</sup>. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aigüe du vaisseau sans flux coronaire antérograde ou bien avec visualisation d'un flux coronaire rétrograde en distalité de l'occlusion totale émanant de collatérales<sup>53</sup>. De plus, seules les CTO présentent au niveau d'un artère coronaire principale ou d'une branche principale ( $\geq 2\text{ mm}$  de diamètre) étaient prise en compte dans l'analyse. La différenciation entre occlusion chronique versus subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l'occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « bridging », épicardiques ou septales) et sur base d'un possible antécédent d'infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l'artère occluse. L'analyse de l'électrocardiogramme

d'admission à la recherche d'onde q de nécrose<sup>57</sup> dans les dérivations correspondantes était également prise en compte chez les patients en état de choc cardiogénique. Le "blush" myocardique définit par la prise de contraste du myocarde dans le territoire, après son passage dans les artères épicardiques était également évalué au niveau du myocarde après recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus<sup>58</sup>.

Les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire (n=73) ou bien ceux sans lésion coronarienne à l'angiographie coronaire (n=51) étaient exclus de l'analyse. Les données hospitalières de chaque patient inclus dans l'analyse ont été extraites de la base de donnée d'hémodynamie de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Les données démographiques, cliniques y sont collectées de manière prospective lors de l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque. La fraction d'éjection du ventricule gauche a été évaluée endéans les 3 jours de l'événement aigu.

## **2. Suivi des patients**

Tous les patients ont signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l'étude. Celle-ci a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec.

Le suivi des patients a été obtenu chez tous les survivants par un contact téléphonique avec le médecin traitant et/ou avec le patient. Finallement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l'état civil de la province du Québec au Canada. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité des patients à 30 jours de l'événement ischémique aigu.

## **IV. Analyse statistique**

Les résultats sont présentés selon leur moyenne et écart-type ainsi que selon leur médiane pour les variables quantitatives, et sous forme de nombre et de fréquence pour les variables qualitatives. Une valeur de p<0,05 a été considérée comme significative. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide du test de Student ou du test de Wilcoxon, pour les variables quantitatives et à l'aide du test de  $\chi^2$  et du test exact de Fisher, pour les variables qualitatives. Les facteurs prédictifs potentiels d'un état de choc cardiogénique ont été sélectionnés par une analyse de régression logistique pas à pas. La probabilité de survie

sans évènement cumulée a été estimée par l'élaboration d'une courbe de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes par l'utilisation d'un test Log-rank. Un modèle de régression proportionnelle de Cox a été construit afin d'identifier les paramètres prédictifs de mortalité à 30 jours de façon univariée puis multivariée. Les variables les plus significatives en analyse univariée ont été retenues pour être ensuite incorporées dans le modèle multivarié. Une attention particulière a été apportée dans le choix et le nombre des variables entrées dans le modèle afin de ne pas détériorer la puissance statistique.

Les calculs et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels JMP version 9.0.0 (SAS Institute).

## V. Résultats

Tous les patients ont été suivis durant une période de 1 an (médiane 573, 387-952 jours). Parmi les 2020 patients admis pour infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST, 141 (7%) se sont présentés en état de choc cardiogénique à l'admission (**Tableau I**). Ces patients étaient plus âgés, plus fréquemment de genre féminin, et rapportaient plus souvent une hypertension artérielle, une insuffisance rénale ou un infarctus du myocarde dans leurs antécédents. Une maladie coronarienne pluritronculaire était diagnostiquée chez 49% d'entre eux contre 29% chez les patients sans état de choc ( $P < 0,0001$ ) (**Tableau II**).

**Tableau I :Caractéristiques démographiques et cliniques**

Variables	Etat de choc cardiogénique		
	Oui (n = 141 ; 7%)	Non (n = 1879 ; 93 %)	P
Age, années	66 ± 12	61 ± 12	<0,0001
Femmes, n (%)	43 (30)	437 (23)	0,064
Poids (kg)	77±16	78±16	0,32
Diabète, n (%)	23 (16)	223 (12)	0,14
Hypertension, n (%)	73 (52)	785 (42)	0,022

Tabagisme actif, n (%)	61 (43)	790 (42)	0,79
Dyslipidémie, n (%)	62 (44)	754 (40)	0,37
Angine de poitrine, n (%)	24 (17)	253 (13)	0,25
Antécédent d'infarctus, n (%)	24 (17)	214 (11)	0,057
Antécédent d'angioplastie, n (%)	17 (12)	171 (9)	0,22
DFG (ml/min)	70±34	93±36	<0,0001

DFG : débit de filtration glomérulaire

La prévalence d'1 CTO et >1 CTO était de 23% et 5%, respectivement, parmi les patients en état de choc alors qu'elle était de 6% et 0,5% chez les patients sans état de choc ( $p<0,0001$ ).

Les patients en état de choc souffraient plus fréquemment d'un infarctus du myocarde antérieur ( $p<0,0001$ ). Le temps « door to balloon » était significativement plus long chez les patients en état de choc comparativement à ceux en état de stabilité hémodynamique à l'admission ( $p=0,0001$ ). Une intervention d'intubation endotrachéale ou de mise en place d'un ballon de contre pulsion aortique était plus fréquente chez les patients en état de choc ( $p<0,0001$ ). Une perfusion coronarienne et myocardique anormale, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » était plus prévalente chez les patients en état de choc comparativement aux autres patients ( $p<0,0001$ ). Alors qu'une intervention coronarienne percutanée au niveau de plusieurs vaisseaux lors de la procédure d'angioplastie primaire était réalisée chez 20% des patients en état de choc, il y avait moins de stents implantés chez ces patients. Par ailleurs, une intervention de pontage aorto-coronaire réalisée endéans les 48h était plus fréquente chez ces patients. La taille de l'infarctus du myocarde appréciée par la valeur biologique maximale des CK-MB était plus importante chez les patients en état de choc ( $p<0,0001$ ). Par conséquent, la FEVG résiduelle après l'angioplastie primaire était plus basse chez ces patients ( $p<0,0001$ ). La fraction d'éjection du ventricule gauche a été évaluée endéans les 3 jours de l'événement aigu (59% par échocardiographie, 34% par ventriculographie de contraste et 7% par résonnance magnétique nucléaire) et était disponible pour analyse chez 1757 patients (87%). Il n'y avait pas de différence significative entre les proportions de FEVG retrouvées parmi les différents groupes de patients (maladie monotronculaire, pluritronculaire sans, avec 1 ou avec >1 CTO) ( $p=0,37$ ).

**Tableau II : Caractéristiques angiographiques et de procédure**

	<b>Etat de choc</b>		<b>P</b>
	<b>Oui</b> (n = 141 ; 7%)	<b>Non</b> (n = 1879 ; 93 %)	
Accès Radial, n (%)	81 (57)	1828 (97)	<0,0001
Nombre de vaisseaux malades			
Un, n (%)	72 (51)	1339 (71)	
Deux, n (%)	41 (29)	391 (21)	<0,0001
Trois, n (%)	28 (20)	149 (8)	
“Culprit” TC, n (%)	5 (4)	7 (0,4)	0,0008
“Culprit” IVA, n (%)	82 (58)	726 (39)	<0,0001
“Culprit” CD, n (%)	39 (28)	884 (47)	<0,0001
“Culprit” Cx, n (%)	15 (11)	262 (14)	0,31
Maladie pluritronculaire, n (%)	69 (49)	540 (29)	<0,0001
Maladie pluritronculaire sans CTO, n (%)	30 (21)	417 (22)	0,92
Absence de CTO, n (%)	102 (72)	1756 (93)	
1 CTO, n (%)	32 (23)	113 (6)	<0,0001
>1CTO, n (%)	7 (5)	10 (0,5)	
TIMI 0 avant-angioplastie, n (%)	84 (60)	1084 (58)	0,72
Temps d’ischémie (h, mediane, IQR)	4,0 (2,6, 6,8)	4,1 (2,5, 7,4)	0,84
Temps “Door to balloon” (min, median, IQR)	47 (33, 70)	36 (27, 64)	0,0001
Ballon de contre-pulsion intra-aortique, n (%)	72 (51)	45 (2)	<0,0001
Intubation endotrachéale, n (%)	51 (36)	15 (0,8)	<0,0001
Thromboaspiration, n (%)	58 (41)	833 (44)	0,48
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	61 (43)	1361 (72)	<0,0001
TIMI 0/1 post-angioplastie, n (%)	19 (14)	32 (2)	<0,0001
Succès angiographique, n (%)	84 (60)	1475 (79)	<0,0001
MBG 0/1, n (%)	30 (23)	143 (8)	<0,0001
Stenting, n (%)	132 (94)	1828 (97)	0,015

Angioplastie multi-vaisseaux, n (%)	28 (20)	47 (2.5)	<0,0001
Angioplastie complémentaire ≤30 days , n (%)	4 (2,8)	121 (6,4)	<0,0001
PAC ≤ 48h, n (%)	4 (3)	13 (0,69)	0,026
PAC ≤ 30 days, n (%)	5 (3)	32 (2)	0,18
FEVG (%)	36 ± 15	52 ± 13	<0,0001
Pic CK-MB (µg/l, mediane, IQR)	268 (122, 464)	135 (60, 263)	<0,0001

TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; Succès angiographique : sténose résiduelle <20% et Flot TIMI 3 après angioplastie ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les caractéristiques cliniques, angiographiques et liées à la procédure d'angioplastie primaire des 141 patients en état de choc cardiogénique à l'admission sont reprises dans le **Tableau III**. Parmi ces patients avec 1 ou > 1 CTO (n=39), on retrouve plus fréquemment un antécédent de diabète, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie ou d'angine de poitrine. Leur prévalence de maladie coronarienne pluritronculaire est aussi plus élevée que celle des patients sans CTO. ( $p<0,0001$ ). La CTO est localisée par ordre décroissant au niveau de la CD (62%), de la CX (20%) et au niveau de la CD (18%). Un bloc complet de branche gauche est présent à l'ECG chez 3 patients tandis qu'une onde q de nécrose est retrouvée à chez 14 patients (14/36=39%) au niveau des dérivations correspondantes au territoire vasculaire dépendant de la CTO. Chez ces derniers 14 patients, les CTO se situaient au niveau de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe et de la coronaire droite dans 36%, 34% et 50% des cas, respectivement.

La FEVG résiduelle après l'angioplastie primaire est significativement plus basse chez les patients avec une CTO ( $p=0,01$ ). Un nombre limité des patients admis en choc cardiogénique (n=9 ; 6,4%) ont bénéficié endéans les 30 jours d'une revascularisation ultérieure (4 de manière percutanée et 5 de manière chirurgicale). Parmi les patients avec une revascularisation percutanée, la CTO n'a pas été recanalisée contrairement aux patients opérés parmi lesquels la revascularisation fut complète.

**Tableau III : Caractéristiques cliniques et angiographiques des patients en état de choc cardiomédiastinal**

	Pas de CTO (n=102; 72%)	CTO=1 (n=32; 23%)	CTO=2 (n=7; 5%)	P
Age, années	66 ± 13	66 ± 12	70 ± 12	0,71
Femme, n (%)	34 (33)	8 (25)	1 (14)	0,42
Poids (kg)	78±17	74±12	74±23	0,35
Diabète, n (%)	11 (11)	11 (34)	1 (14)	0,007
Hypertension, n (%)	48 (47)	22 (69)	3 (43)	0,09
Tabagisme actif, n (%)	40 (39)	17 (53)	4 (57)	0,29
Dyslipidémie, n (%)	37 (36)	20 (62)	5 (71)	0,011
Antécédent d'angine, n (%)	14 (14)	6 (19)	4 (57)	0,012
Antécédent d'infarctus, n (%)	17 (17)	6 (19)	1 (14)	0,94
Antécédent d'angioplastie, n (%)	13 (13)	3 (10)	1 (14)	0,92
DFG (ml/min)	73 ± 33	63 ± 33	57 ± 32	0,10
Accès radial, n (%)	66 (65)	13 (41)	2 (29)	0,016
Nombre de vaisseaux malades				
Un, n (%)	72 (71)	0 (0)	0 (0)	
Deux, n (%)	22 (22)	19 (59)	0 (0)	<0,0001
Trois, n (%)	8 (8)	13 (41)	7 (100)	
Maladie pluritronculaire, n (%)	30 (30)	32 (100)	7 (100)	<0,0001
“Culprit” TC, n (%)	4 (4)	1 (3)	0 (0)	0,85
“Culprit” IVA, n (%)	58 (57)	21 (66)	3 (43)	0,48
“Culprit” CD, n (%)	31 (30)	8 (25)	0 (0)	0,20
“Culprit” CX, n (%)	9 (9)	2 (6)	4 (57)	0,0002
Localisation de la CTO				
IVA, n (%)	-	7 (22)	4 (57)*	-
Cx, n (%)	-	8 (25)	3 (43)	-
CD, n (%)	-	17 (53)	7 (100)	-
Ondes q dans les dérivations correspondantes	-	13 (41)	1 (25) †,	0,55

Collaterales depuis l'artère “culprit” vers la CTO, n (%)	-	7 (30)	2 (29)	-
TIMI 0 avant-PCI, n (%)	64 (63)	18 (56)	2 (29)	0,18
Temps “Door to balloon” (min, median, IQR)	48 (32, 72)	47 (32, 66)	46 (41, 160)	0,68
Ballon de contre-pulsion intra-aortique, n (%)	44 (43)	24 (75)	4 (57)	0,007
Intubation endotrachéale, n (%)	33 (33)	11 (34)	6 (86)	0,02
Thromboaspiration, n (%)	45 (44)	13 (41)	0 (0)	0,07
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	48 (47)	12 (37)	1 (14)	0,18
TIMI 0/1 après-PCI, n (%)	11 (11)	6 (19)	2 (29)	0,26
Succès angiographique, n (%)	66 (65)	14 (44)	4 (57)	0,09
MBG 0/1, n (%)	22 (23)	6 (21)	2 (29)	0,92
Stenting, n (%)	99 (97)	27 (84)	6 (86)	0,03
PCI multi-vaisseaux, n (%)	16 (16)	9 (28)	3 (43)	0,09
PCI complémentaire ≤30 days , n (%)	2 (2)	2 (6)	0	0,40
PAC≤48h, n (%)	2 (2)	2 (6)	0 (0)	0,39
PAC≤30 days, n (%)	2 (2)	3 (9)	0	0,12
FEVG (%)	37 ± 15	33 ± 17	21 ± 8	0,01
Pic CK-MB (μg/l, median, IQR)	266 (146,464)	243 (96, 457)	449 (245, 940)	0,27

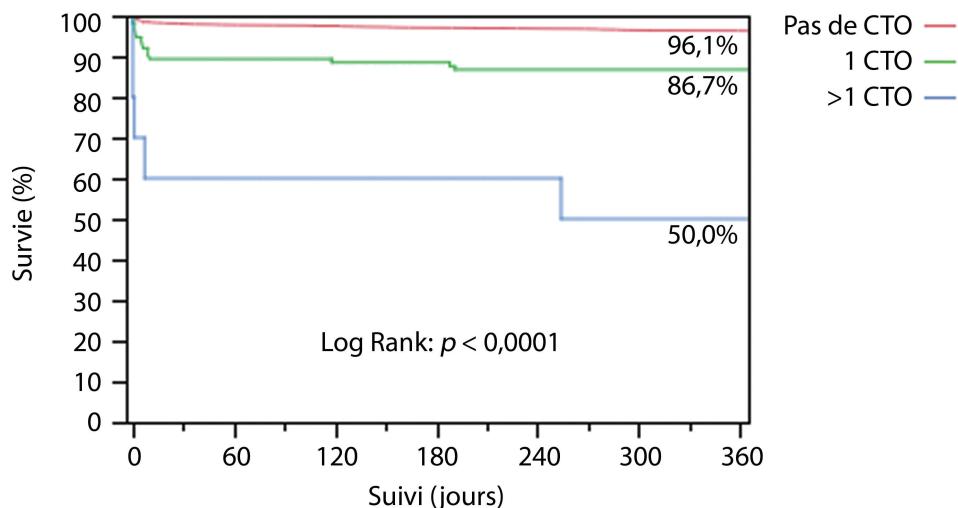
DFG : débit de filtration glomérulaire ; TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; Succès angiographique : sténose résiduelle <20% et Flot TIMI 3 après angioplastie ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les prédicteurs indépendants de la survenue d'un état de choc cardiogénique à l'admission étaient l'infarctus du myocarde suite à une occlusion aigüe du TC ( [OR] = 6,55, 95% [IC] : 1,39-26,82, p<0,0001), l'existence d'une CTO ( [OR] = 4,20, 95% [IC] : 2,64-6,57, p<0,001), un DFG < 60ml/min ( [OR] = 3,41, 95% [IC] : 2,32-4,99, p<0,0001) et un infarctus du myocarde suite à une occlusion aigüe de l'IVA ( [OR] = 2,20, 95% [IC] : 1,51-3,23, p<0,0001). Une maladie coronarienne pluritronculaire n'en était pas un.

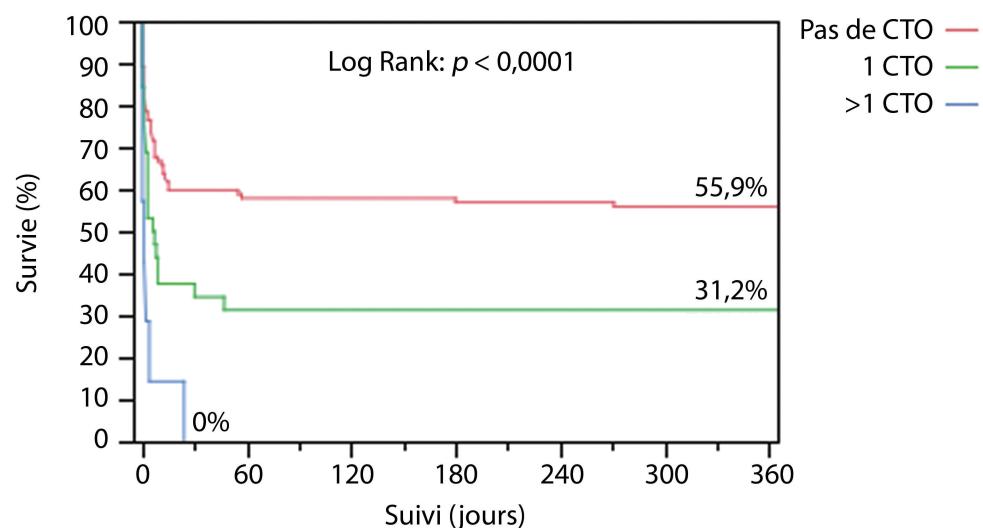
La mortalité à 30 jours des patients en état de choc cardiogénique était de 48,9% tandis qu'elle n'était que de 2,7% chez les patients présentant une stabilité hémodynamique à l'admission. *Les figures 1 et 2* illustrent les courbes de survie des patients en l'absence ou en présence d'un état de choc cardiogénique, respectivement, selon la gravité de la maladie coronarienne (absence de CTO, 1 CTO, >1CTO). La mortalité à 30 jours était de 100% parmi les patients en état de choc cardiogénique avec > 1 CTO, de 65,6% avec 1 CTO et de 40,2% sen l'absence de CTO ( $p<0,0001$ ).

La majorité des décès concernant les patients en état de choc cardiogénique sont survenus endéans les 30 jours de l'infarctus aigu ( $n= 69, 93\%$ ). Ces patients sont plus âgés, souvent tabagiques et souffrent fréquemment d'insuffisance rénale. La prévalence de facteurs angiographiques défavorables tels que une atteinte du TC, une maladie coronarienne pluritronculaire et une CTO est aussi plus élevée chez eux. La mortalité à 30 jours n'était pas significativement différente entre les patients selon l'existence ou non d'une onde q dans les dérivations correspondantes aux CTO ( $p=0,27$ ). Une perfusion coronarienne anormale (TMI 0 ou 1) ainsi qu'une FEVG résiduelle plus basse après angioplastie primaire étaient plus prévalente chez les patients dont le décès survenait précocement. La mortalité à 30 jours des patients en état de choc cardiogénique avec angioplastie au niveau de plusieurs coronaires était supérieure à celle des patients avec angioplastie limitée à l'artère « culprit » (71% versus 43%, respectivement,  $p=0,01$ ). Les patients en choc cardiogénique, qui ont bénéficié d'une revascularisation complémentaire à l'angioplastie primaire endéans les 30 jours de celle-ci, ont une survie à un an de 60% dans le groupe chirurgical et de 50 % dans le groupe percutané.

Les prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours chez les patients en choc cardiogénique sont un DFG < 60ml/min ( $[HR] = 2,75, 95\% [IC] : 1,66-4,66, p<0,0001$ ), une FEVG résiduelle après angioplastie <30% ( $[HR] = 2,63, 95\% [IC] : 1,60-4,35, p=0,0001$ ) et la présence d'une CTO ( $[HR] = 1,83, 95\% [IC] : 1,10-3,01, p=0,02$ ) (**Tableau IV**).



**Figure I : Courbe de survie des patients en l'absence d'un état de choc cardiogénique selon la gravité de la maladie coronarienne (absence de CTO, 1 CTO, >1CTO).**



**Figure II : Courbe de survie des patients en présence d'un état de choc cardiogénique selon la gravité de la maladie coronarienne (absence de CTO, 1 CTO, >1CTO).**

**Tableau IV : Prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours chez les patients en choc cardiomédiastinal**

Prédicteur	Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	Hazard ratio	95% IC	P	Hazard ratio	95% IC	P
Age >75 ans	1,85	1,12-2,98	0,016	-		
DFG <60 ml/min	3,02	1,83-5,13	<0,0001	2,75	1,66-4,66	<0,0001
Maladie pluritronculaire	2,47	1,52-4,11	0,0002	-		
Maladie pluritronculaire - CTO	1,30	0,72-2,23	0,36	-		
CTO	2,27	1,39-3,67	0,001	1,83	1,10-3,01	0,02
Angioplastie multi-vaisseaux	2,46	1,42-4,09	0,002	-		
TIMI 0/1 post-angioplastie	2,75	1,49-4,77	0,002	-		
FEVG <30%	2,82	1,75-4,59	<0,0001	2,63	1,60-4,35	0,0001

## VI. Discussion

Les résultats de cette étude rétrospective incluant une population de patients admis de manière consécutive pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST en état de choc cardiogénique à l'admission, montrent que :

- La prévalence d'une CTO était de 28% (23% 1CTO, 5% >1CTO).
- Une CTO est un prédicteur indépendant de choc cardiogénique et de mortalité à 30 à jours.
- La mortalité précoce de ces patients est excessivement élevée lorsqu'il existe plusieurs CTO.

Dans notre cohorte de patients, la prévalence d'une CTO est 4 fois plus élevée chez les patients admis en choc cardiogénique. Ce résultat est comparable aux 24% rapportés dans la littérature par van de Schaaf et al.<sup>62</sup>. Dans une autre étude, la prévalence d'une CTO est deux fois plus importante chez les patients admis pour infarctus en état de choc cardiogénique comparativement à ceux qui sont stables hémodynamiquement<sup>74</sup>.

La prévalence d'une CTO chez les patients admis pour infarctus et en choc cardiogénique à l'admission est donc prohibitive par rapport à celle observée chez les patients indemnes de choc cardiogénique et par rapport à celle des patients admis pour cathétérisme cardiaque électif<sup>4, 5, 24, 53-55, 60, 61</sup>.

La plupart des patients qui subissent une angioplastie primaire dans un contexte clinique de choc cardiogénique souffrent d'une maladie coronarienne pluritronculaire<sup>75</sup>. La présence d'une CTO a été précédemment identifiée comme un prédicteur indépendant de la survenue d'un choc cardiogénique chez ces patients<sup>74</sup>. Parmi les patients de notre cohorte, nous avons identifié que la présence d'une ou >1CTO constituait un facteur indépendant de la survenue d'un choc cardiogénique alors que une maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO n'en était pas un.

Plusieurs études ont suggéré que la présence d'une CTO confère un pronostic péjoratif aux patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST<sup>5, 53-55, 61</sup>. Précédemment, van der Schaaf et al<sup>53</sup> ont identifié une CTO comme étant un prédicteur indépendant de mortalité tardive chez ces patients admis en état de choc cardiogénique. Dans notre travail, une CTO demeure également un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours après ajustement pour la FEVG résiduelle et la fonction rénale des patients, deux facteurs indépendamment associés à la mortalité des patients en état de choc cardiogénique<sup>69, 76-78</sup>.

Pour la première fois, nous avons aussi rapporté une mortalité précoce excessivement élevée chez ces patients lorsqu'il existe plusieurs CTO. En effet, dans notre série, aucun des patients dans ce contexte clinique ne survivra au delà de 30 jours après la survenue de l'événement aigu. C'est important de mentionner que la plupart des patients en état de choc cardiogénique avec une CTO meurent très précocement après l'angioplastie primaire du vaisseau « culprit ». Pour les rares survivants, l'obtention d'une revascularisation la plus complète possible afin d'améliorer la survie ultérieure paraît capitale, spécialement chez ceux souffrant de maladie coronarienne pluritronculaire. Une revascularisation par pontage aorto-coronaire en urgence, sera préférée à une revascularisation percutanée<sup>69, 70</sup>. Cependant, en pratique clinique, le pourcentage de patients transférables en salle de chirurgie cardiaque est très faible. En dépit d'une revascularisation précoce, le pronostic de ces patients demeure catastrophique. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées pour « supporter » la dysfonction ventriculaire et pour lutter contre les conséquences métaboliques du choc cardiogénique.

#### Limitations

Cette étude monocentrique est une analyse rétrospective de données qui furent collectées de manière prospective. Chez de nombreux patients, l'âge de la CTO ne peut pas être déterminé avec exactitude. Cependant une attention particulière a été portée à la morphologie de l'occlusion afin d'en supposer une ancienneté > 3 mois et par conséquent être considérée comme une vraie CTO<sup>2</sup>. Nous avons catégorisé les patients en choc cardiogénique sur bases des données cliniques issues du dossier médical selon les critères repris dans la définition de l'étude SHOCK<sup>59</sup>. En excluant de l'étude les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire, nous avons exclu un grand nombre de CTO. Cependant, ce sous-groupe de patients est à très haut risque de mortalité précoce et tardive<sup>66, 67</sup> lorsqu'il présente en plus un infarctus aigu du myocarde. Il nous a donc paru difficile d'évaluer le pronostic des CTO dans ce contexte clinique.

## VII. Conclusion

Il existe une forte association entre un état de choc cardiogénique chez les patients référés pour angioplastie primaire et l'existence d'une CTO. Dans ce contexte clinique, la mortalité est élevée et même prohibitive chez les patients avec >1CTO. En analyse multivariée, une CTO est un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours.

# CHAPITRE VII : Incidence et impact clinique d'une occlusion coronaire chronique selon le sexe des patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

## I. Résumé

**Introduction :** L'impact pronostique d'une occlusion coronaire chronique (CTO) selon le sexe des patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment (STEMI) n'a pas fait l'objet d'une étude antérieure.

**Méthodes :** Les données des patients référés pour angioplastie primaire vers un centre tertiaire entre janvier 2006 et janvier 2011 ont été analysées de manière rétrospective.

Les patients ont été répartis en trois groupes selon l'absence ou la présence d'une ou de plusieurs CTO. Le critère d'évaluation primaire était la survie globale à 1 an.

**Résultats:** Parmi les 2020 patients admis pour STEMI, 480 patients (24%) étaient de sexe féminin. Les femmes étaient plus âgées que les hommes ( $p < 0,0001$ ) et souffraient plus fréquemment d'hypertension artérielle ( $p < 0,0001$ ) ou d'insuffisance rénale ( $p < 0,0001$ ). La prévalence d'une ou d'>1 CTO ne différait pas entre les deux groupes (7% et 1%, respectivement). En comparaison avec les hommes, les femmes étaient à plus haut risque de décès durant le suivi à long terme après l'angioplastie primaire (7,9% vs 14,7%,  $p < 0,0001$ ). La mortalité à long terme était significativement plus élevée chez les femmes présentant >1 CTO (100%) ou 1 CTO (36,4%) en comparaison avec la mortalité de celles souffrant de maladie pluritronculaire sans CTO (18,4%) ou de maladie monotronculaire (10,4%) ( $p < 0,0001$ ). Une maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO était un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes ( $[HR] = 3,58, 95\% [IC] : 1,69-7,18, p=0,0013$  et  $[HR] = 2,76, 95\% [IC] : 1,33-5,51, p=0,0074$ , respectivement). Au contraire, chez les hommes, seule la maladie coronarienne pluritronculaire avec CTO était un prédicteur indépendant de mortalité à 1 an ( $[HR] = 2,19, 95\% [IC] : 1,20-3,97, p=0,011$ ).

**Conclusion :** Dans une cohorte de patients non sélectionnés et admis pour angioplastie primaire suite à un STEMI, les femmes et les hommes présentent une prévalence égale de CTO mais dont l'impact pronostique sur la mortalité à long terme est plus élevé chez les femmes. Après ajustement pour les facteurs confondants, la maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO demeure un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes, contrairement aux hommes chez qui seule une atteinte pluritronculaire avec CTO confère un pronostic péjoratif.

## II. Introduction

La revascularisation percutanée précoce est le traitement standard de référence chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Cette stratégie thérapeutique s'est montrée plus efficiente en terme de morbidité et de mortalité par rapport à la fibrinolyse pharmacologique<sup>47</sup>. Malgré la disponibilité de ce traitement dans de nombreux hôpitaux, il existe une profonde différence de résultats cliniques après angioplastie primaire entre les hommes et les femmes. Les individus de sexe féminin souffrent d'une incidence plus élevée de complications et de mortalité durant leur séjour hospitalier<sup>79 80-82</sup> et de décès d'origine cardiaque à court terme que leur congénères masculins<sup>83</sup>. Récemment, la présence d'une occlusion coronaire chronique révélée lors de d'angioplastie primaire chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST a été identifiée comme étant un prédicteur indépendant d'altération de la FEVG résiduelle<sup>54</sup> et de survenue d'un choc cardiogénique<sup>62, 84</sup>. De plus, des données récentes montrent que le pronostic vital après angioplastie primaire des patients souffrant d'une maladie coronarienne pluritronculaire pourrait être tributaire de l'existence d'une occlusion coronaire chronique<sup>5, 53-55, 61</sup>.

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer, parmi les patients admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST, l'incidence et l'impact clinique d'une ou >1 occlusion coronaire chronique selon le sexe.

## III. Matériels et méthodes

### 1. Population étudiée

La population étudiée a inclus 2144 patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST entre janvier 2006 et janvier 2011 et référés pour angioplastie primaire à l'Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec au Canada. La durée des symptômes ischémique était inférieure à 12 heures chez tous les patients. Les critères d'inclusion comprenaient : douleur thoracique à l'admission d'une durée > 30 minutes associée à une surélévation du segment ST  $\geq 1\text{mm}$  dans plus de deux dérivations adjacentes, à un bloc de branche gauche complet de novo ou bien à un infarctus postérieur à l'electrocardiogramme d'admission. Tous les patients ont reçu une dose de charge d'acide acétylsalicylique, de clopidogrel et d'héparine non fractionnée. Le cathétérisme cardiaque a été réalisé par approche radiale en utilisant un cathéter 6 French (2mm) chez la plupart des

patients. L'utilisation d'un traitement anti-thrombotique supplémentaire tel que la Bivalirudine ou un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa était laissée à la discrétion de l'opérateur. Si l'anatomie coronarienne était favorable à une angioplastie primaire, la procédure était réalisée selon les recommandations scientifiques avec mise en place d'un stent.

Dans le cadre de cette étude, tous les films d'angiographies coronaires ont été analysés par deux relecteurs différents. En cas de vue divergente, l'avis d'un troisième relecteur a été sollicité. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d'une sténose  $> 70\%$  au niveau  $\geq 1$  artère coronaire excepté au niveau de celle occluse de manière aigue et responsable de l'infarctus de myocarde ou d'une sténose  $> 50\%$  au niveau du tronc commun<sup>53</sup>. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aigue du vaisseau sans flux coronaire antérograde ou bien avec visualisation d'un flux coronaire rétrograde en distalité de l'occlusion totale émanant de collatérales<sup>53</sup>. De plus, seules les CTO présentent au niveau d'un artère coronaire principale ou d'une branche principale ( $\geq 2$  mm de diamètre) étaient prise en compte dans l'analyse. La différenciation entre occlusion chronique versus subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l'occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « bridging », épicardiques ou septales) et sur base d'un possible antécédent d'infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l'artère occluse. L'analyse de l'électrocardiogramme d'admission à la recherche d'onde q de nécrose<sup>57</sup> dans les dérivations correspondantes était également prise en compte. Le "blush" myocardique définit par la prise de contraste du myocarde dans le territoire, après son passage dans les artères épicardiques était également évalué au niveau du myocarde après recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus<sup>58</sup>.

Les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire (n=73) ou bien ceux sans lésion coronarienne à l'angiographie coronaire (n=51) étaient exclus de l'analyse. Les données hospitalières de chaque patient inclus dans l'analyse ont été extraites de la base de donnée d'hémodynamie de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Les données démographiques, cliniques y sont collectées de manière prospective lors de l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque.

La fraction d'éjection du ventricule gauche a été évaluée endéans les 3 jours de l'événement aigu (59% par échocardiographie, 34% par ventriculographie de contraste et 7% par résonance magnétique nucléaire) et était disponible pour analyse chez 1757 patients (87%). Il n'y avait pas de différence significative entre les proportions de FEVG retrouvées

parmi les différents groupes de patients (maladie monotronculaire, pluritronculaire sans, avec 1 ou avec >1 CTO) ( $p=0,37$ ).

## **2. Suivi des patients**

Tous les patients ont signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l'étude. Celle-ci a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Le suivi des patients a été obtenu chez tous les survivants par un contact téléphonique avec le médecin traitant et/ou avec le patient. Finalement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l'état civil de la province du Québec au Canada. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité des patients à 1 an de l'événement ischémique aigu.

## **IV. Analyse statistique**

Les résultats sont présentés selon leur moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, et sous forme de nombre et de fréquence pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p<0,05$  a été considérée comme significative. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide du test de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis, pour les variables quantitatives et à l'aide du test de  $\chi^2$  et du test exact de Fisher, pour les variables qualitatives. La probabilité de survie sans événement cumulée a été estimée par l'élaboration d'une courbe de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes par l'utilisation d'un test Log-rank. Un modèle de régression proportionnelle de Cox a été construit afin d'identifier les paramètres prédictifs de mortalité à 30 jours et à un an de façon univariée puis multivariée. Les facteurs prédictifs potentiels de mortalité à un an ont été sélectionnés par une analyse de régression logistique pas à pas. Ceux-ci comprenaient l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle, une histoire d'angine de poitrine, un antécédent d'infarctus du myocarde, le choc cardiogénique, le débit de filtration glomérulaire, une maladie coronarienne pluritronculaire, une occlusion aigue du tronc commun, une occlusion aigue de l'IVA, une occlusion coronaire chronique, la FEVG, une perfusion coronarienne et myocardique anormale après angioplastie, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » et le pic de CK-MB. L'aire sous la courbe de chaque modèle multivarié a été calculée pour quantifier la capacité prédictive du modèle.

La valeur seuil d'une variable quantitative a été déterminée par la réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics).

Les calculs et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels JMP version 9.0.0 (SAS Institute).

## V. Résultats

Tous les patients admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST ont été suivis durant une période de 1 an (médiane 573, 387-952 jours). Parmi eux, 480 patients (24%) étaient de sexe féminin (**Tableau I**). Les femmes étaient plus âgées ( $p < 0,0001$ ), de plus petit poids ( $p < 0,0001$ ) et souffraient plus fréquemment d'hypertension artérielle ( $p < 0,0001$ ) ou d'insuffisance rénale ( $p < 0,0001$ ). On notait également une prévalence moindre d'intervention coronarienne percutanée antérieure ( $p = 0,07$ ). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux sexes concernant l'artère occluse responsable de l'infarctus du myocarde. Une maladie coronarienne pluritronculaire était plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes (26%) par rapport aux hommes (31%) ( $p = 0,046$ ). Cependant, la prévalence d'une ou d' $>1$  CTO ne différait pas entre les deux groupes (7% et 1%, respectivement) de même que la localisation de la CTO. Les temps d'ischémie et de "door to balloon" étaient significativement plus longs chez les individus féminins ( $p = 0,0008$  et 0,007, respectivement). La technique de thromboaspiration et le recours aux inhibiteurs GP IIb/IIIa était moins fréquent chez les femmes ( $p < 0,0001$ ). Une perfusion coronarienne TIMI  $\geq 2$  après angioplastie était présente de manière équivalente entre les groupes. La valeur pic des CK-MB était plus élevée chez les hommes ( $p = 0,0012$ ) mais la FEVG résiduelle similaire entre les groupes. Endéans les 30 jours, moins de femmes ont bénéficié d'une revascularisation percutanée complémentaire ( $p = 0,02$ ).

**Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte entière**

	Femmes (n = 480 ; 24%)	Hommes (n = 1540 ; 76 %)	p-value
Age, années	67 ± 14	60 ± 11	<0,0001
Poids (kg)	67±15	81±14	<0,0001
Diabète, n (%)	68 (14)	178 (12)	0,13
Hypertension, n (%)	274 (57)	584 (38)	<0,0001
Tabagisme actif, n (%)	186 (39)	665 (43)	0,09

Dyslipidémie, n (%)	192 (40)	624 (41)	0,87
Angine de poitrine, n (%)	72 (15)	205 (13)	0,36
Antécédent d'infarctus, n (%)	48 (10)	190 (12)	0,19
Antécédent d'angioplastie, n (%)	34 (7)	154 (10)	0,07
Choc, n (%)	43 (9)	98 (6)	0,06
DFG<60 ml/min	174 (42)	177 (13)	<0,0001
Accès radial, n (%)	439 (91)	1470 (95)	0,0013
Maladie pluritronculaire, n (%)	127 (26)	482 (31)	0,046
1 CTO	33 (7)	112 (7)	0,55
>1CTO	5 (1)	12 (0.8)	
TIMI 0 avant angioplastie, n (%)	265 (55)	903 (59)	0,20
Temps d'ischémie (min, mediane, IQR)	271 (170, 484)	239 (144, 425)	0,0008
Temps « Door to balloon » (min, median, IQR)	39 (30, 68)	36 (27, 61)	0,007
Ballon de contre-pulsion intra-aortique, n (%)	25 (5)	92 (6)	0,58
Intubation endotrachéale, n (%)	20 (4)	46 (3)	0,24
Absence de thrombus, n (%)	162 (34)	430 (28)	0,016
Thromboaspiration, n (%)	174 (36)	717 (46)	<0,0001
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	298 (62)	1124 (73)	<0,0001
MBG 0/1, n (%)	50 (11)	123 (8)	0,11
Stenting, n (%)	467 (97)	1493 (97)	1,0
LVEF (%)	51 ± 15	51 ± 13	0,59
Pic CK-MB (µg/l, median, IQR)	121 (54, 245)	148 (66, 287)	0,0012
PAC≤30 days, n (%)	6 (1)	31 (2)	0,33
Angioplastie complémentaire ≤30 days , n (%)	19 (4)	106 (7)	0,02

Choc : hypoperfusion d'organes et instabilité hémodynamique (PAS <90 mmhg ou ≥ 90 mmhg avec administrations d'inotropes<sup>59</sup> ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les caractéristiques cliniques, angiographiques et de procédures des 480 femmes et des 1540 hommes selon la gravité de la maladie coronarienne sont illustrées dans les **Tableau II et III.**

Parmi les femmes, 353 d'entre elles (73%) présentaient une maladie coronarienne monotronculaire, 89 (18%) une atteinte pluritronculaire sans CTO, 33 (7%) une atteinte pluritronculaire avec 1 CTO et 5 avec >1CTO (1%). Les femmes de ces deux derniers groupes étaient plus âgées et souffraient plus fréquemment d'hypertension artérielle ou d'un antécédent d'infarctus. Elles se présentaient également plus fréquemment en état de choc cardiogénique ( $p=0,01$ ). Une perfusion coronarienne et myocardique anormale, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » était plus prévalente chez les patientes avec CTO comparativement à celles sans CTO ( $p<0,017$ ). Chez les patientes avec CTO, la FEVG résiduelle après l'événement aigu était significativement plus basse ( $p=0,0036$ ). Une onde Q de nécrose était retrouvée chez 27% et 50% des femmes présentant respectivement 1 CTO et >1CTO. Chez ces patientes, la CTO était vascularisée par des collatérales dans 80% des cas et l'artère occluse responsable de l'événement aigu procurait ces collatérales chez 42% des patientes.

**Tableau 2 : caractéristiques cliniques, angiographiques et de procédures des 480 femmes selon la gravité de la maladie coronarienne**

Femmes	Monotronculaire (n=353 ; 73%)	Pluritronculaire sans CTO (n=89 ; 18%)	1 CTO (n=33; 7%)	>1CTO (n=5 ; 1%)	p-value
Âge, années	66 ± 13	70 ± 14	71 ± 12	77 ± 14	0,003
Diabète, n (%)	42 (12)	19 (21)	7 (21)	0 (0)	0,06
Hypertension, n (%)	187 (53)	58 (65)	25 (76)	4 (80)	0,014
Tabagisme actif, n (%)	146 (41)	30 (34)	8 (24)	2 (40)	0,18
Oxyslipidémie, n (%)	136 (38)	38 (43)	17 (51)	1 (20)	0,35
Angine de poitrine, n (%)	54 (15)	14 (16)	3 (9)	1 (20)	0,78
Antécédent d'infarctus, n (%)	28 (8)	11 (12)	8 (24)	1 (20)	0,017
Antécédent d'angioplastie, n (%)	22 (6)	9 (10)	3 (10)	0 (0)	0,48
DFG (ml/min )	76 ± 34	62 ± 33	64 ± 29	43 ± 19	<0,0001

Choc, n (%)	27 (8)	7 (8)	8 (24)	1 (20)	0,011
<b>Localisation de la CTO</b>					
- IVA, n (%)	0 (0)	0 (0)	10 (30)	0 (0)	
- CX, n (%)	0 (0)	0 (0)	7 (21)	1 (20)	0,31
- CD, n (%)	0 (0)	0 (0)	16 (48)	4 (80)	
Culprit » TC, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0,046
Culprit » IVA, n (%)	155 (44)	24 (27)	13 (39)	2 (40)	0,037
Culprit » CD, n (%)	164 (46)	51 (57)	14 (42)	1 (20)	0,14
Culprit » CX, n (%)	34 (10)	13 (15)	5 (15)	2 (40)	0,09
TIMI 0 avant angioplastie, n (%)	190 (54)	55 (62)	19 (58)	1 (20)	0,23
Ballon de contre-pulsion intra-aortique, n (%)	8 (2)	9 (10)	7 (21)	1 (20)	<0,0001
Intubation endotrachéale, n (%)	9 (2)	6 (7)	3 (9)	2 (40)	<0,0001
Thromboaspiration, n (%)	136 (38)	30 (34)	8 (24)	0 (0)	0,11
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	223 (63)	57 (64)	18 (55)	0 (0)	0,025
MBG 0/1, n (%)	34 (10)	7 (8)	7 (24)	2 (40)	0,017
Pontage, n (%)	345 (98)	87 (98)	31 (94)	4 (80)	0,06
PAC≤30 days	1 (0.3)	2 (2)	3 (9)	0 (0)	0,0002
Angioplastie complémentaire ≤ 30days, n (%)	5 (1)	12 (13)	2 (6)	0 (0)	<0,0001
FEVG (%)	52 ± 15	51 ± 16	47 ± 15	16 ± 7	0,0036
pic CK-MB (μg/l, median, IQR)	130 (55, 245)	107 (39, 215)	109 (62, 235)	354 (337, 371)	0,13

TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Parmi les hommes, 1058 d'entre eux (69%) présentaient une maladie coronarienne monotronculaire, 358 (23%) une atteinte pluritronculaire sans CTO, 112 (7%) une atteinte pluritronculaire avec 1 CTO et 12 avec >1CTO (0.8%). Les hommes de ces deux derniers groupes étaient plus âgés, plus fréquemment fumeurs et avaient une prévalence plus élevée de comorbidités telles que du diabète, de l'hypertension, une dyslipidémie, un antécédent d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde. Ils se présentaient également plus fréquemment en état de choc cardiogénique et avec une insuffisance rénale ( $p<0,0001$ ). Une perfusion coronarienne et myocardique anormale, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » était plus prévalente chez les patients avec CTO comparativement à ceux sans CTO ( $p<0,0001$ ,  $p=0,0006$ , respectivement). Chez les hommes avec CTO, la valeur pic des CK-MB était plus élevée ( $p=0,025$ ) et la FEVG résiduelle plus basse ( $p<0,0001$ ) comparativement aux patients sans CTO. Une onde Q de nécrose était retrouvée chez 26% et 30% des hommes présentant respectivement 1 CTO et >1CTO. Chez ces patients, la CTO était vascularisée par des collatérales dans 75% des cas et l'artère occluse responsable de l'événement aigu procurait ces collatérales chez 22% des patients.

**Tableau 3 : caractéristiques cliniques, angiographiques et de procédures des 1540 hommes selon la gravité de la maladie coronarienne**

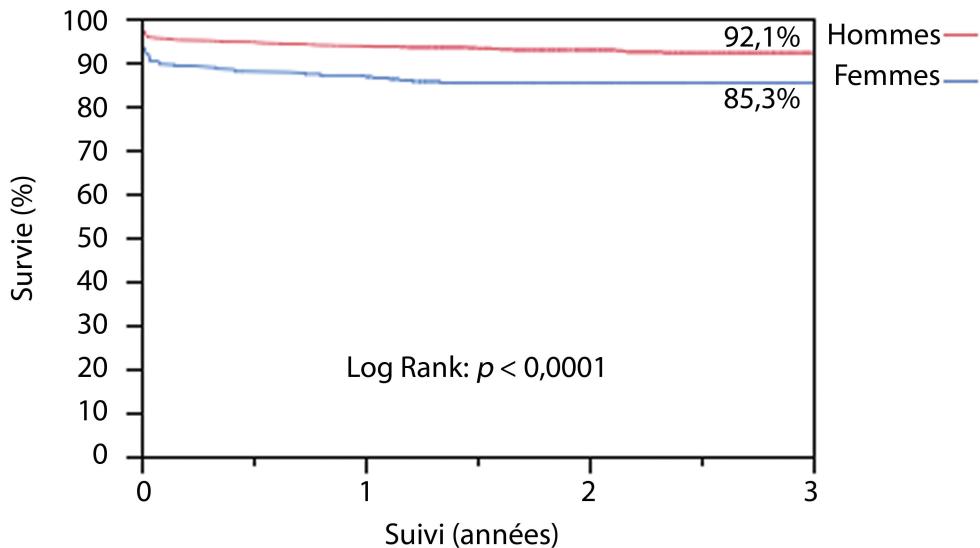
Hommes	Monotronculaire (n=1058 ; 69%)	Pluritronculaire sans CTO (n=358 ; 23)	1 CTO (n=112; 7%)	>1 CTO (n=12 ; 0.8%)	p-value
Age, années	58 ± 11	63 ± 12	65 ± 12	70± 10	<0,0001
Diabète, n (%)	105 (10)	45 (13)	25 (22)	3 (25)	0,0005
Hypertension, n (%)	357 (34)	162 (45)	60 (54)	5 (42)	<0,0001
Tabagisme actif, n (%)	475 (45)	131 (37)	53 (47)	6 (50)	0,035
Dyslipidémie, n (%)	404 (38)	153 (43)	60 (54)	7 (58)	0,005
Angine de poitrine, n (%)	112 (11)	54 (15)	31 (28)	8 (67)	<0,0001
Antécédent d'infarctus, n (%)	104 (10)	57 (16)	24 (21)	5 (42)	<0,0001
Antécédent d'angioplastie, n (%)	98 (9)	38 (11)	15 (14)	3 (25)	0,15
GFR (ml/min )	102 ± 34	88 ± 32	85 ± 36	67 ± 32	<0,0001
Choc, n (%)	45 (4)	23 (6)	24 (21)	6 (50)	<0,0001
Localisation de la CTO					

- IVA, n (%)	0 (0)	0 (0)	26 (23)	1 (8)	
- CX, n (%)	0 (0)	0 (0)	31 (28)	1 (8)	0,20
- CD, n (%)	0 (0)	0 (0)	55 (49)	10 (83)	
« Culprit » TC, n (%)	1 (0.1)	7 (2)	2 (2)	0 (0)	0,0008
« Culprit » IVA, n (%)	438 (41)	114 (32)	54 (48)	8 (67)	0,0006
« Culprit » CD, n (%)	142 (13)	59 (16)	19 (17)	3 (25)	0,29
« Culprit » CX, n (%)	477 (45)	178 (50)	37 (33)	1 (8)	0,001
TIMI 0 avant angioplastie, n (%)	612 (58)	218 (61)	67 (60)	6 (50)	0,72
Ballon de contrepulsion, n (%)	32 (3)	32 (9)	24 (21)	4 (33)	<0,0001
Intubation endotrachéale, n (%)	18 (2)	14 (4)	9 (8)	5 (42)	<0,0001
Thromboaspiration, n (%)	513 (48)	153 (43)	48 (43)	3 (25)	0,088
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists, n (%)	812 (77)	239 (67)	69 (62)	4 (33)	<0,0001
MBG 0/1, n (%)	66 (7)	41 (12)	13 (13)	3 (25)	0,0006
Stenting, n (%)	1039 (98)	343 (96)	101 (90)	10 (83)	<0,0001
PAC≤30 jours, n (%)	2 (0.2)	22 (6)	6 (5)	1 (8)	<0,0001
PCI complémentaire ≤ 30 jours, n (%)	29 (3)	67 (19)	8 (7)	2 (17)	<0,0001
FEVG (%)	53 ± 12	50 ± 13	42 ± 14	28 ± 13	<0,0001
Pic CK-MB (µg/l, median, IQR)	144 (66, 282)	152 (62, 284)	162 (71, 383)	322 (196, 472)	0,025

TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; Succès angiographique : sténose résiduelle <20% et Flot TIMI 3 après angioplastie ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

En comparaison avec les hommes, les femmes étaient à plus haut risque de décès durant le suivi à long terme après l'angioplastie primaire (7, 9% vs 14,7%, p<0,0001) (**Figure I**). Le genre féminin était un prédicteur de mortalité à 30 jours et à 1 an en analyse univariée ([HR] = 2, 36, 95% [IC] : 1,63-3,38, p<0,0001 et [HR] = 2, 18, 95% [IC] : 1,58-2,98,

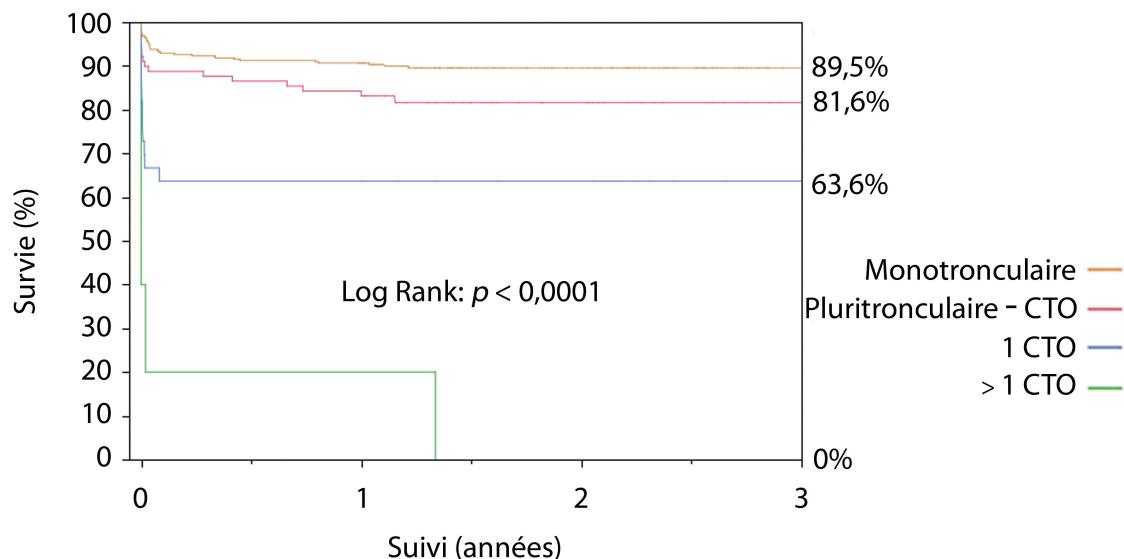
$p<0,0001$ ) mais n'était pas retenu dans le modèle d'analyse multivariée après ajustement pour les facteurs confondants.



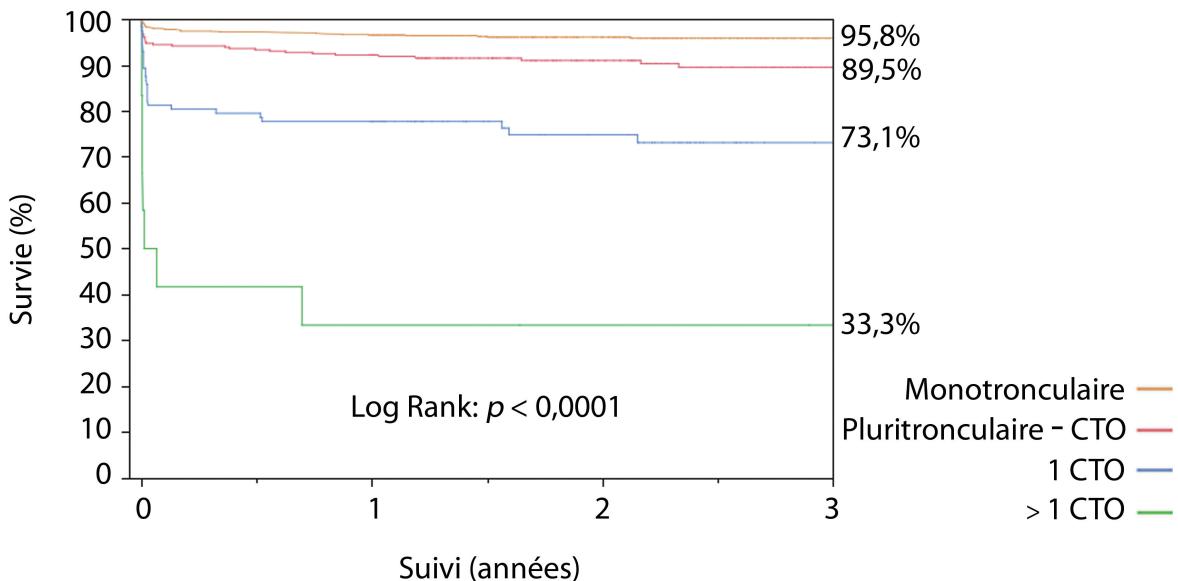
**Figure I : Courbe de survie des femmes au cours du suivi**

La mortalité était significativement plus élevée chez les femmes présentant >1CTO (100%) ou 1 CTO (36,4%) en comparaison avec la mortalité de celles souffrant de maladie pluritronculaire sans CTO (18,4%) ou de maladie monotronculaire (10,4%) ( $p<0,0001$ ) (**Figure II**). La survie à 3 ans chez les hommes était meilleure que celle des femmes et ce quelque soit la gravité de la maladie coronarienne (**Figure III**). La majorité des décès sont survenus tant chez les femmes que chez les hommes endéans les 30 jours de l'événement aigu (respectivement 78% et 71%). Dans aucun des deux groupes nous n'avons trouvé de différences en terme d'événements cliniques au cours du suivi selon le fait que l'artère occluse de manière aigue soit donneuse ou non de collatérales. Les caractéristiques cliniques

et de procédures des femmes et des hommes qui sont décédés durant la première année de suivi sont illustrées dans les **Tableaux IV et V**.



**Figure II : Courbe de survie des femmes au cours du suivi selon la gravité de la maladie coronarienne**



**Figure III : Courbe de survie des hommes au cours du suivi selon la gravité de la maladie coronarienne**

Une maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO était un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes ([HR] = 3, 58, 95% [IC] : 1,69-7,18,  $p=0,0013$  et [HR] = 2, 76, 95% [IC] : 1,33-5,51,  $p=0,0074$ , respectivement). Le C-index du model était de 0,90 (**Tableau IV**). Au contraire, chez les hommes, seule la maladie coronarienne pluritronculaire avec CTO était un prédicteur indépendant de mortalité à 1 an ([HR] = 2,19, 95% [IC] : 1,20-3,97,  $p=0,011$  (**Tableau V**). Le C-index du model était de 0,91.

**Tableau IV : Prédicteurs de mortalité à un an chez les femmes**

Prédicteur	Décès			Analyse Multivariée		
	Oui (n=64; 13%)	Non (n=416; 87%)	p-value	Hazard ratio	95% IC	p-value
Age>75 ans	42 (66%)	112 (27%)	<0,0001	2,13	1,07-4,47	0,03
GFR <60 ml/min	48 (80%)	135 (35%)	<0,0001	2,23	0,97-5,28	0,059
Choc	25 (39%)	18 (4%)	<0,0001	5,71	3,08-10,52	<0,0001
Pluritronculaire - CTO	15 (23%)	74 (18%)	<0,03	2,76	1,33-5,51	0,007
Pluritronculaire + CTO	16 (25)	22 (5)	<0,0001	3,58	1,69-7,18	0,001
TIMI flow 0/1 après PCI	8 (13)	7 (2)	0,0002	6,21	2,26-14,54	0,0011
FEVG <40%	33 (61)	74 (21)	<0,0001	3,12	1,67-5,93	0,0003
Hypertension	46 (72)	228 (55)	0,01			
Tabagisme actif	15 (23)	171 (41)	0,0084			
Door to first balloon inflation (min, median, IQR)	45 (34,72)	38 (29,68)	0,015			
“Culprit” IVA	34 (53)	160 (38)	0,03			
GP IIb/IIIa inhibiteurs	23 (36)	275 (66)	<0,0001			
MBG 0/1	19 (32)	31 (8)	<0,0001			

**Tableau IV : Prédicteurs de mortalité à un an chez les hommes**

Prédicteur	Décès			Analyse Multivariée		
	Oui (n=98 ; 6%)	Non (n=1442 ; 94%)	p-value	Hazard ratio	95% IC	p-value
Choc	49 (50%)	49 (3%)	<0,0001	9,17	5,45-15,58	<0,0001
“Culprit” TC	6 (6)	4 (0.3)	<0,0001	5,66	1,34-16,36	0,02
GFR <60 ml/min	51 (54%)	132 (10%)	<0,0001	4,11	2,27-7,39	<0,0001
FEVG <40%	58 (71)	236 (18)	<0,0001	2,91	1,64-5,30	0,0002
Pluritronculaire + CTO	33 (34)	91 (6)	<0,0001	2,19	1,20-3,97	0,011
Pic CK-MB >100 µg/l, n (%)	68 (78)	857 (63)	0,0054	2,14	1,15-4,33	0,015
Antécédent d’infarctus	24 (24)	166 (11)	0,0006	1,71	0,97-2,87	0,06
Pluritronculaire - CTO	28 (29%)	330 (23%)	0,22	1,51	0,82-2,70	0,18
Age>75 ans	43 (44%)	137 (9%)	<0,0001			
Diabète	18 (18)	160 (11)	0,034			
Angine de poitrine	25 (25)	180 (12)	0,001			
Door to first balloon inflation (min, median, IQR)	48 (34,82)	35 (27,60)	0,0001			
“Culprit” IVA	49 (50)	565 (39)	0,034			
Inhibiteurs GPIIb/IIIa	34 (35)	1090 (76)	<0,0001			
MBG 0/1	21 (25)	102 (7)	<0,0001			
TIMI flow 0/1 après angioplastie	15 (15)	21 (1)	<0,0001			

## VI. Discussion

Dans ce travail qui a étudié des patients admis de manière consécutive en infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST, nous avons montré que :

- la prévalence d'une CTO était similaire entre les femmes et les hommes (8%).
- la mortalité précoce et tardive des femmes avec 1 ou  $>1$  CTO était significativement plus élevée que celle des hommes pour la même sévérité de maladie coronarienne
- après ajustement pour la FEVG et la fonction rénale, une maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO est un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes. Au contraire, chez les hommes, seul la maladie coronarienne pluritronculaire avec CTO était indépendamment associée à la mortalité à un an.

Dans notre cohorte de patients, il y avait de nombreuses différences en terme de caractéristiques cliniques selon le sexe. Les femmes souffraient fréquemment de comorbidités telles que un âge plus élevé, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale. De manière concordante avec les résultats d'études récemment publiées dans le domaine de l'intervention coronarienne percutanée<sup>82, 85, 86</sup> qui montrent une tendance au niveling des différences de résultats cliniques au cours du suivi entre les femmes et les hommes, notre étude n'a pas trouvé un impact pronostique du genre féminin sur la mortalité ajustée à 30 jours et à un an au cours du suivi. Une explication possible est l'obtention dans notre étude d'une qualité similaire de perfusion coronarienne et myocardique, évaluée respectivement par le score TIMI et par le « Blush » myocardique entre les hommes et femmes malgré un temps d'ischémie plus long chez les femmes. Antérieurement, plusieurs études ont montré que les femmes souffrent d'une incidence plus élevée de mortalité hospitalière<sup>80, 82, 87, 88</sup> et que celles admises pour infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST bénéficient moins systématiquement d'une thérapie de revascularisation durant leur séjour hospitalier ou obtiennent de manière moins fréquente un succès angiographique lors de l'angioplastie primaire en comparaison avec les hommes. Dans notre cohorte, plus de 90% des procédures de revascularisation chez les femmes ont été pratiquées par accès vasculaire radial ce qui a pu contribuer à l'obtention de meilleurs résultats cliniques. En effet, dans une étude précédemment publiée dans le domaine du syndrome coronarien aigu et de l'accès vasculaire

radial, des résultats cliniques similaires furent obtenus dans les deux sexes<sup>89</sup>. De manière surprenante, malgré une plus grande prévalence de maladie coronarienne pluritronculaire chez les hommes de notre cohorte, nous avons trouvé une prévalence identique de CTO (1 ou >1 CTO) dans les deux sexes.

Pour la première fois, nous avons identifié que parmi les patients admis pour infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST et présentant une maladie coronarienne pluritronculaire dont une CTO à l'angiographie coronaire, 13% des femmes et environ 10% des hommes ont en fait plusieurs occlusions coronaires chroniques. Nous avons aussi montré que le risque de mortalité chez les patients présentant >1CTO était prohibitif. Aucune femme de notre cohorte n'a survécu au cours du suivi lorsqu'elle souffrait de > 1CTO. Plusieurs études ont suggéré que la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire est associée à une mortalité accrue après angioplastie primaire uniquement si une CTO était décrite<sup>5, 53-55</sup>. D'autres études n'ont pas confirmé cette relation ou ont suggéré que la maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO a toutefois un impact pronostique sur la mortalité à 30 jours<sup>54, 55</sup>.

D'après notre analyse, nous avons montré que la maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO sont dans les deux cas des prédicteurs indépendants de mortalité à un an chez les femmes. Chez les hommes, seul l'atteinte pluritronculaire avec CTO était un prédicteur indépendant de mortalité à 1 an.

### Limitations

Cette étude monocentrique est une analyse rétrospective de données qui furent collectées de manière prospective. Le petit nombre de patient présentant >1CTO nécessite une interprétation prudente des résultats. Chez de nombreux patients, l'âge de la CTO ne peut pas être déterminé avec exactitude. Cependant une attention particulière a été portée à la morphologie de l'occlusion afin d'en supposer une ancienneté > 3 mois et par conséquent être considérée comme une vraie CTO. En excluant de l'étude les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire, nous avons exclu un grand nombre de CTO. Cependant, ce sous-groupe de patients est à très haut risque de mortalité précoce et tardive<sup>66 67</sup> lorsqu'il présente en plus un infarctus aigu du myocarde. Il nous a donc paru difficile d'évaluer le pronostic des CTO dans ce contexte clinique.

## VII. Conclusion

Dans une cohorte de patients non sélectionnés et admis pour angioplastie primaire suite à un infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST, les femmes et les hommes présentent une prévalence égale de CTO mais avec un impact pronostique sur la mortalité précoce et tardive qui est plus élevée chez les femmes.

Après ajustement pour les facteurs confondants, la maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO demeure un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes contrairement aux hommes chez qui seul une atteinte pluritronculaire avec CTO confère un pronostic péjoratif. D'autres facteurs cliniques doivent être recherchés pour expliquer les différences de survie après infarctus aigu entre les femmes et les hommes.

CHAPITRE VIII : Interaction entre l'occlusion coronaire chronique et l'insuffisance rénale chronique chez des patients traités par angioplastie primaire pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

## I. Résumé

**Introduction:** L'impact pronostique d'une occlusion coronaire chronique (CTO) dans le contexte clinique d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) chez les patients insuffisants rénaux n'a pas fait l'objet d'une étude antérieure.

**Méthodes:** Les patients référés pour angioplastie primaire entre janvier 2006 et janvier 2011 vers un centre tertiaire ont été répartis en deux groupes selon les valeurs de débit de filtration glomérulaire d'admission (DFG):  $\geq 60$  ou  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> définit la maladie rénale chronique. La sévérité de la maladie coronarienne a été analysée selon l'absence ou la présence d'une ou de plusieurs CTO. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité à 30 jours et à 1 an.

**Résultats:** Parmi les 1873 patients admis pour STEMI, 336 d'entre eux (18%) avaient un DFG  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La prévalence d'une CTO était presque deux fois plus élevée chez les patients avec insuffisance rénale chronique que chez ceux présentant DFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (13% versus 7% respectivement, p=0,0003). Il existait une interaction significative entre l'insuffisance rénale chronique et l'occlusion coronaire chronique concernant leur effet sur la mortalité à 30 jours ([HR] = 1,30, 95% [IC] : 1,05-1,61, p=0,018) et sur la mortalité à 1 an ([HR] = 1,28, 95% [IC] : 1,05-1,55, p=0,013). Chez les patients avec insuffisance rénale chronique, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité sont un ancien infarctus du myocarde ([HR]=1,71, 95% [IC] : 1.01-2.79, p=0,047), une âge > 75 ans (HR]=1.86, 95% [IC] : 1.19-2.95, p=0,0063), une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40% ([HR]=2.20, 95% [IC] : 1.36-3.63, p=0,0013), l'infarctus du myocarde suite à une occlusion aigue du tronc commun ([HR]= 4.46, 95% [IC] : 1.64-10.25, p=0,0055) et le choc cardiogénique ([HR]=7.44, 95% [IC] : 4.56-12.31, p<0,0001). La présence d'une CTO n'est pas un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours ou à 1 an. Au contraire, chez les patients avec un DFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, une CTO est prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours ou à 1 an ([HR] = 3,76, 95% [IC] : 1,76-7,80, p=0,0008 et ([HR] = 3,30, 95% [IC] : 1,70-6,17, p=0,0006, respectivement).

**Conclusion:** Chez les patients traités par angioplastie primaire et atteints d'insuffisance rénale chronique, la prévalence d'une CTO est deux fois plus fréquente par rapport à celle des patients indemnes de maladie rénale. L'impact clinique d'une CTO est cependant eclipsé par le pronostic de l'insuffisance rénale chronique.

## II. Introduction

Le déclin de la fonction rénale est associé à une augmentation de la prévalence de la maladie cardio-vasculaire<sup>90, 91</sup>. Chez les sujets indemnes de maladie coronarienne, le risque de survenue d'un infarctus aigu du myocarde est identique entre les individus souffrant d'insuffisance rénale et ceux atteints de diabète<sup>92</sup>. L'insuffisance rénale chronique est également un facteur de risque majeur de complications cardio-vasculaires et de décès après un infarctus aigu du myocarde<sup>93-97</sup>. L'excès de mortalité dans cette population de patients semble secondaire à la survenue d'arythmie, d'instabilité hémodynamique et à un recours moins fréquent à des thérapies interventionnelles permettant de réduire la mortalité<sup>98</sup>.

Une maladie coronarienne pluritronculaire est plus prévalente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et admis pour infarctus aigu du myocarde<sup>96</sup>, et ces patients ont fréquemment un antécédent d'infarctus du myocarde<sup>93, 95, 97, 98</sup>. Une occlusion coronaire chronique peut être considérée comme le témoin d'un infarctus du myocarde ancien<sup>5</sup> et récemment, plusieurs études ont suggéré que l'impact pronostique d'une maladie coronarienne pluritronculaire découverte lors d'un infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST était du à la présence d'une occlusion coronaire chronique<sup>53-55, 91</sup>. Cette relation a également été retrouvée dans la population des patients diabétiques<sup>56</sup>. Cependant, l'impact pronostique d'une occlusion coronaire chronique dans le contexte clinique d'infarctus du myocarde chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été étudié. Or la présence d'une insuffisance rénale chronique peut également affecter la stratégie thérapeutique de revascularisation ultérieure quand elle est nécessaire puisque les interventions vasculaires percutanées chez ces patients représentent des causes majeures de décompensation rénale aiguë<sup>99</sup>.

Les objectifs de ce travail sont d'étudier la prévalence et l'impact pronostique de la découverte d'une occlusion coronaire chronique dans une population non sélectionnée de patients admis pour infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST et souffrant d'insuffisance rénale chronique préalable.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **1. Population étudiée**

La population étudiée a inclus 2144 patients admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST entre janvier 2006 et janvier 2011 et référés pour angioplastie primaire à l’Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec au Canada. La durée des symptômes ischémique était inférieure à 12 heures chez tous les patients. Les critères d’inclusion comprenaient : une douleur thoracique à l’admission d’une durée  $> 30$  minutes associée à une surélévation du segment ST  $\geq 1\text{mm}$  dans plus de deux dérivations adjacentes, à un bloc de branche gauche complet de novo ou bien à un infarctus postérieur à l’electrocardiogramme d’admission. Tous les patients ont reçu une dose de charge d’acide acétylique, de clopidogrel et d’héparine non fractionnée. Le cathétérisme cardiaque a été réalisé par approche radiale en utilisant un cathéter 6 French (2mm) chez la plupart des patients. L’utilisation d’un traitement anti-thrombotique supplémentaire tel que la Bivalirudine ou un antagoniste des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa était laissée à la discréption de l’opérateur. Si l’anatomie coronarienne était favorable à une angioplastie primaire, la procédure était réalisée selon les recommandations scientifiques avec mise en place d’un stent.

Dans le cadre de cette étude, tous les films d’angiographies coronaires ont été analysés par deux relecteurs différents. En cas de vue divergente, l’avis d’un troisième relecteur a été sollicité. Une maladie coronarienne pluritronculaire était définie par la présence d’une sténose  $> 70\%$  au niveau  $\geq 1$  artère coronaire excepté au niveau de celle occluse de manière aigue et responsable de l’infarctus de myocarde ou d’une sténose  $> 50\%$  au niveau du tronc commun<sup>53</sup>. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale non aigue du vaisseau sans flux coronaire antérograde ou bien avec visualisation d’un flux coronaire rétrograde en distalité de l’occlusion totale émanant de collatérales<sup>53</sup>. De plus, seules les CTO présentent au niveau d’un artère coronaire principale ou d’une branche principale ( $\geq 2\text{ mm}$  de diamètre) étaient prise en compte dans l’analyse. La différenciation entre occlusion chronique versus subaiguë ou aiguë était faite sur base de la morphologie de l’occlusion (absence de thrombus, présence de collatérales sous forme de « bridging », épicardiques ou septales) et sur base d’un possible antécédent d’infarctus du myocarde dans le territoire vasculaire dépendant de l’artère occluse. Le "blush" myocardique définit par la prise de contraste du myocarde dans le territoire, après son passage dans les artères épicardiques

était également évalué au niveau du myocarde après recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus<sup>58</sup>.

Le dosage de la créatinine sérique à l'admission des patients a été réalisée en utilisant la réaction de Jaffé couplée à une mesure comparative avec une méthode de référence reposant sur la dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse<sup>100</sup>. Le débit de filtration glomérulaire (DFG), exprimé en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a été estimé à partir de la créatininémie par l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration). Cette équation est plus précise que celle de MDRD (Modification of diet in renal disease), spécialement pour les valeurs élevées de DFG<sup>100</sup> et elle apporte une meilleure valeur prédictive des événements cliniques dans la population générale<sup>101</sup> et chez les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde<sup>97</sup>. Dans notre étude, nous avons donc dichotomisé les niveaux de DFG comme suit:  $\geq 60$  ou  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, correspondant respectivement aux stades 1-2 et aux stades 3-5 d'insuffisance rénale chronique<sup>102</sup>. Un DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> définit la maladie rénale chronique<sup>102</sup>

Les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire (n=73) ou bien ceux sans lésion coronarienne à l'angiographie coronaire (n=51) étaient exclus de l'analyse. Les données hospitalières de chaque patient inclus dans l'analyse ont été extraites de la base de donnée d'hémodynamie de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Les données démographiques, cliniques y sont collectées de manière prospective lors de l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque.

La fraction d'éjection du ventricule gauche a été évaluée endéans les 3 jours de l'événement aigu par échocardiographie, par ventriculographie de contraste ou par résonance magnétique nucléaire.

## **2. Suivi des patients**

Tous les patients ont signé un consentement écrit avant leur inclusion dans l'étude. Celle-ci a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Le suivi des patients a été obtenu chez tous les survivants par un contact téléphonique avec le médecin traitant et/ou avec le patient. Finalement, les informations sur le statut vital des patients perdus de vue ont été obtenues à partir du registre du Directeur de l'état civil de la province du Québec au Canada. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité des patients à 30 jours et à 1 an de l'événement ischémique aigu.

## IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés selon leur moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, et sous forme de nombre et de fréquence pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide du test de Student ou du test de Wilcoxon, pour les variables quantitatives et à l'aide du test exact de Fisher, pour les variables qualitatives. La probabilité de survie sans événement cumulée a été estimée par l'élaboration d'une courbe de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes par l'utilisation d'un test Log-rank. Un modèle de régression proportionnelle de Cox a été construit afin d'identifier les paramètres prédictifs de mortalité à 30 jours et à un an de façon univariée puis multivariée dans chaque catégorie de DFG. Les facteurs prédictifs potentiels de mortalité à un an dans chaque catégorie de DFG ont été sélectionnés par une analyse de régression logistique pas à pas. Ceux-ci comprenaient l'âge, le sexe, le poids, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, une dyslipidémie, une histoire d'angine de poitrine, un antécédent d'infarctus du myocarde, le temps « door to balloon », un antécédent de PCI, le choc cardiogénique, une maladie coronarienne pluritronculaire sans et avec CTO, une occlusion aiguë du tronc commun, une occlusion aiguë de l'IVA, une FEVG  $< 40\%$ , une perfusion coronarienne et myocardique anormale après angioplastie, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » (TIMI 0-1 et MBG 0-1) et le pic de CK-MB. Un test d'interaction entre l'insuffisance rénale chronique et l'occlusion coronaire chronique pour leur effet pronostique sur la mortalité à 30 jours et à 1 an a été réalisé.

Les calculs et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels JMP version 9.0.0 (SAS Institute).

## V. Résultats

Une cohorte de 1873 patients admis pour infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST avec un dosage de créatinine sérique réalisé à l'admission a été inclue dans l'analyse. La distribution statistique du DFG était large avec une valeur moyenne de  $79 \pm 21\text{ml/min}/1,73\text{ m}^2$ . Tous ces patients ont bénéficié d'un suivi clinique durant une période de 1 an (médiane 574, 389-959 jours). Parmi eux, 1537 patients (82%) avaient un DFG  $\geq 60\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  et 336 patients (18%) avaient un DFG  $\leq 60\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  (**Tableau 1**). La prévalence d'une occlusion coronaire chronique était presque deux fois plus élevée chez les patients avec insuffisance rénale chronique que chez ceux avec un DFG  $\geq 60\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$

(13% vs 7% respectivement, p=0,0003). Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique présentaient un plus long temps « Door to balloon » (p<0,0001). Une perfusion coronarienne et myocardique anormale, évaluée respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush » était plus prévalente chez les patients avec insuffisance rénale chronique (p<0,0001). Lors du suivi clinique à 30 jours, les patients insuffisants rénaux étaient moins fréquemment traités par du clopidogrel (89%) par rapport aux patients présentant un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (94%) (p=0,03). Aucune autre différence significative n'était notée en ce qui concerne l'utilisation d'aspirine, de β-bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des statines.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte entière**

	DFG ≥ 60 (n=1537 ; 82%)	DFG <60 (n=336; 18%)	p-value
Age, années	59±11	72 ±12	<0,0001
Femmes, n (%)	309 (20)	132 (39)	<0,0001
Diabète, n (%)	164 (11)	67 (20)	<0,0001
Hypertension, n (%)	595 (39)	209 (62)	<0,0001
Tabagisme, n (%)	703 (46)	88 (26)	<0,0001
Dyslipidémie, n (%)	606 (39)	158 (47)	0,012
Antécédent d'angine de poitrine, n (%)	198 (13)	63 (19)	0,007
Antécédent d'infarctus, n (%)	168 (11)	61 (18)	0,0004
Antécédent d'angioplastie, n (%)	137 (9)	44 (14)	0,018
Choc, n (%)	70 (5)	70 (21)	<0,0001
Accès radial , n (%)	1479 (96)	285 (85)	<0,0001
Maladie monotronculaire, n (%)	1117 (73)	183 (54)	<0,0001
Maladie pluritronculaire sans CTO, n (%)	311 (20)	108 (32)	<0,0001
CTO, n (%)	109 (7)	45 (13)	0,0003
« Culprit » TC, n (%)	5 (0.3)	7 (2)	0,002
« Culprit » IVA, n (%)	624 (41)	130 (39)	0,54
« Culprit » CD, n (%)	690 (45)	160 (48)	0,36
« Culprit » CX, n (%)	218 (14)	39 (12)	0,25
TIMI flow 0 avant angioplastie, n (%)	911 (59)	176 (53)	0,028
Temps d'ischémie (h, median, IQR)	4.1 (2.5, 7.6)	4.3 (2.7, 7.7)	0,19
Temps « Door to balloon » (min, mediane, IQR)	37 (28, 65)	45 (31, 74)	<0,0001
GP IIb/IIIa inhibiteurs, n (%)	1127 (73)	183 (54)	<0,0001
TIMI flow 0/1 après angioplastie, n (%)	28 (2)	21 (6)	<0,0001

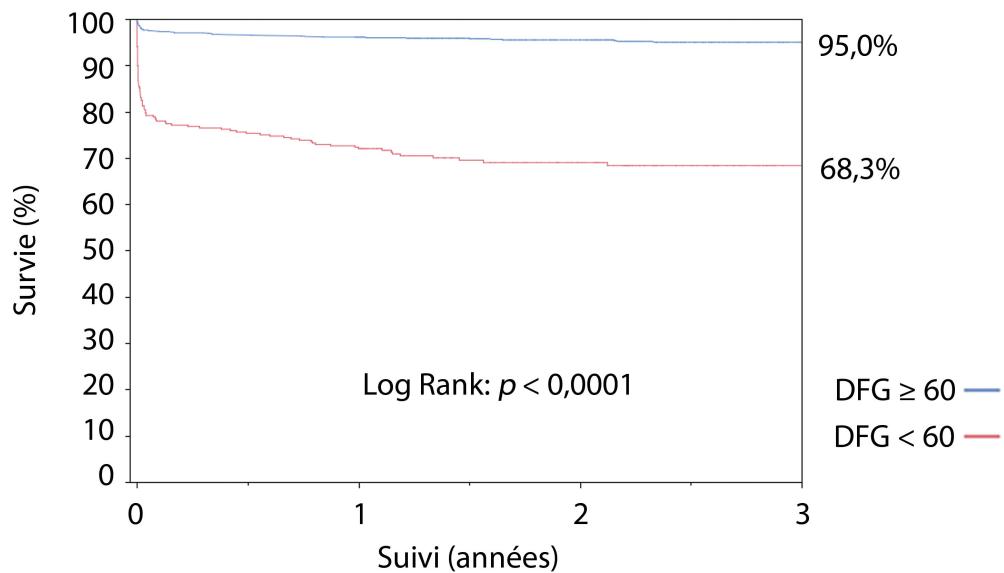
Succès angiographique, n (%)	1211 (79)	202 (68)	<0,0001
MBG 0/1, n (%)	111 (8)	53 (17)	<0,0001
Stenting, n (%)	1493 (97)	321 (95)	0,11
Volume de contraste, (ml, mediane, IQR)	180 (140-225)	175 (130-210)	0,11
PAC≤30 jours, n (%)	29 (2)	8 (3)	0,52
PCI ultérieure ≤30 days, n (%)	98 (6)	22 (6)	0,90
FEVG (%)	52 ± 13	46 ± 16	<0,0001
Pic CK-MB (μg/l, mediane, IQR)	145 (62, 276)	153 (71, 284)	0,45

Choc : hypoperfusion d'organes et instabilité hémodynamique (PAS <90 mmhg ou ≥ 90 mmhg avec administrations d'inotropes<sup>59</sup>; DFG : débit de filtration glomérulaire.

TC : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe ; TIMI : thrombolysis in myocardial infarction ; Succès angiographique : sténose résiduelle <20% et Flot TIMI 3 après angioplastie ; MBG : myocardial blush grade ; PAC : pontage aorto-coronaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

La mortalité à 1 an estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 5% parmi les patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> contre 32% chez les patients avec insuffisance rénale chronique ( $p<0,0001$ ) (**Figure 1**). Après ajustement pour les facteurs confondants, un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> était un prédicteur indépendant de mortalité à long terme ([HR] = 3,1, 95% [IC] : 2,07-4,83,  $p<0,0001$ ).

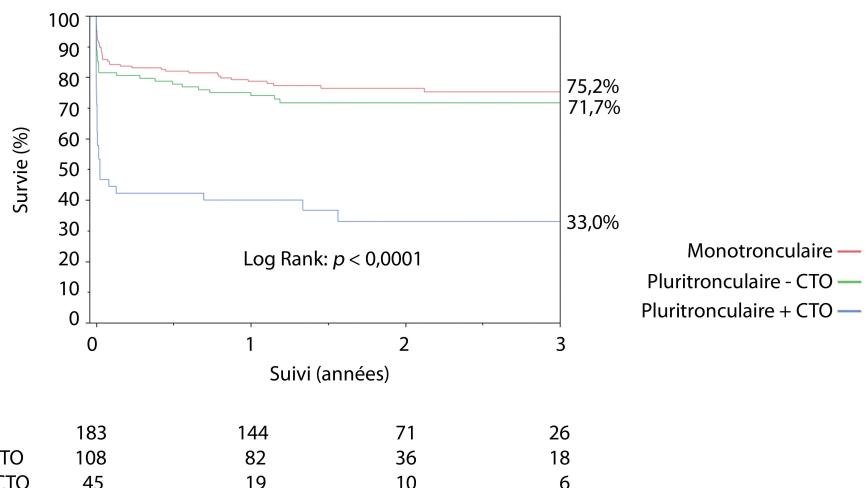
Les **figures 2 et 3** illustrent les courbes de survie dichotomisée par catégorie de DFG ( $\geq 60$  ou  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) selon la gravité de la maladie coronarienne. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, la mortalité à long terme était significativement plus élevée chez les patients atteints de maladie coronarienne pluritronculaire incluant une CTO (77,0%) en comparaison avec ceux présentant une atteinte pluritronculaire sans CTO (28,3%) ou uniquement une maladie monotronculaire (24,8%) ( $p<0,0001$ ). Chez les patients indemnes de maladie rénale chronique, la mortalité à long terme était également significativement plus élevée en présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire incluant une CTO (21,4%) en comparaison avec celle des patients indemnes de CTO (6,8%) ou ne présentant qu'une atteinte coronarienne monotronculaire (2,8%) ( $p<0,0001$ ). Il existait une interaction significative entre l'insuffisance rénale chronique et l'occlusion coronaire chronique concernant leur effet sur la mortalité à 30 jours ([HR] = 1,30, 95% [IC] : 1,05-1,61,  $p=0,018$ ) et sur la mortalité à 1 an ([HR] = 1,28, 95% [IC] : 1,05-1,55,  $p=0,013$ ).



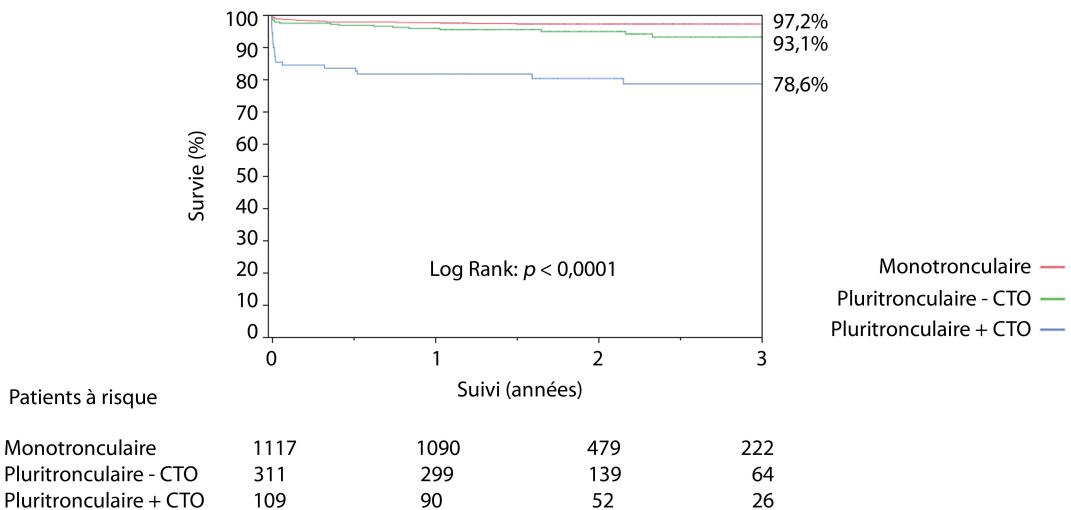
#### Patients à risque

DFG ≥ 60	1537	1477	668	309
DFG < 60	336	243	115	48

**Figure 1 : Courbe de survie selon la catégorie de DFG**



**Figure 2 : Courbe de survie chez les patients avec un DFG ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la gravité de la maladie coronarienne.**



**Figure 3 : Courbe de survie chez les patients avec un DFG  $\leq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  selon la gravité de la maladie coronarienne.**

Les prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours et à 1 an sont détaillés dans les **Tableaux II et III** pour chaque catégorie de DFG. Chez les patients avec insuffisance rénale chronique, la présence d'une CTO n'est pas un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours ou à 1 an. Au contraire, chez les patients avec un DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , une CTO est prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours ou à 1 an ([HR] = 3,76, 95% [IC] : 1,76-7,80, p=0,0008 et ([HR] = 3,30, 95% [IC] : 1,70-6,17, p=0,0006, respectivement).

**Tableau II : Prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours et à 1 an chez les patients avec un DFG  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Prédicteur	Analyse multivariée 30 jours			Analyse multivariée 1 an		
	Hazard ratio	95% IC	p-value	Hazard ratio	95% IC	p-value
Age >75 ans	1,47	0,88-2,46	0,14	1,86	1,19-2,95	0,0063
Antécédent d'infarctus	1,82	1,01-3,15	0,045	1,71	1,01-2,79	0,047
Choc	12,85	6,99-25,03	<0,0001	7,44	4,56-12,31	<0,0001
CTO	1,27	0,71-2,20	0,41	1,15	0,68-1,92	0,59
Culprit TC	4,45	1,61-10,43	0,0062	4,46	1,64-10,25	0,0055
FEVG <40%	1,82	1,05-3,23	0,033	2,20	1,36-3,63	0,0013

**Tableau III: Prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours et à 1 an chez les patients avec un DFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Prédicteur	Analyse multivariée 30 jours			Analyse multivariée 1 an		
	Hazard ratio	95% IC	p-value	Hazard ratio	95% IC	p-value
Age >75 ans	3,06	1,42-6,21	0,0055	3,21	1,69-5,81	0,0007
Femme	2,75	1,31-5,61	0,0085	2,34	1,25-4,26	0,0088
Choc	10,39	4,98-22,22	<0,0001	7,14	3,84-13,16	<0,0001
CTO	3,76	1,76-7,80	0,0008	3,30	1,70-6,17	0,0006
FEVG <40%	6,24	2,63-16,49	<0,0001	5,77	2,96-11,77	<0,0001

## VI. Discussion

Les résultats de cette étude rétrospective incluant une population de patients admis de manière consécutive pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, montrent que :

1. la prévalence d'une CTO dans une artère autre que celle responsable de l'infarctus du myocarde est deux fois plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique à l'admission par rapport à ceux indemnes de maladie rénale.
2. L'insuffisance rénale chronique est un puissant prédicteur indépendant de mortalité précoce et à long terme dans notre population.
3. Il existe une interaction significative entre l'insuffisance rénale chronique et l'occlusion coronaire chronique concernant leur effet sur la mortalité à 30 jours et sur la mortalité à 1 an.
4. La présence d'une CTO porte préjudice au pronostic du patient dans le sous-groupe de patient avec un DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .

Dès lors, après la phase aigue de l'angioplastie primaire, la décision d'une revascularisation ultérieure, le « timing » et le type d'intervention (angioplastie percutanée ou pontage aorto-coronaire) doivent être soigneusement évalués chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant une maladie coronarienne pluritronculaire avec une CTO. Des stratégies pour minimiser la décompensation rénale aigue et améliorer le pronostic des patients doivent être explorées.

Nous avons observé une plus grande prévalence de facteurs de risque cardio-vasculaires et de comorbidités chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. De plus, ces patients présentent plus fréquemment une instabilité hémodynamique à l'admission et obtiennent moins fréquemment une perfusion coronarienne et myocardique normale après angioplastie, évaluées respectivement par le score TIMI et par la qualité du « Blush ». Ils présentent également une FEVG plus basse après angioplastie. Toutes ces caractéristiques cliniques sont associées de manière indépendante avec la mortalité des patients après infarctus du myocarde<sup>71, 72, 103-105</sup>.

Cette étude confirme les résultats des travaux précédents qui avaient démontré que les patients souffrant d’insuffisance rénale chronique présentent une maladie coronarienne plus sévère<sup>96</sup>. Pour la première fois, nous avons rapporté que la prévalence d’une CTO était deux fois plus élevée chez les patients avec insuffisance rénale chronique que chez ceux présentant un DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .

Nous avons aussi montré que le risque de mortalité chez les patients présentant >1CTO était élevé dans les 2 catégories de DFG mais particulièrement prohibitif chez ceux souffrant d’insuffisance rénale chronique. Plusieurs études ont suggéré que la présence d’une maladie coronarienne pluritronculaire est associée à une mortalité accrue après angioplastie primaire uniquement si une CTO était décrite<sup>5, 53-55</sup>. D’autres études n’ont pas confirmé cette relation ou ont suggéré que la maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO a toutefois un impact pronostique sur la mortalité à 30 jours<sup>55, 60</sup>. De manière intéressante, après ajustement pour les facteurs confondants après angioplastie, la présence d’une CTO n’était pas un prédicteur indépendant de mortalité chez les patients souffrant d’insuffisance rénale chronique. Au contraire, la présence d’une CTO était un facteur indépendant de mortalité à 30 jours et à 1 an chez les patients avec DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Ces résultats suggèrent que chez les patients atteints de maladie rénale chronique, le pronostic après angioplastie primaire dépend plus de leur fonction rénale à l’admission que de la gravité de la maladie coronarienne. Ces résultats sont importants à considérer pour la sélection des patients devant bénéficier d’une éventuelle revascularisation ultérieure après angioplastie primaire.

Des données récentes suggèrent qu’une revascularisation percutanée des CTO précocement après l’infarctus aigu du myocarde pourrait peut être améliorer le pronostic de ces patients<sup>54, 65</sup>. Cependant, appliquer cette stratégie thérapeutique chez des patients atteints d’insuffisance rénale chronique pourrait être potentiellement délétère. En effet, l’exposition du patient à une nouvelle quantité de produit de contraste pour revasculariser une CTO précocément après la procédure d’angioplastie primaire pourrait induire une insuffisance rénale aigüe et aggraver le pronostic de ces patients à risque. Des études prospectives sont nécessaires pour définir les meilleures stratégies de revascularisation chez ces patients.

#### Limitations :

Cette étude monocentrique est une analyse rétrospective de données qui furent collectées de manière prospective. Le petit nombre de patient présentant >1CTO nécessite une

interprétation prudente des résultats. Chez de nombreux patients, l'âge de la CTO ne peut pas être déterminé avec exactitude. Cependant une attention particulière a été portée à la morphologie de l'occlusion afin d'en supposer une ancienneté > 3 mois et par conséquent être considérée comme une vraie CTO . En excluant de l'étude les patients avec un antécédent de pontage aorto-coronaire, nous avons exclu un grand nombre de CTO. Cependant, ce sous-groupe de patients est à très haut risque de mortalité précoce et tardive<sup>66 67</sup> lorsqu'il présente en plus un infarctus aigu du myocarde. Il nous a donc paru difficile d'évaluer le pronostic des CTO dans ce contexte clinique. Le calcul du DFG a été réalisé à partir d'un seul dosage de créatinine sérique prélevé lors de l'admission du patient à l'hôpital. Cette mesure a pu être affectée par l'instabilité hémodynamique de certains patients.

## VII. Conclusion

Chez les patients traités par angioplastie primaire et atteints d'insuffisance rénale chronique, la prévalence d'une CTO est deux fois plus fréquente. L' impact clinique d'une CTO est eclipsé par le pronostic de l'insuffisance rénale chronique dont l'existence doit être considérée lors d'une décision ultérieure de revascularisation.

CHAPITRE IX : Validation du J-CTO score  
dans les procédures de désobstruction  
percutanées des occlusions coronaires  
chroniques

## I. Résumé

**Introduction :** La recanalisation percutanée d'une occlusion coronaire chronique (CTO) est une procédure qui constitue un défi technique pour l'opérateur. Le J-CTO score a été proposé pour décrire la complexité anatomique d'un CTO et prédire le succès final du franchissement de l'occlusion par le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes. Cependant, ce score n'a jamais été évalué dans une cohorte indépendante de l'étude princeps. De plus, sa valeur prédictive lors de l'utilisation d'une stratégie hybride antérograde ou rétrograde est inconnue. Nous avons étudié la puissance du J-CTO score pour prédire la complexité d'une procédure de recanalisation percutanée d'une CTO et le taux final de réussite dans une cohorte indépendante.

**Méthodes:** Nous avons analysé les données de 209 patients consécutifs qui ont bénéficié d'une recanalisation percutanée d'une CTO par un opérateur de haut volume. Les données cliniques et angiographiques ont été collectées prospectivement. Le J-CTO score a été calculé pour chaque patient. Nous avons évalué la calibration et la discrimination du J-CTO score dans la cohorte entière et selon le type de procédure utilisée (antérograde ou rétrograde). Les différences de caractéristiques cliniques et angiographiques entre les 2 cohortes (princeps et notre population étudiée) ont été analysées.

**Résultats:** Le J-CTO score moyen était de  $2,18 \pm 1,26$ . Le franchissement de l'occlusion par le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes et le succès final angiographique de la procédure étaient respectivement de 44,5% et 90,4%. Le J-CTO score permettait une bonne discrimination ( $c$  statistic,  $>0,70$ ) et une bonne calibration (Hosmer–Lemeshow  $p>0,1$ ) dans la cohorte entière et selon la procédure utilisée (antérograde ou rétrograde). Cependant, le taux de final de succès de la procédure n'était pas prédit par le J-CTO score.

**Conclusion:** Dans cette cohorte indépendante, la performance du J-CTO score, en termes de calibration et de discrimination, à prédire le franchissement d'une CTO avec un guide d'angioplastie endéans les 30 minutes est bonne mais ce ne permet pas de prédire le succès final de la procédure de recanalisation.

## II. Introduction

Une CTO est fréquemment retrouvée chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne<sup>4</sup> et leur confère un pronostic péjoratif en comparaison à ceux présentant une maladie coronarienne sans CTO<sup>34, 54, 55, 106</sup>. Malgré le fait que des études observationnelles ont démontré un meilleur pronostic chez les patients revascularisés avec succès au niveau de l'occlusion totale<sup>3, 107, 108</sup>, le traitement percutané des CTO demeure un défi technique pour beaucoup de cardiologues interventionnels qui dès lors ne sont pas enclin à réaliser une désobstruction. Le développement de nouvelles stratégies et techniques pour le traitement des CTO est dès lors important dans le domaine de la cardiologie interventionnelle. L'étude des caractéristiques angiographiques des CTO permet de prédire le taux de succès et d'estimer la durée de la procédure de désobstruction<sup>1, 108, 109</sup>. Un registre multicentrique au Japon sur les CTO<sup>110</sup> a permis le développement du J-CTO score pour décrire la complexité anatomique d'une CTO et prédire le succès du franchissement de l'occlusion par le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes et le taux de succès final<sup>111</sup>. Ce score est apparu comme un outil incontournable pour la sélection des patients et pour la planification d'une tentative de désobstruction coronaire. Cependant, le J-CTO score n'a jamais été testé en dehors de l'échantillon de population de l'étude originale et il n'a pas été validé dans une cohorte en dehors du Japon. En outre, l'utilisation de l'approche rétrograde, un des outils pour la désobstruction qui augmente le taux de succès<sup>112</sup>, était faiblement utilisée dans le registre Japonais. Dès lors, la valeur prédictive du J-CTO score lors de l'utilisation de l'approche hybride antérograde et rétrograde est inconnue.

Les objectifs de ce travail sont :

- d'évaluer la puissance du J-CTO score pour prédire la complexité d'une procédure de recanalisation percutanée d'une CTO en évaluant le taux de succès du franchissement de l'occlusion avec un guide d'angioplastie endéans les 30 minutes dans une cohorte indépendante.
- d'évaluer la performance du J-CTO score dans une stratégie combinée d'approche antérograde et rétrograde.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **1. Population étudiée et caractéristiques des procédures utilisées**

Entre janvier 2010 et décembre 2012, 245 patients consécutifs ont bénéficié d'une désobstruction d'une CTO par un seul opérateur (S.R) sans critère angiographique d'exclusion. La population étudiée inclut 209 patients qui ont été traité au sein de l'institution permettant ainsi l'analyse angiographique des films de coronarographie à partir de la base de données. Les données démographiques, cliniques, de procédure et hospitalières des patients ont été collectées de manière prospective et intégrées à une base de donnée spécifique. Cette démarche de recueil prospective de données a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) pour faire partie de la Recherche Evaluative en Cardiologie InTerventionnelle (registre RECIT). Tous les sujets avaient signé un consentement écrit avant leur inclusion dans le registre. Une CTO était définie angiographiquement comme étant une occlusion totale (TIMI flot antérograde=0) datant de plus de 3 mois (supposé ou confirmé)<sup>1</sup>. La durée de l'occlusion a été estimée grâce aux informations cliniques collectées ou sur bases d'angiographies coronaires antérieures.

Le succès angiographique après recanalisation était défini comme suit : sténose résiduelle <30% et flot TIMI 3 après angioplastie au niveau de l'occlusion. Le succès de procédure était défini comme suit : succès angiographique après recanalisation et absence d'événements cardio-vasculaires majeurs défavorables intrahospitalier (décès, accident vasculaire cérébral, complication vasculaire majeure, tamponnade nécessitant un drainage péricardique, recours à une intervention chirurgicale en urgence). La néphropathie secondaire à l'injection de produit de contraste était définie comme une augmentation de la créatininémie de 0,5 mg/dL ou de plus de 25% par rapport à la valeur basale.

Les occlusions de greffons artériels ou veineux ne faisaient pas partie des CTO traitées dans cette série. Dans la mesure du possible, l'accès vasculaire artériel était obtenu de manière prioritaire par une approche radiale bilatérale (artère radiale droite pour le cathéter-guide destiné au tronc commun et artère radiale gauche pour le cathéter-guide destiné à la coronaire droite afin d'optimaliser le support) et des cathétér-guides de 6 French étaient majoritairement utilisés<sup>113</sup>. Le cathéter-guide utilisé par défaut pour la coronaire droite était l'Amplatz gauche (AL) 0.75 et l'Extra back-up (XB) 3.5 pour le tronc commun. Les micro-cathétér de type FinecrossMG (Terumo, Tokyo, Japon) et de type Corsair (Asahi Intecc, Nagoya, Japon) étaient utilisés respectivement pour l'approche antérograde et rétrograde. Une

double injection simultanée de la coronaire droite et de la coronaire gauche était toujours réalisée en présence de collatérales contro-latérales.

La méthode de l'intervention de désobstruction était planifiée sur base de des caractéristiques anatomiques de la CTO reprises dans un algorithme thérapeutique précédemment établi dans la littérature<sup>114</sup>. L'approche antérograde était appliquée pour des lésions courtes (<20mm) avec un cap proximal non ambigu et un vaisseau cible distal à l'occlusion de bon calibre en utilisant la technique dite d'« escalade de fil-guides » (Fielder XT, Asahi Intecc; Pilot 50, Abbott Vascular; Pilot 200, Abbott Vascular ou Confianza Pro 12, Asahi Intecc selon les caractéristiques de l'occlusion). La technique antérograde de dissection-réentrée, à l'aide d'un matériel dédié (Matériel BridgePoint, Boston Scientific), est utilisée en cas de longue CTO avec une zone de réentrée saine, visible, de bon calibre et sans bifurcation<sup>115</sup>. L'approche rétrograde était préférentiellement utilisée en cas de lésions complexes (cap ambigu et zone de réentrée de mauvaise qualité). Dans ce cas, un fil-guide délicat (Fielder FC ou Sion, Asahi Intecc) était utilisé pour franchir les collatérales sans nécessairement avoir recours à des injections aux extrémités distales à l'aide d'un micro-cathéter. Une fois que le micro-cathéter était amené au cap distal, une technique de franchissement de vrai à vrai lumière était utilisée et une tentative d'externalisation du fil-guide réalisée. En cas de pénétration de l'espace sous-intimal ou en cas de longues occlusions, la technique avec « guide en boucle » était appliquée pour atteindre le cap proximal de l'occlusion suivi ensuite de la technique « reverse-CART »<sup>112</sup>. Le vaisseau recanalisé était ensuite traité avec des stents actifs et avec de multiples post-dilatation afin d'optimaliser l'expansion et l'apposition des stents.

Le J-CTO score était calculé chez tous les patients, de manière prospective ou rétrospective, selon la date de l'intervention coronaire précédent ou faisant suite à la publication de l'étude princeps (février 2011). Le temps de franchissement du fil-guide était défini, selon la définition utilisée dans le travail original, comme étant le temps de travail du fil-guide jusqu'à la confirmation de sa position par angiographie dans la lumière distale du vaisseau occlus.

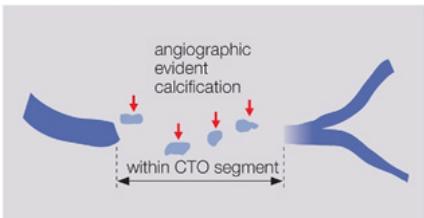
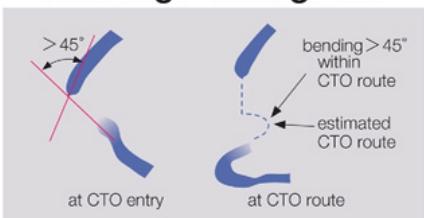
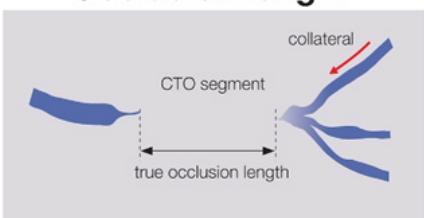
Le critère d'évaluation primaire était le temps de franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes. Les critères d'évaluations secondaires étaient le succès angiographique et le succès de procédure.

## 2. Le J-CTO Score

Ce score, développé à partir d'un registre Japonais sur les CTO, fait suite à l'analyse des caractéristiques angiographiques de plus de 500 CTO<sup>111</sup>. Les auteurs de ce travail ont identifié 5 prédicteurs indépendants de la complexité anatomique d'un CTO défini par le succès final du franchissement de l'occlusion par le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes (Figure I) : 1) calcifications ; 2) angle >45 degrés au niveau du segment occlus ; 3) cap proximal émoussé ; 4) longueur de l'occlusion > 20 mm ; 5) échec d'une tentative antérieure de désobstruction. Le J-CTO score est obtenu en attribuant 1 point à chacun des prédicteurs indépendants précités lorsque ils sont présents chez le patient.

# J-CTO SCORE SHEET

Version 1.0

Variables and definitions	
<b>Tapered</b>	<b>Blunt</b>
	
	Entry with any tapered tip or dimple indicating direction of true lumen is categorized as "tapered".
	<b>Entry shape</b> <input type="checkbox"/> Tapered (0) <input type="checkbox"/> Blunt (1)
	point
<b>Calcification</b>	
	Regardless of severity, 1 point is assigned if any evident calcification is detected within the CTO segment.
	<b>Calcification</b> <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1)
	point
<b>Bending &gt;45degrees</b>	
	One point is assigned if bending > 45 degrees is detected within the CTO segment. Any tortuosity separated from the CTO segment is excluded from this assessment.
	<b>Bending &gt;45°</b> <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1)
	point
<b>Occlusion length</b>	
	Using good collateral images, try to measure "true" distance of occlusion, which tends to be shorter than the first impression.
	<b>Occl.Length</b> <input type="checkbox"/> <20mm (0) <input type="checkbox"/> ≥20mm (1)
	point
<b>Re-try lesion</b>	
Is this Re-try (2 <sup>nd</sup> attempt) lesion? (previously attempted but failed)	<b>Re-try lesion</b> <input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> Yes (1)
	point
Category of difficulty (total point)	<b>Total</b>  points
<input type="checkbox"/> easy (0) <input type="checkbox"/> Intermediate (1) <input type="checkbox"/> difficult (2) <input type="checkbox"/> very difficult (≥3)	

## IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de fréquence pour les variables qualitatives et selon leur moyenne et écart-type ou selon leur valeur médiane et quartiles (Q1-Q3) pour les variables quantitatives en se basant sur la distribution des données évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide de l'analyse de variance à une voie (ANOVA), ou Kruskal-Wallis, pour les variables quantitatives et à l'aide du test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives. Un test de tendance a été réalisé. Une analyse de régression logistique a été utilisée pour prédire le franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes selon le J-CTO score. L'évaluation de la concordance entre les valeurs prédites et observées de franchissement de l'occlusion a été évaluée par le test de Hosmer et Lemeshow (HL)<sup>116</sup>. Sur base des données obtenue par le test de  $\chi^2$ , un résultat statistique obtenu avec le test HL avec une valeur de P >0,05 est considéré comme adéquate. Le pouvoir de discrimination du modèle a été évalué par une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) ou par le C-index<sup>117</sup>. Le pouvoir discriminant d'un modèle est parfait en cas de C-index égal à 1. En outre, un C-index de 0,5 n'est pas plus discriminant que le hazard. Les modèles avec une courbe ROC >0,7 sont significativement discriminants. Les analyses ont également été réalisées sur deux périodes différentes d'inclusion des patients (première période ; n=104 et deuxième période ; n=105) suite à l'augmentation des techniques de désobstruction utilisées (antérograde, rétrograde et dissection-réentrée).

Les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS (version 9.2 ; SAS Institute Inc, Cary, NC) et une une valeur de p<0,05 a été considérée comme significative.

## V. Résultats

### 1. Données cliniques, angiographiques et de procédure

Les données cliniques et angiographiques sont illustrées dans les tableaux I et II respectivement. Les patients de notre cohorte présentaient dans l'ensemble un profil de risque cardio-vasculaire différent par rapport à celui de la population Japonaise. Nos patients souffraient plus fréquemment de dyslipidémie, d'assuétudes tabagiques, d'une histoire familiale de maladie coronarienne, d'un antécédent d'infarctus du myocarde ou de revascularisation antérieure percutanée ou chirurgicale. En outre, les patients Japonais. La prévalence de diabète et d'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse était plus élevée dans la population Japonaise (**Tableau I**).

**Tableau I : Données cliniques de la population étudiée en comparaison avec la population d'intérêt du J-CTO score.**

	Population étudiée (Canadienne; n=209)	J-CTO Population (Japonaise; n=329)
Age, années (médiane)	67 (60-74)	...
Age $\geq$ 75 ans	48 (23,0)	87 (26,4)
Homme	171 (81,8)	263 (79,9)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,3 $\pm$ 5,3	...
Antécédent d'angioplastie	137 (65,6)	141 (42,9)
Antécédent de pontage aorto-coronaire	59 (28,2)	28 (8,5)
FEVG, %	55,3 (11,1)	...
FEVG $\leq$ 40%	19 (9,1)	46 (14,0)
Décompensation cardiaque	19 (9,1)	41 (12,5)
Antécédent d'infarctus	117 (56,0)	151 (45,9)
Maladie pluritronculaire	110 (52,6)	214 (65,1)
DFG, ml/min	76,7 (63,5-93,6)	...
Hémodialyse	1 (0,5)	14 (4,3)
Hypertension	146 (69,9)	243 (73,9)
Dyslipidémie	185 (88,5)	171 (52,0)

Tabagisme	55 (26,3)	62 (18,8)
Diabète	69 (33)	136 (41,3)
Histoire familiale de coronaropathie	72 (34,4)	43 (13,1)

Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type, n en pourcents, ou à l'aide de la médiane (Q1-Q3). BMI signifie indice de masse corporelle ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Il y avait également des différences au niveau des caractéristiques angiographiques des CTO entre les deux populations. Un J-CTO score  $\geq 3$  était plus fréquent dans la population canadienne (41,1% des CTO) en comparaison avec la population japonaise (27,4%) (**Tableau II**). Bien que les patients japonais présentaient plus fréquemment des lésions calcifiées et des branches latérales au cap proximal de la CTO, les patients canadiens présentaient des occlusions plus longues, un plus grand nombre de collatérales « pont », plus fréquemment un cap émoussé au point d'entrée de la CTO, une prévalence plus élevée d'échec lors d'une tentative antérieure et enfin un flot distal au travers des collatérales de moins bonne qualité. La proportion de patients japonais présentant un J-CTO score facile (J-CTO=0), intermédiaire (J-CTO=1), difficile (J-CTO=2), et très difficile (J-CTO score  $\geq 3$ ) était respectivement de 10,1% ; 21,5% ; 27,3% ; et 41,1%, respectivement.

Dans la population canadienne, il n'y avait pas de différence significative en terme de données cliniques entre les patients des différentes catégories de J-CTO score (**Tableau III**). Le critère d'évaluation primaire (temps de franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes) était obtenu chez 92 patients (44,0%). La figure I montre le taux de décroissance de ce critère au fur à mesure de l'augmentation de la complexité de la CTO (P pour tendance linéaire  $<0,0001$ ).

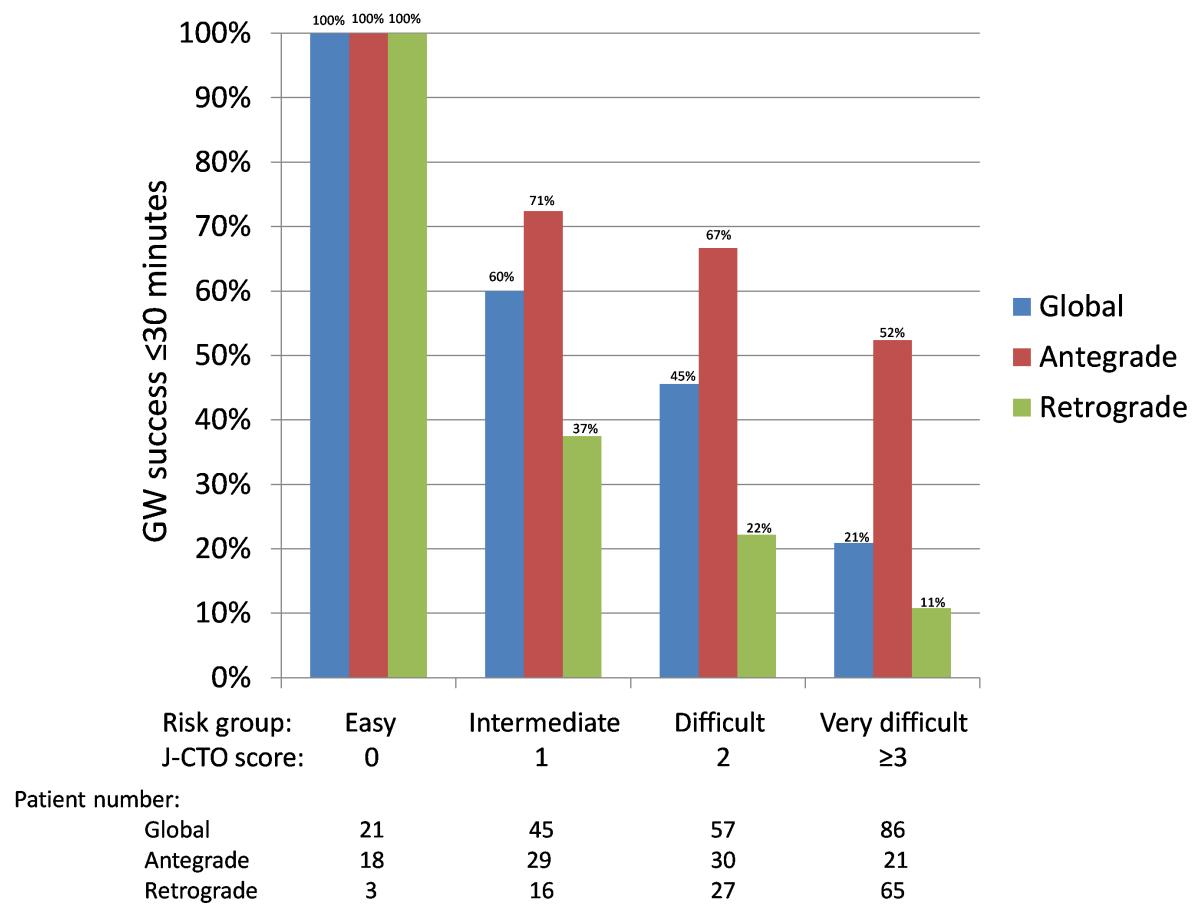
**Tableau II : Données angiographiques et de procédure de la population étudiée en comparaison avec la population d'intérêt du J-CTO score.**

	Population étudiée (Canadienne; n=209)	J-CTO Population (Japonaise; n=329)
Vaisseau cible		
- IVA	43 (20,6)	122 (37,1)
- CX	39 (18,7)	68 (20,7)
- TC	2 (1,0)	1 (0,3)
- CD	124 (59,3)	138 (42,0)
Echec d'une tentative antérieure	64 (30,6)	38 (11,6)
Localisation ostiale	36 (17,2)	35 (10,6)
Branche latérale au cap	114 (54,5)	271 (82,4)
Cap proximal émussé	110 (52,6)	133 (40,4)
Calcifications	90 (43,1)	180 (54,7)
Collatérales "pont"	81 (38,8)	77 (23,4)
Angle $\geq$ 45 degrés	92 (44,0)	143 (43,5)
Longueur de l'occlusion, mm	26,2±23,4	13,0±12,3
Longueur de l'occlusion $\geq$ 20 mm	99 (47,4)	72 (21,9)
Collatérales retrograde (grade =3)	148 (70,8)	277 (84,2)
Franchissement de la CTO < 30 min (fil-guide)	92 (44,0)	160 (48,6)
J-CTO score		
- facile	21 (10,0)	65 (19,8)
- intermédiaire	45 (21,5)	82 (24,9)
- difficile	57 (27,3)	92 (28,0)
- très difficile	86 (41,1)	90 (27,4)
Approche rétrograde	111 (53,1)	136 (25,8)

TC signifie : tronc commun ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; CD : artère coronaire droite ; CX : artère circonflexe.

**Tableau III : Données cliniques selon les catégories de J-CTO score.**

	J-CTO=0 (n=21)	J-CTO=1 (n=45)	J-CTO=2 (n=57)	J-CTO ≥3 (n=86)	p
Age, années (médiane)	71 (67-77)	66 (61-73)	67 (57-78)	66 (58-72)	0,092
Homme	17 (81,0)	36 (80,0)	50 (87,7)	68 (79,1)	0,597
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,5 ± 4,1	30,3 ± 6,0	29,1 ± 5,3	29,2 ± 5,2	0,535
Antécédent d'angioplastie	11 (52,4)	27 (60,0)	39 (68,4)	60 (69,8)	0,375
Pontage aorto-coronaire	6 (28,6)	9 (20,0)	13 (22,8)	31 (36,0)	0,177
FEVG, %	56,5 ± 7,8	57,8 ± 7,4	54,2 ± 13,2	54,3 ± 11,7	0,295
Décompensation cardiaque	1 (4,8)	1 (2,22)	6 (10,5)	11 (12,8)	0,192
Antécédent d'infarctus	10 (45,6)	22 (48,9)	33 (57,9)	52 (60,5)	0,427
Maladie pluritronculaire	13 (61,9)	22 (48,9)	31 (54,4)	44 (51,2)	0,772
DFG, ml/min	72,4 (61,6-85,2)	86,1 (70,5-96,7)	77,0 (63,7-95,4)	75,4 (61,4-90,3)	0,101
Hémodialyse	0	0	0	1 (1,2)	...
Hypertension	15 (71,4)	33 (73,3)	39 (68,4)	59 (68,6)	0,940
Dyslipidémie	19 (90,5)	40 (88,9)	49 (86,0)	77 (89,5)	0,910
Tabagisme	4 (19,0)	10 (22,2)	12 (21,1)	29 (33,7)	0,240
Diabète	4 (19,0)	15 (33,3)	14 (24,6)	36 (41,9)	0,071
Histoire familiale de coronaropathie	7 (33,3)	16 (35,6)	14 (24,6)	35 (40,7)	0,390



*Figure 1 : Franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes selon le J-CTO score dans la cohorte entière (tendance linéaire,  $p<0,001$ ) et selon l'approche antérograde (tendance linéaire,  $p=0,002$ ) ou rétrograde (tendance linéaire,  $p<0,001$ ).*

## 2. Discrimination et calibration du J-CTO score

La discrimination du J-CTO score dans notre cohorte de patients était bonne puisque le c statistic était de 0,770 ([IC] : 0,706-0,834, p<0,001) (**Figure II A**). La calibration du score pour les événements observés en comparaison avec ceux prédis était adéquate pour l'ensemble de la population étudiée (**Tableau IV**), comme démontré par le test HL (HL=7,70 ; p=0,464).

**Tableau IV : Fréquences observées et fréquences prédictes (IC 95%) pour le franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minutes dans la cohorte entière selon le J-CTO score et selon l'approche antérograde ou rétrograde.**

	n	Observés		Prédits		Hosmer-Lemeshow	
		%	95% IC	%	95% IC	$\chi^2$	p
<b>Entière</b>	<b>209</b>					7,70	0,464
Facile (J-CTO)=0	21	100	83,9-100	84,4	....		
Intermédiaire (J-CTO=1)	45	60	44,6-75,4	69,1	66,7-71,4		
Difficile (J-CTO=2)	57	45,6	31,8-59,4	45,9	43,0-48,9		
Très difficile (J-CTO≥3)	86	20,9	11,8-30,1	19,8	17,7-21,8		
<b>Antérograde</b>	<b>98</b>					7,89	0,445
Facile (J-CTO)=0	18	100	81,5-100	87,6	...		
Intermédiaire (J-CTO=1)	29	72,4	54,4-90,4	80,5	78,6-82,5		
Difficile (J-CTO=2)	30	66,7	48,1-85,2	68,8	64,8-72,8		
Très difficile (J-CTO≥3)	21	52,4	28,7-76,1	48,8	42,5-55,1		
<b>Rétrograde</b>	<b>111</b>					6,54	0,588
Facile (J-CTO)=0	3	100	29,2-100	63,2	...		
Intermédiaire (J-CTO=1)	16	37,5	15,2-64,6	43,0	37,6-48,4		
Difficile (J-CTO=2)	27	22,2	8,6-42,2	25,2	20,2-30,2		
Très difficile (J-CTO≥3)	65	10,8	2,5-19,1	9,9	7,6-12,1		

Dans une analyse univariée, chacun des paramètres du J-CTO score à l'exception du dernier (échec d'une tentative antérieure) était associé avec le franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes (**Tableau V**). Après analyse ajustée, la présence d'un cap proximal émoussé, d'une longue occlusion (>20mm) et de calcifications demeuraient des prédicteurs indépendant. La proportion de patients qui présentait des J-CTO score  $\geq 3$  était semblable entre les deux périodes d'inclusion (39,4% versus 42,9% ; p=0,614). Il n'y avait pas non plus de différence de capacité discriminatoire du score entre la première période d'inclusion (c statistic, 0,767 ; ([IC] : 0,674-0,860 ; p=0,001 ; HL=6,48 ; p=0,593) et la seconde période (c statistic, 0,776 ; ([IC] : 0,687-0,864 ; p=0,001 ; HL=2,88 ; p=0,941) (p=0,890 pour la comparaison entre les deux courbes ROC).

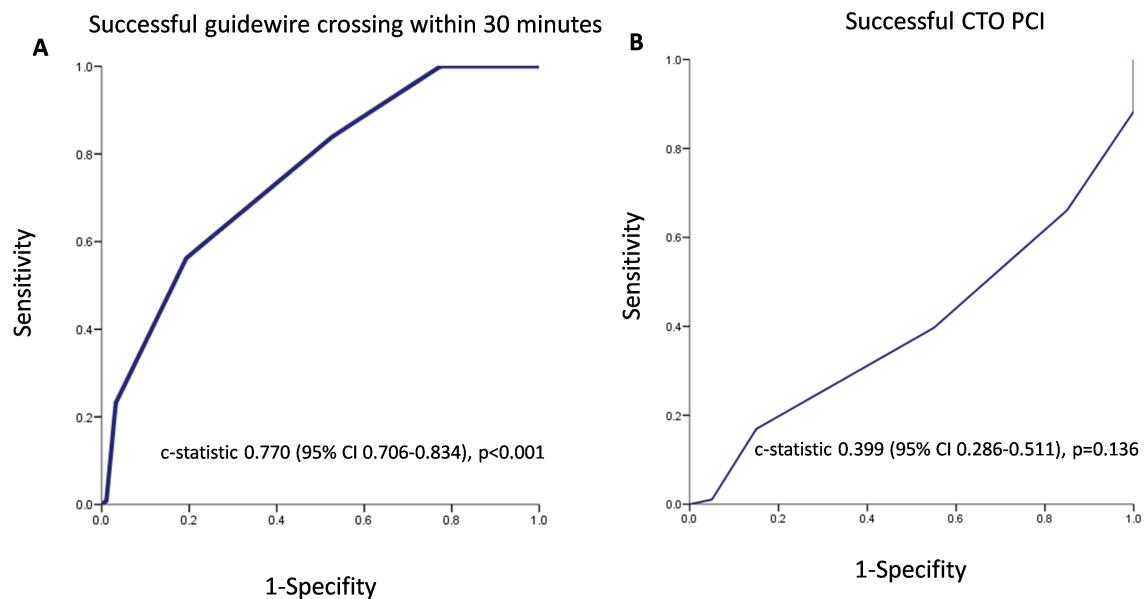
**Tableau V : Analyse univariée et multivariée pour le franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes.**

Données	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Cap proximal émoussé	0,21 (0,11-0,37)	0,001	0,26 (0,13-0,51)	0,001
Occlusion >20mm	0,22 (0,12-0,39)	0,001	0,32 (0,16-0,64)	0,001
Calcifications	0,36 (0,20-0,63)	0,001	0,34 (0,17-0,67)	0,002
Angulation > 45 degrés	0,51 (0,29-0,89)	0,017	0,68 (0,34-1,34)	0,263
Echec d'une tentative antérieure	0,82 (0,45-1,49)	0,511	0,61 (0,29-1,28)	0,193

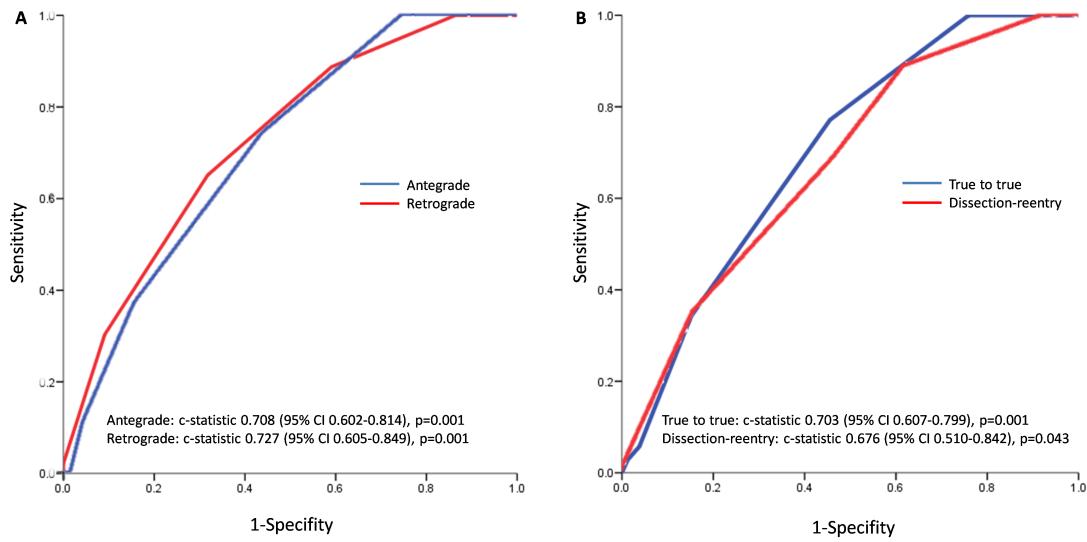
### 3. J-CTO score et approche hybride

Une approche rétrograde a été réalisée chez 111 (53,1%) patients. Le J-CTO score de ces derniers était significativement plus élevé ( $\geq 3$  : 58,6%) que celui des patients où seule l'approche antérograde était utilisée ( $\geq 3$  : 21, 4%) (p=0,001). Par conséquent, la proportion de patients chez lesquels le franchissement de l'occlusion avec le guide d'angioplastie endéans les 30 minute a été observée était significativement plus basse que celle des patients traités par approche antérograde uniquement (22,3% versus 76,9% ; p<0,001). Pour chaque catégorie de J-CTO score, le critère d'évaluation primaire était plus fréquemment obtenu dans la population de patients traités exclusivement par approche antérograde en comparaison avec ceux traités par approche rétrograde (Figure I). Le J-CTO score était également très

discriminant tant chez les patients traités par approche rétrograde ( $c$  statistic 0,727 ; 95% IC, 0,605-0,849) ;  $p=0,001$ ) que chez ceux traités exclusivement par approche antérograde ( $c$  statistic 0,708 ; 95% IC, 0,602-0,814) ;  $p=0,001$ ),  $p=0,816$  pour la comparaison entre les deux courbes ROC (**Figure IIIA**). La calibration du J-CTO score était également adéquate pour les 2 approches ( $p> 0,1$  et  $\chi^2 < 20$ ). En outre, la technique de dissection-réentrée (rétrograde ou antérograde) a été utilisée chez 93 (44%) patients. Encore une fois, le J-CTO score s'est révélé très discriminant indépendamment de la technique utilisée (vrai à vrai lumière versus dissection-réentrée)  $p=0,780$  pour la comparaison entre les deux courbes ROC (**Figure IIIB**).



**Figure II : Courbes ROC A : Probabilité de franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes. B : Taux de succès global de procédure.**



**Figure III : Courbes ROC** A : Probabilité de franchissement de l’occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes selon l’approche (antérograde ou rétrograde). B : Technique de revascularisation utilisée. Test de Hanley et McNei pour la comparaison des courbes ROC,  $p=0,816$  et  $p=0,780$ , respectivement.

#### 4. J-CTO score, complexité et succès final de procédure

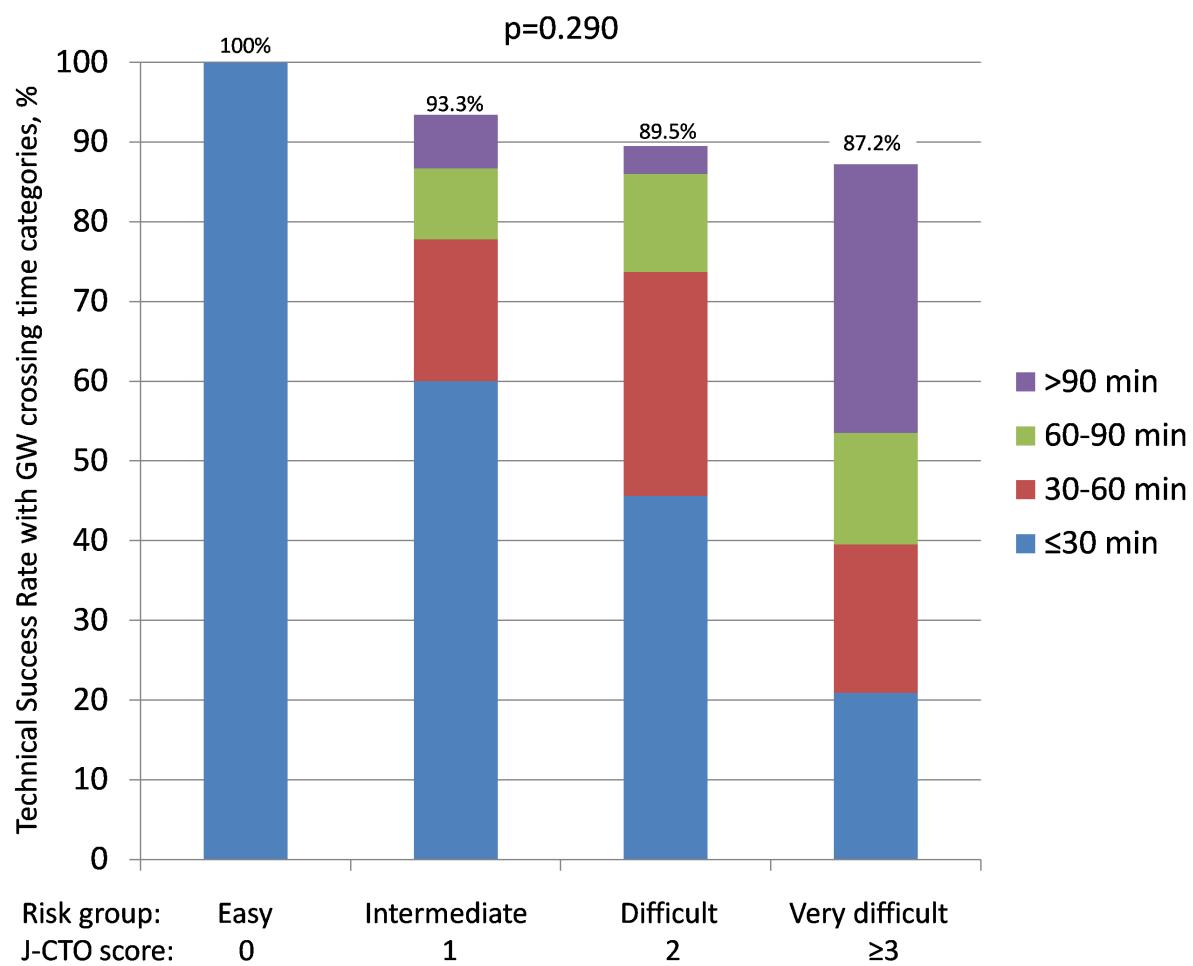
Il existait une association entre la complexité de la CTO, évaluée par le J-CTO score, et les paramètres suivants : quantité de produit de contraste utilisée pour la procédure, temps d’exposition et dose de rayonnement, temps requis pour franchir l’occlusion ainsi que la durée totale de la procédure (test de tendance Jonckheere  $p<0,001$ , pour toutes les comparaisons ; **Tableau VI**).

**Tableau VI : Complexité de la procédure selon le J-CTO score**

J-CTO Score	0	1	2	$\geq 3$	p*
Volume de contraste, ml	175 (150-270)	270 (200-400)	223 (180-360)	320 (270-430) †	0,001
Temps de travail de guide, min	8 (4-14) ‡	24 (9-45)	30 (10-49)	69 (33-118) §	0,001
Temps de fluoroscopie, min	24 (20-32) #	38 (25-61)	46 (31-72)	84 (48-109) **	0,001
Dose de radiation, $\mu\text{Gy}/\text{cm}^2$	10000 (4225-14810)	17648 (14019- 27360)	15253 (9474- 26497)	29795 (18984- 40365) ††	0,001
Durée totale de procedure, min	70 (51-84) §§	100 (74-137)	120 (86-)	185 (120-236) §§	0,001

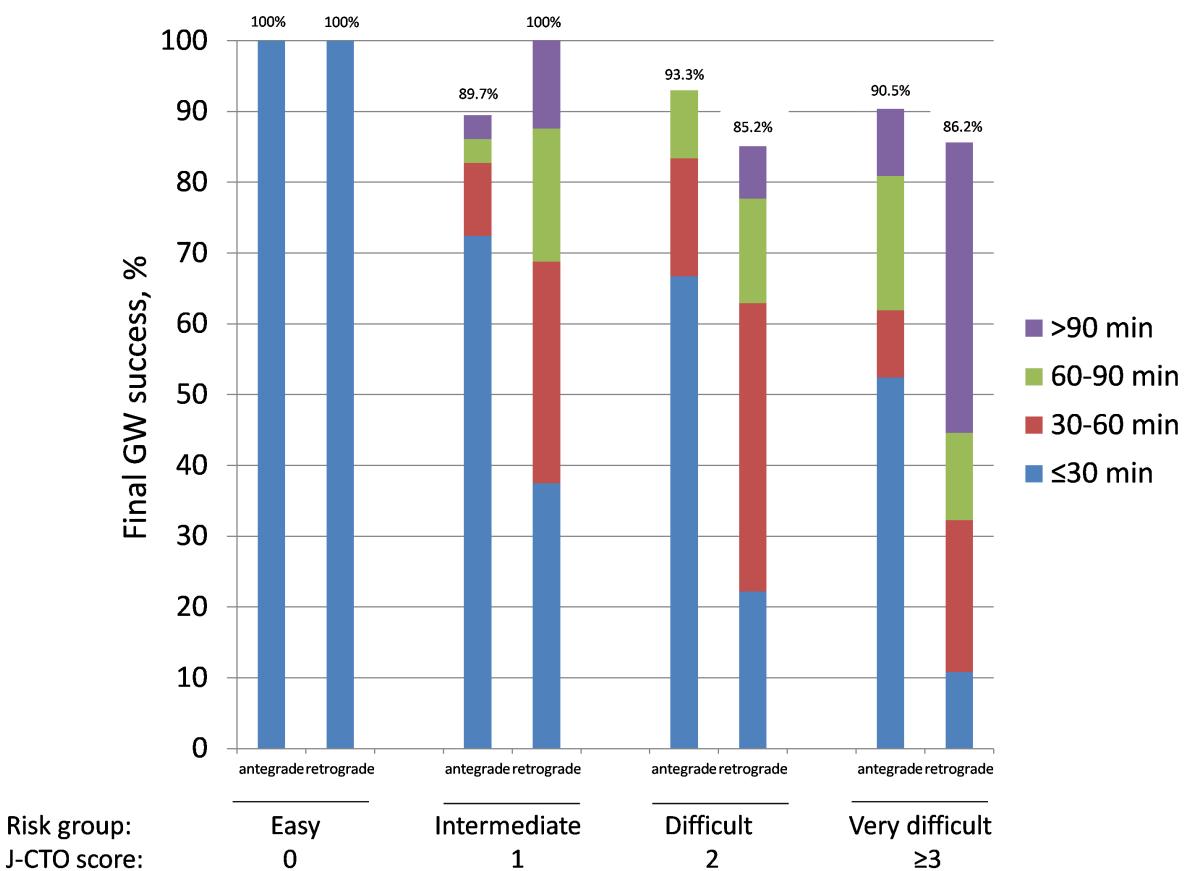
\* test de tendance Jonckheere. Comparaison deux à deux ajustée par la Correction de Bonferroni : †P<0.01 vs J-CTO score 0 et 2, ‡P<0.05 vs J-CTO score 1 et 2; §P<0.01 vs J-CTO score 0, 1 et 2; #P<0.01 vs J-CTO score 2; \*\*P<0.01 vs J-CTO score 0, 1, et 2; ††P<0.01 vs J-CTO score 0, 1, et 2; §§P<0.01 vs J-CTO score 2; §§P<0.01 vs J-CTO score 0, 1, et 2.

Un succès angiographique de procédure a été obtenu chez 189 (90,4%) patients (89,4% durant la première période d'inclusion versus 91,4% durant la seconde période ; p=0,622). Les différences de succès de procédure observées entre les patients appartenant à différentes catégories de J-CTO score n'atteignaient pas le seuil de signification statistique (p=0,290), avec un taux de succès > à 87% chez chacune des 4 catégories de J-CTO score (Figure IV).



*Figure 4 : Taux de succès final de recanalisation selon le J-CTO score et temps de travail de guide nécessaire pour franchir l'occlusion.*

L'aire sous la courbe ROC pour le succès angiographique après recanalisation était de 0,399 (95% IC, 0,286-0,511 ; p=0,136 ; Figure IIB) confirmant la mauvaise discrimination du J-CTO score concernant ce critère d'évaluation dans cette cohorte de patients traités par approche hybride. Le taux de succès angiographique final était élevé pour les deux approches utilisées (antérograde 92,9% versus 88,3% ; p=0,263 ; Figure V). Cependant, la médiane du temps de travail de guide nécessaire pour franchir l'occlusion était significativement plus petite chez les patients traités exclusivement par approche antérograde en comparaison avec ceux traités par approche rétrograde (13, Q1-Q3 6-27 minutes versus 57, Q1-Q3 35-108 minutes ; p=0,001).



**Figure V : Taux de succès final de recanalisation selon l'approche utilisée (anterograde ou rétrograde) dans les différentes catégories de J-CTO score avec détail du temps de travail de guide nécessaire pour franchir l'occlusion.**

Des événements cardio-vasculaires majeurs défavorables intrahospitalier sont survenus chez 4 (1,91%) patients amenant un taux final de succès de procédure chez 187 patients (89,5%) avec une courbe ROC de 0,40 (95% IC, 0,29-0,51 ; p=0,113). Les complications intrahospitalières survenues dans la population étudiée ainsi que les J-CTO scores des patients concernée sont illustrés dans le **Tableau VII**.

**Tableau VII : Taux de complications intrahospitalières et J-CTO score des individus concernés**

Complications	Prévalence, n (%)	J-CTO score
Décès	2 (0,96)	5, 2
AVC	2 (0,96)	5, 4
Perforation avec drainage péricardique	2 (0,96)	3, 5
Chirurgie urgente	1 (0,48)	3
MACE	4 (1,91)	5, 4, 2
Néphropathie de contraste	2 (0,96)	3, 2
Recours à une dialyse	0 (0)	...
Complication vasculaire majeure	0 (0)	...

MACE signifie incidence combinée de décès, d'accident vasculaire cérébral, de tamponnade drainée et de recours à une intervention chirurgicale en urgence.

## VI. Discussion

Nous avons validé le J-CTO score dans une cohorte indépendante de patients non sélectionnés et ayant bénéficié d'une recanalisation de CTO. Nos résultats montrent que le J-CTO score offre une excellente discrimination et calibration pour prédire le franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes. Cependant, le succès angiographique après recanalisation de la CTO par approche hybride (antérograde et rétrograde) utilisant potentiellement la technique de dissection-réentrée n'est pas prédit par ce score. En outre, la capacité de discrimination du J-CTO score était similaire pour les deux approches, antérograde et rétrograde exclusive, malgré des différences significatives de temps de manipulation de guide entre les deux techniques.

Une évaluation attentive de la complexité anatomique d'une CTO est essentielle avant de procéder à une désobstruction de CTO indépendamment de l'expérience de l'opérateur. Le J-CTO score a été élaboré pour évaluer cette complexité mais également pour prédire le taux de succès de franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes. La validation externe d'un score clinique dans une cohorte indépendante susceptible de bénéficier de son application est recommandée d'un point de vue épidémiologique. Nos résultats confirment que le J-CTO score est un outil utile pour évaluer la complexité d'une angioplastie de CTO dans une population géographiquement et ethniquement distincte de celle étudiée dans l'étude princeps. En outre, la précision de ce score n'est pas modifiée par l'utilisation des techniques contemporaines de désobstruction (approche hybride) et par la présence de différences cliniques et angiographiques entre les deux cohortes ce qui valide en soi son utilisation à large échelle.

Dans notre analyse multivariée, 3 variables du score demeuraient des prédicteurs indépendants du franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes. La puissance statistique du modèle multivarié (c-statistic 0,77) était comparable à celle du modèle de l'étude Japonaise (c-statistic 0,76<sup>111</sup>). D'autres paramètres inhérents à la complexité de la procédure de désobstruction tels que la dose de radiation, le volume de produit de contraste et le temps de procédure étaient également associés au J-CTO score. De plus, nos résultats valident l'utilisation à large échelle de ce score indépendamment de la stratégie technique utilisée (antérograde versus rétrograde) et du recours aux techniques de dissection-réentrée.

Bien que la technique de recanalisation de vraie à vraie lumière semble préférable pour diminuer le taux de resténose occlusive<sup>118</sup>, son utilisation est souvent impossible lors du

traitement de longues occlusions et la technique de dissection-réentrée est alors préférée pour obtenir un taux élevé de succès de procédure tout en minimisant le risque de complications. Il est important de noter que dans notre cohorte, l'approche rétrograde est associée à un temps de travail de guide plus long tout en considérant que cette approche est utilisée pour traiter des CTO associées à des J-CTO score plus élevés où l'utilisation exclusive de l'approche antérograde n'est pas recommandée<sup>114</sup>.

Bien que le taux de succès de procédure, parmi les CTO associés à un score élevé, était de 73,0% dans la cohorte Japonaise, le J-CTO score n'était pas prédictif du taux de succès angiographique final dans notre population. Syrseloudis et al ont démontré au sein d'une population de patients, recrutés sur une longue période d'inclusion, que le J-CTO score permettait de prédire le succès d'une procédure de recanalisation. Une fois de plus, le taux de succès était plus faible que dans notre cohorte. En outre, l'usage de techniques contemporaines et le recours aux matériels dédiés à de telles procédures étaient restreints à la période la plus récente. Nos résultats sont encourageants et suggèrent l'utilisation plus large de l'approche hybride et des techniques de dissection réentrée pour dépasser l'impact de la complexité de certaines CTO sur le taux de succès de procédure de désobstruction. Des occlusions associées à un J-CTO score élevé ne doivent pas rebuter des opérateurs expérimentés à « tenter » une désobstruction lorsque elle est cliniquement indiquée. Néanmoins, le J-CTO score demeure très utile pour prédire le temps de procédure, le volume de produit de contraste et la dose de radiation, paramètres d'importance cruciale lors de la planification d'une procédure de désobstruction.

Malgré une augmentation récente du taux de succès de telles procédures, la prévalence des complications intrahospitalières demeurent basse (1,0-2,0%) mais néanmoins plus élevée que lors des angioplasties de sténoses non occlusives<sup>119, 120</sup>. Le J-CTO score est utile pour prédire la complexité de la procédure qui est intimement liée à la survenue de complications potentielles.

La validation externe du J-CTO score le positionne comme un outil indispensable pour aider les cardiologues interventionnels à planifier éventuellement une procédure de désobstruction de CTO. Les occlusions associées à des scores peu élevés peuvent être abordées par des opérateurs de faible volume en utilisant de simples techniques antérogrades alors que des occlusions associées à des scores élevés seront l'apanage d'opérateurs de haut volume maîtrisant l'approche hybride<sup>121</sup>. Enfin, dans un programme spécifique de traitement percutané des CTO, le score permet de planifier la désobstruction, d'optimaliser le nombre de

patients pouvant avantageusement bénéficier d'une telle procédure tout en réduisant le risque d'annulation d'une procédure programmée.

#### **Limitations :**

La validation du score dans cette cohorte de patients émanant d'un seul centre nécessite maintenant confirmation dans une autre population avant la généralisation de son utilisation. De plus, la justesse de ce score n'a pas été testée dans une série de patients traités par des opérateurs à faible volume de désobstructions de CTO. Par conséquent, les résultats de cette étude ne sont applicables qu'à des programmes et à des opérateurs expérimentés dédiés pour le traitement des CTO et ayant recours aux dernières technologies de désobstruction. En outre, nos résultats sont semblables à ceux obtenus dans le registre Japonais qui impliquait des opérateurs expérimentés. Bien que la capacité de discrimination du J-CTO score était bonne pour les patients recrutés durant la première période du programme, de futurs études sont nécessaires pour déterminer l'utilité du J-CTO score pour des procédures réalisées exclusivement par voie antérograde ou bien par des opérateurs de faible volume.

Le J-CTO score a été calculé de manière rétrospective chez la moitié des patients sans que ne soit observées de différences statistiquement significatives avec le J-CTO score calculé prospectivement dans l'autre moitié de la cohorte.

L'inabilité du score à prédire le succès de procédure pourrait être secondaire à la taille limitée de l'échantillon. Néanmoins, nos résultats ( $>87\%$  de taux de succès pour les CTO les plus complexes) encouragent les essais de désobstruction par des opérateurs utilisant l'approche hybride dans la plupart des cas. En outre, la capacité de discrimination du score pour la survenue de complications intrahospitalières n'a pas été évaluée suite à la petite taille de l'échantillon. Enfin, les films de coronarographies des patients n'ont pas été analysés par un laboratoire indépendant.

## **VII. Conclusion**

Cette étude a évalué le J-CTO score dans une base de donnée indépendante et contemporaine du traitement interventionnel des CTO. Malgré de petites différences cliniques et angiographiques entre la population étudiée et celle de l'étude princeps, le J-CTO score a montré une excellente discrimination et calibration pour prédire le franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes par approche antérograde et rétrograde. Le score ne prédisait pas le succès angiographique final après recanalisation de la CTO. La

simplicité de ce score clinique appuie son utilisation à grande échelle en pratique clinique routinière.

# Chapitre X: Discussion générale, perspectives et conclusion de la thèse

## I. Discussion générale

### 1. Pronostic de l'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST

L'angioplastie primaire s'est montrée supérieure par rapport à la fibrinolyse médicamenteuse en terme de réduction de mortalité, d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral. En outre, elle améliore la perméabilité de l'artère « culprit », réduit l'importance d'une sténose résiduelle au niveau de la lésion coronarienne et permet le maintien d'une meilleure fonction ventriculaire gauche résiduelle<sup>47, 122, 123</sup>. La reperfusion coronarienne autant précoce que possible, préférentiellement par intervention coronarienne percutanée, est actuellement selon les recommandations internationales le traitement de référence pour les infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST (STEMI) <sup>121</sup>. Malgré tout, la mortalité hospitalière reste élevée (entre 6 et 14%) <sup>124</sup>. Le délai « premier contact médical à l'intervention » est associé à une augmentation de mortalité lorsqu'il est supérieur à 60 minutes. Le mécanisme physiopathologique qui sous tend cette relation de cause à effet serait au moins partiellement secondaire à une augmentation de la prévalence d'une altération sévère de la fonction du ventricule gauche lors de la sortie hospitalière du patient <sup>125</sup>. En effet, la fraction d'éjection du ventricule gauche résiduelle est le prédicteur le plus puissant du pronostic du patient après un STEMI <sup>126, 127</sup>. Dès lors, des interventions thérapeutiques novatrices sont nécessaires pour réduire la taille des infarctus du myocarde, préserver la fonction ventriculaire gauche résiduelle et améliorer le pronostic de ces patients.

### 2. Impact pronostique de la maladie coronarienne pluritronculaire

Le recours à l'angioplastie primaire dans le STEMI permet une stratification précise du risque du patient sur base des paramètres hémodynamiques obtenus par monitorage invasif ainsi que de part la connaissance de la sévérité de la maladie coronarienne. En effet, la prévalence d'une maladie coronarienne pluritronculaire diagnostiquée lors de la coronarographie réalisée chez ces patients se situe entre 41 et 67% selon les caractéristiques cliniques des populations étudiées <sup>48-50</sup> et est associée à un pronostic péjoratif <sup>51, 52</sup>. En outre, parmi une population de patients admis pour STEMI et souffrant d'une maladie coronarienne pluritronculaire, des auteurs ont identifié une prévalence de CTO de 29% <sup>60</sup>. La prise en charge clinique de l'ensemble de ces lésions « non-cibles » identifiées lors de l'angioplastie primaire demeure actuellement un sujet débattu en l'absence d'évidence robuste concernant

un effet bénéfique du traitement percutané de ces lésions malgré l'apport récent de nouvelles données dans la littérature<sup>121, 128-130</sup>. La compréhension de l'impact pronostique de ces lésions coronaires et en particulier des CTO en l'absence de revascularisation complémentaire est fondamentale. En effet, la balance bénéfice-risque d'une nouvelle intervention coronarienne se doit de rester favorable à fortiori chez des patients dont le seul événement récent d'infarctus aigu du myocarde suffit pour leur conférer un haut risque cardio-vasculaire.

### **3. Impact pronostique de la présence d'une CTO en soi**

Les patients avec une CTO présentent indéniablement un profil de risque cardio-vasculaire défavorable. Ils sont plus âgés et la prévalence des facteurs de risques cardio-vasculaires traditionnels est plus élevée. Un antécédent d'infarctus du myocarde est fréquemment retrouvé et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est plus basse et peut être significativement réduite chez certains patients<sup>4</sup>.

En outre, les patients porteurs d'une CTO présentent un muscle myocardique « à risque ». GS Werner a démontré que malgré la présence de collatérales, la pression distale mesurée en aval l'occlusion ( $P_D$ ) ainsi que les index de pression ( $CPI=P_D/P_{AO}$ ) étaient chez un certain nombre de patients inférieurs au cutt-off de 45 mmHg et au ratio de 0.30, respectivement, au dessus duquel il n'y a pas d'ischémie myocardique au repos. Dans la situation clinique d'infarctus du myocarde, l'activation du système nerveux sympathique est susceptible d'engendrer une ischémie au niveau du myocarde dépendant de l'artère chroniquement occluse. Par ailleurs, l'occlusion aigue d'une artère donneuse de collatérales vers du myocarde dépendant d'une CTO va augmenter l'importance du muscle myocardique sujet à une nécrose aigue et donc potentiellement la taille de l'infarctus<sup>5</sup>. Inversement, la présence d'une CTO au niveau d'une des artères coronaires entraîne la perte au moins partielle d'une potentielle vascularisation du myocarde en souffrance lors de l'événement aigu par des collatérales<sup>5</sup>.

Nous avons identifié de simples prédicteurs cliniques pour suspecter la présence d'une CTO chez les patients admis pour STEMI dont la prévalence dans notre cohorte était de 8%. Bien que certains d'entre eux soient également des prédicteurs pour la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO, nous avons montré que l'admission en état de choc cardiogénique et une histoire antérieure d'angine de poitrine sont spécifiquement associés à la présence d'une ou de plusieurs CTO.

Claessen et al ont démontré que la présence d'une CTO, chez des patients admis pour STEMI, était associée à une réduction de la FEVG résiduelle après la survenue d'un infarctus aigu du myocarde ainsi qu'à une détérioration ce paramètre lors du suivi<sup>54</sup>. Nous avons confirmé cette donnée en identifiant le paramètre CTO comme étant un prédicteur indépendant d'une FEVG résiduelle < 40% après infarctus aigu. La survenue d'un état de choc cardiogénique ainsi qu'un infarctus secondaire à l'occlusion aigue de l'IVA constituaient les prédicteurs indépendant les plus puissants.

L'association entre CTO et mortalité lors du suivi de patient admis pour STEMI demeure un sujet controversé. Quelques études ont démontré que la présence d'une CTO chez ces patients était associée de manière indépendante à une mortalité précoce et/ou tardive lors du suivi<sup>5, 53-55, 61</sup> alors que qu'une autre équipe n'a pas démontré cette relation<sup>60</sup>. Cependant, la plupart de ces études ont inclus des patients sélectionnés d'essais randomisées ou n'intègrent pas la fraction d'éjection du ventricule gauche, la fonction rénale à l'admission ou la présence d'une maladie coronarienne pluritronculaire dans la construction de leur modèle d'analyse multivariée alors que ces 3 paramètres cliniques ont des implications pronostique chez les patients admis pour STEMI<sup>51, 52, 93-97, 126, 127</sup>. Il nous a dès lors paru utile de réaliser des analyses multivariées avec et sans la FEVG et la fonction rénale tout en intégrant le paramètre clinique « maladie pluritronculaire » afin d'étudier l'association entre CTO et mortalité chez des patients admis pour STEMI.

Dans un de nos modèle d'analyse multivariée, en excluant la FEVG résiduelle et la fonction rénale à l'admission, tant la maladie coronarienne pluritronculaire que la présence d'une CTO ont été identifiés comme des prédicteurs indépendants de mortalité. Cependant, après ajustement pour les deux paramètres exclus dans le précédent modèle, seule la maladie coronarienne pluritronculaire demeure un facteur pronostique indépendant. Les C-index > 0,85 de nos deux modèles d'analyse multivariée indiquent que nos résultats sont robustes. De manière intéressante, dans notre étude, la valeur cut-off pour le diagnostic d'une maladie coronarienne pluritronculaire était une sténose ≥ 70% sur ≥ 1 artère en plus de celle occluse de manière aigue alors que dans certaines des études précédemment citées et discordantes avec nos résultats, la valeur seuil retenue était de 50%<sup>53, 55</sup>. Ce paramètre est important à prendre en considération puisque des sténoses modérées peuvent correspondre à des sténoses hémodynamiquement non significatives. Une étude tout récemment publiée a obtenu des résultats similaires aux nôtres<sup>63</sup>. La FEVG a été inclus dans leur modèle d'analyse

multivariée et la valeur seuil retenue pour une sténose significative était également de  $\geq 70\%$  par quantification visuelle.

De notre point de vue, ne pas tenir compte de la FEVG dans l'analyse multivariée pourrait constituer un biais en soi et majorer le réel impact pronostique des CTO sur la mortalité. En effet, les patients souffrant d'une CTO, présentent des caractéristiques cliniques, tel que un âge plus avancé, une maladie coronarienne plus sévère et ou un antécédent d'infarctus du myocarde, pouvant aussi être responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante.

Bien sûr, nous considérons que la présence d'une CTO demeure un marqueur de sévérité de la maladie coronarienne, d'autant plus que une CTO est un prédicteur indépendant d'altération sévère de la FEVG après un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Pour la première fois, nous avons aussi rapporté que la mortalité des patients avec plusieurs CTO était très importante. Dès lors, il est probable que un certain nombre de patients avec une CTO et qui présente un infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST décèdent précocement après l'angioplastie primaire au niveau du vaisseau responsable de l'événement aigu.

#### **4. Impact pronostique de la présence d'une CTO dans des populations à risque**

Au cours de ce travail, nous avons eu également la volonté d'étudier l'impact pronostique des CTO dans des sous-groupes de patients à risque pronostique lors de la survenue d'un STEMI : les patients admis en état de choc cardiogénique, les patients de sexe féminin et les patients souffrant d'insuffisance rénale préexistante.

La plupart des patients qui subissent une angioplastie primaire dans un contexte clinique de choc cardiogénique souffrent d'une maladie coronarienne pluritronculaire<sup>75</sup>. Chez ces patients, la présence d'une CTO a été précédemment identifiée comme un prédicteur indépendant de la survenue du choc cardiogénique chez ces patients<sup>74</sup>. Parmi les patients de notre cohorte chez lesquels la prévalence d'une CTO était de 28%, nous avons identifié que la présence d'une ou  $>1$ CTO constituait un facteur indépendant de la survenue d'un choc cardiogénique alors que une maladie coronarienne pluritronculaire sans CTO n'en était pas un. Précédemment, van der Schaaf et al<sup>53</sup> ont identifié une CTO comme étant un prédicteur indépendant de mortalité tardive chez ces patients admis en état de choc cardiogénique. Dans

notre travail, une CTO demeure également un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours après ajustement pour la FEVG résiduelle et la fonction rénale des patients, deux facteurs indépendamment associés à la mortalité des patients en état de choc cardiogénique<sup>69, 76-78</sup>. Pour la première fois, nous avons aussi rapporté une mortalité précoce excessivement élevée chez ces patients lorsqu'il existe plusieurs CTO. En effet, dans notre série, aucun des patients dans ce contexte clinique ne survivra au delà de 30 jours après la survenue de l'événement aigu.

Au cours de notre travail où nous avons comparé l'impact pronostique des CTO chez les femmes et les hommes, nous avons identifié une prévalence égale de CTO (8%) dans les deux sexes. On notait cependant que impact pronostique des CTO sur la mortalité précoce et tardive était plus important chez les femmes. Après ajustement pour les facteurs confondants, la maladie coronarienne pluritronculaire avec ou sans CTO demeure un prédicteur indépendant de mortalité à un an chez les femmes contrairement aux hommes chez qui seul une atteinte pluritronculaire avec CTO confère un pronostic péjoratif.

Dans la sous-population de patients insuffisants rénaux et dès lors particulièrement fragiles, nous avons identifié que prévalence d'une occlusion coronaire chronique était presque deux fois plus élevée chez les patients avec insuffisance rénale chronique que chez ceux avec un DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (13% vs 7%). Il existait une interaction significative entre l'insuffisance rénale chronique et l'occlusion coronaire chronique concernant leur effet sur la mortalité à 30 jours et sur la mortalité à 1 an. De manière intéressante, après ajustement pour les facteurs confondants après angioplastie, la présence d'une CTO n'était pas un prédicteur indépendant de mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Au contraire, la présence d'une CTO était un facteur indépendant de mortalité à 30 jours et à 1 an chez les patients avec DFG  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Ces résultats suggèrent que chez les patients atteints de maladie rénale chronique, le pronostic après angioplastie primaire dépend plus de leur fonction rénale à l'admission que de la gravité de la maladie coronarienne.

## 5. J-CTO Score

Nos travaux ont également validé dans une cohorte indépendante de patients ayant bénéficié d'une revascularisation élective d'une CTO l' excellente discrimination et calibration du J-CTO score pour prédire le franchissement de l'occlusion par le fil-guide endéans les 30 minutes par approche antérograde et rétrograde. En outre, le score ne prédisait pas le succès angiographique final après recanalisation de la CTO. Le J-CTO score est également très utile pour prédire le temps de procédure, le volume de produit de contraste et la dose de radiation, paramètres d'importance cruciale lors de la planification d'une procédure de désobstruction. La simplicité de ce score clinique appuie son utilisation à grande échelle en pratique clinique routinière

## 6. Revascularisation des CTO

A la lumière des données de la littérature et enrichie des résultats énoncés ci-avant, se pose de toute évidence la question de savoir si il faut revasculariser les CTO et en cas d'affirmative, quel est le moment idéal pour le faire.

Etant donné que les résultats de nos travaux n'ont pas étudié cette thématique, nous ne pouvons que citer les résultats de deux études observationnelles récentes qui ont suggéré une évolution plus favorable des patients bénéficiant d'une recanalisation précoce (entre 7 à 1 à jours) de leur CTO après leur infarctus aigu<sup>64, 131</sup>. Un succès de revascularisation d'une CTO était associé à une diminution de la survenue de MACE et de la mortalité cardiaque lors du suivi des patients. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution. En effet, la viabilité myocardique dans le territoire dépendant de la CTO n'était pas mentionnée. Or, les recommandations internationales ont souligné l'importance de ne revasculariser que les CTO pour lesquelles une évidence d'ischémie ou de viabilité myocardique était démontrée (classe de recommandation IIa, niveau de preuve B)<sup>121</sup>. En outre, dans chacune des 2 études, un échec de procédure de recanalisation de la CTO était noté chez plus de 30 % des patients. Le suivi biologique des enzymes cardiaques n'était pas mentionné. Or, Lo et al ont identifié récemment une prévalence de 8,6% de souffrance myocardique péri procédurale définie par une élévation des enzymes CK-MB ≥ à 3X la limite supérieure de la norme (ULN pour Upper Limit of Normal). Cette souffrance était associée à la survenue de MACE (décès, infarctus ou

revascularisation) lors du suivi<sup>132</sup>. De plus, dans une des deux études susmentionnées, les auteurs ont rapporté 7% de perforation et 8% de recours à une revascularisation par pontage dans le groupe de patients associés à un échec de recanalisation<sup>64</sup>. Les échecs de procédure sont classiquement associées à une prévalence plus importante de décès, perforation et tamponnade<sup>44</sup>. On ne peut donc pas exclure un impact pronostique négatif d'un échec de procédure, à fortiori parmi des patients avec une prévalence importante de FEVG < 40%.

## **II. Perspectives**

Chez les patients qui ont survécus à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, l'étude randomisée EXPLORE<sup>65</sup> qui est actuellement en cours évalue le bénéfice potentiel sur la FEVG et le pronostic des patients d'une recanalisation de la CTO endéans les 7 jours après un infarctus aigu du myocarde avec surélévation du segment ST. Inversement, suite à l'amélioration des techniques de recanalisation des CTO et des résultats cliniques, il est tentant de spéculer qu'une recanalisation précoce d'une CTO, avant la survenue d'un infarctus ultérieur, pourrait peut être inverser le pronostic des patients étudiés dans ce travail. Cette hypothèse demande confirmation dans des études randomisées contrôlées.

## **III. Conclusion**

Nos travaux portant sur une population de patients admis de manière consécutive pour STEMI montrent qu'une artère coronaire, différente de celle occluse de manière aigue et responsable de l'infarctus du myocarde, pouvait être le siège d'une CTO avec une prévalence de 8% dans la cohorte entière. Cette caractéristique clinique, équivalente dans les 2 sexes, atteignait même 27% chez patients atteints de maladie coronarienne pluritronculaire. Pour la première fois, nous avons décrit que parmi les patients avec maladie coronarienne pluritronculaire incluant au moins une CTO, 10 % de ceux-ci souffrent en fait de plusieurs CTO.

En outre, nous avons identifié de simples paramètres cliniques permettant de suspecter la présence d'une CTO avant l'admission du patient en salle de cathétérisme cardiaque en vue de l'angioplastie primaire.

Nous avons confirmé que les patients souffrant d'une CTO et admis pour STEMI représentent un sous-groupe d'individus à risque puisqu'ils cumulent de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels et comorbidités. En effet, la mortalité de ces patients est importante et même prohibitive chez ceux qui présentent plusieurs CTO en comparaison avec celle celle de ceux souffrant d'une maladie coronarienne monotronculaire ou pluritronculaire sans CTO. Cependant, nous avons montré qu'après ajustement pour le FEVG résiduelle et la fonction rénale du patient, la maladie coronarienne pluritronculaire demeure un facteur prédictif indépendant de mortalité contrairement au seul paramètre « CTO » dans une population non sélectionnée.

Dans le sous-groupe de patients à risque tel que ceux admis pour STEMI en état de choc cardiogénique, la présence d'une CTO demeure par contre un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours après ajustement pour la FEVG résiduelle et la fonction rénale des patients. A l'inverse, nos travaux suggèrent que la présence d'une CTO ne constitue pas un prédicteur indépendant de mortalité chez les patients admis pour STEMI et souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Eu égard aux données de la littérature, La décision de revasculariser une CTO après l'angioplastie primaire est faisable grâce à la meilleure compréhension de la complexité de ce type de lésions coronarienne (J-CTO score) et au raffinement des techniques de désobstruction. L'impact pronostique de cette intervention est actuellement inconnu et est le sujet de recherche d'une étude randomisée en cours. Cependant, tenant compte de l'association fréquente entre choc cardiogénique à l'admission et la présence d'une CTO ou plus fréquemment de plusieurs CTO, on peut supposer qu'un grand nombre de ces patients décèdent avant de pouvoir bénéficier d'une angioplastie primaire. La désobstruction d'une CTO chez des patients souffrant d'angor stable et avant la survenue d'un futur événement coronarien instable pourrait dès lors inverser leur pronostic.

## Bibliographie

1. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafakis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, Christiansen EH, Gershlick A, Carlino M, Karlas A, Konstantinidis NV, Tomasello SD, Di Mario C, Reifart N. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the eurocto club. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8:139-145
2. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, Selmon M, Strauss BH, Tamai H, Suzuki T, Mitsudo K, Katoh O, Cox DA, Hoye A, Mintz GS, Grube E, Cannon LA, Reifart NJ, Reisman M, Abizaid A, Moses JW, Leon MB, Serruys PW. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: A consensus document: Part i. *Circulation*. 2005;112:2364-2372
3. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010;160:179-187
4. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: The canadian multicenter chronic total occlusions registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:991-997
5. Lexis CP, van der Horst IC, Rahel BM, Lexis MA, Kampinga MA, Gu YL, de Smet BJ, Zijlstra F. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: A substudy from the tapas-trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:484-491
6. Acampa W, Petretta M, Spinelli L, Salvatore M, Cuocolo A. Survival benefit after revascularization is independent of left ventricular ejection fraction

- improvement in patients with previous myocardial infarction and viable myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:430-437
7. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J*. 1978;40:636-643
  8. Topol EJ. Textbook of interventional cardiology. 2011;6th (sixth) Edition
  9. Srivatsa S, Holmes D, Jr. The histopathology of angiographic chronic total coronary artery occlusions n changes in neovascular pattern and intimal plaque composition associated with progressive occlusion duration. *The Journal of invasive cardiology*. 1997;9:294-301
  10. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, Schwartz RS, Holmes DR, Jr. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: Influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29:955-963
  11. Finn AV, Kolodgie FD, Nakano M, Virmani R. The differences between neovascularization of chronic total occlusion and intraplaque angiogenesis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2010;3:806-810
  12. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: Comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:604-611
  13. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *The New England journal of medicine*. 1971;284:1277-1281

14. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, Sokil AB, Ross AM. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4:1088-1093
15. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second mount sinai-new york university reperfusion trial. *Circulation*. 1989;80:1166-1175
16. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation*. 2003;107:1972-1977
17. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5:587-592
18. Yamada T, Okamoto M, Sueda T, Hashimoto M, Kajiyama G. Relation between collateral flow assessed by doppler guide wire and angiographic collateral grades. *American heart journal*. 1995;130:32-37
19. van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Schotborgh CE, Lie KI. Quantification of collateral flow in humans: A comparison of angiographic, electrocardiographic and hemodynamic variables. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33:670-677
20. Choi JH, Chang SA, Choi JO, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Lee SC, Lee SH, Oh JK, Choe Y, Gwon HC. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries. *Circulation*. 2013;127:703-709

21. Werner GS, Surber R, Ferrari M, Fritzenwanger M, Figulla HR. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *European heart journal*. 2006;27:2406-2412
22. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:1272-1279
23. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *American heart journal*. 1993;126:561-564
24. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *The American journal of cardiology*. 2005;95:1088-1091
25. Werner GS, Gitt AK, Zeymer U, Juenger C, Towae F, Wienbergen H, Senges J. Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: Impact on therapy and outcome in present day clinical practice. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009;98:435-441
26. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, Sabbagh AE, Patel VG, Mogabgab O, Fuh E, Sherbet D, Lo N, Roesle M, Rangan BV, Abdullah SM, Hastings JL, Grodin J, Banerjee S, Brilakis ES. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013
27. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB, 3rd, Jacobs AK, Johnston J, Williams DO. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon

- angioplasty for multivessel coronary artery disease: A comparison of the national heart, lung and blood institute dynamic registry and the bypass angioplasty revascularization investigation (bari) study. *Circulation*. 2002;106:1627-1633
28. Ramunddal T, Hoebers L, Henriques JP, Dworeck C, Angeras O, Odenstedt J, Ioanes D, Olivecrona G, Harnek J, Jensen U, Aasa M, Jussila R, James S, Lagerqvist B, Matejka G, Albertsson P, Omerovic E. Chronic total occlusions in sweden--a report from the swedish coronary angiography and angioplasty registry (scaar). *PLoS One*. 2014;9:e103850
29. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-523
30. Wijeyesundera HC, Norris C, Fefer P, Galbraith PD, Knudtson ML, Wolff R, Wright GA, Strauss BH, Ko DT. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;9:1165-1172
31. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014;84:629-634
32. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the flowcardia's approach to chronic total occlusion recanalization (factor) trial. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3:284-290
33. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the seattle angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25:333-341

34. Nombela-Franco L, Mitroi CD, Fernandez-Lozano I, Garcia-Touchard A, Toquero J, Castro-Urdá V, Fernandez-Díaz JA, Pérez-Pereira E, Beltran-Correas P, Segovia J, Werner GS, Javier G, Luis AP. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: Impact of chronic total coronary occlusion (vacto primary study). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:147-154
35. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR, Jr., Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the united states. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2009;2:479-486
36. Bell MR, Berger PB, Menke KK, Holmes DR, Jr. Balloon angioplasty of chronic total coronary artery occlusions: What does it cost in radiation exposure, time, and materials? *Catheterization and cardiovascular diagnosis.* 1992;25:10-15
37. Suzuki S, Furui S, Kohtake H, Yokoyama N, Kozuma K, Yamamoto Y, Isshiki T. Radiation exposure to patient's skin during percutaneous coronary intervention for various lesions, including chronic total occlusion. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2006;70:44-48
38. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Lester SB, Huber KC, Giorgi LV, Johnson WL, Rutherford BD. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: A 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:409-414
39. Estevez-Loureiro R, Ghione M, Kilickesmez K, Agudo P, Lindsay A, Di Mario C. The role for adjunctive image in pre-procedural assessment and peri-procedural management in chronic total occlusion recanalisation. *Curr Cardiol Rev.* 2014
40. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify

reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine.* 2000;343:1445-1453

41. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the j-cto registry (multicenter cto registry in japan). *JACC. Cardiovascular interventions.* 2010;3:143-151
42. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafakis MI, Buttner J, Galassi AR, Schofer J, Werner G, Lefevre T, Louvard Y, Serruys PW, Reifart N. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the eurocto club. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2008;4:84-92
43. Thompson CA, Jayne JE, Robb JF, Friedman BJ, Kaplan AV, Hettleman BD, Niles NW, Lombardi WL. Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions an early u.S. Experience. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2009;2:834-842
44. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, Alomar M, Shorrock D, Cipher D, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: A weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2013;6:128-136
45. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: A meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2013;82:95-107

46. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, James S, Colombo A, Diletti R, Papafakis MI, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Mohr FW, Dawkins KD, Kappetein AP, Sianos G, Boersma E. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The syntax (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:282-294
47. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20
48. Cardarelli F, Bellasi A, Ou FS, Shaw LJ, Veledar E, Roe MT, Morris DC, Peterson ED, Klein LW, Raggi P. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the american college of cardiology national cardiovascular data registry). *Am J Cardiol*. 2009;103:766-771
49. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JH, Hoornste JC, Marcel Gosselink AT, Zijlstra F, Suryapranata H, van 't Hof AW. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415-421
50. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR, Jr., Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute st-segment elevation myocardial infarction: Insights from the apex-ami trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1701-1707
51. Jaski BE, Cohen JD, Trausch J, Marsh DG, Bail GR, Overlie PA, Skowronski EW, Smith SC, Jr. Outcome of urgent percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: Comparison of single-vessel versus multivessel coronary artery disease. *Am Heart J*. 1992;124:1427-1433

52. van der Schaaf RJ, Timmer JR, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F, Dambrink JH. Long-term impact of multivessel disease on cause-specific mortality after st elevation myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Heart.* 2006;92:1760-1763
53. van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjauw KD, Koch KT, Baan J, Jr., Tijssen JG, de Winter RJ, Piek JJ, Henriques JP. Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with st-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol.* 2006;98:1165-1169
54. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD, Kikkert WJ, Vis MM, Baan J, Jr., Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1128-1134
55. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Mockel M, Brener SJ, Xu K, Henriques JP, Mehran R, Stone GW. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with st-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the horizons-ami trial. *Eur Heart J.* 2012;33:768-775
56. Claessen BE, Hoebers LP, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Engstrom AE, Vis MM, Baan J, Jr., Koch KT, Meuwissen M, van Royen N, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with st elevation myocardial infarction. *Heart.* 2010;96:1968-1972
57. Wagner GS, Marriott HJ. Myocardial infarction. *Marriott's practical electrocardiography.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:64-68.

58. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. Zwolle myocardial infarction study group. *Circulation*. 1998;97:2302-2306
59. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Shock investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-634
60. Moreno R, Conde C, Perez-Vizcayno MJ, Villarreal S, Hernandez-Antolin R, Alfonso F, Banuelos C, Angiolillo DJ, Escaned J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:16-19
61. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, Lekston A, Polonski L, Zembala M. Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of noninfarct coronary artery after primary coronary intervention for st-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109:208-213
62. van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM, Hoebers LP, Koch KT, Baan J, Jr., Meuwissen M, Engstrom AE, Kikkert WJ, Tijssen JG, de Winter RJ, Piek JJ, Henriques JP. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 2010;105:955-959
63. Ariza-Sole A, Teruel L, di Marco A, Lorente V, Sanchez-Salado JC, Sanchez-Elvira G, Romaguera R, Gomez-Lara J, Gomez-Hospital JA, Cequier A. Prognostic impact

of chronic total occlusion in a nonculprit artery in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014

64. Yang ZK, Zhang RY, Hu J, Zhang Q, Ding FH, Shen WF. Impact of successful staged revascularization of a chronic total occlusion in the non-infarct-related artery on long-term outcome in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2013;165:76-79
65. van der Schaaf RJ, Claessen BE, Hoebers LP, Verouden NJ, Koolen JJ, Suttorp MJ, Barbato E, Bax M, Strauss BH, Olivecrona GK, Tuseth V, Glogar D, Ramunddal T, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Rationale and design of explore: A randomized, prospective, multicenter trial investigating the impact of recanalization of a chronic total occlusion on left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention for acute st-elevation myocardial infarction. *Trials*. 2010;11:89
66. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Grines L, Boura J, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic outcomes in patients with previous coronary artery bypass graft surgery treated with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Second primary angioplasty in myocardial infarction trial (pami-2) investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:605-611
67. Harskamp RE, Kuijt WJ, Damman P, Beijk MA, Grundeken MJ, Woudstra P, Tijssen JG, de Winter RJ. Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome due to graft failure; use of bare-metal and drug-eluting stents and subsequent long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012
68. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: A population-based perspective. *Circulation*. 2009;119:1211-1219

69. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, Tam JW, Roberts D, Garber PJ, Ducas J. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic shock registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:540-548
70. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, Wong CK, Stewart JT, Aylward PE, Wong SC, Hochman JS. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock (shock) trial. *Circulation.* 2005;112:1992-2001
71. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294:448-454
72. Fang J, Mensah GA, Alderman MH, Croft JB. Trends in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, 1979-2003, united states. *Am Heart J.* 2006;152:1035-1041
73. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, French JK, Bergman G, Parikh M, Wong SC, Boland J, Pfisterer M, Slater JN, Sharma S, Hochman JS. Correlates of one-year survival inpatients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Angiographic findings from the shock trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1373-1379
74. Conde-Vela C, Moreno R, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Alfonso F, Escaned J, Sabate M, Banuelos C, Macaya C. Cardiogenic shock at admission in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Related factors. *Int J Cardiol.* 2007;123:29-33

75. Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA, Webb JG, Pilchik R, Hart D, Mejnartowicz S, Antonelli TA, Lange R, French JK, Bergman G, LeJemtel T, Hochman JS. Angiographic findings and clinical correlates in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A report from the shock trial registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1077-1083
76. Chodek A, Angioi M, Fajraoui M, Moulin F, Chouihed T, Maurer P, Mejean C, Carteaux JP, Popovic B, Piquemal R, Ethevenot G, Aliot E. [mortality prognostic factors of cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction and treated by percutaneous coronary intervention]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2005;54:74-79
77. Garcia-Alvarez A, Arzamendi D, Loma-Osorio P, Kiamco R, Masotti M, Sionis A, Betriu A, Brugada J, Bosch X. Early risk stratification of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction who undergo percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;103:1073-1077
78. Klein LW, Shaw RE, Krone RJ, Brindis RG, Anderson HV, Block PC, McKay CR, Hewitt K, Weintraub WS. Mortality after emergent percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction and usefulness of a mortality prediction model. *Am J Cardiol.* 2005;96:35-41
79. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the american college of cardiology-national cardiovascular data registry (acc-ncdr). *Am Heart J.* 2009;157:141-148
80. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, Caussin C, Teiger E, Garot P, Lambert Y, Jouven X, Spaulding C. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after stemi in the era of primary

pci: Insights from the greater paris area pci registry. *EuroIntervention*. 2011;6:1073-1079

81. Roncalli J, Elbaz M, Dumonteil N, Boudou N, Lairez O, Lhermusier T, Chilon T, Baixas C, Galinier M, Puel J, Fauvel JM, Carrie D, Ruidavets JB. Gender disparity in 48-hour mortality is limited to emergency percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:293-301
82. Sadowski M, Gasior M, Gierlotka M, Janion M, Polonski L. Gender-related differences in mortality after st-segment elevation myocardial infarction: A large multicentre national registry. *EuroIntervention*. 2011;6:1068-1072
83. Lee KH, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi D, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Cho JG, Park SJ. Gender differences of success rate of percutaneous coronary intervention and short term cardiac events in korea acute myocardial infarction registry. *Int J Cardiol*. 2008;130:227-234
84. Bataille Y, Dery JP, Larose E, Dery U, Costerousse O, Rodes-Cabau J, Gleeton O, Proulx G, Abdelaal E, Machaalany J, Nguyen CM, Noel B, Bertrand OF. Deadly association of cardiogenic shock and chronic total occlusion in acute st-elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2012;164:509-515
85. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Influence of sex on in-hospital outcomes and long-term survival after contemporary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2006;151:1026-1031
86. Chiu JH, Bhatt DL, Ziada KM, Chew DP, Whitlow PL, Lincoff AM, Ellis SG, Topol EJ. Impact of female sex on outcome after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2004;148:998-1002

87. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National registry of myocardial infarction 2 participants. *N Engl J Med.* 1999;341:217-225
88. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2803-2810
89. Tizon-Marcos H, Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Larose E, Gaudreault V, Bagur R, Gleeton O, Courtis J, Roy L, Poirier P, Costerousse O, De Larochelliere R. Impact of female gender and transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy on bleeding and ischemic outcomes. *Am Heart J.* 2009;157:740-745
90. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-23
91. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:S117-131
92. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet.* 2012
93. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR, Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106:974-980
94. AlFaleh HF, Alsuwaida AO, Ullah A, Hersi A, AlHabib KF, AlShahrani A, AlNemer K, AlSaif S, Taraben A, Ahmed WH, Balghith MA, Kashour T. Glomerular filtration

rate estimated by the ckd-epi formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63:119-126

95. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-1295
96. Bae EH, Lim SY, Cho KH, Choi JS, Kim CS, Park JW, Ma SK, Jeong MH, Kim SW. Gfr and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction: Results from the korea acute myocardial infarction registry. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:795-802
97. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation in comparison with the modification of diet in renal disease study equation. *Am Heart J*. 2011;162:548-554
98. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, McCullough PA. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:1191-1200
99. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, Kosiborod M, Amin AP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Spertus JA. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the ncdr cath-pci registry. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2014;7:1-9
100. Pieroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, Carlier MC, Hanser AM, Cavalier E, Froissart M, Cristol JP. A multicentric evaluation of idms-

traceable creatinine enzymatic assays. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2011;412:2070-2075

101. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new ckd epidemiology collaboration (ckd-epi) equation compared with the mdrd study equation for estimated gfr: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:648-659
102. K/doqi clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39:S1-266
103. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:512-517
104. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The save investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677
105. van der Vleuten PA, Rasoul S, Huurnink W, van der Horst IC, Slart RH, Reiffers S, Dierckx RA, Tio RA, Ottervanger JP, De Boer MJ, Zijlstra F. The importance of left ventricular function for long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:4
106. Godino C, Bassanelli G, Economou FI, Takagi K, Ancona M, Galaverna S, Mangieri A, Magni V, Latib A, Chieffo A, Carlino M, Montorfano M, Cappelletti A, Margonato A, Colombo A. Predictors of cardiac death in patients with coronary chronic total

occlusion not revascularized by pci. *International journal of cardiology*. 2013;168:1402-1409

107. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:952-961
108. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wragg A, Smith EJ. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2012;5:380-388
109. Garcia-Garcia HM, van Mieghem CA, Gonzalo N, Meijboom WB, Weustink AC, Onuma Y, Mollet NR, Schultz CJ, Meliga E, van der Ent M, Sianos G, Goedhart D, den Boer A, de Feyter P, Serruys PW. Computed tomography in total coronary occlusions (ctto registry): Radiation exposure and predictors of successful percutaneous intervention. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;4:607-616
110. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the j-cto registry (multicenter cto registry in japan). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:143-151
111. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Hinohara T, Tanaka H, Mitsudo K. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: The j-cto (multicenter cto

- registry in japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2011;4:213-221
112. Joyal D, Thompson CA, Grantham JA, Buller CE, Rinfret S. The retrograde technique for recanalization of chronic total occlusions: A step-by-step approach. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2012;5:1-11
113. Rinfret S, Joyal D, Nguyen CM, Bagur R, Hui W, Leung R, Larose E, Love MP, Mansour S. Retrograde recanalization of chronic total occlusions from the transradial approach; early canadian experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:366-374
114. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, Wyman RM, Burke MN, Karmpaliotis D, Lembo N, Pershad A, Kandzari DE, Buller CE, DeMartini T, Lombardi WL, Thompson CA. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2012;5:367-379
115. Michael TT, Papayannis AC, Banerjee S, Brilakis ES. Subintimal dissection/reentry strategies in coronary chronic total occlusion interventions. *Circulation. Cardiovascular interventions.* 2012;5:729-738
116. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *American journal of epidemiology.* 1982;115:92-106
117. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (roc) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36
118. Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G, Dovellini EV, Antonucci D. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61:545-550

119. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, Sievert H, Ehladad S, Bufo A, Shofer J, Gershlick A, Hildick-Smith D, Escaned J, Erglis A, Sheiban I, Thuesen L, Serra A, Christiansen E, Buettner A, Costanzo L, Barrano G, Di Mario C. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: Insights from the ercto (european registry of chronic total occlusion) registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;7:472-479
120. Michael TT, Karmpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, Alomar M, Kirkland BL, Lembo N, Kalynych A, Carlson H, Banerjee S, Lombardi W, Kandzari DE. Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter united states registry). *The American journal of cardiology*. 2013;112:488-492
121. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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). *European heart journal*. 2014;35:2541-2619
122. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoornste JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1993;328:680-684
123. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary

angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *JAMA*. 1997;278:2093-2098

124. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second euro heart survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with acs in europe and the mediterranean basin in 2004. *European heart journal*. 2006;27:2285-2293
125. Koul S, Andell P, Martinsson A, Gustav Smith J, van der Pals J, Schersten F, Jernberg T, Lagerqvist B, Erlinge D. Delay from first medical contact to primary pci and all-cause mortality: A nationwide study of patients with st-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000486
126. Norris RM, White HD. Therapeutic trials in coronary thrombosis should measure left ventricular function as primary end-point of treatment. *Lancet*. 1988;1:104-106
127. Gosselink AT, Liem AL, Reijers S, Zijlstra F. Prognostic value of predischarge radionuclide ventriculography at rest and exercise after acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty. The zwolle myocardial infarction study group. *Clinical cardiology*. 1998;21:254-260
128. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Singh S, Ahmed A, Khosla S. Complete versus culprit only revascularization in acute st elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;77:163-170
129. Navarese EP, De Servi S, Buffon A, Suryapranata H, De Luca G. Clinical impact of simultaneous complete revascularization vs. Culprit only primary angioplasty in

patients with st-elevation myocardial infarction and multivessel disease: A meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31:217-225

130. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013;369:1115-1123
131. Shi G, He P, Liu Y, Lin Y, Yang X, Chen J, Zhou Y, Tan N. Evaluation of the effect of concurrent chronic total occlusion and successful staged revascularization on long-term mortality in patients with st-elevation myocardial infarction. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:756080
132. Lo N, Michael TT, Moin D, Patel VG, Alomar M, Papayannis A, Cipher D, Abdullah SM, Banerjee S, Brilakis ES. Periprocedural myocardial injury in chronic total occlusion percutaneous interventions: A systematic cardiac biomarker evaluation study. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2014;7:47-54

## Annexes : Publications