HAL
open science

Balance thrombose-hémorragie dans le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque

Fabien Anh-Tuan Picard

To cite this version:

Fabien Anh-Tuan Picard. Balance thrombose-hémorragie dans le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5236 . tel-04556680

HAL Id: tel-04556680

https://theses.hal.science/tel-04556680

Submitted on 23 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Paris

Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique – ED 393 Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Laboratoire UMRS 970 - Paris Centre de recherches Cardiovasculaire

Balance thrombose-hémorragie dans le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque

Par Fabien Picard

Thèse de doctorat d'Épidémiologie Clinique

Dirigée par Alain Cariou
et par Florence Dumas

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 2021

Devant un jury composé de :

Alain Cariou, PU-PH, Université de Paris, directeur
Florence Dumas, PU-PH, Université de Paris, co-directrice
Alexis D'Escatha, PU-PH, Université d'Angers, rapporteur
Martine Gilard, PU-PH, Université de Bretagne Occidentale, rapportrice
Hélène Eltchaninoff, PU-PH, Université de Rouen, examinatrice
Patrick Henry, PU-PH, Université de Paris, examinateur
Olivier Varenne, PU-PH, Université de Paris, examinateur

Except where otherwise noted, this is work licensed under
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/

Titre : Balance thrombose-hémorragie dans le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque

Résumé : La première cause d'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH) sans cause extracardiaque évidente est la cardiopathie ischémique. Lorsqu'une revascularisation percutanée est nécessaire, les patients présentant un arrêt cardiaque (AC) associé à un syndrome coronaire aigu (SCA) semblent être particulièrement à risque à la fois de thrombose, mais également d'évènements hémorragiques. Le but de ce travail est donc de montrer que les patients présentant un SCA associé à un AC présentent un risque accru de thrombose et de saignement, d'évaluer les scores de risque de thrombose et de saignement ainsi que les traitements antithrombotiques classiquement utilisés dans le SCA dans cette sous-population.

En évaluant prospectivement par imagerie endocoronaire des patients ayant présenté un AC sans sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, nous avons pu démontrer qu'une proportion importante d'entre eux présentait une image de thrombus intracoronaire, parfois associée un aspect de rupture ou d'érosion de plaque. Cette étude démontre qu'il existe de nombreux phénomènes thrombotiques chez les patients présentant un AC. L'imputabilité de la rupture/érosion de plaque sur le mécanisme de l'AC ne peut être formellement montré. Il est en revanche probable que nombre de ces patients présentent un risque thrombotique élevé au regard du nombre important de thrombi endocoronaires observés. En utilisant la base de données prospective *Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest* (PROCAT) qui inclue tous les patients hospitalisés pour AC extra-hospitalier à l'hôpital Cochin, nous avons montré que la survenue d'une thrombose de stent est presque 3 fois plus fréquente en cas d'AC compliquant un SCA avec sus-décalage du segment ST, et la survenue d'un saignement majeur presque 5 fois plus élevée, comparativement aux patients avec SCA mais sans AC associé. Cette étude souligne la différence de balance thrombose-hémorragie dans ces deux populations et l'intérêt de pouvoir identifier les patients les plus à risque à la fois de thrombose et de saignement puisqu'ils présentent un risque accru de complications. Les scores classiquement utilisés pour prédire la survenue d'un saignement ou d'une thrombose de stent dans cette sous-population de SCA ne semblent pas valides. En effet, l'aire sous la courbe des scores ACTION et CRUSADE, scores prédictifs de saignement majeur validés dans le SCA et l'aire sous la courbe d'un score prédictif de thrombose de stent n'étaient pas satisfaisants dans cette sous-population. Ces résultats confirment l'importance de déterminer des critères prédictifs spécifiques de ces complications dans cette population. Par ailleurs, les traitements antithrombotiques puissants administrés ne semblent pas toujours adéquats dans cette population. Ainsi, nous avons retrouvé que l'administration d'inhibiteurs de Glycoprotéine IIb/IIIa et d'inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} puissants (ticagrelor/prasugrel) était associée à une augmentation du risque hémorragique sans franc bénéfice clinique en termes de thrombose de stent et de mortalité intra-hospitalière.

La balance thrombose-hémorragie est donc très particulière chez ces patients car ils sont à risque accrus à la fois de thrombose et d'hémorragies majeures, d'autant plus que les scores de prédiction de risque sont pris à défaut. Les traitements antithrombotiques que nous administrons de manière traditionnelle à ces patients doivent être mis en balance avec le risque hémorragique important de ces thérapeutiques.

Ce travail apporte des données importantes sur la balance thrombose-hémorragie de ce sous-groupe de patients peu étudiés, et identifie différentes directions de recherche visant à optimiser le traitement antithrombotique dans cette population.

Mots clefs : Arrêt cardiaque ; syndrome coronaire aigu ; saignement ; thrombose

Title : Thrombosis-Bleeding balance in acute coronary syndrome complicated by cardiac arrest

Abstract : The first cause of out of hospital cardiac arrest without evident extracardiac cause is ischemic cardiomyopathy. Patients who experience cardiac arrest (CA) complicating acute coronary syndrome (ACS) seem to be particularly at risk of both thrombosis and hemorrhage. The purpose of this work is to demonstrate that patients who experienced ACS complicated by CA present a higher risk of thrombosis and bleeding, to assess stent thrombosis and bleeding risk scores developed for ACS patients and to evaluate antithrombotic therapies traditionally used in ACS patients in this specific population.

Prospectively using intracoronary imaging in patients who experienced CA without ST-elevation on electrocardiogram, we demonstrated that a high proportion of patients have intracoronary thrombus images, sometimes associated with plaque rupture/erosion. This study demonstrates that many thrombotic phenomenon exist in patients who experienced CA. If accountability of plaque rupture/erosion on the mechanism of CA cannot be ascertained, it proves that such patients are at high thrombotic risk, given the number of intracoronary thrombus visualized on intracoronary imaging.

Using the prospective *Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest* (PROCAT) database, which includes all patients hospitalized for out of hospital CA in Intensive Care Medicine of Cochin Hospital, Paris, France, we demonstrated that stent thrombosis is almost 3-fold in case of ST-elevation myocardial infarction complicated by CA, and major bleeding risk almost 5-fold as compared with patients who experienced ST-elevation myocardial infarction but without CA. This study highlights the difference of thrombosis-bleeding balance in those two populations and the importance of being able to identify patients who are at higher risk of both bleeding and thrombosis as they are at higher risk of complications.

Risk scores used to predict bleeding or stent thrombosis, traditionally used in patients with ACS do not seem valid in patients who experienced CA. Indeed, are under the curve of ACTION and CRUSADE bleeding risk scores and of Dangas stent thrombosis risk score were low in our CA ACS cohort. This highlights the importance of our finding since major predictors of bleeding and thrombosis in this specific population are different from those reported in ACS patients who did not experienced CA.

Potent antithrombotic therapies administrated in these patients might not always be adequate in this specific population. Thus, we found that the administration of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and potent P_2Y_{12} receptor inhibitors such as ticagrelor or prasugrel were significantly associated with a higher bleeding risk profile without clear benefit on stent thrombosis reduction or in-hospital mortality.

The thrombosis-bleeding balance is to be highlighted in this specific population which is at higher risk of both stent thrombosis and major bleeding, especially since bleeding and thrombosis risk scores are caught off. Antithrombotic therapies traditionally used in ACS patients are to be balanced with the important bleeding risk of the latter.

This work adds important data on thrombosis-bleeding balance in this population, poorly studied, and identifies different directions for future research aiming to optimize antithrombotic therapy in this specific population.

Keywords : Cardiac arrest ; acute coronary syndrome; bleeding; thrombosis

Remerciements

A ma directrice et à mon directeur de thèse, Madame la Professeure Florence Dumas et Monsieur le Professeur Alain Cariou, pour m'avoir fait confiance et accompagné dans cette thèse mais également dans ma carrière.

A ma rapportrice et à mon rapporteur de thèse, Madame la Professeure Martine Gilard, Monsieur le Professeur D'Escatha, pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'évaluer mon travail.

A mon examinatrice et mes examinateurs, Madame la Professeure Eltchaninoff, Monsieur le Professeur Henry, Monsieur le Pr Varenne, pour le privilège que vous m'accordez en ayant accepté d'être dans mon jury de thèse.

A toute l'équipe du service de Cardiologie de l'hôpital Cochin, médecins et équipes paramédicales, et l'ensemble des autres services dans lesquels j'ai beaucoup appris dans une ambiance toujours conviviale, notamment les équipes de Cardiologie de Bichat, de Lariboisière, de Montreuil, de Saint-Joseph et de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

A tous les internes qui ont travaillé avec moi sur ces différents projets : Driss, Marine, Anastasia, Gabriel, Vincent, Emmanuel, Thibaud. Merci pour votre collaboration !

A ma famille, bien sûr, mes parents, mes frères, mes amis, mes collègues.

A Alice, Léo et Jules pour votre soutien sans faille et votre amour.

Liste des principales abréviations

AC : arrêt cardiaque

ACEH : arrêt cardiaque extrahospitalier

AntiGpIIb/IIIa : inhibiteurs de récepteurs de glycoprotéine IIb/IIIa

ECG : électrocardiogramme

IC : intervalle de confiance

OR: Odds ratio

ORa: Odds ratio ajusté

PROCAT : Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest

RACS : restauration de l'activité cardiocirculatoire spontanée

RCP : réanimation cardiopulmonaire

SCA : syndrome coronaire aigu

Sommaire

INTRODUCTION.....7

PREMIERE PARTIE : BALANCE THROMBOSE HEMORRAGIE DANS LE SYNDROME CORONAIRE AIGU COMPLIQUE D'ARRET CARDIAQUE – CONNAISSANCES ACTUELLES 12

CHAPITRE 1 : LE SYNDROME CORONAIRE AIGU COMPLIQUE D'ARRET CARDIAQUE EXTRAHOSPITALIER 12
CHAPITRE 2 : BALANCE THROMBOSE-HEMORRAGIE.....16
CHAPITRE 3 : RISQUE THROMBOTIQUE.....17
CHAPITRE 4 : RISQUE HEMORRAGIQUE 20
CHAPITRE 5 : FACTEURS MIXTES 24
CHAPITRE 6 : TRAITEMENTS MEDICAUX ACTUELS DANS LE SYNDROME CORONAIRE AIGU INFERANT SUR LA BALANCE THROMBOSE-HEMORRAGIE 26
CHAPITRE 7 : OBJECTIFS DE LA THESE.....33

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES.....35

DESCRIPTION DE LA BASE DE DONNEES ET DEFINITIONS CLINIQUES 35
ANALYSES STATISTIQUES.....38

TROISIEME PARTIE : TRAVAUX PUBLIES ET SOUMIS 40

MÉCANISMES DE L'ARRÊT CARDIAQUE - CORONARY ATHEROTHROMBOSIS IN CARDIAC ARREST SURVIVORS WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION ON ECG 40
RISQUE THROMBOTIQUE ET HÉMORRAGIQUE - THE BALANCE OF THROMBOSIS AND HEMORRHAGE IN STEMI PATIENTS WITH OR WITHOUT ASSOCIATED CARDIAC ARREST: AN OBSERVATIONAL STUDY.....48
ÉVALUATION DES SCORES DE RISQUE HEMORRAGIQUE ET DE THROMBOSE - EVALUATION OF BLEEDING AND STENT THROMBOSIS RISK SCORES IN ACUTE CORONARY SYNDROMES PATIENTS WITH ASSOCIATED CARDIAC ARREST 59
ÉVALUATION DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES - SAFETY AND BENEFIT OF GLYCOPROTEIN IIB/IIIA INHIBITORS IN OUT OF HOSPITAL CARDIAC ARREST PATIENTS TREATED WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION.....65
ÉVALUATION DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES - OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST PATIENTS TREATED WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: THROMBOTIC AND BLEEDING EVENTS AMONG DIFFERENT ORAL P2Y12 INHIBITORS REGIMEN.....76

QUATRIEME PARTIE : SYNTHESE.....84

BALANCE THROMBOSE-HEMORRAGIE DANS L'ARRET CARDIAQUE 84
TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES UTILISES DANS LE SCA ET L'ARRET CARDIAQUE 86
SCORES DE RISQUE 88
POINTS FORTS ET LIMITES DES TRAVAUX REALISES.....90

CONCLUSION.....93

LISTE DES FIGURES 95

LISTE DES TABLES 96

ARTICLES ET COMMUNICATIONS ISSUES DE LA THESE 97

BIBLIOGRAPHIE 99

Introduction

Cette introduction présente la problématique de la balance thrombose-hémorragie dans l'arrêt cardiaque extrahospitalier compliquant un syndrome coronaire aigu . Un état de l'art des données sur les risques hémorragiques, les risques thrombotiques et les traitements actuellement utilisée est ensuite présenté. Les différentes publications en rapport avec cette thèse sont ensuite incorporées avec pour chaque article un chapitre de résumé avant le travail. Enfin, un chapitre de synthèse discute les principaux résultats des articles et les perspectives soulevées.

Malgré les avancées en termes de prévention et de traitement, la mort subite reste la première cause de mortalité dans le monde avec un pronostic encore très sombre [1]. En effet, dans une méta-analyse de 141 études, l'incidence d'un retour à une circulation spontanée était de 29.7% (intervalle de confiance [IC] 95% : 27.6–31.7%), le taux de survie à l'admission dans l'hôpital de 22.0% (IC 95% : 20.7–23.4%), le taux de survie à la sortie de l'hôpital de 8.8% (IC 95% : 8.2–9.4%), le taux de survie à un mois de 10.7% (IC 95% : 9.1–13.3%), et le taux de survie à un an de 7.7% (IC 95% : 5.8–9.5%) [2]. La mort subite d'origine cardiaque est classiquement définie comme une mort soudaine, naturelle (ne mettant en cause aucun élément extérieur, excluant donc toutes les morts traumatiques ou toxiques) survenant de façon inattendue dans l'heure suivant l'apparition de nouveaux symptômes (mort subite établie) ou dans les 24 heures après le dernier contact en l'absence de témoin (mort subite probable) [3,4]. L'arrêt cardiorespiratoire peut correspondre à différents troubles du rythme ou de la conduction. Le plus fréquemment, il s'agit d'une arythmie ventriculaire (80%) : une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire mal tolérée ou dégénérant en fibrillation ventriculaire [5,6]. L'asystolie est fréquemment retrouvée lors de la prise en charge médicale, mais elle est précédée la plupart du temps par une fibrillation ventriculaire [7]. Plus rarement sont observés des troubles de la conduction comme un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré.

Première cause d'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH), la cardiopathie ischémique est à l'origine de 60 à 70% des ACEH sans cause extracardiaque évident [8]. Il peut alors s'agir d'un syndrome coronarien aigu (SCA), ou de troubles du rythme sur une séquelle d'infarctus ancien sans souffrance ischémique aigue [3]. Les différentes proportions de ces deux entités sont mal connues, notamment car les signes de nécroses peuvent être absents à l'autopsie en

cas de mort subite précoce au cours d'un infarctus du myocarde, mais on estime à environ 30 à 75% les morts subites sur séquelles d'infarctus [9,10].

Dans le cas d'un SCA, plusieurs études ont montré qu'un succès d'angioplastie coronaire était un facteur prédictif d'amélioration de la survie chez ces patients [11,12]. En accord avec les pratiques de prise en charge d'un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST, il est recommandé de réaliser une coronarographie en urgence en présence d'un sus-décalage du segment ST (ou bloc de branche équivalent) sur l'électrocardiogramme (ECG) post restauration de l'activité cardiocirculatoire spontanée (RACS) [11,12] ; ce critère électrique étant bien corrélé avec l'existence d'une occlusion coronaire thrombotique aigue [13]. Alors que l'angioplastie coronaire semble également être associée à la survie chez les patients sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS [14], le timing de réalisation de la coronarographie manque de consensus dans cette population à prévalence plus faible de lésion coronaire aigue. En plus de sélectionner les patients avec le plus haut niveau de probabilité de lésion coronaire aigue sous-jacente, il est tout aussi important d'identifier la lésion coupable afin de guider la revascularisation. Néanmoins l'aspect angiographique seul peut manquer de performance dans cette tâche, en particulier dans les syndromes coronaires aigus sans élévation du segment ST où aucune lésion coupable n'est identifiée dans près de 40% des cas [15]. L'utilisation de l'imagerie endocoronaire chez des patients avec absence de sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS pourrait permettre d'identifier avec précision les lésions responsables d'infarctus afin d'en guider la revascularisation [16].

Dans le cas d'un SCA, de surcroit en cas d'angioplastie coronaire, il existe un risque thrombotique important nécessitant un traitement par double anti-agrégation plaquettaire. A cela s'ajoute une anticoagulation efficace transitoire et parfois l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur de la glycoprotéine IIbIIIa. Si ces associations de traitements ont permis une réduction des évènements thrombotiques au décours d'un SCA sur les 20 dernières années [17], elles exposent également les patients à un fort risque hémorragique [18,19]. En cas d'ACEH associé au SCA, la période post-AC semble être particulièrement à risque à la fois de thrombose notamment de stent, mais également d'évènements hémorragiques en raison des traumatismes potentiels de la réanimation cardiopulmonaire (RCP), des gestes invasifs, et du syndrome post-ressuscitation. [22-24] Les nouveaux antiagrégants plaquettaires que sont le prasugrel et le ticagrelor sont des antiagrégants puissants, ont montré leur bénéfice par rapport au clopidogrel sur la survie des patients au décours d'un SCA [20,21]. Cependant dans la population des patients ayant présenté un ACEH, il n'existe que peu de données. Si le traitement est donc bien

codifié dans le SCA en règle générale, l'absence de données sur ces mêmes traitements chez des patients supposés à plus haut risque thrombotique mais également hémorragique peuvent poser des questions quant à la stratégie optimale de traitement antithrombotique dans le SCA compliqué d'ACEH. Le but de ce travail est donc d'évaluer les risques hémorragiques et thrombotiques des patients présentant un SCA compliqué d'ACEH, d'évaluer les traitements actuellement utilisés pour le SCA dans cette sous-population et d'évaluer les scores de risque de thrombose et de saignement classiquement utilisés dans le SCA.

Cette introduction présente la problématique de la balance thrombose-hémorragie dans l'arrêt cardiaque extrahospitalier compliquant un syndrome coronaire aigu. Un état de l'art des données sur les risques hémorragiques, les risques thrombotiques et les traitements actuellement utilisée est ensuite présenté. Les différentes publications en rapport avec cette thèse sont ensuite incorporées avec pour chaque article un chapitre de résumé avant le travail. Enfin, un chapitre de synthèse discute les principaux résultats des articles et les perspectives soulevées.

La mort subite d'origine cardiaque est classiquement définie comme une mort soudaine, naturelle (ne mettant en cause aucun élément extérieur, excluant donc toutes les morts traumatiques ou toxiques) survenant de façon inattendue dans l'heure suivant l'apparition de nouveaux symptômes (mort subite établie) ou dans les 24 heures après le dernier contact en l'absence de témoin (mort subite probable) [3,4]. Malgré les avancées en termes de prévention et de traitement, la mort subite reste la première cause de mortalité dans le monde avec un pronostic encore très sombre [1]. En effet, dans une méta-analyse de 141 études, l'incidence d'un retour à une circulation spontanée était de 29.7% (intervalle de confiance [IC] 95% : 27.6–31.7%), le taux de survie à l'admission dans l'hôpital de 22.0% (IC 95% : 20.7–23.4%), le taux de survie à la sortie de l'hôpital de 8.8% (IC 95% : 8.2–9.4%), le taux de survie à un mois de 10.7% (IC 95% : 9.1–13.3%), et le taux de survie à un an de 7.7% (IC 95% : 5.8–9.5%) [2].

L'arrêt cardiorespiratoire peut correspondre à différents troubles du rythme ou de la conduction. Le plus fréquemment, il s'agit d'une arythmie ventriculaire (80%) : une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire mal tolérée ou dégénérant en fibrillation ventriculaire [5,6]. L'asystolie est fréquemment retrouvée lors de la prise en charge médicale, mais elle est précédée la plupart du temps par une fibrillation ventriculaire [7]. Plus rarement sont observés des troubles de la conduction comme un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré.

Première cause d'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH), la cardiopathie ischémique est à l'origine de 60 à 70% des ACEH sans cause extracardiaque évident [8]. Il peut alors s'agir d'un syndrome coronarien aigu (SCA), ou de troubles du rythme sur une séquelle d'infarctus ancien sans souffrance ischémique aigue [3]. Les proportions respectives de ces deux entités sont mal connues, notamment car les signes de nécroses peuvent être absents à l'autopsie en cas de mort subite précoce au cours d'un infarctus du myocarde, mais on estime à environ 30 à 75% les morts subites sur séquelles d'infarctus [9,10].

Dans le cas d'un SCA, plusieurs études ont montré qu'un succès d'angioplastie coronaire en phase aiguë était un facteur prédictif d'amélioration de la survie chez ces patients [11,12]. En accord avec les pratiques de prise en charge d'un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST, il est recommandé de réaliser une coronarographie en urgence en présence d'un sus-décalage du segment ST (ou bloc de branche équivalent) sur l'électrocardiogramme (ECG) post restauration de l'activité cardiocirculatoire spontanée (RACS) [11,12], ce critère électrique étant bien corrélé avec l'existence d'une occlusion coronaire thrombotique aigue [13]. Alors que l'angioplastie coronaire semble également être associée à la survie chez les patients sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS [14], le timing de réalisation de la coronarographie manque de consensus dans cette population à prévalence plus faible de lésion coronaire aiguë. En plus de sélectionner les patients avec le plus haut niveau de probabilité de lésion coronaire aigue sous-jacente, il est tout aussi important d'identifier la lésion coupable afin de guider la revascularisation. Néanmoins l'aspect angiographique seul peut manquer de performance dans cette tâche, en particulier dans les SCA sans élévation du segment ST où aucune lésion coupable n'est identifiée dans près de 40% des cas [15]. L'utilisation de l'imagerie endocoronaire chez des patients avec absence de sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS pourrait permettre d'identifier avec précision les lésions responsables d'infarctus afin d'en guider la revascularisation [16].

Dans le cas d'un SCA, de surcroit en cas d'angioplastie coronaire, il existe un risque thrombotique important nécessitant un traitement par double anti-agrégation plaquettaire. A cela s'ajoute la nécessité d'une anticoagulation efficace transitoire et parfois l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur de la glycoprotéine IIbIIIa. Si ces associations de traitements ont permis une réduction des évènements thrombotiques au décours d'un SCA sur les 20 dernières années [17], elles exposent également les patients à un fort risque hémorragique [18,19]. En cas d'ACEH associé au SCA, la période post-AC semble être particulièrement à risque à la fois de thrombose notamment de stent, mais également d'évènements hémorragiques en raison des

traumatismes potentiels de la réanimation cardiopulmonaire (RCP), des gestes invasifs, et du syndrome post-ressuscitation [22-24] [22]. Les nouveaux antiagrégants plaquettaires, tels que le prasugrel et le ticagrelor qui sont des antiagrégants puissants, ont montré leur bénéfice par rapport au clopidogrel sur la survie des patients au décours d'un SCA [20,21]. Cependant dans la population des patients ayant présenté un ACEH, il n'existe que peu de données. Si le traitement est donc bien codifié dans le SCA en règle générale, l'absence de données sur ces mêmes traitements chez des patients supposés à plus haut risque thrombotique mais également hémorragique soulève de nombreuses questions sur la stratégie optimale de traitement antithrombotique dans le SCA compliqué d'ACEH. Le but de ce travail est donc d'évaluer les risques hémorragiques et thrombotiques des patients présentant un SCA compliqué d'ACEH, d'évaluer les traitements actuellement utilisés pour le SCA dans cette sous-population et d'évaluer les scores de risque de thrombose et de saignement classiquement utilisés dans le SCA.

Première partie : Balance thrombose hémorragie dans le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque – Connaissances actuelles

Chapitre 1 : Le syndrome coronaire aigu compliqué d'arrêt cardiaque extrahospitalier

L'ACEH est défini par l'arrêt brutal de la fonction cardiaque survenant en dehors de l'hôpital. Aux Etats-Unis, environ 360,000 personnes sont traitées pour un ACEH tous les ans. Avec une incidence de 57 personnes par 100,000 habitants et un cout global de 33 milliards de dollars, l'ACEH reste un challenge important pour les systèmes de soin [23]. En France, l'incidence de l'ACEH est évaluée à 61.5 personnes par 100,000 habitants par an soit une incidence globale d'environ 46,000 ACEH par an [24]. Cette prévalence augmente avec l'âge puisqu'elle est de 75.3 personnes par 100,000 habitants chez l'adulte (≥ 15 ans) en France. Son incidence est clairement plus importante chez l'homme et le sujet de plus de 60 ans [24]. Dans la population générale, seulement 5 à 10% des patients ayant présenté un ACEH seront en vie à 30 jours [24-26]. La survie des patients dépend d'une « chaine de survie » complexe qui commence en pré-hospitalier avec les équipes de secours médical d'urgence et se poursuit à l'hôpital. Malgré des avancées significatives en termes d'éducation du grand public, des services d'urgence, des soins de réanimation et de cardiologie interventionnelle, l'arrêt cardiaque continue d'être grevé d'une mortalité et d'une morbidité importante.

Globalement, l'ACEH peut être catégorisé en causes médicales et autres causes (traumatique, asphyxique, noyade/électrocution, toxique). Au sein des causes médicales, il est habituel de distinguer les ACEH de cause cardiaque et non-cardiaque. La vaste majorité des ACEH non traumatiques sont des ACEH d'origine cardiaque présumée (>50%) [23,24]. Le SCA est la cause principale d'ACEH d'origine cardiaque qui comprend un spectre physiopathologique large allant de la rupture de plaque athérosclérotique coronaire, impliquant l'activation, l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et résultant en une diminution de l'apport sanguin coronaire aboutissant à un infarctus et une nécrose myocardique. Le mécanisme présumé sous-jacent, même s'il est difficile à prouver, est l'instabilité électrique conduisant à

une arythmie grave, déclenchée par l'ischémie ou d'autres stimuli pro-arythmogènes, entraînant un collapsus hémodynamique aigu dans l'heure suivant le début des symptômes avec une dégénérescence de la fibrillation ventriculaire en asystolie, fréquente à l'arrivée des secours. En plus de l'arythmie, la mort subite peut résulter de la rupture myocardique, d'une t hypoxie par insuffisance cardiaque aiguë et bradyarythmie primaire [27].

Les différents sous-types de SCA sont le SCA avec sus-décalage du segment ST et le SCA sans sus-décalage du segment ST comprenant l'angor instable. L' angioplastie primaire reste le traitement de référence pour les patients réanimés d'un ACEH associé à un SCA avec sus-décalage du segment ST (recommandation de Classe I, Niveau de Preuve B) [12]. Chez les patients ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG mais avec une forte suspicion clinique d'ischémie myocardique, une angiographie coronaire, associée à une revascularisation par angioplastie au besoin, devrait être considérée (recommandation de Classe IIa, Niveau de Preuve C) [12]. Néanmoins, des incertitudes demeurent concernant le délai de réalisation des explorations invasives chez les patients ne présentant pas de sus-décalage du segment ST à l'ECG ou de choc cardiogénique. En effet, chez des patients ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG et sans état de choc cardiogénique, une stratégie d'exploration invasive n'est pas supérieure à une stratégie d'exploration invasive retardé dans l'essai randomisé récent COACT (*Coronary Angiography After Cardiac Arrest*) [28,29]. Cet essai a inclus 552 patients ayant présenté un ACEH sans élévation du segment-ST à l'ECG. Les patients étaient tirés au sort entre une angiographie coronaire réalisée de manière précoce (<2 heures après randomisation) ou retardée (après récupération neurologique, en général après la sortie de réanimation). Il n'existait pas de différence sur la survie à 90 jours entre les 2 stratégies, 64.5% dans le groupe exploration immédiate vs. 67.2% dans le groupe exploration retardée (OR : 0.89 ; IC95% : 0.62-1.27 ; p=0.51). Dans la même population, l'étude PEARL (*Randomized Pilot Clinical Trial of Early Coronary Angiography Versus No Early Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation*) [30], a également tenté d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une angiographie coronaire précoce chez les patients ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG. Elle a été terminée prématurément avant l'inclusion du nombre de patients prédéterminé. Au total, 99 patients ont été inclus entre 2015 et 2018. Le critère primaire de jugement, un critère composite incluant survie, pronostic neurologique favorable à la sortie, mesures de fraction d'éjection du ventricule gauche, et un score de cinétique segmentaire normal dans les 24 heures, était similaire dans les 2 groupes. La réalisation d'une angiographie coronaire précoce n'était pas non plus associée à une amélioration de la survie (55.1% vs. 48.0%, p=0.55) ou à la survenue

d'évènements indésirables, tels qu'un nouvel AC, un œdème pulmonaire, une insuffisance rénale, un saignement majeur, une hypotension ou une pneumonie (26.5% vs. 26.0%, p=1.00). Il est intéressant de noter que parmi les 49 patients ayant bénéficié d'une angiographie coronaire précoce, une lésion responsable était retrouvée chez 47% des patients, dont 14% présentaient une occlusion aigue. Au vu de ces essais, les dernières recommandations sur le SCA sans sus-décalage du segment ST préconisent qu'une angiographie coronaire retardée, par rapport à une angiographie coronaire précoce, devrait être considérée chez les patients hémodynamiquement stables ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG (recommandation de Classe IIa, Niveau de Preuve B) [31]. Néanmoins, plusieurs essais sont en cours sur ce sujet à la recherche d'un éventuel bénéfice d'une approche invasive précoce [32-34].

Chez ces patients, la survie augmente avec plusieurs facteurs incluant la reconnaissance précoce de l'arrêt cardiaque, le début d'une RCP par des témoins, une défibrillation précoce, des équipes pré-hospitalières de qualité, et un transfert rapide vers un centre comportant une unité de réanimation spécialisée et un département de cardiologie interventionnelle d'urgence. Si l'utilisation de thérapies spécifiques agressives permettent une amélioration clinique du patient, certaines sont aussi associées à des effets secondaires, tels que l'augmentation du risque de thrombose ou de saignement (Figure 1).

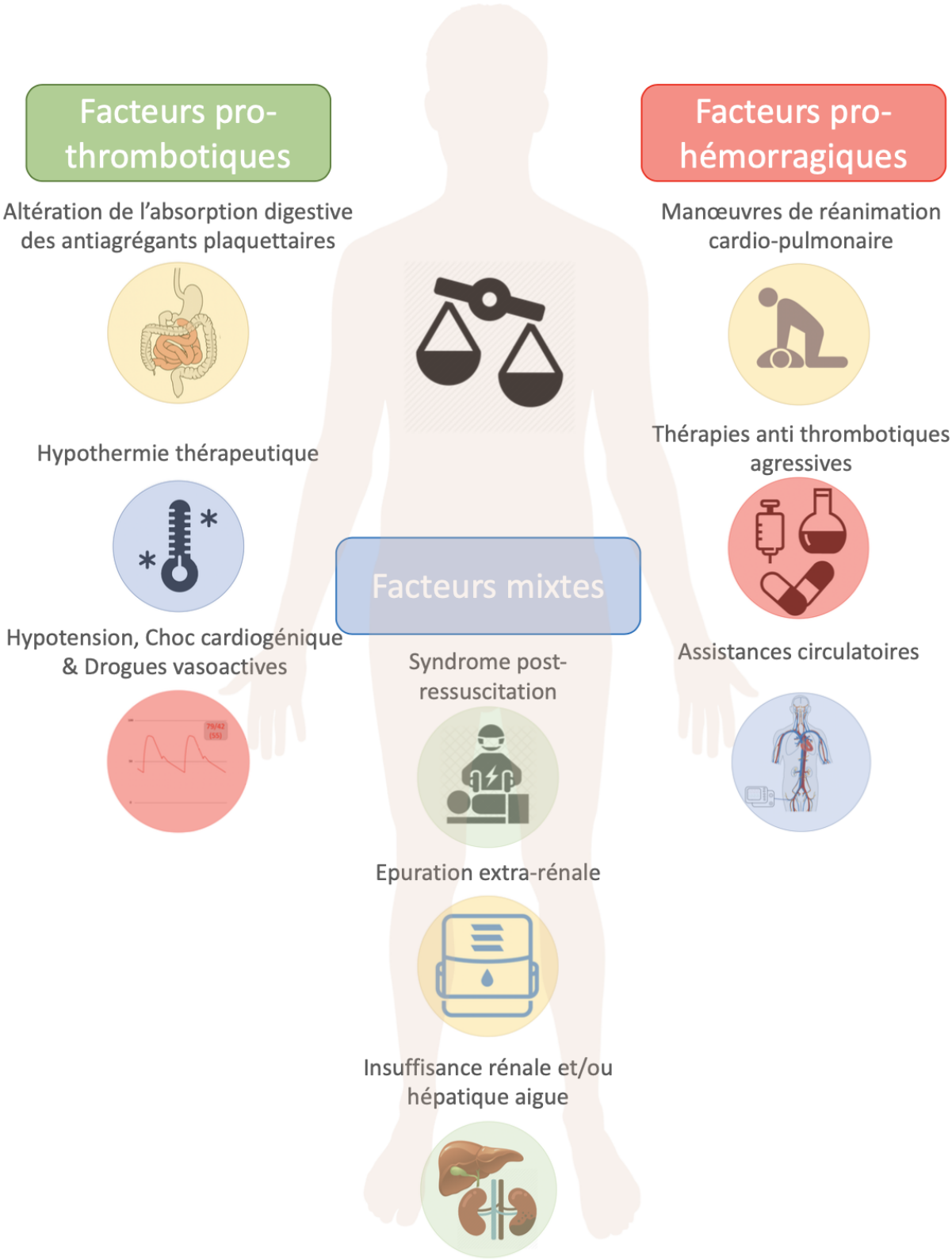

Figure 1 – Principaux facteurs de risque pro-thrombotiques, pro-hémorragiques et mixtes liés à l'arrêt cardiaque compliquant un syndrome coronaire aigu

Chapitre 2 : Balance thrombose-hémorragie

Dans le cadre d'un SCA, la prise en charge par angioplastie coronaire implique le recours à une anti-agrégation plaquettaire, indispensable pour réduire le risque thrombotique péri-procédural mais exposant les patients à un risque de saignement.

Bien que relativement peu fréquentes, les complications hémorragiques majeures sont étroitement liées à la mortalité à court et moyen terme. Dans une étude poolée de 26.452 patients, la survenue d'un saignement selon la classification GUSTO était prédictive d'une mortalité accrue à 30 jours et à 6 mois proportionnelle à la gravité du saignement [35]. Il existait une augmentation progressive de la probabilité de mortalité à 30 jours à mesure que la gravité du saignement augmentait (saignement modéré, hazard ratio [HR] : 1.6, IC 95% : 1.3-1.9; saignement moyen, HR : 2.7, IC 95% : 2.3-3.4; saignement sévère, HR : 10.6, IC 95% : 8.3-13.6) ainsi que de la probabilité de mortalité à 6 mois (saignement modéré, HR : 1.4, IC 95% : 1.2-1.6; saignement moyen, HR : 2.1, IC 95% : 1.8-2.4; saignement sévère, HR : 7.5, IC 95% : 6.1-9.3). De plus, si les complications ischémiques sont redoutées, les complications hémorragiques semblent être au moins aussi graves. En effet, une analyse de l'étude PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*) a montré que chez des patients traités pour un SCA sous double anti-agrégation plaquettaire, les évènements hémorragiques majeurs étaient « équivalents en terme pronostique » aux évènements ischémiques spontanés, ceci indépendamment de la classification utilisée pour les saignements majeurs (PLATO, TIMI ou GUSTO) [19]. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. D'une part, compte tenu de la présence de comorbidités fréquentes chez les patients ayant présenté un événement hémorragique, la survenue de ce type d'événement pourrait être un marqueur de fragilité et donc d'augmentation du risque ischémique et de mortalité. D'autre part, la survenue d'un saignement peut avoir des conséquences directes sur l'homéostasie (hypoxie, hypotension, tachycardie, etc) et les thérapies administrées au patient, pouvant aboutir à des phénomènes adaptatifs, augmentant le risque d'infarctus et de thrombose de stent. Par exemple, la survenue d'un saignement dans les 3 premiers mois post-angioplastie pourrait faire arrêter la double anti-agrégation plaquettaire, exposant le patient à un risque accru de thrombose de stent. La nécessité de réaliser une transfusion pourrait également augmenter le risque de mortalité, prolonger une hospitalisation et exposer le patient à des explorations invasives ou à des procédures chirurgicales. Certains saignements seront également des causes directes de mortalité comme un saignement intracrânien grave ou une hémorragie non contrôlable.

Si cette balance est maintenant bien reconnue dans le SCA non compliqué avec une multiplication des schémas thérapeutiques, des durées de traitement aboutissant à une prise en charge « sur mesure », celle-ci est moins évaluée à la phase aiguë d'un AC sur SCA. La survenue d'une thrombose de stent ou d'un saignement majeur chez ces patients peut déclencher une cascade de conséquences importantes pouvant aboutir au décès. Ces hypothèses sont illustrées dans la Figure 2. Ainsi, l'évaluation précoce des risques de thrombose et de saignement majeur dans l'AC semble importante pour limiter la conséquence de ces évènements, chez des patients étant déjà souvent dans un état précaire.

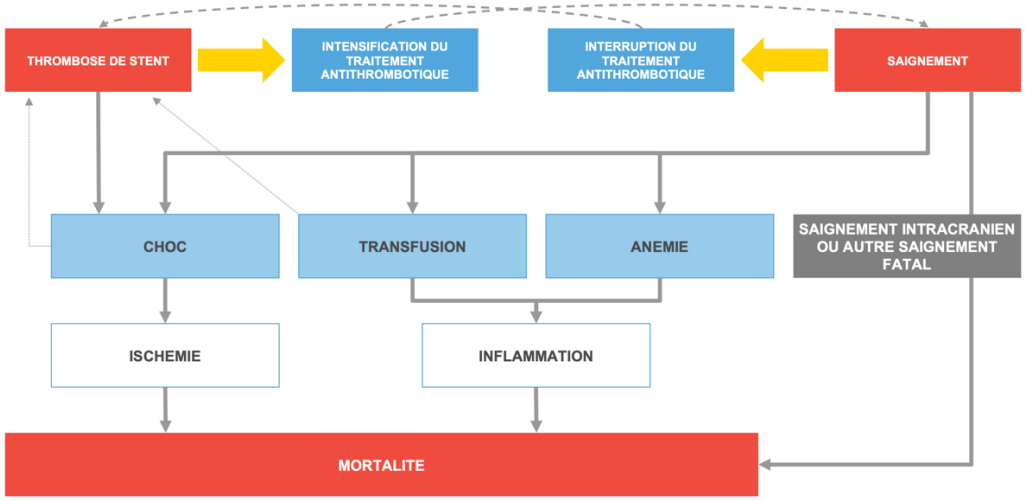

Figure 2 – Hypothèses principales des relations entre saignement, thrombose et mortalité

Chapitre 3 : Risque thrombotique

Certaines études observationnelles et méta-analyses [36,37] ont montré que les patients ayant présenté un AC dans le cadre d'un SCA sont à plus haut risque d'évènements ischémiques, incluant les thromboses de stent, les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'AC. L'augmentation du risque thrombotique chez ces patients est multifactorielle, en partie reliée à une moindre efficacité des thérapies antithrombotiques dans l'AC, à l'hypothermie thérapeutique, aux conséquences hémodynamiques de l'AC, aux comorbidités du patient ou à un traitement parfois sous-optimal.

Hypotension, choc cardiogénique et drogues vasoactives.

La thrombose de stent est souvent de cause multifactorielle. Parmi les causes retrouvées, un flux coronaire ralenti et un *shear-stress* bas peuvent aboutir à l'activation de la voie intrinsèque de la cascade de coagulation [38]. Les patients ayant présenté un SCA compliqué d'AC présentent souvent un état de choc cardiogénique lié au SCA en lui-même mais également à la survenue d'un syndrome post-ressuscitation. Dans ce contexte, une hypotension prolongée et un état de choc cardiogénique aboutissement à une diminution du débit coronaire pouvant augmenter le risque de thrombose de stent. En effet, dans une étude récente d'une large cohorte de patients non sélectionnés traités par angioplastie, une fraction d'éjection altérée, un SCA avec sus-décalage du segment ST, un état de choc cardiogénique et la survenue d'un AC étaient associés à un risque majoré de thrombose de stent [39]. De plus, l'état de choc cardiogénique a été retrouvé comme étant un des prédicteur indépendant les plus fort de thrombose de stent dans une large étude de 5,833 patients consécutifs traités par angioplastie [40]. Enfin, la survenue d'un spasme coronaire, pouvant aboutir à une réduction du débit coronaire a été rapportée avec l'utilisation d'adrénaline, drogue vasoactive fréquemment utilisée dans le traitement de l'AC.

Hypothermie thérapeutique

L'hypothermie thérapeutique, définie comme une température corporelle entre 32 et 34 ° Celsius, apporte une protection neurologique chez les patients comateux ayant bénéficié d'un succès de RCP après AC. Une hypothermie thérapeutique est recommandée en post-AC depuis que Bernard *et al* ont montré un bénéfice de cette dernière sur le pronostic, incluant une survie avec une meilleure performance neurologique au décours [41]. Néanmoins, le degré d'hypothermie apportant la meilleure protection neurologique avec les moins d'effets indésirables est encore débattu. En effet, l'étude TTM (*Targeted Temperature Management*) n'a pas démontré de bénéfice sur la survie à 3 mois d'une hypothermie profonde (33° Celsius) comparativement à un simple contrôle thermique (36° Celsius) [42]. Si l'hypothermie thérapeutique a démontré un bénéfice pronostique chez les patients ayant présenté un ACEH, elle est aussi associée à des effets indésirables, tels que des arythmies ventriculaires, une augmentation des infections, des désordres métaboliques et pourrait avoir un impact sur la réactivité plaquettaire [43]. En effet, des études expérimentales ont démontré qu'une hypothermie entre 18 et 33° Celsius pourrait aboutir à une augmentation de l'activation plaquettaire [44] et une diminution de la réactivité plaquettaire [45]. Ces données ont fait craindre un risque accru de thrombose de stent chez les patients en hypothermie, illustré par

l'étude de Penela *et al.* qui retrouvaient un taux de thrombose de stent de 31.2% chez des patients en hypothermie thérapeutique traités pour un SCA avec implantation d'un stent [46]. Néanmoins, d'autres études plus larges [47], n'ont pas retrouvé d'association formelle entre une hypothermie thérapeutique et un risque accru de thrombose de stent. Dans une large étude américaine de 49,109 patients ayant présenté un AC et traités par angioplastie, il n'existait pas de risque accru de thrombose de stent chez les patients ayant bénéficié d'un hypothermie thérapeutique comparativement aux patients n'en ayant pas bénéficié (3.9% vs 4.7% ; p=0.61) [48]. En conclusion, si les études in vivo suggèrent un effet de l'hypothermie profonde sur la fonction et la réactivité plaquettaire, les données cliniques de la littérature ne semblent pas montrer un excès de thrombose de stent chez les patients bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique par rapport aux patients n'en bénéficiant pas. Néanmoins, l'incidence des thromboses de stent est encore incertaine en l'absence de contrôle coronarographique systématique chez les patients stentés dans un contexte d'ACEH.

Diminution de l'efficacité des traitements antiagrégants plaquettaires par diminution de l'absorption digestive

Les antiplaquettaires semblent être moins efficaces en cas de SCA compliqué d'AC. Des études de pharmacocinétique et pharmacodynamique [49] ont rapporté une moindre concentration plasmatique de métabolite actif du clopidogrel et des tests de fonction plaquettaire ont révélé une réponse atténuée au clopidogrel chez les patients ayant présenté un AC. De multiples causes peuvent modifier l'efficacité des traitements antiplaquettaires oraux chez les patients ayant présenté une restauration d'une activité circulatoire spontanée, comme l'administration d'opiacés (morphine ou fentanyl), l'hypothermie thérapeutique ou la survenue d'un syndrome post-ressuscitation. Premièrement, les patients qui ont présenté un AC sont incapables de prendre des thérapies antithrombotiques orales ce qui entraine un retard à l'administration d'une double thérapie antiplaquettaire. Deuxièmement, l'efficacité des antiagrégants plaquettaires semble être réduite par des phénomènes multifactoriaux. L'arrêt cardiaque et le syndrome post-ressuscitation peuvent aboutir à une diminution du débit sanguin et de la motilité gastro-intestinale, associé à un retard de vidange gastrique. De plus, l'administration d'opiacés peut également retarder l'absorption intestinale des inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} en inhibant la vidange gastrique [50]. Les études cliniques et pharmacologiques sur les thérapies antiagrégante plaquettaires sont détaillés plus bas dans un paragraphe dédié.

Le risque thrombotique est donc accru chez les patients ressuscités d'un ACEH, du fait de leur état hémodynamique, d'une diminution de la biodisponibilité des antiagrégants plaquettaires oraux et du retard de mise en route des traitements, ainsi que de l'hypothermie thérapeutique.

Chapitre 4 : Risque hémorragique

Les patients ayant présenté un SCA compliqué d'AC présentent un risque hémorragique accru. En effet, si ces patients bénéficient souvent de thérapies agressives pour améliorer leur pronostic, certaines de ces thérapies sont associées à un risque hémorragique accru [36,37]. Ce risque est à la fois lié aux thérapies antithrombotiques puissantes (détaillées dans le chapitre 6) mais également à des thérapies invasives spécifiquement liées à l'AC (Figure 1).

Abord fémoral vs abord radial pour l'angiographie coronaire

Idéalement, pour réaliser une angiographie coronaire et une angioplastie le cas échéant, la voie radiale devrait être privilégiée dès que possible, chez les patients présentant un AC. En effet, l'utilisation de la voie radiale a été associée à une réduction des saignements majeurs comparativement à l'utilisation de la voie fémorale. Les données de méta-analyses de données observationnelles ont montré une réduction des saignements majeur mais également de la mortalité chez les patients présentant un infarctus ou un choc cardiogénique ayant bénéficié d'un abord radial par rapport à un abord fémoral [51,52]. Néanmoins, les données spécifiques aux patients ayant présenté un AC et traités par angioplastie sont peu nombreuses. Une sous-analyse de l'étude randomisée MATRIX (*Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heprain in invasively managed patients with acute coronary syndrome*) [53], incluant 934 patients présentant une SCA avec insuffisance cardiaque aigue sévère et/ou AC, randomisés entre voie radiale ou fémorale et entre bivalirudine ou héparine non fractionnée, a montré un bénéfice encore supérieur de l'accès radial par rapport aux patients plus stables. Les patients les plus vulnérables semblent donc bénéficier encore plus d'un abord radial pour réduire les complications vasculaires et hémorragiques. De plus, chez les patients en choc cardiogénique, qui partagent des similarités avec les patients ayant présenté un AC, un bénéfice de l'accès radial a également été rapporté. Parmi les 673 patients analysés de l'étude CULPRIT-SHOCK (*PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock*)

[54], ayant inclus des patients présentant un infarctus du myocarde en choc cardiogénique et présentant des lésions pluritronculaires, les patients ayant bénéficié d'un abord radial présentaient un risque de décès à 30 jours moins important par rapport aux patients traités par voie fémorale (34.7% vs 49.7%; ORa: 0.56; IC 95% : 0.33-0.96). Néanmoins, il n'existait pas de différence significative en termes d'évènements hémorragiques majeurs à 30 jours entre les deux groupes. La grande majorité de la littérature contemporaine consiste en des données observationnelles comparant les évènements reliés au site d'accès. Si l'ensemble des données de la littérature semble être en faveur de la voie d'abord radiale par rapport à la voie fémorale, le risque de biais de sélection est grand, les patients les plus malades (souvent les plus difficiles à aborder par voie radiale) étant orientés vers une voie fémorale. Cela peut donc gêner l'interprétation de données existantes et souligne la nécessité de réaliser des études randomisées contrôlées de puissance suffisante pour répondre à cette question importante.

Manœuvres de réanimation cardiopulmonaire

Les manœuvres de RCP, et notamment le massage cardiaque sont des manœuvres de sauvetage permettant une perfusion d'organe en attendant la restauration d'une activité circulatoire spontanée. Néanmoins, ces manœuvres peuvent induire des traumatismes allant d'un simple hématome à la rupture/lacération d'organes à divers endroits pouvant être mortels. Dans une étude prospective d'évaluation des complications de la RCP, Krischer et al [55] ont rapporté une série de 705 cas autopsiés avec identification de la cause de la mort et des éléments pathologiques attribués à la RCP. Des complications thoraciques étaient observées dans 42.7% des cas (31.6% de fractures de côtes, 21.1% de fractures sternales, 18.3% avec une hémorragie médiastinale et 20.4% avec une complication des voies aériennes supérieures), des complications viscérales abdominales étaient notées dans 30.8% des cas, et des complications pulmonaires dans 13% des cas. Des complications mortelles, telles que des lésions cardiaques ou des gros vaisseaux n'étaient retrouvées que dans moins de 0.5% des cas. De plus, et bien qu'elle soit controversée, lors de l'utilisation d'un système de compression mécanique, ces complications traumatiques sont plus fréquentes sans bénéfice neurologique ou de mortalité [56,57]. Ainsi, en cas d'utilisation d'un système de compression mécanique par les premiers secours, une attention toute particulière devrait être portée sur les complications, rares mais potentiellement graves. Ces manœuvres de RCP augmentent donc le risque hémorragique chez les patients hospitalisés pour ACEH et ne devraient pas être sous-estimées au moment

d'introduire des thérapies antithrombotiques puissantes. Les principales complications induites par les manœuvres de RCP sont résumées dans la Figure 3.

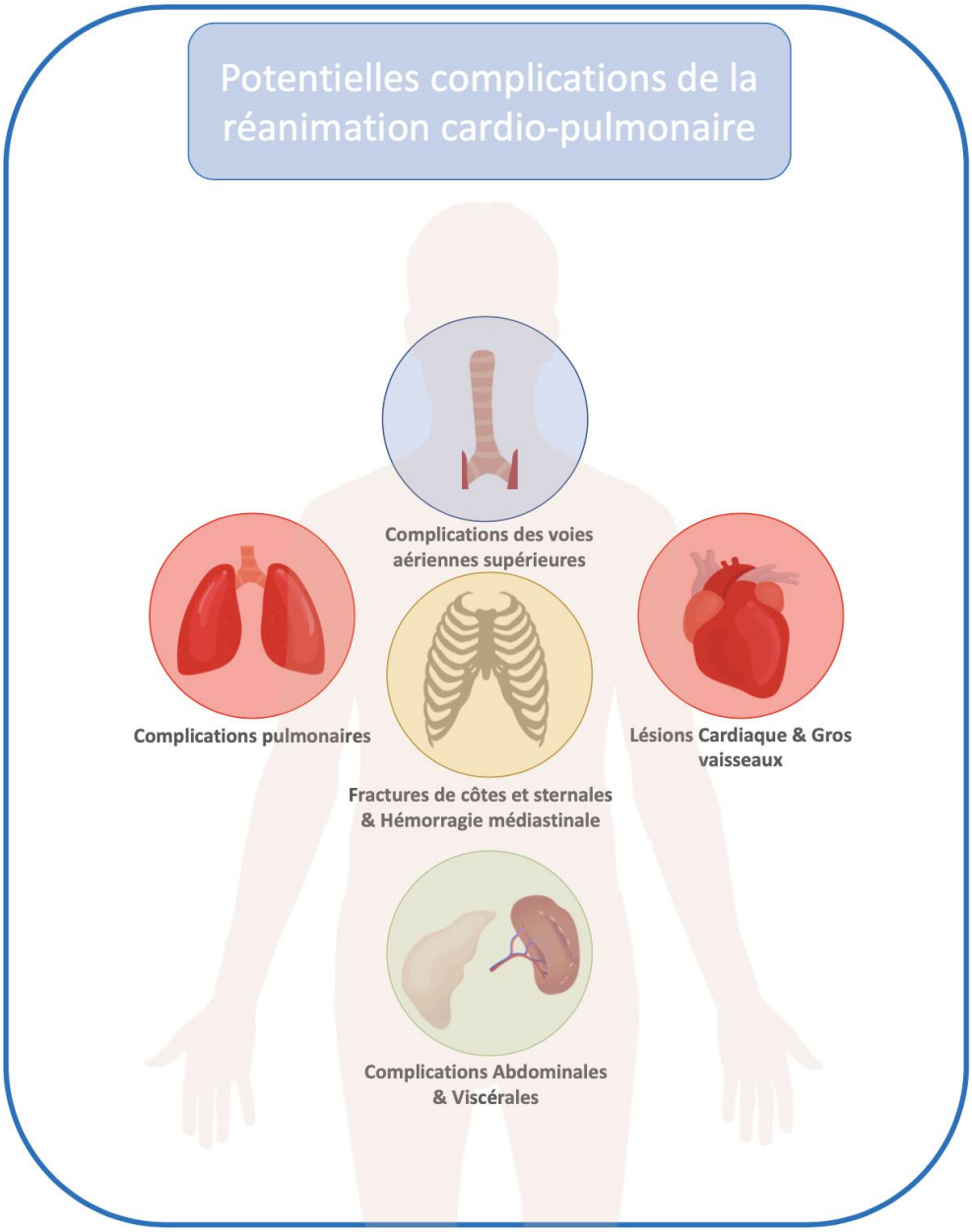

Figure 3 – Principales complications induites par les manœuvres de réanimation cardiopulmonaire

Assistances circulatoires mécaniques

Après un AC lié à un SCA, un choc cardiogénique peut apparaître malgré les avancées dans le domaine de la revascularisation coronaire. L'utilisation des catécholamines et des inotropes positifs peut être limitée par la survenue d'arythmies et d'une dégradation secondaire liée à la consommation en oxygène d'un cœur sidéré. Dans ce contexte de choc cardiogénique

réfractaire au traitement médical, des systèmes d'assistance circulatoire mécanique ont été développés. Les systèmes les plus utilisés sont le ballon de contre-pulsion intra-aortique, l'Impella® - une micro-pompe axiale électrique -, le TandemHeart® - une pompe extracorporelle centrifuge -, et l'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*). Ces systèmes ont démontré leur efficacité à produire un support hémodynamique, en augmentant le débit cardiaque et la pression artérielle diastolique dans des études pré-cliniques et cliniques [58]. Néanmoins, un des inconvénients de ces système repose sur l'augmentation du risque de complications, notamment hémorragiques. Cette augmentation du risque hémorragique est lié à plusieurs facteurs : la nécessité d'abords artériels ou veineux de gros calibre pouvant amener à des complications vasculaires, la nécessité d'une anticoagulation efficace pour prévenir la formation de thrombi sur le matériel. De plus, si ces systèmes de support circulatoire ont démontré une efficacité en terme d'augmentation du débit cardiaque et peuvent être utiles dans des cas sélectionnés, plusieurs études ne sont pas en faveur d'une utilisation systématique chez les patients en choc cardiogénique compliquant un infarctus puisqu'une meta-analyse rapportait une absence de bénéfice en terme de mortalité à 30 jours chez ce type de patients (RR: 1.01, IC 95%: 0.70-1.44, p=0.98) [59].

Il est donc important de pouvoir identifier les patients les plus à risque de décès lié à une défaillance circulatoire chez qui une assistance circulatoire mécanique peut améliorer la survie sans augmenter de manière majeure le risque de saignement. Si deux études ont évalué les facteurs prédictifs de décès lié à une défaillance hémodynamique, plusieurs limitations comme l'absence de donnée sur la fraction d'éjection du ventricule gauche à l'admission, le faible effectif, l'inclusion uniquement de patients sans sus-décalage du segment ST à l'ECG, et l'absence de paramètres clefs comme le pH ou le taux de lactate à l'admission, en limite les conclusions. Il est donc crucial de déterminer par des études cliniques quels patients sont les plus à même de bénéficier d'une assistance circulatoire.

Les patients survivants à un ACEH ont donc un risque accru de saignement pour des raisons iatrogènes (abords vasculaires, assistances circulatoires mécaniques, drogues anti thrombotiques, traumatismes de la RCP…) et des raisons liées à l'ACEH lui-même comme le syndrome post ressuscitation, que nous aborderons plus tard.

Chapitre 5 : Facteurs mixtes

Syndrome post-ressuscitation

Le syndrome post-ressuscitation est une combinaison complexe de processus physiopathologiques décrits pour la première fois en 1972 par Negovsky chez des patients ayant été ressuscités après un arrêt cardiaque [60]. Ce syndrome comprend une défaillance d'organes multiple associée à des dommages neurologiques anoxiques. En effet, un dommage cérébral post-ressuscitation a été rapporté comme une cause importante de décès cardiaque après un ACEH. En plus de ces dégâts neurologiques, une dysfonction myocardique post-AC peut survenir après restauration d'une activité circulatoire spontanée. Cette dysfonction myocardique, qui est réversible, est également une des cause principale de décès précoce post AC [61]. Pour terminer, il existe une réponse d'ischémie/reperfusion systémique survenant après l'AC, associée à des anomalies significatives de la coagulation.

Peu après le début de l'arrêt circulatoire, des anomalies de la coagulation peuvent apparaître et modifier la balance entre coagulation et fibrinolyse. Des lésions endothéliales liés à l'hypoxémie, à l'hypoperfusion et aux traumatismes tissulaiers liés à la réssuscitation induisent le relargage de multiples cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6, l'interleukine-1, et le facteur de croissance tumoral. L'activation de ces multiples voies de l'inflammation induit une activation plaquettaire et la libération secondaire de facteur tissulaire, favorisant une coagulation intravasculaire par génération de thrombine. Par ailleurs la cascade d'anticoagulation semble altérée, par le biais d'une diminution des protéines C et S, favorisant la fibrinolyse et la diminution de l'inflammation, et donc favorisant un retour plus rapide à l'homéostasie tissulaire. Une diminution des taux de D-dimères circulants, inhibiteur de l'activateur du plasminogène, après restauration d'une activité circulatoire spontanée a été démontrée. Néanmoins, une inflammation systémique et les facteurs procoagulants empêchent une activité fibrinolytique suffisante. L'incapacité à fragmenter suffisamment un thrombus dans le cadre d'une formation thrombotique systémique accrue est étroitement liée à la physiopathologie du syndrome post-AC avec le développement de thrombi dans la microcirculation contribuant à une défaillance d'organes multiples [62]. Par ailleurs, les patients souffrant d'un AC présentent généralement une acidose, des lésions tissulaires et des taux élevés de catécholamines intrinsèques ou d'origine médicamenteuse, ce qui peut aggraver la coagulopathie associée à l'hypothermie thérapeutique [63]. Les coagulopathies associées à un

AC et au syndrome post-ressuscitation peuvent donc entraîner à la fois un risque accru de saignement et de thrombose.

Insuffisance rénale et hépatique

Une dysfonction d'organe périphérique, tel qu'une insuffisance rénale ou hépatique aiguë, est fréquente après un ACEH en raison du syndrome post-ressuscitation ou de la survenue d'un choc cardiogénique [64]. Une insuffisance rénale aiguë peut contribuer à diminuer l'excrétion des traitements antithrombotiques à élimination rénale et donc induire un risque hémorragique plus élevé. Il semble donc préférable de privilégier les médicaments sans excrétion rénale afin d'en éviter une potentielle accumulation chez les patients en post-AC. D'un autre côté, une insuffisance rénale aiguë peut également être associée à un risque plus élevé de thrombose chez les patients en état de choc, car elle peut contribuer à une modification de la pharmacocinétique des médicaments hydrophiles qui peuvent donc être sous-dosés[64]. Par ailleurs, une augmentation de la clairance rénale liée à l'utilisation de médicaments vasoactifs, actuellement définie comme une augmentation de la clairance de la créatinine supérieure à 130 ml / min / 1,73 m², a également été décrite chez des patients en médecine intensive et peut augmenter l'excrétion des médicaments éliminés par voie rénale [65]. Pour terminer, l'utilisation d'une épuration extrarénale en cas d'insuffisance rénale aigue, est également associée à une clairance accrue des médicaments antithrombotiques. Néanmoins, cela dépend du type d'épuration extrarénale, de sa durée, du type de filtre utilisé, de la surface, du débit et des propriétés des médicaments. Malheureusement, les données de la littérature sont rares sur ce point [66,67].

En diminuant le débit sanguin hépatique, une insuffisance hépatique aiguë peut également survenir en post-AC et la fonction hépatique peut être temporairement compromise avec un risque ultérieur plus élevé d'événements thrombotiques et hémorragiques [68,69]. En effet, une fonction hépatique normale est la pierre angulaire de l'hémostase. Les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë présentent un risque plus élevé de saignement en raison d'une diminution de la génération de thrombine associée à une production plus faible de facteurs de coagulation tels que le fibrinogène, les facteurs II, V, VII et X. En outre, le risque hémorragique peut être augmenté par la survenue d'une thrombocytopénie secondaire et une diminution de la fonction plaquettaire [70]. Le risque thrombotique peut également être augmenté dans ce contexte en raison de multiples mécanismes. Une diminution du taux d'anticoagulant endogène tel que la protéine C et la thrombine peuvent survenir et l'agrégation

plaquettaire favorisée en raison d'une activité plus élevée du facteur de Willebrand [71]. De plus, la réduction de la fonction hépatique peut avoir des conséquences sur les médicaments antithrombotiques administrés en diminuant leur biotransformation via les enzymes du cytochrome P450 [64].

Ainsi, lors de l'ACEH ressuscité, des facteurs pro-thrombotiques et pro-hémorragiques liés à l'AC lui-même, aux conditions hémodynamiques et de prise en charge, ainsi qu'aux drogues utilisées, vont concourir à exposer les patients à un risque accru de saignements et de complications ischémiques (infarctus, accident vasculaire cérébral et thrombose de stent).

Chapitre 6 : Traitements médicaux actuels dans le syndrome coronaire aigu inférant sur la balance thrombose-hémorragie

Les traitements utilisés en urgence dans le SCA reposent sur les thérapies antithrombotiques. Si elles permettent d'améliorer le pronostic, de réduire le risque thrombotique et de diminuer la taille de l'infarctus, ces thérapies exposent les patients à un risque hémorragique accru. Chez les patients ayant présenté un ACEH, l'efficacité des traitements antithrombotiques peut être altérée et rares sont les molécules ayant fait l'objet d'essai cliniques randomisées dans cette situation. Néanmoins, de nombreuses données observationnelles ont permis d'évaluer ces traitements et leur impact sur la balance thrombose-hémorragie. Les différentes stratégies pour réduire le risque thrombotique et hémorragique sont résumées dans la Figure 4.

Aspirine

Il n'existe pas de données robustes sur l'efficacité de l'aspirine dans la population des patients réanimés d'un ACEH et la pratique clinique courante est dérivée des essais montrant un bénéfice de l'aspirine dans le SCA non compliqué d'AC. L'aspirine inhibe de manière irréversible la cyclo-oxygénase amenant à une inhibition de la production de thromboxane A2 et à une diminution de l'agrégation plaquettaire. Des taux élevés de P-selectine soluble et une formation massive de thromboxane A2 ont été détectés après un ACEH démontrant une probable activation endothéliale et plaquettaire importante [72]. Quelques études ont évalué l'efficacité de l'aspirine chez les patients ayant présenté un ACEH. La réponse plaquettaire à

l'aspirine évaluée *in vitro* par diverses méthodes d'administration (orale au travers d'une sonde nasogastrique ou par voie intraveineuse) est diminuée quelle que soit la voie d'administration [73]. Une étude rétrospective observationnelle suggérait que la fonction plaquettaire devrait être surveillée de manière étroite pour repérer les patients à haut risque de thrombose de stent dans ce contexte. En effet, une réactivité plaquettaire importante évaluée par aggrégométrie était associée à un taux plus important de thromboses de stent dans cette étude [74]. D'un point de vue pratique, l'administration intraveineuse devrait être préférée, parce qu'elle est plus simple chez ces patients intubés. De plus, dans cette population, une étude randomisée a montré une inhibition plus rapide et plus importante de la génération de thromboxane A2 ainsi qu'une diminution de l'agrégation plaquettaire quand l'aspirine était administrée par voie intraveineuse (250 ou 500mg) par rapport à une administration orale (300mg) avec des taux similaires de saignement [75].

Inhibiteurs des récepteurs P_2Y_{12}

Les traitements actuellement disponibles inhibant le récepteur P_2Y_{12} sont divisés entre les thiénopirydiniques (clopidogrel et prasugrel) et les non-thiénopyridiniques (ticagrelor et cangrelor). Ces inhibiteurs ont des propriétés pharmacologiques les différenciant les uns des autres. Les délais d'action les plus rapides sont obtenus par les agents intraveineux (cangrelor), qui ne nécessitent ni absorption, ni métabolisation, et qui sont efficaces quelques minutes après leur administration. Les médicaments agissant le plus rapidement par voie orale sont le ticagrelor et le prasugrel, qui permettent d'obtenir un puissant niveau d'inhibition plaquettaire plus rapidement qu'avec la deuxième génération de thiénopyridine représentée par le clopidogrel. Ces différences pharmacologiques sont particulièrement importantes chez le patient en soins critiques. En effet, l'absorption réduite est la limitation principale des inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} chez les patients en post-AC ou en choc cardiogénique, recevant une sédation ou une hypothermie thérapeutique, liée aux vomissements fréquents, à, une gastroparésie ou une impossibilité d'avaler [64].

Il n'existe malheureusement pas de données issues d'essais cliniques randomisées dans cette population et les preuves cliniques sont dérivées d'une extrapolation des résultats des études dans le SCA non-compliqué. Les données observationnelles sont discordantes sur ce sujet concernant l'efficacité clinique. Gouffran et al [76] ont rapporté l'absence de bénéfice clinique des inhibiteurs plus puissants des récepteurs P_2Y_{12} (ticagrelor et prasugrel) comparativement au clopidogrel. Chez 101 patients ayant présenté un ACEH associé à une

intervention coronaire percutanée, 47.5% étaient traités par clopidogrel, 21.8% par prasugrel et 29.7% par ticagrelor. Dans cette étude, les patients traités par ticagrelor et prasugrel ont présenté plus de thromboses de stent définitive ou probable (17.3% vs. 4.2%, p=0.05) que ceux traités par clopidogrel. A l'opposé, Jiménez-Brítez et al. [77] ont retrouvé chez 93 patients ayant présenté un AC associé à une intervention coronaire percutanée sous clopidogrel (62.2%) ou ticagrelor (32.6%), une incidence de thrombose de stent (définitive ou probable) plus importante dans le groupe clopidogrel (11.4% vs. 0.0%, p=0.04). Il n'existait pas de différence significative de saignements majeurs dans les 2 groupes (11.4% vs. 12.5%, p=0.65) et la mortalité hospitalière n'était pas non plus différente entre les deux groupes (26.2% vs. 25%, p: 0.86). Dans une méta-analyse récente comprenant 5 études et 280 patients, il n'existait pas de différence entre clopidogrel et les inhibiteurs oraux des récepteurs P_2Y_{12} plus récents en terme de mortalité (RR : 1.38; IC 95% : 0.72–2.65), de thrombose de stent (RR : 0.92; IC 95% : 0.35–2.38) ou de saignement majeur (RR : 0.89; IC 95% : 0.33–2.40) [78].

Si aucune différence d'efficacité clinique n'a été démontrée entre clopidogrel et les inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} plus récents dans l'ACEH, d'un point de vue pharmacologique, la réponse pharmacocinétique à ces derniers semble elle, meilleure avec ces derniers [79]. En effet, plusieurs études ont démontré leur supériorité chez les patients traités par hypothermie thérapeutique [80-83]. Dans une étude de 40 patients évaluant l'inhibition plaquettaire des chez patients en hypothermie thérapeutique, l'inhibition plaquettaire mesurée par VASP (*VAsodilatator Stimulated Phosphoprotein*) à J1 était insuffisante chez 77% des patients sous clopidogrel, 19% de ceux sous prasugrel et seulement 1% de ceux sous ticagrelor [81]. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude randomisée de 37 patients, tirés au sort entre ticagrelor (20 patients) et clopidogrel (17 patients) [83]. Les patients recevant du ticagrelor présentaient une inhibition plaquettaire significative à partir de 2 heures après la dose de charge et persistant à plus de 48 heures. La particularité de cette étude réside dans le fait qu'elle a utilisé 3 tests différents pour évaluer l'inhibition plaquettaire. De manière intéressante, si en utilisant le test VerifyNow® l'inhibition plaquettaire ne semblait pas satisfaisante avant 48 heures avec le clopidogrel, en utilisant le test Multiplate®, l'inhibition plaquettaire devenait significative au bout de 2 heures, soulignant la difficulté d'interprétation des études pharmacologiques seules. Néanmoins, la réactivité plaquettaire sous traitement était significativement plus basse avec le ticagrelor comparativement au clopidogrel.

Lorsqu'il est disponible, le cangrelor semble être la molécule inhibitrice du récepteur P_2Y_{12} de choix chez les patients comateux ayant présenté un AC et placés sous ventilation

mécanique. Ce médicament est un analogue de l'adénosine triphosphate qui diminue sélectivement l'activation plaquettaire via le récepteur P_2Y_{12} et il est le seul inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} intraveineux actuellement disponible sur le marché. L'inhibition plaquettaire est rapide et puissante, en quelques minutes et sa demi-vie de 3 à 6 minutes permettant une récupération de la fonction plaquettaire en 30 à 60 minutes à l'arrêt du traitement [84]. Son efficacité a été démontrée dans l'étude CHAMPION PHOENIX, montrant une réduction des événements thrombotiques, incluant les thromboses de stent chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire et ne recevant pas d'inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} au préalable, comparativement à une dose de charge de clopidogrel [84,85]. Il n'a malheureusement pas été évalué dans le contexte de l'arrêt cardique dans les études randomisées CHAMPION [84]. Néanmoins, Fiore et al. ont montré une inhibition rapide et efficace de la fonction plaquettaire chez les patients ayant présenté un ACEH comparativement au ticagrelor. De plus, l'hypothermie thérapeutique ne semble pas affecter l'efficacité du cangrelor [86]. Une autre étude de faible effectif a démontré son efficacité pharmacologique chez les patients en post AC, permettant une antiagrégation efficace et rapide [87]. Si le cangrelor a démontré un avantage pharmacologique par rapport au clopidogrel ou au ticagrelor in vitro et in vivo, son avantage sur les évènements cliniques reste à démontrer dans des études randomisées. Dans une large étude du registre SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*), incluant 273 ACEH, malgré le fait que le cangrelor ait été utilisé chez des patients à plus haut-risque (angioplastie du tronc commun, arrêts cardiaques, thromboaspiration), le taux de thrombose de stent à 30 jours était bas et similaire chez les patients traités par cangrelor (0.7%) et les patients non traités par cangrelor (0.8%) [88]. Dans une analyse de l'étude IABP-SHOCK II [89], incluant 136 patients en choc cardiogénique (dont 45.9% ont présenté un AC), le traitement par cangrelor était associé à des taux similaires de saignement et à une amélioration du flux TIMI comparativement aux inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12}. Si le cangrelor semble prometteur chez ces patients, des études randomisées sont nécessaires pour évaluer s'il existe un bénéfice clinique net par rapport aux inhibiteurs oraux. De plus, la durée de traitement intraveineux par cangrelor et la transition à un inhibiteur oral oraux du récepteur P_2Y_{12} restent également à mieux définir.

Inhibiteurs des récepteurs de Glycoprotéine IIb/IIIa

Les inhibiteurs de récepteurs de glycoprotéine IIb/IIIa (antiGpIIb/IIIa) exercent leur effet en inhibant de façon réversible l'agrégation plaquetttaire en prévenant la liaison du

fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa. Trois antiGpIIb/IIIa existent : l'anticorps monoclonal abciximab, et les petites molécules eptifibatide et tirofiban. L'utilisation systématique des antiGpIIb/IIIa a franchement diminuée, d'une part en raison de la disponibilité d'anti-agrégants oraux plus puissants et d'autre part en raison de la reconnaissance de la gravité des complications hémorragiques. En cas de SCA, les recommandations européennes ne favorisent pas une utilisation systématique des antiGpIIb/IIIa chez la patients dont l'anatomie coronaire n'est pas connue (Classe III, niveau de preuve A), ces derniers pouvant être utiles en cas de besoin lorsqu'il existe une complication thrombotique ou du *no-reflow* (Classe IIa, niveau de preuve C) [12,31]. En effet, les données restent controversées sur leur utilisation, bien qu'elle semble associée, chez le patient présentant un infarctus du myocarde, à une diminution de la mortalité, notamment par diminution de la récidive d'évènements ischémiques, bien que la majorité des essais datent de l'ère pré-prasugrel/ticagrelor [90].

Chez les patients ayant présenté un SCA compliqué d'AC, la rapidité d'action des antiGpIIb/IIIa et leur modalité d'administration (intraveineuse ou intracoronaire) les positionnent comme alternative potentielle à l'utilisation du cangrelor. Ces antiGpIIb/IIIa pourraient être utilisées temporairement dans l'attente de l'efficacité des inhibiteurs du récepteur P2Y12 dont l'activité est potentiellement réduite par de multiples facteurs détaillés ci-dessus. Les données disponibles, rétrospectives uniquement, sur cette population sont faibles et discordantes. Jimenez-Britez *et al.* [91] ont retrouvé sur une cohorte rétrospective de 71 patients traités par angioplastie pour un SCA compliqué d'AC une incidence plus importante de saignement majeur (41.1% vs. 3.7%, $p<0.0001$) chez les patients ayant reçu des antiGpIIb/IIIa comparativement à ceux n'en n'ayant pas reçu sans différence sur la survenue d'évènements thrombotiques (11.7% vs. 9.25%, $p=0.76$) ou sur la mortalité (24% vs. 35.2%,$p=0.39$). A noter que la définition d'évènements thrombotiques comprenait les thromboses de stent mais également la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. Au contraire, une autre étude rétrospective plus large (n=310 dont 204 ayant reçu des antiGpIIb/IIIa et 106 n'en n'ayant pas reçu), l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa était un facteur prédictif indépendant de survie intra-hospitalière (OR : 3.07 ; IC 95% : 1.31-7.20, $p=0.01$) même après appariement par score de propension. L'administration de ces derniers étant en revanche associée à une augmentation du risque hémorragique sans incidence sur le taux de transfusion [92]. Néanmoins, les patients les plus graves appareillés par une assistance circulatoire mécanique ou traités par thrombolyse ont été exclus de cette analyse et les critères d'inclusion comprenaient une survie d'au moins 6 heures et une angioplastie coronaire sans

complication dans les 24 premières heures. Au vu de ces résultats, il est difficile de tirer des conclusions définitives sur la place précise de ce traitement dans l'arrêt cardiaque. S'il est certain qu'il expose le patient à un risque hémorragique accru, son bénéfice sur la mortalité n'a pas été formellement prouvé. L'utilisation de ce traitement en routine clinique n'est probablement pas indiquée mais pourrait apporter un bénéfice chez les patients à faible risque hémorragique et à fort risque thrombotique.

Anticoagulation

L'utilisation d'héparine non fractionnée en cas de SCA compliqué d'AC repose sur une extrapolation des études démontrant une réduction de la mortalité et des récurrences chez les patients ayant présenté un infarctus. Il n'y a pas d'étude clinique spécifique évaluant le bénéfice de l'héparine en traitement de choix chez les patients ayant présenté un AC. Il n'existe par ailleurs pas de recommandation spécifique sur l'utilisation de l'héparine non fractionné dans l'arrêt cardiaque en dehors d'une sensibilisation au risque de thrombopénie induite par héparine. Néanmoins, chez les patients ayant présenté un AC, une altération de la clairance de l'héparine secondaire à l'hypothermie thérapeutique a été démontrée, aboutissant à des besoins réduits des doses d'héparine chez les patients en hypothermie thérapeutique [93]. En effet, dans une étude de Fevold *et al* ayant comparé des temps de céphaline activée à différentes températures corporelles chez des patients en hypothermie thérapeutique, une réduction des doses d'héparine non fractionnée de 43 à 54% semblait nécessaire durant l'hypothermie thérapeutique [93]. Une surveillance étroite du temps de céphaline activée est donc recommandée durant l'hypothermie pour éviter un sous- ou un surdosage en héparine. Dans les recommandations actuelles de la revascularisation myocardique, un bolus intraveineux de 70-100 UI/kg d'héparine non fractionnée est recommandé comme l'anticoagulation standard dans le SCA avec ou sans sus décalage du segment ST sur l'ECG post-RACS. En cas d'utilisation d'antiGpIIb/IIIa, une dose réduite de 50-70UI/kg est recommandée [94]. Par ailleurs, un traitement par héparine peut être nécessaire en plus de la phase initiale, en cas de nécessité d'un support circulatoire mécanique ou d'un système d'épuration extra-rénale. L'héparine non fractionnée est également préférée pour son profil pharmacodynamique favorable, sa réversibilité rapide par sulfate de protamine, son cout faible et la possibilité de monitorer son efficacité par la mesure du TCA ou de l'activité anti-Xa. De plus, compte tenu de la forte prévalence de défaillance rénale ou hépatique dans cette population, les héparines de bas-poids moléculaire sont peu conseillées. L'étude ATOLL (*Intravenous enoxaparin or unfractionated*

heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction) [95], qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'enoxaparine comparativement à l'héparine non fractionnée dans la prise en charge du SCA avec sus-décalage du segment ST, a démontré une tendance à un bénéfice net en faveur de l'enoxaparine, dans une sous-étude. Cependant, l'arrêt cardiaque à l'admission était un facteur de risque indépendant de saignement majeur à un mois [96]. Aucune étude robuste n'est disponible sur l'utilisation de la bivalirudine dans les patients ayant présenté un ACEH. L'étude MATRIX (*Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX*) n'a pas montré de réduction de l'incidence des décès, infarctus ou AVC chez les patients traités par bivalirudine vs héparine non fractionnée chez les patients ayant présenté un SCA avec sus-décalage du segment ST [97]. Une étude incluant 68 patients ayant présenté un ACEH et traités par angioplastie, dont 35 traités par bivalirudine, a démontré une efficacité et une sécurité relative dans ce contexte [98]. Chez les patients présentant une thrombopénie induite par héparine, l'utilisation de bivalirudine est une alternative sure à l'héparine.

Thrombolyse

Un traitement par thrombolytique est recommandé dans les 12 premières heures après le début des symptômes en cas de SCA avec sus-décalage du segment ST si une angioplastie primaire ne peut être réalisée dans les 120 minutes du diagnostic. Celle-ci peut être réalisée par alteplase, reteplase ou tenecteplase, si possible, dans les premières minutes suivant le diagnostic [12]. Concernant les patients ayant présenté un AC, les premières études pilotes avaient démontré un effet bénéfique de la thrombolyse sur la restauration d'une activité circulatoire spontanée [99-101]. Néanmoins, l'étude prospective randomisée multicentrique TROICA (*Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest*) [63] a montré qu'un bolus unique de tenecteplase administré durant la réanimation d'un arrêt cardiaque, sans administration concomitante d'aspirine ou d'héparine, était inefficace et avait abouti à un arrêt prématuré de l'étude après inclusion de 1050 patients entre Janvier 2004 et Mars 2006. Au total, 525 patients avaient reçu un bolus de tenecteplase et 525 un placebo. Il n'existait pas de différence de survie à 30 jours (14.7% dans le groupe tenecteplase vs. 17.0% dans le groupe placebo, p=0.36). Il n'existait pas non plus de différence en termes de récupération neurologique, avec un taux de saignements intracrâniens plus important dans le groupe tenecteplase (2.7% vs. 0.4%, p=0.006). De plus, les traitements thrombolytiques augmentent la fréquence et la gravité des complications hémorragiques auxquelles sont exposés ces patients.

Dans une série autopsique de 45 patients traités par thrombolyse dans un contexte d'arrêt cardiaque non traumatique, Lederer et al avaient retrouvé deux cas de tamponnade, deux cas de ruptures d'anévrysme aortique, un hémothorax et une hémorragie cérébrale massive[99]. Dans une autre série de 43 patients traités par thrombolyse, des complications hémorragiques étaient survenue chez 8 patients bien qu'aucun saignement n'ai été relié directement à la RCP malgré des fractures de cotes chez 17 patients[102]. Au total, si les recommandations ne contre-indiquent pas la fibrinolyse en cas de RCP courte, les patients en arrêt cardiaque prolongé ou réfractaire ne devraient pas être traités par thrombolyse. En cas de traitement thrombolytique dans ce contexte, la tenecteplase semble être la molécule de choix compte tenu de la fréquence moindre de complications hémorragiques non-cérébrales [103]. La dose recommandée est basée sur le poids et ne devrait pas excéder 10.000 unités (50 mg de tenecteplase).

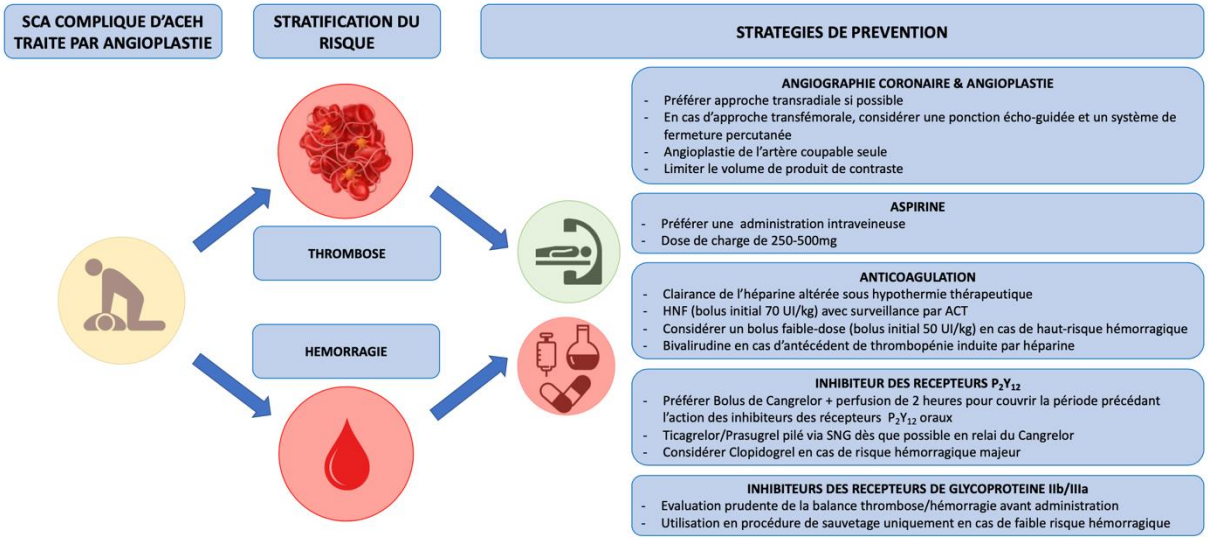

Figure 4 – Principales stratégies péri-procédurales en cas d'arrêt cardiaque compliquant un syndrome coronaire aigu pour réduire le risque thrombotique et hémorragique

Chapitre 7 : Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la balance thrombose-hémorragie chez les patients traités pour SCA après ACEH. Il doit permettre de comparer les risques thrombotiques et hémorragiques avec ceux observés chez les patients traités pour SCA sans ACEH, d'évaluer la performance des scores prédictifs de thrombose et d'hémorragie grave

développés dans le SCA sont valables dans le post-AC, et enfin d'évaluer les traitements antithrombotiques fréquemment administrés lors d'un SCA, qu'il soit compliqué ou non d'ACEH.

Premièrement, une analyse prospective d'imagerie endocoronaire sur les patients présentant un arrêt cardiaque sans sus-décalage du segment ST nous permettra d'évaluer la fréquence d'un phénomène de rupture de plaque et de thrombose chez ces patients, ainsi que de valider la cause coronaire chez les patients ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG.

Deuxièmement, une comparaison directe des risques hémorragiques et thrombotiques chez les patients traités pour SCA avec sus-décalage du segment ST avec ou sans ACEH pourra nous permettre de mettre en évidence les différences entre ces deux populations.

Troisièmement, nous tenterons d'évaluer les performances des scores de risque de thrombose de stent et d'hémorragie grave dans la population de patients traités pour ACEH et SCA.

Enfin, nous évaluerons dans cette population d'ACEH l'effet des traitements anti-thrombotiques, notamment celui des traitements antiplaquettaires puissants et par là-même à plus fort risque hémorragique, de type antiGpIIb/IIIa et inhibiteurs des récepteurs P_2Y_{12}.

Pour la réalisation de ces travaux, nous utiliserons d'une part une base de données prospective de patients consécutifs ayant bénéficié d'une imagerie intra-coronaire dans un contexte d'arrêt cardiaque et d'autre part, une base de données prospective locale de patients ayant présenté un ACEH et nous focaliserons principalement sur les patients ayant bénéficié d'une angioplastie dans le cadre d'un SCA.

Deuxième partie : Matériel et Méthodes

Description de la base de données et définitions cliniques

Toutes les données qui ont été analysées dans les travaux réalisés proviennent de la cohorte constituée au sein du service de réanimation médicale de l'hôpital Cochin (Paris, AP-HP). Elle inclut l'ensemble des patients adultes admis consécutivement dans ce service dans les suites immédiates d'un ACEH, depuis janvier 2000. Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur dossiers archivés pour la période 2000-2007, puis de manière prospective sur dossiers informatisés depuis 2007. Le recueil des données a fait l'objet d'un double contrôle de qualité. Les données ont été initialement recueillies par des assistants de recherche clinique dédiés à cette recherche, puis ont systématiquement fait l'objet d'une relecture par le personnel médical de recherche de l'unité. Chaque donnée litigieuse a fait l'objet d'une nouvelle vérification par rapport au dossier source. La collection des données a été réalisée selon les règles établies pour les études centrées sur l'arrêt cardiaque, dites « règles d'Utstein » (Figure 5). Leur dernière actualisation date de 2019 [104].

Chaque dossier comporte ainsi plusieurs volets :

- caractéristiques démographiques du patient
- données issues du rapport de prise en charge pré-hospitalière (compte-rendu d'intervention des pompiers et/ou SAMU)
- données issues du dossier médical et de surveillance d'hospitalisation en réanimation
- données diagnostiques complémentaires (compte rendus d'imagerie, de coronarographie)
- données concernant le statut vital à la fin de l'hospitalisation, statut neurologique apprécié par le score Cerebral Performance Category (CPC) [105]

Tous les patients survivant d'un ACEH adressés dans notre centre sont inclus dans cette base de données prospective *Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest* (PROCAT). Cette base de données est approuvée par notre comité d'éthique local et, en accord avec la loi française, notre commission a accepté de sursoir au consentement écrit de ces patients.

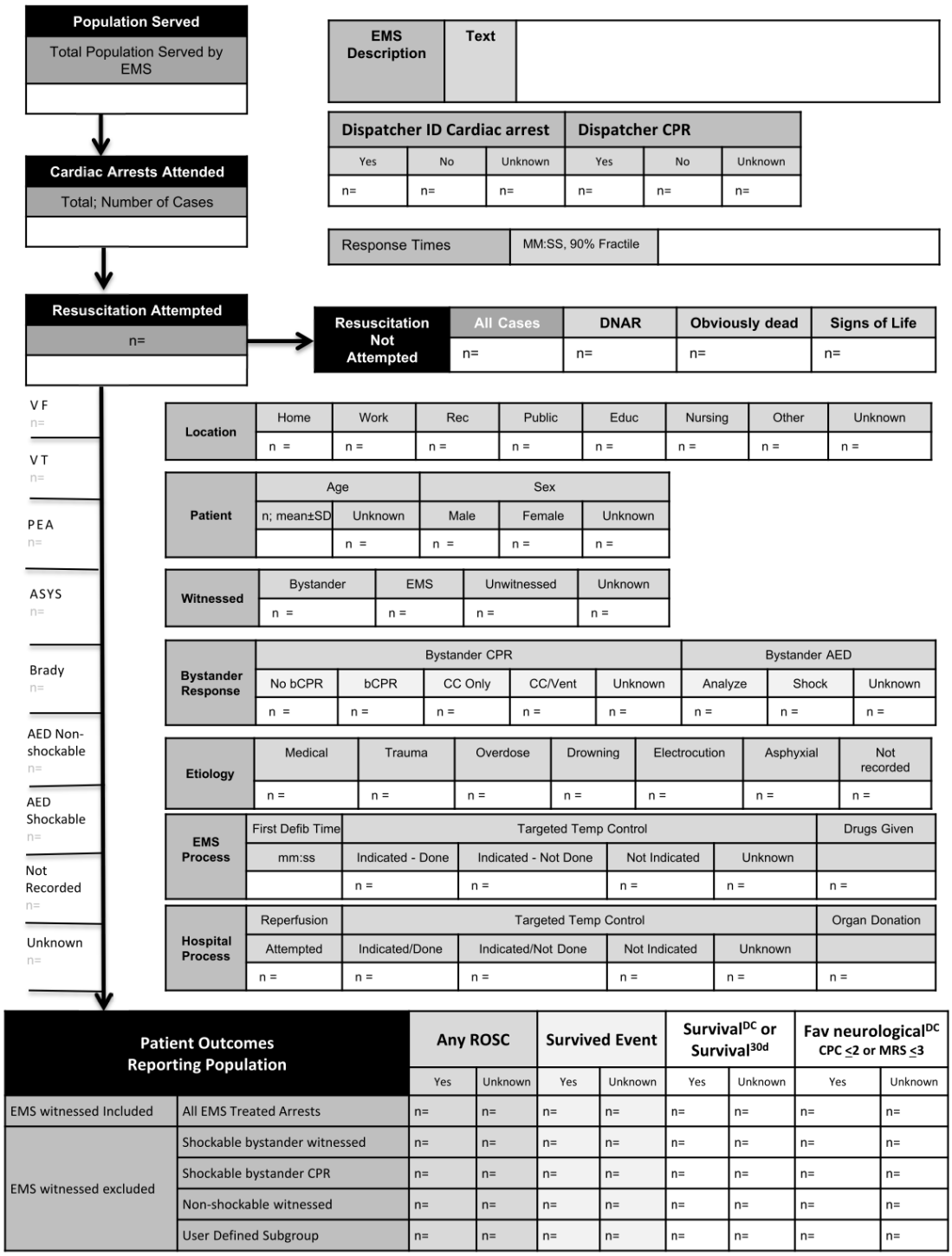

Figure 5 – Représentation graphique des critères d'Utstein (d'après [104]**)**

Pour les besoins des travaux relatifs à la thèse, les données plus précises des caractéristiques angiographiques, biologiques, de survie, de suivi cardiologique, ont été ajoutées à cette base de données qui a déjà fait l'objet de plusieurs travaux publiés [106-110].

Les complications hémorragiques ont été collectées. Elles étaient définies à l'aide de la classification *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) [111]. Cette classification est rappelée dans la Figure 6. Les saignements graves étaient définis par des saignements type 3 et 5 de la classification BARC. Les saignements type 3 comprenaient: 3a: saignement manifeste associé à une chute de l'hémoglobine de 3 à <5 g/dL ou tout saignement manifeste nécessitant une transfusion; 3b: saignement manifeste associé à une chute de l'hémoglobine de ≥ 5 g/dL ou tamponnade cardiaque ou saignement nécessitant une intervention chirurgicale pour contrôle du saignement ou saignement nécessitant des drogues vasoactives intraveineuses et 3c: hémorragie intracrânienne, confirmée par autopsie, imagerie ou ponction lombaire ou saignement intraoculaire compromettant la vision. Le type 5 incluaient les saignements fatals, ie. 5a: saignement fatal probable, pas d'autopsie ou d'imagerie de confirmation mais suspicion clinique ; 5b: Saignement fatal définitif manifeste cliniquement ou confirmé par autopsie ou par imagerie.

Classification BARC
Type 0 Pas de saignement
Type 1 Saignement mais pas d'action entreprise
Type 2 Saignement identifié (clinique ou imagerie) sans critère pour le type 3
Type 3 **a. Chute de l'hémoglobine de 3** à **5g/dl ou transfusion** **b. Chute de l'hémoglobine de plus de 5g/dl ; ou nécessité d'un geste d'hémostase chirurgical, ou d'une utilisation d'amines vasopressives** ; **tamponnade .** **c. Hémorragie intracrânienne confirmée par autopsie , imagerie ou ponction lombaire ; hémorragie intraoculaire entrainant un trouble de la vision.**
Type 4 Saignement dans les 48 heures suivant une chirurgie de pontage aorto-coronaire
Type 5 **a. Probable saignement fatal** **b. Saignement fatal confirmé (manifeste,** ou confirmation par **autopsie ou par imagerie**

Figure 6 – Classification des saignements selon BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)

Les thromboses de stent étaient définies selon les critères de *l'Academic Research Consortium for trials involving stent* [112]. Une thrombose de stent était considérée comme certaine lorsque survenait un SCA avec confirmation angiographique ou pathologique de thrombus, et considérée probable en cas de décès inexpliqué dans les 30 jours ou d'infarctus impliquant le territoire du vaisseau cible sans confirmation angiographique. Chez les patients

ayant présenté un arrêt cardiaque, une thrombose de stent probable était déterminée à l'aide de dosages de troponine répétés, d'enregistrements ECG 12 dérivations répétés et sur la constatation d'une dégradation hémodynamique inexpliquée sans autre cause évidence et sans confirmation angiographique de thrombus. Une coronarographie de contrôle était habituellement réalisée dans le département de cardiologie en cas de récidive de modifications électrique à type de sus-décalage du segment ST, en cas d'élévation anormale de troponine après la phase aiguë ou en cas de dégradation hémodynamique associée à des modifications électriques.

Analyses statistiques

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé plusieurs types d'analyses statistiques. Les variables qualitatives catégorielles ou binaires ont été rapportées par le nombre et les proportions ; et les variables continues par la moyenne ± écart type ou la médiane [intervalle inter-quartile].

Lorsque deux groupes étaient créés au sein de l'analyse, la comparaison des proportions était réalisée par un test du Chi-2 de Pearson ou un test exact de Fisher en fonction des conditions d'application. La comparaison des variables quantitatives était réalisée par un t-test de Student ou un test de Mann-Wilcoxon en fonction des conditions d'application. Une significativité statistique était définie pour une valeur $p \leq 0.05$.

Compte tenu des différences dans les populations comparées, nous avons réalisé une analyse de régression logistique uni et multivariée pour évaluer des caractéristiques initiales prédéfinies et leur association avec la survenue d'évènements d'intérêt tels que la survenue d'une thrombose de stent, d'un événement hémorragique grave ou d'un décès. Nous avons prédéfini des variables parmi les caractéristiques initiales pouvant avoir une incidence clinique sur la survenue de l'événement d'intérêt. Parmi l'ensemble de ces variables candidates, nous avons ensuite sélectionné celles qui montraient une association marginale ou significative en analyse univariée et les avons inclues dans l'analyse multivariée. Les différents paramètres pris en compte pour chaque régression logistique sont détaillés dans les manuscrits publiés.

L'évaluation de la performance des scores de risque a été réalisée au moyen d'une analyse de discrimination, afin de tester leur capacité à prédire la survenue d'un saignement majeur ou d'une thrombose de stent dans la population étudiée. Ainsi, nous avons utilisé

l'analyse de statistique C, exprimée au moyen de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) avec calcul des AUC (aire sous la courbe), utilisant la méthode Delong.

Des données manquantes étaient présentes dans <10% des patients. Pour chaque analyse la gestion des données manquante a été gérée par exclusion.

Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs p <0,05 étaient considérées comme significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels IBM SPSS Statistics Version 1.0.0-2740 (Chicago, IL, USA) et XLSTAT by Addinsoft (Paris, France).

Troisième partie : Travaux publiés et soumis

Mécanismes de l'arrêt cardiaque - Coronary atherothrombosis in cardiac arrest survivors without ST-segment elevation on ECG

Résumé

Chez les patients présentant un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS, il est reconnu qu'il existe un nombre non négligeable d'occlusions coronaires aiguës [113]. Néanmoins, la majorité de ces patients présentent des coronaires saines ou de l'athérome modérément sténosant à la coronarographie [113,114]. L'angiographie coronaire, bien qu'étant le gold-standard de l'imagerie coronaire, reste imparfaite puisqu'elle représente un luminogramme ne permettant pas de voir de manière précise la paroi de l'artère, la rupture d'une plaque de cholestérol ou la présence de thrombus en faible quantité. Nous avons donc souhaité évaluer par imagerie endocoronaire, à l'aide de la tomographie par cohérence optique (OCT), les patients présentant un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS mais avec un athérome coronaire modérément sténosant.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la proportion de patients présentant une rupture ou une érosion de plaque d'athérosclérose associée à du thrombus en utilisant de manière systématique une imagerie par OCT dans ce contexte.

Entre Janvier 2016 et Octobre 2017, tous les patients admis au decours d'un ACEH sans cause extra-cardiaque evidente ont été inclus. Tous les patients présentant un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS et de l'athérome modérément sténosant (sténose responsable d'une diminution la lumière artérielle de l'ordre de 30 à 70%), ont bénéficié d'un enregistrement OCT (Dragonfly, Abbott®) sur les 3 troncs coronaires épicardiques de manière systématique en l'absence d'occlusion coronaire aigue ou chronique (Figure 7). En fonction des résultats, la décision de réaliser une angioplastie et le choix du matériel étaient laissés à la discrétion de l'opérateur. Au décours, les patients étaient hospitalisés dans le service de Médecine Intensive et Réanimation pour suite de la prise en charge où ils étaient maintenus sédatés par une association de Midazolam et Sufentanil, et curarisés par Vecuronium pendant au minimum la durée de l'hypothermie modérée thérapeutique. Les critères de réalisation d'une

OCT dans notre étude étaient : un âge ≥18ans, une absence de cause extra cardiaque évidente à l'ACEH, une absence de sus-décalage du segment ST (défini comme une élévation ≥1mm du segment ST dans au moins 2 dérivations frontales ou une élévation ≥2mm du segment ST dans au moins 2 dérivations précordiales) ou de bloc de branche gauche complet à l'ECG post RACS, l'absence d'antécédent de pontage coronaire, d'occlusion coronaire aigue ou chronique à l'angiographie coronaire, et une anatomie coronaire favorable à la réalisation d'un enregistrement OCT sur les 3 troncs épicardiques (absence de tortuosités sévères, de calcifications importantes…). Toutes les angiographies coronaires et les enregistrements OCT ont été relus en aveugle par deux cardiologues interventionnels indépendants, entrainés à cette technique d'imagerie endocoronaire. En cas de discordance, le diagnostic final était réalisé par consensus avec l'aide d'un troisième cardiologue. Nous avons par ailleurs recueilli dans les dossiers médicaux les données sur les circonstances de survenue de l'ACEH, la survie à 30 jours et le score pronostic neurologique CPC à 30 jours.

Sur la période d'inclusions, 199 patients ont été adressés dans le service de Médecine Intensive et Réanimation de notre centre hospitalier par le SAMU ou la BSPP pour prise en charge d'un ACEH ressuscité. 67 patients présentant des causes extra cardiaques telles qu'une détresse respiratoire aiguë, une embolie pulmonaire, une affection neurologique aigue ou une hémorragie ont été exclus. Les 132 patients sans cause extra cardiaque évidente étaient orientés en salle de cathétérisme cardiaque pour coronarographie en urgence quel que soit leur ECG post RACS. Parmi ces 132 patients, 60 présentaient un sus-décalage du segment ST à l'ECG. L'âge moyen des patients était de 61±13.4 ans et 74% étaient de sexe masculin. 45% avaient de l'HTA, 19% un diabète, 30% une dyslipidémie et 47% étaient tabagiques (70% de tabagiques actifs). La durée moyenne du no-flow était de 4.7±4.3 minutes et du low-flow 21.7±9.8 minutes. 54% de ces ACEH sans cause extra cardiaque se produisaient dans un lieu public, 94% devant au moins un témoin et une RCP de base était entreprise par un témoin dans 75% des cas. 64% avaient un rythme choquable (TV ou FV) à l'ECG lors de la prise en charge. Un rythme choquable initial était plus fréquent chez les patients avec un sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS que sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS (75% vs 54% ; p = 0.01). Les caractéristiques des patients sont présentées dans la Table 1. Parmi les 72 patients sans sus-décalage du segment ST, 6 présentaient une occlusion coronaire aigue, 34 présentaient des artères normales et 32 présentaient de l'athérome modéré. Parmi ces 32 patients, 22 ont bénéficié d'une exploration par OCT sur les 3 troncs épicardiques. Les 10 patients n'ayant pas bénéficié d'OCT présentaient soit un antécédent de pontage (n=1), une occlusion coronaire chronique (n=8) ou un obstacle anatomique/technique à la réalisation de l'OCT (n=1). Parmi

les 22 patients explorés par OCT, 6 patients avaient une rupture de plaque sur un des trois troncs coronaires, 8 patients avaient une érosion de plaque sur un des trois troncs coronaires et 13 patients présentaient du thrombus intra-luminal. La présence d'au moins une image pathologique en OCT parmi rupture de plaque, érosion de plaque ou thrombose coronaire était donc retrouvée chez 13 patients (59%). Onze d'entre eux (50%) ont été traités par angioplastie coronaire. Il n'y a eu aucune complication engendrée par l'acquisition d'images en OCT.

La survie globale à 30 jours des patients survivant un ACEH sans cause extra cardiaque était de 48%. Il n'y avait pas de différence entre les patients avec un sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS et sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS (52% vs 44% ; p = 0.31). 47% des patients avaient un bon pronostic fonctionnel neurologique à 30 jours, sans différence entre les patients avec un sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS et ceux sans sus-décalage du segment ST à l'ECG post RACS (50% vs 44% ; p = 0.52).

Une proportion importante (59%) présentait une image de thrombus intracoronaire avec parfois associé une image de rupture ou d'érosion de plaque. Cette étude démontre donc plusieurs points. Premièrement, elle confirme qu'un nombre non négligeable de patients ne présentant pas de sus-décalage du segment ST présentent une occlusion coronaire aigue. Deuxièmement, elle confirme que l'angiographie seule ne permet pas de visualiser de manière parfaite la lumière de l'artère et la présence de thrombus intracoronaire. Enfin, cette étude démontre qu'il existe de nombreux phénomènes thrombotiques chez les patients présentant un ACEH. L'imputabilité de la rupture/érosion de plaque sur le mécanisme de l'ACEH ne peut être formellement démontré. Ce qui est en revanche probable, c'est que nombre de ces patients présentent un risque thrombotique élevé au regard du nombre important de thrombi intracoronaire observés.

Table 1. Caractéristiques cliniques et angiographiques des patients.

IDM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral; RCP = réanimation cardiopulmonaire ; TV = tachycardie ventriculaire; FV = fibrillation ventriculaire; TC = tronc commun; IVA = interventriculaire antérieure; Cx = circonflexe; CD = coronaire droite; CPC = cerebral performance category.

Les variables continues sont comparées par test t de Student et exprimées en moyenne ± écart type tandis que les variables qualitatives sont comparées avec un test du Khi carré de Pearson et exprimées en somme et pourcentage du total.

	Tous n = 132	**ST+ n = 60 (%)**	**Non ST+ n = 72 (%)**	**valeur p**
Age (années)	61.8 (±13.4)	60.6 (±13.6)	62.7 (±13.3)	0.38
Sexe masculin	98 (74%)	46 (77%)	52 (72%)	0.56
Diabète	25 (19%)	5 (8%)	19 (26%)	<0.001
Hypertension artérielle	60 (45%)	26 (43%)	34 (47%)	0.66
Dyslipidémie	40 (30%)	18 (30%)	22 (31%)	0.94
Tabagisme	62 (47%)	35 (58%)	27 (38%)	0.02
Actif	43 (70%)	25 (71%)	18 (66%)	
Sevré	19 (30%)	10 (29%)	9 (33%)	
Antécédent d'IDM	9 (7%)	4 (7%)	5 (7%)	0.95
Antécédent d'angioplastie coronaire	14 (11%)	4 (7%)	10 (14%)	0.18
Antécédent d'AVC	5 (4%)	3 (5%)	2 (3%)	0.51
Antécédent de pontage coronaire	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0.36
Now-flow (min)	4.7 (±4.3)	3.5 (±4.3)	5.3 (±7.7)	0.16
Low-flow (min)	21.7 (±9.8)	20.6 (±12.1)	22.6 (±14.7)	0.40
Lieu public	71 (54%)	36 (60%)	35 (49%)	0.19
Témoin présent	124 (94%)	59 (98%)	65 (90%)	0.05
RCP par témoin	99 (75%)	48 (80%)	51 (71%)	0.23
Rythme choquable (TV/FV)	84 (64%)	45 (75%)	39 (54%)	0.01
Pré traitement par aspirine	89 (67%)	54 (90%)	35 (49%)	<0.001
Pré traitement par anti-P2Y12	10 (8%)	5 (8%)	5 (7%)	0.76
Pré traitement par héparine	86 (65%)	54 (90%)	32 (44%)	<0.001
Coronarographie				
Normale	46 (35%)	12 (20%)	34 (47%)	0.001
Occlusion thrombotique aigue	34 (26%)	28 (47%)	6 (8%)	<0.001
Occlusion chronique	21 (16%)	10 (17%)	11 (15%)	0.83
Sténose serrée TC	6 (5%)	4 (7%)	2 (3%)	0.29
Sténose serrée IVA	64 (48%)	36 (60%)	28 (39%)	0.02
Sténose serrée Cx	40 (30%)	19 (32%)	21 (29%)	0.76
Sténose serrée CD	39 (30%)	19 (32%)	20 (28%)	0.89
Angioplastie coronaire	54 (41%)	35 (58%)	19 (26%)	<0.001
Issue				
Choc cardiogénique	110 (83%)	49 (82%)	61 (85%)	0.64
Score CPC 1 ou 2 à 30 jours	62 (47%)	30 (50%)	32 (44%)	0.52
Survie à 30 jours	63 (48%)	32 (52%)	32 (44%)	0.31

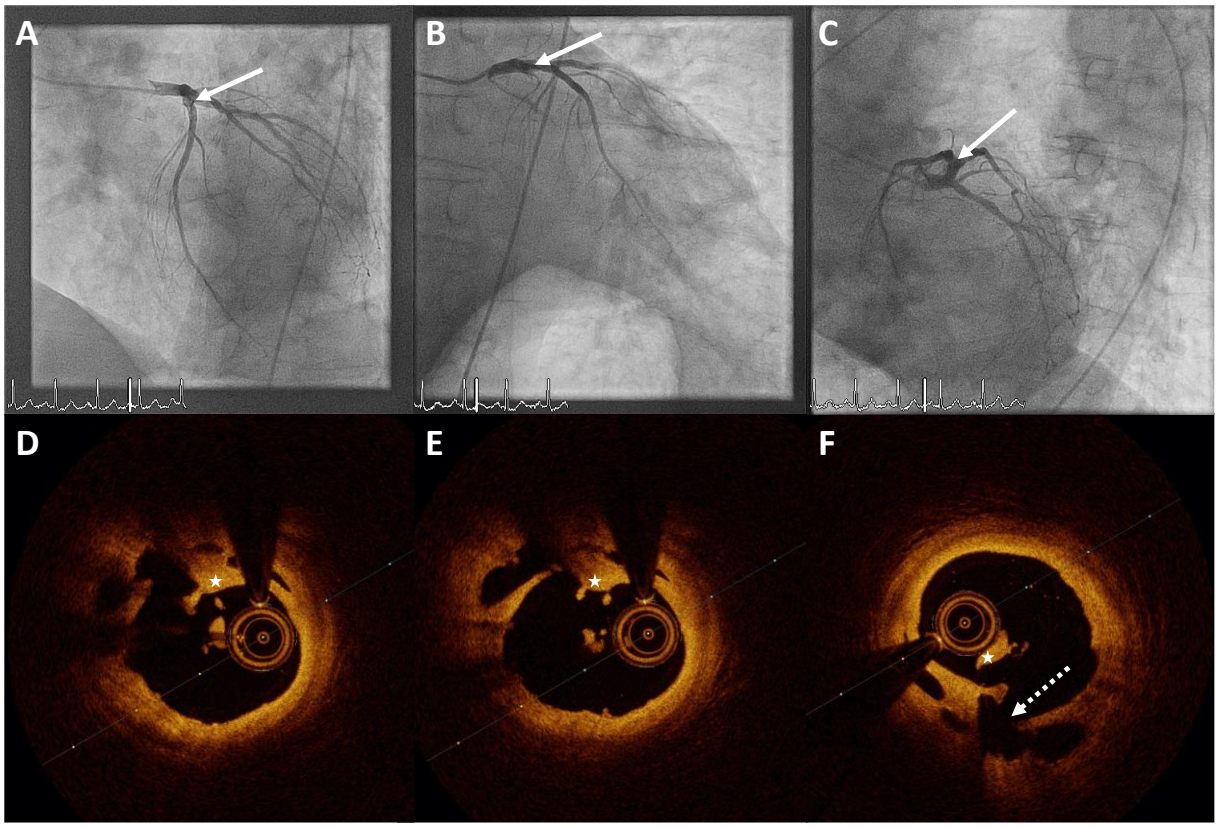

Figure 7 – Patient ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier sans sus-décalage du segment ST après réanimation initiale, présentant un aspect de sténose d'allure intermédiaire de l'IVA proximale sans hétérogénéité et un flux TIMI 3 pouvant faire suspecter une lésion de rencontre, diagnostic corrigé par imagerie endocoronaire (tomographie par cohérence optique) retrouvant un aspect de rupture de plaque avec thrombus résiduel.

A. Coronarographie, vue crâniale oblique gauche. B. Coronarographie, vue crâniale oblique droite. C. Coronarographie, vue caudale oblique gauche. D. Tomographie par cohérence optique, montrant un thrombus adhérent à la plaque. E. Tomographie par cohérence optique, montrant un thrombus adhérent à la plaque présentant la rupture. F. Tomographie par cohérence optique, montrant la rupture de plaque avec du thrombus intra-luminal.

Flèche pleine montrant l'IVA proximale sur la coronarographie. Etoile montrant le thrombus. Fleche pointillée montrant la rupture de plaque.

RESUSCITATION 139 (2019) 189–191

Available online at www.sciencedirect.com

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

Letter to the Editor

Coronary atherothrombosis in cardiac arrest survivors without ST-segment elevation on ECG

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is frequently caused by coronary artery disease. Immediate coronary angiography and *ad-hoc* percutaneous coronary intervention (PCI) improve survival in OHCA patients. Recent European Society of Cardiology and American Heart Association guidelines recommend (class I, level B) performing an urgent coronary angiography only if ST-segment elevation (STE) is present on ECG.[1,2] However, after OHCA, ECG[3] and even conventional coronary angiography alone could fail to detect an acute coronary syndrome (ACS) leading to costly exams and inappropriate treatment.

We investigated the value of 3-vessel optical coherence tomography (OCT) in survivors of OHCA without obvious non-cardiac cause and without STE on ECG when coronary arteries were angiographically mildly diseased (30–70% stenosis), to diagnose plaque rupture, plaque erosion or thrombus, characteristics highly correlated with ACS.[4,5]

All OHCA survivors addressed to our center were included in the prospective Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest (PROCAT) registry. The PROCAT registry was approved by our local ethics committee and, according to French law, our institutional review board waived the need for written informed consent. All OCT images were analyzed by 2 experienced investigators blinded to the angiographic data and clinical presentations.

Between January 2016 and October 2017, 199 consecutive patients with resuscitated OHCA were included in our center (Fig. 1). Sixty-seven patients with various non-cardiac causes, like respiratory disorders, pulmonary embolism, neurologic disorders and haemorrhage, were excluded. The remaining 132 patients without obvious extra-cardiac cause of OHCA underwent systematic emergent coronary angiography irrespective of ECG findings.

Mean age was 61.8 (13.4) years, 74% were male, no-flow was 4.7 (4.3) minutes and low-flow 21.7 (9.8) minutes, 64% had a shockable rhythm and bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) was initiated in 75% of the patients. Among the 72 patients (55%) without STE on ECG, 32 had mild atheroma, six had an acute complete thrombotic occlusion, and only 34 had angiographically normal coronary arteries. Nine patients with prior coronary bypass or chronic total occlusion were excluded from the study and one patient did not undergo OCT for technical reasons. Among the remaining 22 patients studied by 3-vessel OCT, plaque rupture, plaque erosion and thrombus were present in six (27%), eight (36%) and 13 patients (59%), respectively. At least one section of OCT exhibiting plaque rupture, plaque erosion or thrombus was present in 13 patients (59%). There were no complications related to intravascular imaging. Overall survival with Cerebral Performance Category (CPC)-score 1–2 at one month was 47%. Taken together, 26% (n = 19) of OHCA patients without STE on ECG had at least one feature of an ACS on OCT or an acute complete thrombotic occlusion.

In conclusion, at least one out of four OHCA patients without STE on ECG and without a clear alternative diagnosis had coronary features characteristic of an ACS. These patients could have been misdiagnosed and inappropriately treated in case of symptomatic treatment alone. The systematic use of coronary angiography and the selective use of OCT may guide physicians to improve diagnosis, treatment and prognosis in survivors of ACS-induced OHCA.

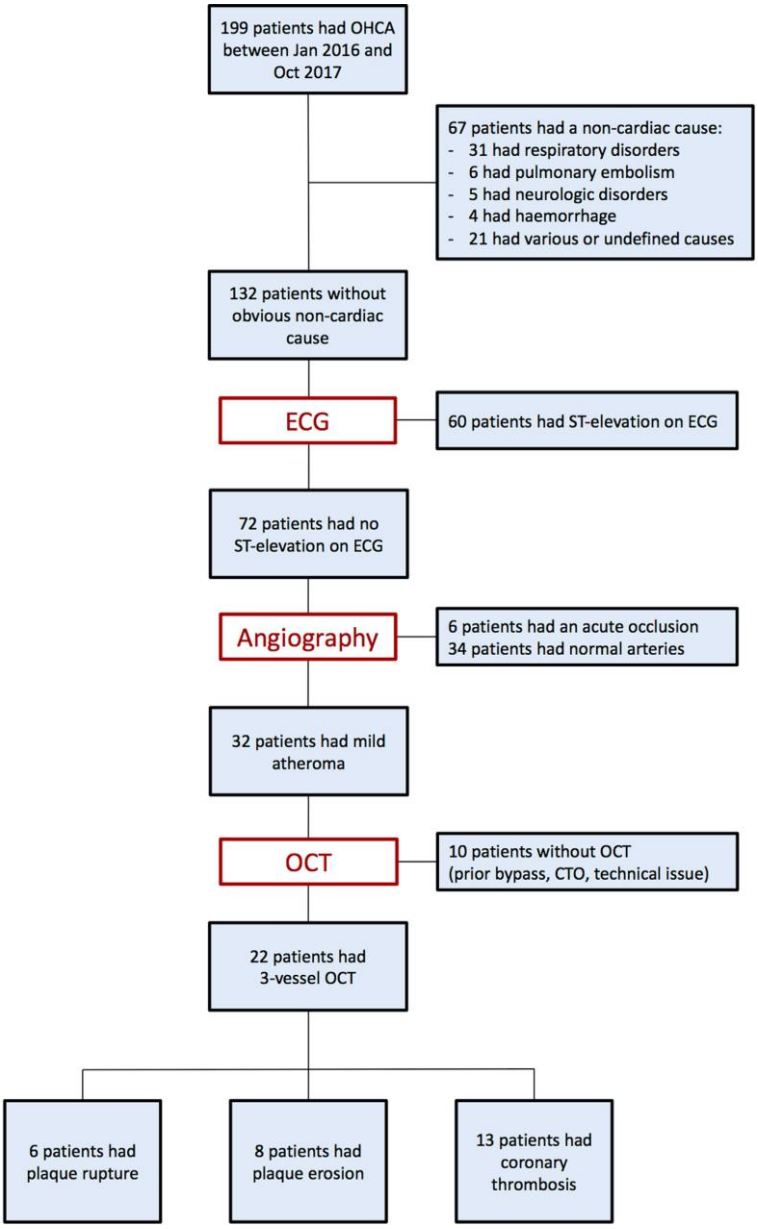

Fig. 1 – Study flowchart.
OHCA: Out-of-hospital cardiac arrest; OCT: optical coherence tomography.

Disclosures

All the authors listed above have nothing to disclose.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119–77.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127: e362–425.
3. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, et al. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. Resuscitation 2013;84:1250–4.
4. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:883–4.
5. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angioscopy. J Am Coll Cardiol 2007;50:933–9.

Philippe Degrell
Fabien Picard
Department of Cardiology, Cochin University Hospital, AP-HP, Paris Descartes University Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

Nicolas Combaret
Department of Cardiology, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Auvergne University, Pascal Institute, Clermont-Ferrand, France

Satoshi Mogi
Department of Cardiology, Cochin University Hospital, AP-HP, Paris Descartes University Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

Pascal Motreff
Department of Cardiology, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Auvergne University, Pascal Institute, Clermont-Ferrand, France

Alain Cariou
Medical Intensive Care Unit, Cochin University Hospital, AP-HP, Paris Descartes University Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

Olivier Varenne*
Department of Cardiology, Cochin University Hospital, AP-HP, Paris Descartes University Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

* Corresponding author.
E-mail address: olivier.varenne@aphp.fr (O. Varenne).

Received 25 January 2019

http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.046
© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Risque thrombotique et hémorragique - The balance of thrombosis and hemorrhage in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: An observational study

Résumé

Le SCA ST+ est une urgence absolue qui doit être diagnostiquée et traitée rapidement soit par thrombolyse, soit par angioplastie primaire en fonction des délais de prise en charge. Il représente une proportion importante des causes d'ACEH chez l'adulte, dont le succès de la revascularisation a été associé à une amélioration de la survie après arrêt cardiaque [69,76,78-80] y compris sur le long terme [115]. Ainsi, une angioplastie primaire est particulièrement recommandée chez les patients présentant un aspect compatible avec un SCA ST+ à l'ECG (Classe IA des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie) [12], qu'ils aient présenté un ACEH ou non. Néanmoins, il n'existe que peu de données comparant les caractéristiques cliniques, angiographiques et les évènements hémorragiques et thrombotiques de ces deux populations qui, partageant la même pathologie initiale, semblent être fondamentalement différentes.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer les caractéristiques cliniques, angiographiques, les évènements ainsi que la balance entre thrombose et hémorragie chez les patients pris en charge pour un SCA ST+ associé ou non à un arrêt cardiaque extra-hospitalier.

Nous avons évalué de manière observationnelle, monocentrique, et rétrospective tous les patients hospitalisés pour SCA ST+ associé ou non à un arrêt cardio-respiratoire extrahospitalier entre Janvier 2012 et Décembre 2017 à l'hôpital Cochin. Nous avons comparé les variables catégorielles en utilisant un test du chi-2 de Pearson (ou un test de Fischer si nécessaire) et les variables continues avec un test t de Student. Une significativité statistique était définie par une valeur $p \leq 0.05$. Compte tenues des différences dans les populations comparées, nous avons réalisé une analyse de régression logistique uni et multivariée pour évaluer des caractéristiques initiales prédéfinies et leur association avec la survenue d'évènements d'intérêt tels que la survenue d'un saignement majeur, d'une thrombose de stent ou d'un décès. Les caractéristiques initiales retenues étaient pré-spécifiées comme pouvant avoir une incidence clinique sur la survenue de l'événement d'intérêt. Les variables candidates

qui montraient une association marginale (définie par une valeur de $p \leq 0.20$) ou significative en analyse univariée étaient inclues dans l'analyse multivariée.

Durant cette période 549 patients ont été traités pour SCA ST+ sans arrêt cardio-respiratoire associé et 146 pour SCA ST+ compliqué d'arrêt cardiaque extrahospitalier. Leurs caractéristiques cliniques initiales étaient similaires concernant l'âge (61.0±12.4 *vs.* 61.3±12.8, p=0.78) et le sexe masculin (80.5% *vs.* 84.9%, p=0.22). Les antécédents étaient sensiblement différents avec des patients plus fréquemment hypertendus, diabétiques, dyslipidémiques et avec un antécédent familial de maladie coronaire dans la population des patients SCA ST+ sans arrêt cardiaque, potentiellement lié à un biais de recueil dans le groupe arrêt cardiaque. Les patients ayant présenté un arrêt cardiaque avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) plus basse (34.2% vs. 48.3%, p<0.0001) avec une utilisation plus fréquente d'une assistance circulatoire. Biologiquement, le taux de globules blancs était plus élevé dans le groupe arrêt cardiaque (18.6±7.3 *vs.* 11.9±4.5 $x10^3/mm^3$, p<0.0001), tout comme le taux de créatinine (105.6±50.7 *vs.* 83.1±43.1 mmol/L, p<0.0001). Le taux de plaquettes était similaire dans les deux groupes (227±87 *vs.* 229±79 $x10^3/mm^3$, p=0.83) tandis que le taux d'hémoglobine était plus bas dans le groupe arrêt cardiaque, bien que dans la norme pour les deux groupes (13.1±2.0 *vs.* 13.9±5.6 g/dL, p=0.007). Le pic de troponine ultrasensible était similaire dans les deux groupes (5692±9187 *vs.* 5239±7908 ng/L, p=0.60). Angiographiquement, les patients ayant présenté un arrêt cardiaque avaient plus souvent une atteinte de l'artère interventriculaire antérieure comme lésion coupable (60.3% vs. 47.7%, p=0.007). La longueur totale de stent était similaire dans les deux groupes (28.5±18.3mm vs. 25.6±13.2mm, p=0.10) tout comme le diamètre des stents (3.03±0.43mm vs. 3.11±0.45mm, p=0.07). Il n'y avait pas de différence sur le flux TIMI final tandis qu'un phénomène de no-reflow était observé plus fréquemment chez les patients n'ayant pas présenté d'arrêt cardiaque (11.7% *vs.* 5.5%, p=0.03). Sur le plan thérapeutique, il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de type d'inhibiteur du récepteur P_2Y_{12}, néanmoins plus de patients dans le groupe arrêt cardiaque ne recevaient pas de deuxième anti-plaquettaire (16.4% vs. 1.1%, p>0.0001) probablement en lien avec une défaillance multiviscérale précoce ou des complications hémorragiques plus fréquentes. Une anticoagulation efficace était administrée de manière plus fréquente dans le groupe arrêt cardiaque (30.8% vs. 9.4%, p=0.0001). Un traitement par antiGpIIb/IIIa était administré de manière similaire dans les 2 groupes.

A trente jours, la mortalité était de 3.1% dans le groupe SCA+ vs. 47.9% dans le groupe SCA ST+ compliqué d'arrêt cardiaque. La survenue d'un saignement ainsi que la survenue d'un

saignement majeur (BARC 3-5) était plus fréquente dans le groupe arrêt cardiaque (respectivement 29.5% vs 8.6%, p<0.0001 et 19.2% vs 3.3%, p<0.0001). La survenue d'une thrombose de stent définitive était également plus importante dans le groupe arrêt cardiaque (7.5% vs 2.6%, p=0.004).

En analyse univariée, les facteurs associés à une thrombose dans le groupe arrêt cardiaque étaient l'utilisation d'un stent actif (OR=2.826; IC95% 1.066-7.489 ; p=0.037) et l'administration d'une anticoagulation efficace post-angioplastie (OR=2.496 ; IC95% 1.059-5.88 ; p=0.037). Une analyse multivariée n'a pu être réalisée en raison du faible nombre d'évènements. En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'un saignement majeur (BARC 3-5) dans le groupe arrêt cardiaque étaient l'utilisation d'une anticoagulation efficace post-angioplastie (OR=2.496; IC95% 1.059-5.88 ; p=0.037) et d'antiGpIIb/IIIa (OR=3,091; IC95% 1,106-2,269 ; p=0,009). En analyse multivariée, ces deux facteurs restaient significativement associés à la survenue d'un saignement majeur (BARC 3-5) (respectivement, OR=3.11; IC95% 1.22-7.98 ; p=0.02 et OR=4.16; IC95% 1.61-10.79 ; p=0.003). En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'un décès dans le groupe arrêt cardiaque étaient l'âge (OR=1.050; IC95% 1.021-1,080 ; p<0.001) et la survenue d'une thrombose de stent (OR=3,193; IC95% 1.075-9.488 ; p=0,037). L'utilisation d'inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} plus puissants (ticagrelor ou prasugrel) était associée à une mortalité plus faible (OR=0.198; IC95% 0.093-0.423 ; p<0.001). Ces trois facteurs restaient significativement associés en analyse multivariée (respectivement, OR=1.05; IC95% 1.02-1.09 ; p=0.004, OR=5.62; IC95% 1.61-19.65 ; p=0.007, et OR=0.20; IC95% 0.08-0.46 ; p<0.001).

Les résultats de cette étude démontrent que la survenue d'une thrombose de stent définitive est presque 3 fois plus élevée en cas d'arrêt cardiaque compliquant un SCA ST+, et la survenue d'un saignement majeur presque 6 fois plus élevée en cas d'arrêt cardiaque compliquant un SCA ST+. L'âge et la survenue d'une thrombose de stent étaient des facteurs prédicteurs indépendants de mortalité, tandis que l'utilisation d'antiplaquettaires plus puissants tels que le prasugrel ou le ticagrelor était prédicteur d'une moindre mortalité. Cette étude souligne la différence de la balance thrombose-hémorragie dans ces deux populations et l'intérêt de pouvoir identifier les patients les plus à risque à la fois de thrombose et de saignement puisqu'ils présentent un risque accru de complications.

Available online at www.sciencedirect.com

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Clinical paper

The balance of thrombosis and hemorrhage in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: An observational study

Fabien Picard[a,b,c,*,1], *Jean-François Llitjos*[b,d,1], *Marine Diefenbronn*[a], *Driss Laghlam*[a], *Gabriel Seret*[a], *Anastasia Sokoloff*[a], *Alain Cariou*[b,c,d], *Florence Dumas*[b,c,e], *Olivier Varenne*[a,b]

[a] *Department of Cardiology, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*
[b] *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France*
[c] *INSERM U970, Paris Cardiovascular Research Center (PARCC), European Georges Pompidou Hospital, Paris, France*
[d] *Medical Intensive Care Unit, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*
[e] *Emergency Department, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*

Abstract

Background: Data is scarce on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) associated with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).

Methods: This is a monocentric, retrospective study conducted from January 2012 to December 2017 in a tertiary university hospital, which serves as a cardiac arrest center for a large urban area. Over the study period, all consecutive patients who were treated with stent implantation for STEMI with or without OHCA were included. Baseline characteristics, treatments, hemorrhagic and thrombotic events were compared between STEMI patients with and without OHCA. Univariate and multivariate analysis were performed in order to identify predictors of 30-day mortality, occurrence of major bleeding (MB), and early stent thrombosis (ST).

Results: A total of 549 patients treated for STEMI without OHCA and 146 patients for STEMI with OHCA were included. The incidence of definite ST and MB after coronary angioplasty was significantly higher in patients with OHCA (2.6% vs. 7.5%, $p = 0.004$ and 3.3% vs. 19.2%, $p < 0.001$, respectively). Independent predictors of MB in OHCA patients were anticoagulation therapy (HR = 3.11, 95%CI [1.22–7.98], $p = 0.02$) and the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (HR = 4.16, 95%CI [1.61–10.79], $p = 0.003$). Independent predictors of mortality in OHCA patients were age (HR = 1.05, 95%CI [1.02–1.09], $p = 0.004$) and ST (HR = 5.62, 95%CI [1.61–19.65], $p = 0.007$, with a protective effect of new anti-P2Y12 treatments (HR = 0.20, 95%CI [0.08-0.46], $p < 0.001$).

Conclusion: Patients treated for STEMI associated with OHCA are at higher-risk of ST and MB than those who did not experience cardiac arrest. In this subset of patients, prospective studies are needed to better evaluate the balance of thrombosis and hemorrhage.

Keywords: Cardiac-arrest, Acute coronary syndrome, Bleeding, Stent thrombosis

Abbreviations: ACS, Acute coronary syndrome; PCI, Percutaneous coronary intervention; OHCA, Out-of-hospital cardiac arrest; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; ST, Stent thrombosis; BARC, Bleeding Academic Research Consortium; GUSTO, Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; ORs, Odds ratios; CI, Confidence interval.

* Corresponding author at: Cardiology Department, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, 75014, France.
E-mail address: Fabien.picard@aphp.fr (F. Picard).

[1] These two authors equally contributed.

https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.022
Received 11 August 2019; Received in revised form 25 September 2019; Accepted 23 October 2019
0300-9572/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) are the leading cause of sudden cardiac arrest in adults.[1] European guidelines recommend urgent coronary angiography in a view for primary percutaneous coronary intervention (PCI) in survivors of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).[1,2] This primary PCI strategy is particularly recommended in patients with resuscitated cardiac arrest and an ECG consistent with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) (Class I), but urgent angiography (and PCI if indicated) should also be considered in those without diagnostic ST-segment elevation but with a high suspicion of ongoing myocardial ischemia (Class IIa).[3] Data concerning thrombotic events in these OHCA patients are controversial. Shock, hypothermia and changes in antiplatelet pharmacokinetic have been pointed at as potential promoters of stent thrombosis (ST). Indeed, hypothermia used to prevent ischemia-related organ damage has been showed to be associated with pro-thrombotic side effects in pre-clinical studies. Different mechanisms such as increased expression of platelet activation marker P-selectin, platelet-leukocyte aggregate formation, and thrombocytopenia were described.[4] When comparing ST in patients with acute myocardial infarction and OHCA, Joffre et al. found a significantly higher incidence of confirmed acute or subacute ST in the cardiac-arrest group treated with cooling than in the control group (10.9% vs. 2.0%, $p = 0.01$).[5] On the other side, OHCA patients are also at higher risk of bleeding events, that may be promoted by cardio-pulmonary resuscitation maneuvers and subsequent trauma induced by chest compressions used for resuscitation, by antithrombotic therapies associated with coronary angiography and subsequent angioplasty (i.e., antiplatelet therapy, heparin, and Glycoprotein IIb/IIa-inhibitors), by the need of arterial and venous lines insertion at the initial phase of intensive care, and by potential need of large mechanical support devices such as Impella or Extra-corporeal membrane oxygenation.[6] There is an activation of the inflammatory reaction associated with clinical features that are very similar to those observed during severe sepsis. Coagulation abnormalities have been identified, involving a significant activation of coagulation factors, whereas endogenous anticoagulants (anti-thrombin, protein S and C) are decreased. This intravascular coagulation can be implicated in the genesis of microvascular abnormalities, which in turn lead to more visceral lesions. Of note these coagulation abnormalities are particularly common in patients who die quickly from a post-resuscitation shock.[7] Lastly, cardiac arrest patients treated with hypothermia experience increased platelet aggregation and strengthened clot formation over time. In addition, in patients on oral dual platelet inhibition, the effect of ticagrelor is delayed, probably due to slow gastric emptying,[8] Indeed, the effect of platelet inhibition with the P2Y12-antagonist pro-drug clopidogrel may vary secondary to differences in intestinal absorption, variations in liver cytochrome activities, drug interactions, and platelet receptor polymorphisms.[9] Although thrombotic/hemorrhagic balance is starting to be well documented in ACS without cardiac arrest,[10] data is scarce concerning patients presenting STEMI associated with OHCA, two populations that share the same trigger but seem to be fundamentally different in regard of thrombotic/hemorrhagic balance. Therefore, using an observational retrospective study we sought to evaluate the thrombotic/hemorrhagic balance in patients with STEMI associated or not with OHCA.

Methods

Study design and population

This was an observational, single-center, retrospective study of consecutive patients treated for STEMI associated with OHCA between January 2012 and December 2017, that was conducted at Cochin Hospital, an academic tertiary center. In this analysis, all consecutive patients presenting with STEMI associated with OHCA during the study period were included. STEMI diagnosis was defined by chest pain or cardiac arrest associated with ST-elevation or left bundle branch block on the electrocardiogram and elevated troponin, at least 3 times of the normal range. For OHCA patients, restoration of spontaneous circulation after initial cardio-pulmonary resuscitation was mandatory for inclusion in the present study. Patients were followed-up at 30 days after hospital admission. Baseline demographics, medical history, cardiac catheterization data and in-hospital outcomes were abstracted from medical charts. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. As this was a retrospective analysis conducted per institutional guidelines for data security and privacy, a waiver of consent was granted. Data were anonymized by authors prior to analysis.

Clinical endpoints and definitions

The primary endpoints were the occurrence of in-hospital acute ST and the incidence of in-hospital bleeding events. ST was defined according to the Academic Research Consortium for trials involving stent.[11] A ST was *definite* when ACS with angiographic or pathological confirmation of thrombus was provided, *probable* when unexplained death within 30 days or MI involving target vessel territory without angiographic confirmation was diagnosed. In cardiac arrest patients, *probable* stent thrombosis was determined using serial troponin measurements, serial 12-lead ECGs and unexplained hemodynamic deterioration without other clear cause for cardiac arrest patients and without angiographic confirmation of stent thrombosis. Repeated coronary angiography was usually performed in the department in case of recurrent ST-segment elevation, abnormal troponin rise after the acute phase or hemodynamic degradation associated with ECG modifications. Bleedings complications were defined using the Bleeding Academic Research Consortium (BARC).[12] Type 3 and 5 of BARC classification were considered as major bleedings. Type 3 encompassed: 3a: Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL or any transfusion with overt bleeding; 3b: overt bleeding plus hemoglobin drop ≥ 5 g/dL or cardiac tamponade or bleeding requiring surgical intervention for control or bleeding requiring intravenous vasoactive agents and 3c: Intracranial hemorrhage, subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture or intraocular bleed compromising vision. Type 5 included fatal bleeding, ie. 5a: probable fatal bleeding, no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious; 5b: Definite fatal bleeding overt bleeding or autopsy or imaging confirmation. Additional GUSTO (*Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries*) and TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) bleeding classifications are reported in the present analysis.[12] All-cause death and hospitalization duration are also reported.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation when normally distributed and as median [inter-quartile range]

otherwise. Categorical variables were expressed as count and percentage. The associations between categorical variables were assessed using a chi-square test (or Fisher exact test when appropriate) and continuous variables compared with Student t-test. Univariate and multivariable logistical regression were developed to assess the association between baseline characteristics and the association with the occurrence of major bleeding, ST and death with pre-specified patient, lesion and procedural variables. Candidate covariates that showed marginal associations to outcome on univariate testing ($p \leq 0.20$), were included in our multivariate analysis for major bleeding and death. Odds ratios (ORs) are presented with 95% confidence interval (CI). Statistical significance was defined at a level of $\alpha \leq 0.05$. Statistical analyses were carried out using SPSS package v23.0 (Chicago, IL, USA).

Results

Population clinical and biological characteristics

Between January 2012 and December 2017, 549 patients were treated for STEMI without OHCA and 146 for STEMI with OHCA. Their clinical and biological characteristics are reported in Table 1. Briefly, sex and age were similar in the two groups with male sex predominance (80.5% in the STEMI group vs. 84.9% in the STEMI with OHCA group, $p = 0.22$; and mean age of 61 ± 12.4 vs. 61.3 ± 12.8 years, $p = 0.78$; respectively). Patients without OHCA had higher cardiovascular risk factors, except for smoking status, likely due to the difficulty of past medical history collection in OHCA patients. Left ventricular ejection fraction was lower in the OHCA group (34.2% vs. 48.3%; $p < 0.0001$) with higher use of mechanical support devices. Biologically, white blood cells count was higher in the OHCA group (18.6 ± 7.3 vs. $11.9 \pm 4.5 \times 10^3/mm^3$, $p < 0.0001$), as well as creatinine level (105.6 ± 50.7 vs. 83.1 ± 43.1 mmol/L, $p < 0.0001$). Platelets count was similar in both groups (227 ± 87 vs. $229 \pm 79 \times 10^3/mm^3$, $p = 0.83$) whereas hemoglobin was slightly lower in the OHCA group, although in the normal range in both groups (13.1 ± 2.0 vs. 13.9 ± 5.6 g/dL, $p = 0.007$). Ultrasensitive troponin peak was similar in both groups (5692 ± 9187 vs. 5239 ± 7908 ng/L, $p = 0.60$).

Angiographic baseline characteristics

Left anterior descending artery was more frequently the culprit lesion in patients with OHCA (60.3% vs. 47.7%, $p = 0.007$) whereas right coronary artery was less frequently the culprit lesions in patients with OHCA (19.2% vs 37.9%, $p < 0.0001$). Mean total stent length was similar in both groups (28.5 ± 18.3 mm vs. 25.6 ± 13.2 mm, $p = 0.10$) as well as stent diameter (3.03 ± 0.43 mm vs. 3.11 ± 0.45 mm, $p = 0.07$). Bare-metal stents were more frequently used in patients with OHCA (46.5% vs. 22.1%, $p < 0.0001$). There was no difference on final TIMI flow whereas no-reflow was more frequently observed in

Table 1 – Baseline clinical and biological characteristics of STEMI patients with or without associated OHCA.

	STEMI (n: 549)	STEMI with OHCA (n: 146)	*p* Value
Age, years, mean ± SD	61 (±12.4)	61.3 (±12.8)	0.78
Male, % (n)	80.5% (442)	84.9 % (124)	0.22
Smoking, % (n)	45.2 % (248)	48.6 % (71)	0.46
Hypertension, % (n)	39.7% (218)	26.0 % (38)	**0.002**
Diabetes mellitus, % (n)	26.8% (147)	13.0 % (19)	**0.0005**
Hypercholesterolemia, % (n)	36.2% (199)	19.2 % (28)	**<0.0001**
Family history of coronary artery disease, % (n)	20.9 % (115)	2.0 % (3)	**<0.0001**
ECMO, % (n)	0.9 % (5)	4.1% (6)	**0.006**
IABP, % (n)	4.3 % (24)	9.6% (14)	0.01
Impella, % (n)	0.1 % (1)	0% (0)	0.61
Shockable rhythm, % (n)	N/A	59.6% (87)	N/A
Therapeutic temperature management, % (n)	N/A	72.6% (106)	N/A
Public location of cardiac arrest, % (n)	N/A	41.8% (61)	N/A
Present witness of cardiac arrest, % (n)	N/A	89 % (130)	N/A
Resuscitation by the witness, % (n)	N/A	56% (93)	N/A
No Flow time, mean ± SD	N/A	3.5 (±4.5)	N/A
Low Flow time, min, mean ± SD	N/A	21.7 (±17.1)	N/A
LVEF, %, mean ± SD	48.3 (±11.2)	34.2 (±14.6)	**< 0.0001**
WBC, ×10*3/mm3, mean ± SD	11.9 (±4.5)	18.6 (±7.3)	**< 0.0001**
Hemoglobin, g/dL, mean ± SD	13.9 (±5.6)	13.1 (±2.0)	**0.007**
Platelets, ×10*3/mm3, mean ± SD	229 (±79)	227 (±87)	0.83
Creatinine, µmol/, mean ± SD	83.1 (±43.1)	105.6 (±0.7)	**<0.0001**
Troponin peak, ng/l, mean ± SD	5239 (±7908)	5692 (±9187)	0.60
Creatine kinase, IU/l, mean ± SD	1957 (±4615)	2307 (±2986)	0.39
AST, mmol/l, mean ± SD	202 (±546)	352 (±402)	**0.0004**
ALT, mmol/l, mean ± SD	71 (±306)	199 (±230)	**<0.0001**
aPTT ratio, mean ± SD	4.1 (±2.6)	3.3 (±2.4)	**0.001**
Prothrombin time, %, mean ± SD	79.3 (±17.3)	64.6 (±17.8)	**<0.0001**
pH, mean ± SD	N/A	7.21 (±0.15)	N/A
Lactates, mmol/L, mean ± SD	N/A	4.9 (4.5)	N/A

Abbreviations: ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; IABP: intra-aortic balloon pump; LVEF: left ventricular ejection fraction; WBC: white blood cells; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; aPTT: activated partial thromboplastin time.

patients without OHCA (11.7% vs. 5.5%, p = 0.03). All angiographic characteristics are reported in Table 2.

Antithrombotic therapies

All patients admitted received aspirin loading dose and heparin loading dose by pre-hospital medicalized emergency unit. There was no difference in patients receiving an initial loading dose of clopidogrel (27.7% in the STEMI group vs. 16.4% in the STEMI-OHCA group, p = 0.06) or more potent antiplatelet therapy (ticagrelor or prasugrel) (71.2% vs. 67.1%, p = 0.06). Nevertheless, more patients in the OHCA group did not receive any second oral antiplatelet therapy (16.4% vs. 1.1%, p > 0.0001). A modification in the therapeutic strategy was observed less frequently in the OHCA group (4.1% vs 9.3%, p = 0.04). In addition, anticoagulation therapy was more frequently prescribed in OHCA patients (30.8% vs.9.4%, p = 0.0001). Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were similarly used in both groups (38.3% vs 40.6%, p = 0.62). Antithrombotic therapies used are reported in Table 2.

Thirty-days clinical outcomes

Thirty-days mortality was 3.1% in the STEMI group vs 47.9% in the STEMI-OHCA group, p < 0.0001. The occurrence of any bleeding according to BARC classification was more frequent in the STEMI-OHCA group (29.5% vs 8.6%, p < 0.0001), as well as BARC 3–5 bleedings (19.2% vs 3.3%, p < 0.0001). When using GUSTO and TIMI major classifications, the occurrence of GUSTO severe or TIMI major bleedings were also higher in the OHCA group. The occurrence of ST was also more frequent in the OHCA group (12.3% vs 3.1%, p < 0.0001), as well as definite ST (7.5% vs 2.6%, p = 0.004). All clinical outcomes are summarized in Table 3. Major (BARC 3–5) bleeding types are summarized in Fig. 1. In the OHCA group, the most common BARC 3–5 bleeding type was from other causes than vascular, cardiac, gastro-intestinal or intra-cranial bleeding. Other causes included 4 bleedings that could be related to cardio-pulmonary resuscitation (3 hemothorax and 1 internal bleeding related to hepatic fracture).

Factors associated with ST, major bleeding and mortality in STEMI patients with OHCA

Univariate factors associated with ST in STEMI patients with OHCA were the use of drug-eluting stent (HR = 2.826; IC95% 1.066–7.489; p = 0.037) and post-PCI anticoagulation therapy (HR = 2.496; IC95% 1.059–5.88; p = 0.037) (Supplemental Table 1).

Univariate factors associated with major bleeding (BARC 3–5) in STEMI patients with OHCA were the use of post-PCI anticoagulation therapy (HR = 2.496; IC95% 1.059–5.88; p = 0.037) and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (HR = 3,091; IC95% 1,106–2,269; p = 0,009). Using

Table 2 – Baseline procedural characteristics and treatment of STEMI patients with or without associated OHCA.

	STEMI (n: 549)	STEMI with OHCA (n: 146)	*p* Value
Number of coronary arteries with significant lesion, % (n)			0.47
1, % (n)	43.7% (240)	40.4% (59)	
>1, % (n)	56.3% (309)	59.6% (87)	
Culprit coronary artery, % (n)			**<0.0001**
LAD	47.7% (262)	60.3% (88)	
LCX	13.1% (72)	17.1 % (25)	
RCA	37.9% (208)	19.2% (28)	
LMCA	1.3% (7)	3.4% (5)	
No reflow, % (n)	11.7 % (64)	5.5% (8)	**0.03**
Final TIMI flow, mean ± (SD)	2.9 (±0.5)	2.8 (±0.7)	0.07
Stent implantation, % (n)	91% (502)	88.3% (129)	0.25
Bare-metal stent, % (n)	22.1% (111)	46.5% (68)	**<0.0001**
Drug-eluting stent, % (n)	71% (391)	41.8% (61)	**<0.0001**
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	25.6 (±13.2)	28.5 (±18.3)	0.10
Stent diameter, mm, mean ± (SD)	3.11 (±0.45)	3.03 (±0.43)	0.07
Thromboaspiration use, % (n)	36.6 % (201)	34.9% (51)	0.71
Total DAP, Gy. cm^2, mean ± (SD)	7498 (±7279)	8315 (±9561)	0.36
Angioscopy duration, min, mean ± (SD)	11.58 (±8.5)	13.11 (±8.7)	0.07
Antiplatelet treatment characteristics			
Aspirin, % (n)	100 % (549)	100 % (146)	0.61
P2Y12 inhibitors	98.9% (543)	83.6% (122)	**<0.0001**
Clopidogrel, % (n)	27.7% (152)	16.4% (24)	0.06
Ticagrelor or Prasugrel, % (n)	71.2% (391)	67.1 % (98)	0.06
None, % (n)	1.1 % (6)	16.4% (24)	**<0.0001**
Switch of P2Y12 inhibitors therapy during hospitalization, % (n)			
Clopidogrel to Ticagrelor or Prasugrel, % (n)	2.7% (15)	0.7% (1)	0.14
Ticagrelor or Prasugrel to Clopidogrel, % (n)	5.6% (31)	0.7% (1)	**0.01**
Anti-P2Y12 interruption, % (n)	0.4% (2)	2.7% (4)	**0.006**
Glycoprotein IIbIIIa inhibitors, % (n)	40.6% (223)	38.3% (56)	0.62
Post-PCI anticoagulation therapy, % (n)	9.4 % (52)	30.8% (45)	**<0.0001**
Thrombolysis therapy prior-PCI, % (n)	0 % (0)	3.4 % (5)	**<0.0001**
Shock needing vasoactive therapies	3% (17)	65.0% (95)	**<0.0001**

Abbreviations: LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; RCA: right coronary artery; LMCA: left main coronary artery; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; DAP: dose area product; PCI: percutaneous coronary intervention.

Table 3 – Thirty-days clinical outcomes of STEMI patients with or without associated OHCA.

	STEMI (n : 549)	STEMI with OHCA (n : 146)	*p* value
All-cause death, % (n)	3.1 % (17)	47.9% (70)	**<0.0001**
Any bleeding, % (n)	8.6 % (47)	29.5% (43)	**<0.0001**
BARC 3–5 bleeding, % (n)	3.3 % (18)	19.2% (28)	**<0.0001**
BARC 1–2 bleeding, % (n)	5.3% (29)	10.3% (15)	**0.03**
GUSTO « severe » bleeding, % (n)	1.5 % (8)	9.6% (14)	**<0.0001**
GUSTO «mild» or «moderate» bleeding, % (n)	7.1% (39)	19.9% (29)	**<0.0001**
TIMI «major» bleeding, % (n)	1.8% (10)	11.6% (17)	**<0.0001**
TIMI «minor» bleeding, % (n)	6.2% (34)	17.1% (25)	**<0.0001**
Stent thrombosis, % (n)	3.1% (17)	12.3% (18)	**<0.0001**
Definite, % (n)	2.6% (14)	7.5% (11)	**0.004**
Probable, % (n)	0.5 % (3)	4.8% (7)	**<0.0001**
Hospitalization duration, days, mean ± (SD)	5.6 (±5.0)	12.6 (±13.4)	**<0.0001**

Abbreviations: BARC: Bleeding Academic Research Consortium; GUSTO: Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

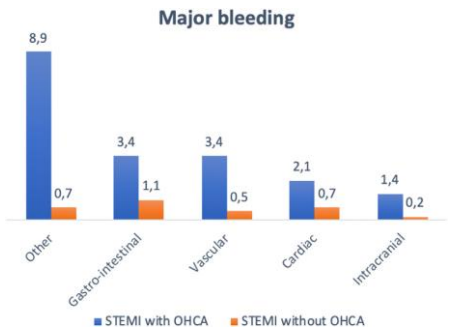

Fig. 1 – Bleeding types among major (BARC 3–5) bleedings in STEMI patients with or without associated OHCA, expressed in percentage. Abbreviations: BARC: Bleeding Academic Research Consortium; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; OHCA: out-of-hospital cardiac arrest.

multivariate analysis, these two factors remained significantly associated with major bleeding (respectively, HR = 3.11; IC95% 1.22–7.98; p = 0.02 and HR = 4.16; IC95% 1.61–10.79; p = 0.003) (Table 4).

Univariate factors associated with all-cause death in STEMI patients with OHCA were the age (HR = 1.050; IC95% 1.021–1,080; p < 0.001) and the occurrence of ST (HR = 3,193; IC95% 1.075–9.488; p = 0,037). The use of ticagrelor or prasugrel was associated with lower all-cause mortality in univariate analysis (HR = 0.198; IC95% 0.093–0.423; p < 0.001). All three factors remained significant after multivariate analysis (respectively, HR = 1.05; IC95% 1.02–1.09; p = 0.004, HR = 5.62; IC95% 1.61–19.65; p = 0.007, and HR = 0.20; IC95% 0.08-0.46; p < 0.001) (Table 5).

Discussion

This retrospective study of 695 STEMI patients including 146 patients with associated OHCA reports thirty-days clinical outcomes and evaluates predictors of all-cause mortality, ST and major bleeding in OHCA patients. The main findings of our study are threefold. First, the occurrence of definite ST was higher in patients with associated OHCA (12.3% vs 2.7%, p = 0.04). Second, the rate of major bleedings (BARC 3–5) were also higher in OHCA patients (19.2% vs 3.3%, p < 0.001). Last, using multivariate analysis, age (HR = 1.05; IC95% 1.02–1.09 ; p = 0.004) and the occurrence of ST (HR = 5.62; IC95% 1.61–19.65 ; p = 0.007) were predictive of all-cause mortality at thirty-days in OHCA patients, whereas the use of potent antiplatelet therapy (ticagrelor or prasugrel) was associated with lower all-cause mortality

Table 4 – Univariate and multivariate analysis of factors associated with BARC 3–5 bleeding in STEMI patients with OHCA.

Univariate analysis	Odds ratio	95% CI	p
Age	0.996	0.964–1.029	0.791
Diabetes	1.615	0.529–4.932	0.400
Dyslipidemia	0.653	0.207–2.061	0.467
Smoker	1.070	0.469–2.440	0.872
Hypertension	0.935	0.362–2.415	0.890
LVEF	0.972	0.943–1.002	0.072
P2Y12 inhibitors therapy	0.349	0.077–1.585	0.173
Clopidogrel	2.395	0.907–6.327	0.078
Ticagrelor or prasugrel	0.889	0.375–2.106	0.789
Post-PCI anticoagulation therapy	2.496	1.059–5.88	0.037
Glycoprotein IIbIIIa inhibitors use	3.091	1.321–7.234	0.009
Stent thrombosis	0.490	0.106–2.269	0.362
Thromboaspiration	1.802	0.780–4.163	0.168
Bare-metal stent	0.747	0.502–2.612	0.747
Drug-eluting stent	0.717	0.310–1.655	0.435
Hemoglobin	0.725	0.228–2.311	0.587
WBC	0.946	0.817–1.094	0.453
Platelets	0.997	0.992–1.003	0.343
Creatinine level	0.994	0.983–1.005	0.291
Multivariate analysis	**Odds ratio**	**95% CI**	**P**
Clopidogrel	0.249	0.05–1.24	0.09
Post-PCI anticoagulation therapy	3.11	1.22–7.98	**0.02**
Glycoprotein IIbIIIa inhibitors use	4.16	1.61–10.79	**0.003**
Thromboaspiration	1.51	0.61–3.78	0.38

Abbreviations: same as Tables 1–3. Bold values represent significant variables.

Table 5 – Univariate and multivariate analysis of factors associated with all-cause death in STEMI patients with OHCA.

Univariate analysis	Odds ratio	95% CI	P
Age	1.050	1.021–1.080	**<0.001**
LVEF	0.978	0.954–1.001	0.061
Any bleeding	0.904	0.443–1.847	0.783
BARC 3–5 bleeding	1.301	0.569–2.973	0.533
P2Y12 inhibitors therapy			
Clopidogrel	1.6	0.659–3.885	0.299
Ticagrelor or prasugrel	0.198	0.093–0.423	**<0.001**
Post-PCI anticoagulation therapy	1.205	0.595–2.439	0.605
Glycoprotein IIbIIIa inhibitors use	0.701	0.358–1.374	0.301
Stent thrombosis	3.193	1.075–9.488	**0.037**
Total stent length	0.997	0.969–1.026	0.861
Thromboaspiration	0.579	0.289–1.160	0.123
Bare-metal stent	1.273	0.662–2.447	0.470
Drug-eluting stent	0.618	0.322–1.184	0.147
Hemoglobin	1.284	0.644–2.560	0.478
WBC	1.046	0.922–1.186	0.487
Multivariate analysis	**Odds ratio**	**95% CI**	**P**
Age	1.05	1.02–1,09	0,004
LVEF	1.00	0.97–1.02	0.72
Ticagrelor or Prasugrel	0.20	0.08–0.46	**<0.001**
Stent thrombosis	5.62	1.61–19.65	**0.007**
Thromboaspiration	0.54	0.24–1.23	0.12
Drug-eluting stent	0.49	0.23–1.06	0.07

Abbreviations: same as Tables 1–3. Bold values represent significant variables.

(HR = 0.20; IC95% 0.08–0.46 ; $p < 0.001$). To our knowledge, the present study is one of the more recent and largest observational study that evaluates the thrombotic/hemorrhagic balance in STEMI patients associated or not with OHCA. Recent large-scale registries showed that with contemporary antithrombotic therapies and modern generation drug-eluting stents, the rate of early ST is around 1%.[13] Our study demonstrated a relatively higher rate of definite ST (2.7%) in STEMI patients without OHCA. Nevertheless, the interesting part is that the rate of ST was four times higher in OHCA patients. Indeed, studies in OHCA STEMI patients are scarce. In this subset of patients, in-hospital ST rates range from 1.1%[14] to 45.5%,[15] with large variations between studies.[13–16] Some predictive factors of ST in OHCA patients were previously reported to be age>80 years-old, the occurrence of cardiogenic shock, an hemodynamic support use, the use of multiple stents to treat the culprit lesion, and the occurrence of vascular complications.[16] In our study, the use of drug-eluting stent and anticoagulation post-PCI were predictive of stent-thrombosis in univariate analysis. Nevertheless, due to the heterogeneity of the drug-eluting stent used, it is difficult to draw any conclusion from these findings. As anticoagulation therapy post-PCI was associated with major bleeding, one can hypothesized that major bleeding is usually associated with withdrawal of aggressive antithrombotic therapies and could therefore result in stent thrombosis. Indeed, as for STEMI not associated with OHCA, post-procedural anticoagulation has been described as deleterious with increased bleedings without any impact on ischemic events.[17] In addition, multivariate analysis could not be performed due to the small number of such event, in order to prevent from overfitting. Nevertheless, ST was an independent risk factor of all-cause mortality at thirty-days and more potent platelet therapy use, such as ticagrelor or prasugrel, preventive from all-cause mortality. Therefore, in OHCA STEMI patients, we should focus to reduce any potential ST trigger, first by appropriate stenting technique, with the help, if needed of intravascular imaging; and second by appropriate antiplatelet therapy. The limits of pharmacodynamics of all oral P2Y12 inhibitors have been previously described, with reduced antiplatelet response of clopidogrel[18] and discordant findings on ticagrelor.[19,20] In such setting, the use of cangrelor could be of particular interest.[21,22]

On the other hand, the rate of major bleeding in OHCA STEMI patients in our study was also five times higher than in patients who did not experience cardiac arrest. This rate ranges from 7.5%[23] to 22.2%[24] in previous reports, with large variations between studies that reported bleeding rates in OHCA patients.[14,25] Nevertheless, there was a large variation between the definitions of major bleeding across studies. In our study, the predictors of major bleeding in OHCA STEMI patients were the use of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and post-PCI anticoagulation therapy. Despite the strong association, one limitation of this observation is the lack of accurate data on the dose of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and heparin used in our patients. Nevertheless, other studies reported that the use of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in such patients was associated with an increased bleeding risk without reduction of thrombotic events.[26] Post-resuscitation increased bleeding risk can be due to multiple factors such as traumatic resuscitation maneuvers, post-resuscitation syndrome associated with shock, coagulation disturbances and requirement for invasive therapeutics including invasive monitoring, renal-replacement therapy, hemodynamic support devices with their inherent risks of vascular complications. This should be kept in mind when treating these high bleeding-risk patients.

Our study has several limitations that need to be acknowledged. The results must be interpreted with caution, as this is a single-center non-randomized study with a relatively small sample size. Due to the retrospective nature of our observational study, we cannot assess whether there was a change of practice between the beginning and the end of the study period. Nevertheless, it would have impacted both arms of the study. The abstracted data did not show details on the total dose of heparin received both during and after PCI. Nevertheless, as activated partial thromboplastin time was higher in the OHCA group, it could not have lowered the rates of bleedings in the OHCA arm. Indeed, some baseline characteristics could be missing in OHCA patients due to the retrospective nature of the study, especially in patients who died early after admission. In addition, coagulation factor activities, protein C/S concentrations and platelet aggregometry were not routinely performed. Also minor bleedings are frequently missing in such studies as they are not always mentioned in the charts. Nevertheless, our study highlights the fact that STEMI patients and STEMI patients who experienced cardiac arrest should be considered as different populations as they are at higher risk of both thrombotic and hemorrhagic complications. Clinical studies should be performed to address the best antithrombotic therapy in order to prevent ST but also reduce major bleedings.

Conclusion

In this study, patients treated for STEMI associated with OHCA are at higher risk of ST and major bleeding than those who did not. The use of anticoagulation therapy and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors contributes

to increase bleeding complications and should be used with caution. A strategy favoring new anti-P2Y12 could improve the prognosis of these patients. Randomized controlled studies are needed to confirm these findings and better evaluate thrombotic and hemorrhagic balance in STEMI patients associated with OHCA.

Funding

None.

Conflict of interest

Relationship with industry: OV reports personal fees from Boston Scientific, Biotronik and Abbott Vascular. FP reports consulting, research and speaking fees from Biotronik, BBraun, Bristol Myers Squibb and Sanofi. AC received fees for lectures from Bard and Air Liquide Medical Systems. The other authors declare that they have no known conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.022.

REFERENCES

1. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Resuscitation 2015;95:202–22, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.
2. Bougouin W, Dumas F, Karam N, et al. Should we perform an immediate coronary angiogram in all patients after cardiac arrest?: insights from a large French Registry. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:249–56, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.011.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119–77, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, et al. Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:1607–16, doi:http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226373.
5. Joffre J, Varenne O, Bougouin W, Rosencher J, Mira J-P, Cariou A. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. Resuscitation 2014;85:769–73, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.013.
6. Kander T, Ullén S, Dankiewicz J, Wise MP, Schött U, Rundgren M. Bleeding complications after cardiac arrest and targeted temperature management, a post hoc study of the targeted temperature management trial. Ther Hypothermia Temp Manag 2019;9:177–83, doi:http://dx.doi.org/10.1089/ther.2018.0024.
7. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. Ann Intensive Care 2011;1:45, doi:http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-45.
8. Kander T, Dankiewicz J, Friberg H, Schött U. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. Critical Care 2014;1–9, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0495-z.
9. Ford NF. Clopidogrel resistance: pharmacokinetic or pharmacogenetics? J Clin Pharmacol 2009;49:506–12, doi:http://dx.doi.org/10.1177/0091270009332433.
10. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. Am Heart J 2017;186:91–9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.01.010.
11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344–51, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313 American Heart Association, Inc;.
12. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation 2011;123:2736–47, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
13. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J 2015;36:3320–31, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511.
14. Velibey Y, Parsova EC, Ceylan US, et al. Outcomes of survivors of ST-segment elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: a single-center surveillance study. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47:10–20, doi:http://dx.doi.org/10.5543/tkda.2018.32657.
15. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? J Am Coll Cardiol 2013;61:686–7, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.029.
16. Shah N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic hypothermia and stent thrombosis: a nationwide analysis. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1801–11, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.052.
17. Ducrocq G, Steg PG, Van't Hof A, et al. Utility of post-procedural anticoagulation after primary PCI for STEMI: insights from a pooled analysis of the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2017;6:659–65, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2048872616650869.
18. Kaufmann J, Wellnhofer E, Stockmann H, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in out-of-hospital cardiac arrest patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management. Resuscitation 2016;1–24, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.02.012.
19. Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of- hospital cardiac arrest. Clin Res Cardiol 2015;105:332–40, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0925-1.
20. Umińska JM, Ratajczak J, Buszko K, et al. Impact of mild therapeutic hypothermia on bioavailability of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. Cardiol J 2019, doi:http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2019.0024 ahead of print.
21. Leonardi S, Bhatt DL. Practical considerations for cangrelor use in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2019;8:39–44, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2048872617707960.
22. Droppa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: a global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. Resuscitation 2019;137:205–12, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.008.
23. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Major bleeding complications after cardiopulmonary resuscitation: impact of thrombolytic treatment. J Intern Med 2003;253:128–35.
24. Jacob M, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. The effect of targeted temperature management on coagulation parameters and bleeding events after out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause. Resuscitation 2015;96:260–7, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.08.018.

25. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. Resuscitation 2017;114:141–5, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.02.015.

26. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores E, et al. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome. Resuscitation 2016;106:108–12, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.031.

Évaluation des scores de risque hémorragique et de thrombose - Evaluation of bleeding and stent thrombosis risk scores in acute coronary syndromes patients with associated cardiac arrest

Résumé

Dans le cas d'un SCA, plusieurs scores de risques hémorragiques [116-118] et de thrombose de stent [119] ont été développés afin de prédire la survenue de ces évènements et d'identifier les patients les plus à risque de développer ces complications. Le but de ces scores est de pouvoir adapter les thérapies antithrombotiques aux patients les plus à risque soit d'hémorragie, soit de thrombose de stent. Ainsi, les recommandations européennes sur la prise en charge du SCA recommandent l'utilisation de scores de risque hémorragique [12,31]. Nous avons donc voulu évaluer les scores les plus utilisés et les plus reproductibles dans le cadre du SCA pour savoir si ces scores étaient adaptés aux patients ayant présenté un arrêt cardiaque associé.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les scores de risque hémorragique CRUSADE **(**Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) (Figure 8) [116] et ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) (Figure 9) [117], ainsi que le score de risque de thrombose de stent proposé par Dangas et al (Figure 10) [119].

Nous avons évalué de manière observationnelle, monocentrique, et rétrospective tous les patients hospitalisés pour SCA associé à un ACEH entre Janvier 2007 et Décembre 2019 à l'hôpital Cochin, ayant bénéficié d'une angioplastie au décours de l'angiographie coronaire en urgence et d'un traitement par un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12}.

Table 5. Algorithm Used to Determine the Risk Score of CRUSADE In-Hospital Major Bleeding

Predictor	Score
Baseline hematocrit, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Creatinine clearance,* mL/min	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Heart rate (bpm)	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Sex	
Male	0
Female	8
Signs of CHF at presentation	
No	0
Yes	7
Prior vascular disease†	
No	0
Yes	6
Diabetes mellitus	
No	0
Yes	6
Systolic blood pressure, mm Hg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

CHF indicates congestive heart failure.

*Creatinine clearance was estimated with the Cockcroft-Gault formula.

†Prior vascular disease was defined as history of peripheral artery disease or prior stroke.

Figure 8 – Score de risque hémorragique CRUSADE proposé par Subherwal et al [116]

Table 4
The Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines prediction score and nomogram for in-hospital major bleeding

Age (years)	Points	Baseline Serum Creatinine (mg/dl)	Points	Systolic Blood Pressure on Admission (mm Hg)	Points	Baseline Hgb (g/dl)	Points	Heart Rate on Admission (beats/min)	Points
≤40	0	<0.8	0	≤90	4	<5	17	≤40	0
41–50	1	0.8–1.59	1	91–100	3	5–7.9	15	41–60	2
51–60	2	1.6–1.99	2	101–120	2	8–9.9	13	61–70	3
61–70	3	2.0–2.99	4	121–140	1	10–10.9	12	71–80	5
71–80	4	3.0–3.99	6	141–170	0	11–13.9	9	81–100	6
81–90	5	4.0–4.99	8	171–200	1	14–15.9	6	101–110	8
≥91	6	5.0–5.99	10	≥201	2	≥16	2	111–120	9
		≥6	11					121–130	11
								131–150	12
		On dialysis	11					≥151	14

Weight (kg)	Points	Gender	Points	Home Warfarin Use	Points	Diabetes Mellitus	Points
≤50	5	Female	4	No	0	No	0
51–70	4	Male	0	Yes	2	Yes	3
71–100	3						
101–120	2						
121–140	1						
≥141	0		y				

Heart Failure ± Shock on Admission	Points	Electrocardiographic Changes	Points	Previous Peripheral Artery Disease	Points
None	0	No ST-segment changes	0	No	0
Heart failure only	3	ST-segment depression or transient elevation	3	Yes	3
Heart failure with shock	15	ST-segment elevation	7		

Add up the points for all 12 variables and look up the corresponding risk for in-hospital major bleeding on the risk curve (Figure 3).

Figure 9 – Score de risque hémorragique ACTION proposé par Mathews et al [117]

Table 3. Integer-Based Risk Score for 1-Year Definite/Probable ST in Patients With ACS

Variable	Integer Assignment for ST Risk Score Calculation			Add to Score
Type of ACS	NSTE-ACS w/o ST-segment changes: +1	NSTE-ACS with ST-segment deviation: +2	STEMI + 4	
Current smoking	Yes: +1	No: +0		
Insulin-treated diabetes mellitus	Yes: +2	No: +0		
History of PCI	Yes: +1	No: +0		
Baseline platelet count, K/μl	<250: +0	250–400: +1	>400: +2	
Absence of early (pre-PCI) heparin*	Yes: +1	No: 0		
Aneurysm or ulceration	Yes: +2	No: 0		
Baseline TIMI flow grade 0/1	Yes: +1	No: 0		
Final TIMI flow grade <3	Yes: +1	No: 0		
Number of vessels treated	1: +0	2: +1	3: +2	
ST risk score:				

*Includes parenteral heparin or low molecular weight heparin.

ACS = acute coronary syndrome (s); NSTE-ACS = Non–ST-segment elevation acute coronary syndrome; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

Figure 10 – Score de risque de thrombose de stent proposé par Dangas et al [119]

Le critère de jugement principal était la survenue d'un saignement majeur et d'une thrombose de stent définitive associé à la performance des scores de risque CRUSADE et ACTION, à prédire la survenue d'un saignement majeur (BARC 3 ou 5), et du score proposé par Dangas et al. à prédire la survenue d'une thrombose de stent définitive. Une analyse de discrimination était évaluée pour chacun des scores de risque, afin de tester leur capacité à prédire la survenue d'un évènement dans la population étudiée. Ainsi, nous avons utilisé l'analyse de statistique C par régression logistique binaire, exprimée au moyen de courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) avec calcul des aires sous la courbe (AUC). Les données manquantes pour le calcul de chacun des scores de risque a été géré par l'exclusion des patients pour lesquels le score ne pouvait être calculé.

386 patients ont été inclus dans cette analyse. L'âge moyen était de 60.5±12.2 ans, 303 (78.5%) étaient des hommes. 82 (21.2%) des patients ont présenté un évènement hémorragique grave et 30 (7.8%) des patients ont présenté une thrombose de stent définitive. Les caractéristiques cliniques et les évènements des patients inclus dans cette étude sont rapportés dans la table 2. La performance des scores hémorragiques CRUSADE et ACTION à déterminer un événement hémorragique grave dans notre cohorte était faible (AUC 0.55 (IC 95% 0.47-0.63) et AUC 0.60 (IC 95% 0.52-0.67), respectivement). La performance du score de risque de thrombose proposé par Dangas et al à déterminer une thrombose de stent définitive était également faible (AUC 0.51 (IC 95% 0.41-0.62)) Figure 11.

Le résultat principal de cette étude est donc que l'utilisation des scores de risque CRUSADE et ACTION pour la prédiction d'une hémorragie majeure et l'utilisation du score de risque proposé par Dangas et al pour la prédiction d'une thrombose de stent définitive semblent peu adaptées aux patients ayant présenté SCA compliqué d'ACEH. En effet, l'aire sous la courbe de ces différents scores est <0.7, reflétant une mauvaise performance de ces scores. Cela illustre la nécessité de développement de scores de risques spécifiques dans cette population à fort risque hémorragique et thrombotique.

Table 2 : Caractéristiques cliniques initiales

SCA ST+: Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST; SCA ST-: Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; TCCG: tronc commun coronaire gauche; IVA: interventriculaire antérieure; Cx: circumflexe; CD: coronaire droite; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; CPIAo: contre-pulsion intra-aortique; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± écart type tandis que les variables qualitatives sont exprimées en somme et pourcentage du total.

	(n : 386)
Age, années	60.5±12.2
Sexe Masculin	303 (78.5)
Tabagisme	260 (67.4)
Hypertension	151(39.1)
Diabète	60 (15.4)
Dyslipidémie	119 (30.8)
Présentation initiale	
- SCA ST+	280 (72.5)
- SCA ST-	106 (27.5)
Rythme initial choquable	315 (81.8)
Durée de No Flow, min	3.6±4.6
Durée de Low Flow time, min	18.8±12.5
pH	7.24±0.13
Lactates, mmol/L	4.8±4.4
Hémoglobine, g/dL	13.2±1.8
Créatinine, µmol/	105±50.8
FEVG, %	37.8±14.1
Artère coupable	
TCCG	14 (3.6)
IVA	206 (53.5)
Cx	77 (20)
CD	84 (21.8)
Bissectrice	2 (0.5)
Pontage	2 (0.5)
Flux TIMI 0 ou 1 avant angioplastie	238 (61.6)
Thromboaspiration	148 (38.7)
AntiGpIIb/IIIa	146 (38)
Flux TIMI 3 après angioplastie	366 (94.8)
Nombre de stents implantés	1.5±0.9
Stent actif	179 (46.3)
Diamètre du stent, mm	3.1±0.6
Longueur totale de stent implanté, mm	28.9±20.2
No-reflow	16 (4.1)
CPIAo	70 (18.1)
Impella	18 (4.7)
ECMO	20 (5.2)
Hypothermie thérapeutique	337 (89.9)

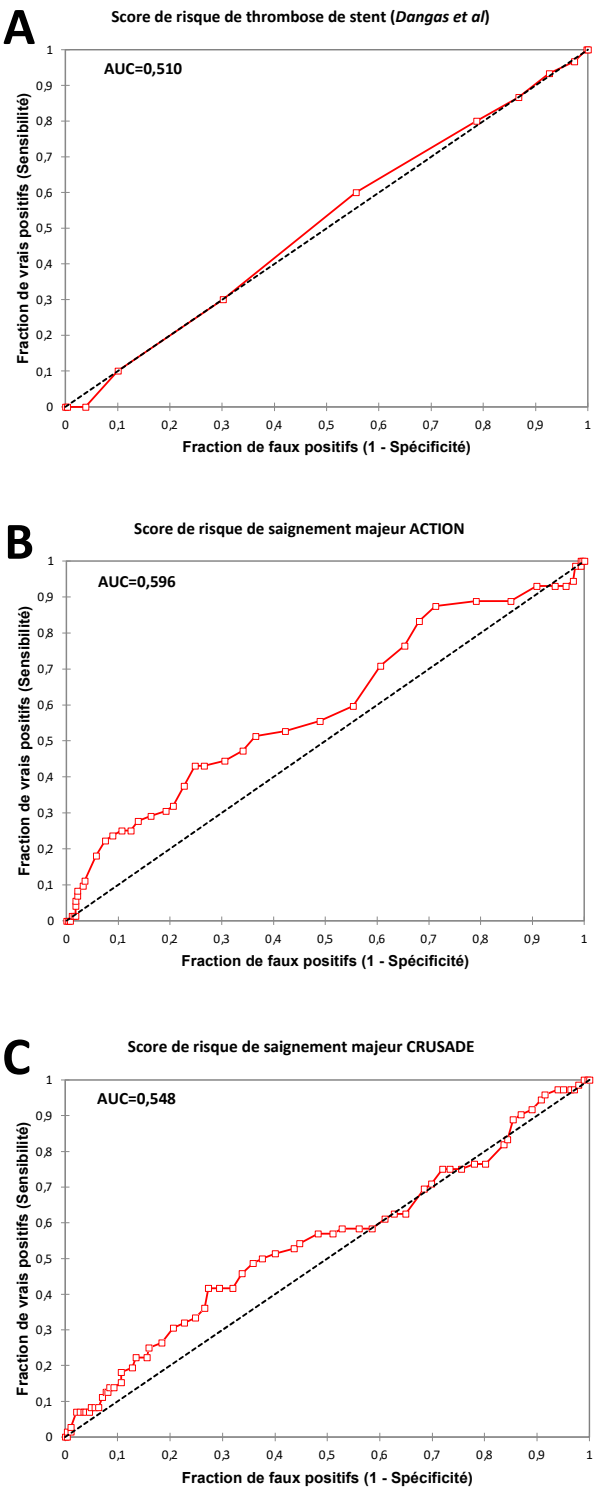

Figure 11 – Courbes ROC des scores de risque de thrombose de stent et d'hémorragie majeure

A: Courbe ROC du score de risque de thrombose de stent (Dangas et al); B: Courbe ROC du score de risque d'hémorragie majeure ACTION; C : Courbe ROC du score de risque d'hémorragie majeure CRUSADE.

Évaluation des traitements antithrombotiques - Safety and benefit of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in out of hospital cardiac arrest patients treated with percutaneous coronary intervention

Résumé

En cas d'arrêt cardiaque avec récupération d'une activité circulatoire compliquant un SCA, les recommandations Européennes de cardiologie préconisent une angiographie coronaire en urgent en vue d'une angioplastie primaire [12,120,121] en cas d'ECG retrouvant un sus-décalage du segment ST (Classe I) ou en cas d'absence de sus-décalage mais avec forte suspicion d'ischémie myocardique active (Classe IIa) [12]. En cas d'angioplastie, un environnement médicamenteux antithrombotique puissant est recommandé. Néanmoins, ces patients ayant présenté un SCA compliqué d'arrêt cardiaque et nécessitant une angioplastie sont à risque plus élevé à la fois de thrombose de stent mais également de saignement [36,37]. Or il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les stratégies antithrombotique dans cette population spécifique. L'utilisation des antiGpIIb/IIIa est habituellement considérée en cas de situation de sauvetage (thrombus important, *slow-flow* ou *no-reflow*) ou de complications thrombotiques chez les patients présentant un SCA (Classe IIa) [12], sans que cette stratégie ait été testée chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque. Les données de la littérature sont pauvres concernant cette population [91] et le bénéfice antithrombotique des antiGpIIb/IIIa pourrait être surpassé par une augmentation importante du risque hémorragique, limitant leur bénéfice dans cette situation clinique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le rapport bénéfice-risque de l'utilisation des antiGpIIb/IIIa chez les patients ayant présenté un SCA compliqué d'arrêt cardiaque et nécessitant une angioplastie.

Nous avons évalué de manière observationnelle, monocentrique, et rétrospective tous les patients hospitalisés pour SCA associé à un arrêt cardio-respiratoire extrahospitalier entre Janvier 2007 et Décembre 2017 à l'hôpital Cochin et ayant bénéficié d'une angioplastie au décours de l'angiographie coronaire en urgence. Deux groupes ont été formés en fonction de l'utilisation ou non d'antiGpIIb/IIIa. Nous avons comparé les variables catégorielles en utilisant un test du chi-carré (ou un test de Fischer si nécessaire) et les variables continues avec un test de Student. Une significativité statistique était définie par un risque $\alpha \leq 0.05$. Compte tenues des différences dans les populations comparées, nous avons réalisé une analyse de régression

logistique uni et multivariée pour évaluer des caractéristiques initiales prédéfinies et leur association avec la survenue d'évènements d'intérêt tels que la prescription d'un antiGpIIb/IIIa, la survenue d'une thrombose de stent, d'un événement hémorragique grave ou d'un décès. Les caractéristiques initiales retenues étaient pré-spécifiées comme pouvant avoir une incidence clinique sur la survenue de l'événement d'intérêt. Les variables candidates qui montraient une association marginale (définie par une valeur de $p \leq 0.15$) ou significative en analyse univariée étaient inclues dans l'analyse multivariée.

Durant cette période 385 patients ont été traités pour SCA compliqué d'ACEH par angioplastie au décours de l'angiographie coronaire en urgence. Des antiGpIIb/IIIa ont été administrés chez 41.3% des patients. Le type d'antiGpIIb/IIIa n'a pu être détaillé ni sa durée d'administration. Il existait quelques différences entre les patients ayant reçu ou non des antiGpIIb/IIIa. Les patients du groupe antiGpIIb/IIIa présentaient moins d'hypertension ainsi que moins d'antécédent d'angioplastie (26.4% vs. 46.7%, p<0.001 et 9.4% vs. 24.9%, p<0.001, respectivement) et plus souvent un rythme choquable initial et un sus-décalage du segment ST à l'ECG (96.3% vs. 76.8%, p=0.01 et 83.9% vs. 64.6%, p<0.001, respectivement). Angiographiquement, les patients du groupe antiGpIIb/IIIa présentaient plus souvent une lésion coupable sur l'artère interventriculaire antérieure et un flux TIMI 0 ou 1 avant angioplastie (64.7% vs. 53.1%, p<0.0001 et 79.9 % vs. 58.0%, p<0.001, respectivement. Un phénomène de no-reflow était également plus fréquemment décrit (8.9% vs. 1.8%, p=0.001).

Les éléments prédicteurs de l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa en analyse multivariée était un âge plus jeune (OR 0.98 ; IC95% :0.96-1.00 ; p=0.04), l'absence d'antécédent d'angioplastie (OR: 0.49 ; IC95% : 0.25-0.96 ; p=0.04), la réalisation d'une thromboaspiration (OR: 2.89 ; IC95% :1.78-4.70 ; p<0.0001) et un flux TIMI 0 ou 1 avant angioplastie(OR: 2.01 ; IC95% :1.17-3.45 ; p=0.01).

La mortalité intra-hospitalière était élevée, représentant 47.8% des patients. Un saignement majeur est survenu chez 22.1% des patients et une thrombose de stent chez 9.1% des patients. Les patients ayant reçu un antiGpIIb/IIIa ont présenté plus de complications hémorragiques (toute gravité) (33.3% vs. 19.6%, p=0.002) ainsi que plus de saignements majeurs (28.3% vs. 16.8%, p=0.007) sans différence sur les taux de thrombose de stent ou sur la mortalité intra-hospitalière (11.9% vs. 7.1%, p=0.10 et 47.1% vs. 49.3%, p=0.68 respectivement).

En analyse multivariée, les paramètres prédicteurs d'un saignement majeur étaient l'administration d'antiGpIIb/IIIa (OR: 1.81 ; IC95% : 1.06-3.08 ; p=0.03), l'utilisation d'un

support circulatoire mécanique (OR: 2.03 ; IC95% : 1.14-3.62 ; p=0.02) et une double anti agrégation plaquettaire comportant aspirine et un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} puissant (ticagrelor ou prasugrel) (OR: 1.99 ; IC95% : 1.15-3.46 ; p=0.01).

Le résultat principal de cette étude est donc que l'utilisation des antiGpIIb/IIIa chez des patients traités pour un SCA compliqué d'ACEH est significativement associé à une augmentation du risque hémorragique sans franc bénéfice clinique en termes de thrombose de stent et de mortalité intra-hospitalière. En effet, en analyse multivariée, les seuls prédicteurs indépendants de saignement majeur étaient l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa, l'utilisation d'un support circulatoire mécanique et une double anti agrégation plaquettaire comportant un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} puissant. L'utilisation de ces traitements antithrombotiques puissants est donc à mettre en balance avec le risque hémorragique de chaque patient [122].

Available online at www.sciencedirect.com

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Clinical paper

Safety and benefit of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in out of hospital cardiac arrest patients treated with percutaneous coronary intervention

Fabien Picard[a,b,c,*], *Anastasia Sokoloff*[a], *Vincent Pham*[a], *Marine Diefenbronn*[a], *Driss Laghlam*[a], *Gabriel Seret*[a], *Olivier Varenne*[a,b], *Florence Dumas*[b,c,d], *Alain Cariou*[b,c,e]

[a] *Department of Cardiology, Cochin Hospital, Hôitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*
[b] *Université de Paris, Faculté de Médecine, Paris, France*
[c] *INSERM U970, Paris Cardiovascular Research Center (PARCC), European Georges Pompidou Hospital, Paris, France*
[d] *Emergency Department, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*
[e] *Medical Intensive Care Unit, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France*

Abstract

Background: Out of hospital cardiac arrest (OHCA) patients requiring percutaneous coronary intervention (PCI) are at higher risk of both stent thrombosis and bleeding. The use of aggressive antiplatelet therapy could lead to a higher risk of bleeding in these patients. Indeed, data on glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (GPi) use in this specific indication is scarce.

Aim: We sought to evaluate the benefit and safety of GPi use in OHCA patients requiring PCI.

Methods and results: Between January 2007 and December 2017, we retrospectively included all consecutive patients treated with PCI for an OHCA from cardiac cause. Clinical, procedural data and in-hospital outcomes were collected. Three hundred and eighty-five patients were included. GPi were administrated in 41.3% of cases (159 patients). Patients who received GPi were younger, had less prior PCI, more often a TIMI 0 or 1 flow before PCI and thromboaspiration use. There were no differences regarding in-hospital definite stent thrombosis among the two groups (11.9% in the GPi group vs 7.1% in the non-GPi group, $p = 0.10$) or in-hospital mortality (48.6% vs 49.3%, $p = 0.68$). The incidence of any bleeding (33.3% vs. 19.6%; $p = 0.002$), and major bleeding (BARC 3–5) (21.9% vs. 16.8%; $p = 0.007$) was significantly higher in patients receiving GPi. Indeed, using multivariate analysis, GPi use was predictor of major bleeding (OR: 1.81; 95% CI: 1.06–3.08; $p = 0.03$).

Conclusions: In patients treated with PCI for OHCA from cardiac cause, GPi use was associated with an increased risk of major bleeding events, without difference on in-hospital stent thrombosis or death.

Keywords: Cardiac-arrest, Acute coronary syndrome, Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, Bleeding, Stent thrombosis

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; OHCA, out-of-hospital cardiac arrest; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; GPi, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; ST, stent thrombosis; ADP, adenosine diphosphate; BMI, body mass index; ORs, odds-ratio; CI, confidence interval.

* Corresponding author at: Cardiology Department, Cochin Hospital, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
E-mail address: Fabien.picard@aphp.fr (F. Picard).

https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.030
Received 2 August 2020; Received in revised form 12 October 2020; Accepted 19 October 2020
Available online xxx
0300-9572/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) are the leading cause of cardiac arrest.[1] European guidelines recommend urgent coronary angiography in a view for primary percutaneous coronary intervention (PCI) in survivors of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).[1–3] A primary PCI strategy is recommended in patients with resuscitated cardiac arrest and an ECG consistent with STEMI (Class I), and urgent angiography (and PCI if indicated) should be considered in patients with resuscitated cardiac arrest without diagnostic ST-segment elevation but with high suspicion of ongoing myocardial ischemia (Class IIa).[4] Nevertheless, ACS is a peculiar situation in terms of thrombotic and hemorrhagic balance. Indeed, OHCA patients are at higher risk of thrombosis and bleeding due to potential resuscitation traumatisms, invasive monitoring, and post-resuscitation syndrome.[5] There is no specific recommendation regarding anti-thrombotic therapy in this specific population. In general practice, the use of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPi) is usually considered for bailout situations (large thrombus, slow- or no-reflow) or thrombotic complications in patients with ACS (Class IIa),[4] although this strategy has not been tested in a randomized trials. Nevertheless, the use of GPi is related to increased risk of bleeding, that could overcome potential benefit in high-bleeding risk populations such as OHCA patients. Indeed, data regarding the use of GPi in OHCA patients undergoing PCI is scarce.[6] Therefore, we sought to evaluate the benefit and safety of GPi use in OHCA patients requiring PCI.

Methods

Study design and population

This was an observational, single-center, retrospective study of consecutive patients treated for an OHCA from cardiac cause with PCI between January 2007 and December 2017, that was conducted at Cochin Hospital, an academic tertiary center. In this analysis, all consecutive patients presenting with an OHCA from cardiac cause treated with PCI and stent implantation during the study period were included. Exclusion criteria included age <18-year-old, and patients that did not have stent implantation. Two groups were defined according to GPi administration. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. As this was a retrospective analysis conducted per institutional guidelines for data security and privacy, a waiver of consent was granted. Data were anonymized by authors prior to analysis.

Baseline and procedural characteristics

Baseline demographics, medical history, cardiac catheterization data and in-hospital outcomes were abstracted from medical charts. Patients were treated with aspirin and heparin prior to hospital admission or during the procedure. The use of GPi was at the operator's preference but usually considered for bailout situations (large thrombus, slow- or no-reflow) or thrombotic complications. Tirofiban and abciximab were the two GPi used, according to hospital protocol and recommended dosage. The arterial access site (femoral or other), although not recorded in the present analysis was mainly femoral due to local protocol but left at the operators' discretion. The use of clopidogrel, ticagrelor or prasugrel was also left at the operators' discretion. After PCI, all patients were transferred to Intensive Care Unit (ICU). Aspirin was administered intravenously during pre-hospital transfer when signs of ST-elevation myocardial infarction on electrocardiogram or per-procedure when not administered earlier. P2Y12 inhibitors were administered through nasogastric tube either per-procedure or upon arrival in ICU.

Clinical endpoints and definitions

The primary endpoints were the occurrence of in-hospital acute stent thrombosis and the incidence of in-hospital bleeding events. ST was defined according to the Academic Research Consortium for trials involving stent.[7] A ST was *definite* when acute coronary syndrome with angiographic or pathological confirmation of thrombus was provided, *probable* when unexplained death within 30 days or MI involving target vessel territory without angiographic confirmation was diagnosed. In cardiac arrest patients, *probable* stent thrombosis was determined using serial troponin measurements, serial 12-lead ECGs and unexplained hemodynamic deterioration without other clear cause for cardiac arrest patients and without angiographic confirmation of stent thrombosis. Repeated coronary angiography was usually performed in the department in case of recurrent ST-segment elevation, abnormal troponin rise after the acute phase or hemodynamic degradation associated with ECG modifications. Bleedings complications were defined using the Bleeding Academic Research Consortium (BARC).[8] Type 3 and 5 of BARC classification were considered. Type 3 encompassed: 3a: Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dl or any transfusion with overt bleeding; 3b: overt bleeding plus hemoglobin drop ≥5 g/dl or cardiac tamponade or bleeding requiring surgical intervention for control or bleeding requiring intravenous vasoactive agents and 3c: Intracranial hemorrhage, subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture or intraocular bleed compromising vision. Type 5 included fatal bleeding, i.e. 5a: probable fatal bleeding, no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious; 5b: Definite fatal bleeding overt bleeding or autopsy or imaging confirmation.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation when normally distributed and as median [inter-quartile range] otherwise. Categorical variables were expressed as count and percentage. The associations between categorical variables were assessed using a chi-square test (or Fisher exact test when appropriate) and continuous variables compared with Student t-test. Multivariate logistical regression was developed to assess the association between baseline characteristics of interest (pre-specified patient, lesion and procedural variables) and the use of GPi. In addition, univariate and multivariate logistical regression were developed to assess the association between baseline characteristics of interest (pre-specified patient, lesion and procedural variables) including GPi use and the association with the occurrence of major bleeding. Candidate covariates that showed marginal associations to outcome on univariate testing ($p \leq 0.15$), up to a maximum of a tenth of the number of events, in order to prevent overfitting, were included in our multivariate analysis. Odds ratios (ORs) are presented with 95% confidence interval (CI). Statistical significance was defined at a level of $\alpha \leq 0.05$. Statistical analyses were carried out using SPSS package v23.0 (Chicago, IL, USA).

Results

Population and procedure

Between January 2007 and December 2017, 385 patients were treated with PCI following OHCA without reaching exclusion criteria (Fig. 1). GPi were administrated in 41.3% of cases (159 patients). Patients baseline characteristics and clinical presentation are described in Table 1. 377 (97.9%) patients were comatose and benefited from mechanical ventilation under sedation. There was no major difference among the two populations. Between our two groups, patients in the GPi group had less hypertension (26.4% vs. 46.7%, $p < 0.001$) as well as less prior PCI (9.4% vs. 24.9%, $p < 0.001$). Initial clinical presentation also differed on two criteria, as GPi patients presented more often an initial shockable rhythm (96.3% vs. 76.8%, $p = 0.01$), and ST-segment elevation was more often present (83.9% vs. 64.6%, $p < 0.001$). Therapeutic hypothermia was performed in 86.0% of the patients over the first 24 h according to local protocol.

Concerning procedural characteristics, the culprit coronary artery was more often the left anterior descending artery in the GPi group (64.7% vs. 53.1%, $p < 0.0001$). GPi patients presented more often a TIMI 0 or 1 flow before PCI (79.9 % vs. 58.0%, $p < 0.001$) and operators were more likely to perform thromboaspiration (63.9% vs. 28.9%, $p < 0.001$). No reflow during procedure was also more often described in GPi patients (8.9% vs. 1.8%, $p = 0.001$). Regarding peri-procedural medical treatment, antiplatelet therapy was well balanced between the two groups. Procedural characteristics are summarized in Table 2.

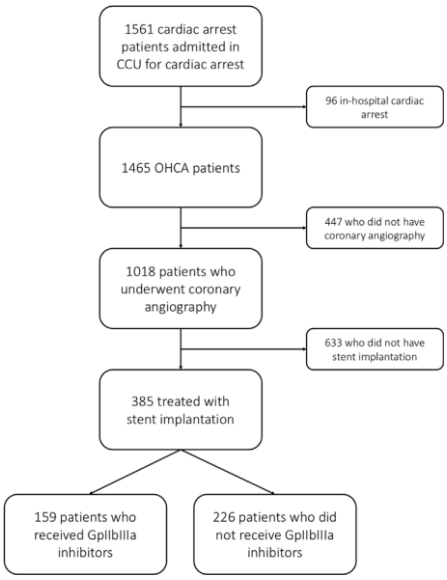

Fig. 1 – Study flowchart. Abbreviations: CCU: critical care unit; OHCA: out of hospital cardiac arrest; GpIIbIIIa: Glycoprotein IIbIIIa.

Determinants of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor usage

GPi were used in 41.3% of patients. Multivariate analyses of factors associated with administration of GPi are shown in Table 3. Using multivariate regression, younger ager (OR 0.98(0.96–1.00), $p = 0.04$), the absence of prior PCI (OR: 0.49 (0.25–0.96), $p = 0.04$), thromboaspiration (OR: 2.89 (1.78–4.70), $p < 0.0001$) and a TIMI 0 or 1 flow before PCI (OR: 2.01 (1.17–3.45), $p = 0.01$) were the only parameters associated with use of GPi during the procedure. Gpi use was consistant over the study timeframe (Supplemental Fig. 1).

Outcomes, thrombotic and bleeding events

In-hospital mortality was high, up to 47.8% of the patients. Bleeding stage 3 or 5 of BARC classification affected 22.1% of patients, and acute stent thrombosis affected 9.1% of patients. In-hospital outcomes are summarized in Table 4 and Fig. 2. Bleeding events rates were significantly different between the two population. GPi patients were more likely to present any bleeding complications (33.3% vs. 19.6%, $p = 0.002$), as well as BARC 3–5 bleedings (28.3% vs. 16.8%, $p = 0.007$). On the other hand, there were no significant differences concerning ST or in-hospital mortality ($p = 0.10$ and $p = 0.68$, respectively).

Bleeding events predictors

Uni- and multi-variate analysis of risk factors associated with major bleeding (BARC 3–5 of the BARC classification) are described in Table 5. Using univariate analysis, dual antiplatelet therapy associating aspirin to a more potent P2Y12 inhibitor (ticagrelor or prasugrel) (OR 1.48 (0.91–2.41), $p = 0.12$), the use of thromboaspiration (OR: 1.45 (0.90–2.37), $p = 0.13$), low-flow duration (OR: 1.01 (1.00–1.03), $p = 0.08$), and total length of implanted stent (OR: 0.99 (0.97–1.00), $p = 0.10$) tended to be associated with increased major bleeding events. The use of GPi (OR: 1.95 (1.20–3.19), $p = 0.007$) and mechanical support devices (ECMO, Impella or IABP) (OR:1.86 (1.12–3.10), $p = 0.02$) were the only significant predictors of major bleeding. Using multivariate analysis, the administration of GPi remained a significant predictor of higher risk of major bleeding event (OR: 1.81 (1.06–3.08), $p = 0.03$), as well as mechanical support device use (OR: 2.03 (1.14–3.62), $p = 0.02$) and dual antiplatelet therapy associating aspirin to a more potent P2Y12 inhibitor (ticagrelor or prasugrel) (OR: 1.99 (1.15–3.46), $p = 0.01$).

Discussion

The main finding of this study was that the use of GPi in the specific context of OHCA patients associated with ACS is statistically associated with increased risk of bleeding events (any or major), without any significant differences for stent thromboses or in-hospital mortality.

Glycoprotein IIb/IIIa receptor activation is the common final link of platelet aggregation. Several studies suggest that the use of GPi may reduce thrombotic complications in patients undergoing primary PCI.[9] However, the fact that inflammatory pro-thrombotic environment in ACS leading to cardiac arrest was significantly different than in others has been recently pointed at. Empana et al. showed higher concentrations of endothelial-derived micro particles in sudden cardiac death due to acute coronary occlusion compared with acute

Table 1 – Baseline characteristics, clinical presentation and pre-hospital management. Abbreviations: BMI: body mass index, PCI: percutaneous coronary intervention, EES: external electric shock; LVEF: left ventricular ejection fraction.

	GPi (n: 159)	Non GPi (n: 226)	*p* Value
Age, years, mean ± SD	57.8 ± 12.4	62.9 ± 12.1	0.23
Male, no. (%)	126 (79.2%)	169 (74.8%)	0.31
BMI, mean ± SD	133 (26.0 ± 4.1)	26.7 ± 5.0	0.70
Smoking, no. (%)	105 (66.0%)	142 (62.8%)	0.52
Hypertension, no. (%)	42 (26.4%)	110 (48.7%)	**<0.001**
Diabetes mellitus, no. (%)	20 (12.6%)	44 (19.5%)	0.07
Hypercholesterolemia, no. (%)	37 (23.3%)	72 (31.9%)	0.07
Family history of coronary artery disease, no. (%)	8 (5.0%)	19 (8.4%)	0.20
Previous PCI, no. (%)	15 (9.4%)	56 (24.9%)	**<0.001**
Anticoagulant treatment, no. (%)	8 (5.0%)	12 (5.3%)	0.90
Initial shockable rhythm, no. (%)	138 (87.3%)	172 (76.8%)	**0.01**
Present witness, no. (%)	154 (97.5%)	217 (96.0%)	0.44
Rescucitation by the witness, no. (%)	107 (68.2%)	143 (63.6%)	0.35
No flow time, min, median (IR)	2 (0–5)	2 (0–7)	0.29
Low flow time, min, median (IR)	15 (10–28)	20 (10–25)	0.14
Mechanical ventilation	156 (98.1%)	221 (97.8%)	0.99
Therapeutic hypothermia	135 (84.9%)	196 (86.7%)	0.61
ST-segment elevation myocardial infarction, no. (%)	132 (83.0%)	146 (64.6%)	**<0.001**
Number of EES, mean ± SD	1.1 ± 1.4	1.0 ± 1.7	0.10
Adrenaline injection, no. (%)	86 (54.4%)	120 (54.1%)	0.94
Morphine injection, no. (%)	158 (99.4%)	224 (99.1%)	0.78
LVEF, %, mean ± SD	36.4 ± 14.1	36.8 ± 14.7	0.81

Table 2 – Procedural characteristics. Abbreviations: IABP: intra-aortic balloon pump, ECMO: extra-corporeal mechanical oxygenation, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, LAD: left descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery.

	GPi (n: 159)	Non GPi (n: 226)	*p* Value
Antiplatelets administered before or during catheterization procedure, no. (%)			
Aspririne + Clopidogrel	78 (49.1%)	114 (50.4%)	0.79
Aspirine + Ticagrelor or Prasugrel	70 (44.0%)	91 (40.3%)	0.46
IABP, no. (%)	43 (27.0%)	41 (18.1%)	0.04
Impella implantation, no. (%)	10 (6.3%)	11 (4.9%)	0.55
ECMO implantation, no. (%)	8 (5.2%)	13 (5.8%)	0.78
Thromboaspiration, no. (%)	101 (63.9%)	65 (28.9%)	**<0.0001**
TIMI flow 0 or 1 before PCI, no. (%)	127 (79.9%)	131 (58.0%)	**<0.0001**
TIMI flow 3 after PCI, no. (%)	148 (93.1%)	218 (96.5%)	0.13
Bifurcation lesion, no. (%)	39 (24.5%)	61 (26.9%)	0.63
Culprit coronary artery, no. (%)			
LAD	103 (64.7%)	120 (53.1%)	**0.02**
LCX	24 (15.1%)	47 (20.8%)	0.16
RCA	31 (19.5%)	57 (26.1%)	0.19
Other	1 (0.6%)	2 (0.9%)	0.78
No reflow, no. (%)	14 (8.9%)	4 (1.8%)	**0.001**
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	26.6 ± 13.8	30.7 ± 21.1	**0.04**
Switch of antiplatelets, no. (%)	24 (15.1%)	52 (23.0%)	0.06

myocardial infarction with STEMI without rhythmic disturbances suggesting different patterns of acute coronary occlusion.[10] Nevertheless, a more recent study analyzed the thrombus with a quantitative method using scanning electron microscopy did not find any differences of composition between intra-coronary thrombi of patients presenting with STEMI leading to sudden cardiac death or not.[11] In this study, time from symptom onset to coronary reperfusion seemed to be the strongest factor influencing thrombus composition in myocardial infarction. Use of GPi showed empiric benefit concerning thrombotic events following PCI[4] though data lack in this in this specific context of ACS leading to cardiac-arrest. In our study, we noted a numerically higher ST rate in the Gpi group. We believe that this was due to two main factors. First, the fact that patients in the Gpi group had higher thrombotic burden is of importance to note as these patients might be at greater risk of ST. Indeed, we cannot ascertain that patients with higher thrombus burden might not have benefited from GPi, as such therapy has been proven to reduce thrombus burden.[12] Nevertheless, recent analysis demonstrated low ischemic benefit on top of P2Y12 inhibitors.[13,14] If routine Gpi use should not be advised in OHCA patients, randomized controlled studies with Gpi,

Table 3 – Uni and multivariate analysis of factors associated with the use of Gpi. Abbreviations: aame as Tables 1 and 2.

Univariate predictors	Odds ratio	95% CI	*p* Value
Age, years, mean ± SD	**0.97**	**0.95–0.98**	**<0.0001**
Male, no. (%)	1.3	0.79–2.10	0.31
BMI, mean ± SD	0.97	0.92–1.02	0.22
Anticoagulant treatment, no. (%)	0.94	0.38–2.36	0.90
Initial shockable rhythm, no. (%)	**2.09**	**1.19–3.66**	**0.01**
IABP use, no. (%)	**1.67**	**1.03–2.72**	**0.04**
Impella implantation, no. (%)	1.31	0.54–3.17	0.55
ECMO implantation, no. (%)	0.88	0.36–2.17	0.78
Thromboaspiration, no. (%)	**4.36**	**2.83–6.73**	**<0.0001**
TIMI flow 0 or 1 before PCI, no. (%)	**2.88**	**1.80–4.60**	**<0.0001**
TIMI flow 3 after PCI, no. (%)	0.79	0.58–1.08	0.14
Bifurcation lesion, no. (%)	0.89	0.57–1.40	0.63
No reflow, no. (%)	**5.40**	**1.74–16.72**	**0.003**
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	**0.99**	**0.98–1.00**	**0.04**
Therapeutic hypothermia	0.86	0.48–1.54	0.61
Multivariate predictors	**Odds ratio**	**95% CI**	***p* Value**
Age, years, mean ± SD	**0.98**	**0.96–1.00**	**0.04**
Previous PCI, no. (%)	**0.49**	**0.25–0.96**	**0.04**
Initial shockable rhythm, no. (%)	1.20	0.63–2.30	0.58
IABP use, no. (%)	1.20	0.69–2.08	0.53
Thromboaspiration, no. (%)	**2.89**	**1.78–4.70**	**<0.0001**
TIMI flow 0 or 1 before PCI, no. (%)	**2.01**	**1.17–3.45**	**0.01**
TIMI flow 3 after PCI, no. (%)	1.13	0.70–1.83	0.62
No reflow, no. (%)	3.78	0.81–17.62	0.09
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	0.99	0.98–1.01	0.25

Table 4 – Clinical outcomes. Abbreviation: BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

	GPi (n: 159)	Non GPi (n: 226)	*p* Value
Any bleeding, no. (%)	53 (33.3%)	44 (19.6%)	**0.002**
Major bleeding (BARC 3–5), no. (%)	45 (28.3%)	38 (16.8%)	**0.007**
Stent thrombosis, no. (%)	19 (11.9%)	16 (7.1%)	0.10
In-hospital mortality, no. (%)	74 (47.1%)	110 (49.3%)	0.68

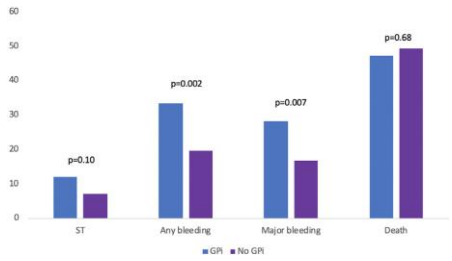

Fig. 2 – Outcomes according to GPi use. ST = stent thrombosis; GPi = Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

cangrelor and oral P2Y12 inhibitors could be of interest in such patients. Second, the fact that Gpi patients experienced more major bleedings could result in a need to interrupt other antithrombotic therapies and result in ST. Indeed, in stable patients who experienced both bleeding and ischemic events, bleeding events were reported to occur first in most patients.[15]

Our study showed an increased risk of bleeding events (any events, p = 0.002 and BARC 3 or 5 events, p = 0.007) in the GPi groups without any increased of ST or in-hospital death (p = 0.10 and p = 0.68, respectively). These results are consistent with precedent data. In a single center observational study, Jimenez-Britez et al. showed that the incidence of any bleeding (64.7% vs. 14.8%, $p < 0.0001$) and major bleeding (41.1% vs. 3.7%, $p < 0.0001$) was significantly higher in patients receiving GPi. Their definition of thrombotic events contained ST but also deep vein thrombosis and pulmonary thrombosis and there were no significant differences between the two groups (p = 0.76). In-hospital mortality was not significantly different either (24% vs. 35.2%, p = 0.39).[6] To our knowledge, our study is the largest reported, demonstrating that GPi could increase bleeding events without any difference on in-hospital or stent thrombosis. Interestingly, even if not statistically relevant, stent thrombosis was numerically higher in GPi use. In the 19 patients with GPi who presented ST, 6 also presented a major bleeding complication according to BARC criteria (31.6%). In these cases, an early discontinuation of the double antiplatelet therapy may have led to an increased risk of ST which would have been related to GPi use in the first place. The hypothesis would need further investigation with more important cohorts of OHCA patients presenting with ACS.

Table 5 – Uni- and multivariate analysis of factors associated with major (BARC 3-5) bleedings. Abbreviations: same as Tables 1, 2 and 4.

Univariate predictors	Odds ratio	95% CI	*p* Value
BMI, mean ± SD	0.96	0.90–1.03	0.26
Smoking, no. (%)	0.76	0.46–1.25	0.27
Antiplatelets administered before or during catheterization procedure, no. (%)			
Aspririne + Clopidogrel	0.72	0.44–1.17	0.18
Aspirine + Ticagrelor or Prasugrel	1.48	0.91–2.41	0.12
GpIIbIIIa inhibitors use, no. (%)	**1.95**	**1.20–3.19**	**0.007**
Thromboaspiration, no. (%)	1.45	0.90–2.37	0.13
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	0.99	0.97–1.00	0.10
Switch of antiplatelets, no. (%)	1.28	0.71–2.30	0.42
Therapeutic hypothermia	0.85	0.43–1.67	0.63
Anticoagulation use	0.90	0.29–2.77	0.86
No-Flow duration	0.97	0.91–1.02	0.23
Low-Flow duration	1.01	1.00–1.03	0.08
Mechanical support device (ECMO, Impella or IABP)	**1.86**	**1.12–3.10**	**0.02**
Multivariate predictors	**Odds ratio**	**95% CI**	***p* Value**
Aspirine + Ticagrelor or Prasugrel, no. (%)	**1.99**	**1.15–3.46**	**0.01**
GpIIbIIIa inhibitors use, no. (%)	**1.81**	**1.06–3.08**	**0.03**
Thromboaspiration, no. (%)	1.15	0.66–2.01	0.61
Total length of implanted stent, mm, mean ± (SD)	0.99	0.97–1.00	0.12
Low-Flow duration	1.01	1.00–1.03	0.07
Mechanical support device (ECMO, Impella or IABP)	**2.03**	**1.14–3.62**	**0.02**

In the population of OHCA patients with ACS, cardiogenic shock as well as reduced body temperature impacts platelet reactivity. In a prospective observational non-randomized study including 25 resuscitated patients, lowest inhibitory effects of both aspirin and P2Y12 inhibitors was shown on day 3.[16] The authors emphasized that intravenous aspirin and P2Y12 inhibitors might supply a more predictable and stable platelet inhibition. However, in another study comparing the effects of clopidogrel and GPi on platelet reactivity in patients resuscitated from OHCA, undergoing PCI and hypothermia, the antiplatelet effect of clopidogrel measured by VerifyNow was significantly lower in the post-cardiac arrest group, close to zero with an increase to only around 10% after 48 h. On the other hand, patients receiving GPi showed profound platelet inhibition measured by both VerifyNow IIb/IIIa and Multiplate TRAP tests for at least 22 h after administration. These results showed that Clopidogrel loading does not significantly affect platelet function during the first 48 h. This is in contrast with eptifibatide which produces profound platelet inhibition, and may be used to bridge insufficient inhibition by clopidogrel.[17] Nevertheless, a new intravenous P2Y12 inhibitor has been recently be added to the arsenal in patient presenting for ACS in a cardiac-arrest context. Indeed, cangrelor belongs to a novel chemical class, cyclopentyl triazolopyrimidine, and is a direct, reversibly binding P2Y12 inhibitor with a plasma half-life of 12 h. It has been shown to provide effective platelet inhibition and is an appealing alternative to GPi in this context.[18] Its efficacy has been assessed in three randomized controlled trials enrolling patients with PCI for stable angina or ACS against clopidogrel loading or placebo.[18] However, the comparative efficacy and safety of routine early oral P2Y12 inhibitor administration vs. the use of cangrelor in the catheterization laboratory in patients with ACS undergoing invasive management deserves further investigation. Nevertheless, OHCA patients in shock and treated with hypothermia therapy remains a specific population with different inflammatory pro-thrombotic environment and the standardized medication could be less effective. Further studies are warranted to confirm the mechanisms of higher thrombotic events, as well as to assess the appropriate management of these patients. In addition, inadequate platelet inhibition is only one component of ST pathogenesis as an individual's susceptibility to ST is multifactorial involving clinical factors, endothelial biology, inflammatory reaction, blood rheology, platelet reactivity, clotting factors, physical and mechanical properties of the stent.[19] Therefore all efforts should be done to reduce any potential ST trigger, such as appropriate stenting technique, with the help, if needed of intravascular imaging; inflammatory reaction control and other manageable factors such as hyperglycemia or hypoperfusion.

The present study has several limitations that need to be acknowledged. The results must be interpreted with caution, as this is a single-center non-randomized study with a relatively small sample size. Thus, the differences in baseline or procedural characteristics might have impacted on the final results of the study. Nevertheless, to our knowledge, our study is the largest analyzing the safety of GPi in OHCA patients. Among them, the higher thrombotic burden in the patients receiving GPi might probably reflect a more pro-thrombotic environment that could lead to an increased risk of stent thrombosis. Nonetheless, these limitations may potentially impact on thrombotic but not hemorrhagic events. The study included patients that were treated over a long period (10 years). Indeed, the use of clopidogrel was superior between 2007 and 2012; conversely ticagrelor and prasugrel were more used after 2012. In addition, mechanical support devices such as IABP and Impella were more often used in the first 5 years of the study, due to in-hospital management protocols. However there were no difference in mortality between these two periods (2007–2012: 45.1%; 2013–2017: 41.9%; p = 0.27). In addition, although therapeutic hypothermia was performed in the vast majority of the patients, the depth of hypothermia was not recorded. The choice of the P2Y12 inhibitor and GPi use was not randomized and left to the discretion of the clinician, therefore introducing potential bias. In addition, type, dose, and duration of GPi are not detailed in the present analysis, which can hamper detailed analysis of GPi administration. Also, there was an evolution in stent

thrombosis rates during the study period with the use of bare metal stents; first, second and third generation of drug-eluting stents, as well as an evolution in the access site (i.e., radial vs femoral) which were not recorded in the present analysis. Due to high mortality rate, ST might have been missed in a number of patients. Nevertheless, repeated coronary angiography was usually performed in the department in case of recurrent ST-segment elevation, abnormal troponin rise after the acute phase or hemodynamic degradation associated with ECG modifications, factors usually associated with ST. In addition, ST rates should have affected both groups and might not be in favor of one group or the other. Finally, the rates of any bleeding might have been underreported as they are rarely mentioned in medical charts.

Conclusion

In this study, the use of GPi in patients with ACS in a context of OHCA was associated with an increased risk of any bleeding or major bleeding events according to BARC criteria, without any significant differences concerning the risk of stent thrombosis or in-hospital death. Further studies are required to insure the safety of GPi in the very specific population of patient undergoing PCI following a cardiac arrest.

Funding

None.

Relationship with industry

OV reports personal fees from Boston Scientific, Biotronik and Abbott Vascular. FP reports consulting and speaking fees from Biotronik and Sanofi. The other authors declare that they have no known conflicts of interest.

CRediT authorship contribution statement

Fabien Picard: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing - original draft. **Anastasia Sokoloff:** Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft. **Vincent Pham:** Investigation, Writing - review & editing. **Marine Diefenbronn:** Investigation, Writing - review & editing. **Driss Laghlam:** Investigation, Writing - review & editing. **Gabriel Seret:** Investigation, Writing - review & editing. **Olivier Varenne:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing - review & editing, Supervision. **Florence Dumas:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing - review & editing, Supervision. **Alain Cariou:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing - review & editing, Supervision.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.030.

REFERENCES

1. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015;95:202–22, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.
2. Bougouin W, Dumas F, Karam N, et al. Should we perform an immediate coronary angiogram in all patients after cardiac arrest?: Insights from a large French registry. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:249–56, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.011.
3. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. EuroIntervention 2014;10:31–7, doi:http://dx.doi.org/10.4244/EIJV10I1A7.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119–77, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Picard F, Llitjos J-F, Diefenbronn M, et al. The balance of thrombosis and hemorrhage in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: an observational study. Resuscitation 2019;145:83–90, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.022.
6. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores E, et al. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome. Resuscitation 2016;106:108–12, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.031.
7. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344–51, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313 American Heart Association, Inc.
8. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011;123:2736–47, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
9. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002;359:189–98, doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07442-1.
10. Empana J-P, Boulanger CM, Tafflet M, et al. Microparticles and sudden cardiac death due to coronary occlusion. The TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath) study. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care 2015;4:28–36, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2048872614538404.
11. Silvain J, Collet J-P, Guedeney P, et al. Thrombus composition in sudden cardiac death from acute myocardial infarction. Resuscitation 2017;113:108–14, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.030.
12. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. Ther Adv Cardiovasc Dis 2019;13:1753944719893274, doi:http://dx.doi.org/10.1177/1753944719893274.
13. Ibrahim H, Kaltenbach LA, Hess CN, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI: insights from the TRANSLATE ACS study. Catheter Cardiovasc Interv 2019;93:E204–10, doi:http://dx.doi.org/10.1002/ccd.27816.
14. Tavenier AH, Hermanides RS, Fabris E, et al. Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on top of Ticagrelor in STEMI: a subanalysis of the ATLANTIC trial. Thromb Haemost 2020;120:65–74, doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1700546.

15. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. Am Heart J 2017;186:91–9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.01.010.
16. Prüller F, Milke OL, Bis L, et al. Impaired aspirin-mediated platelet function inhibition in resuscitated patients with acute myocardial infarction treated with therapeutic hypothermia: a prospective, observational, non-randomized single-centre study. Ann Intensive Care 2018;8:28, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0366-x.
17. Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, Kranjec I, Melkic E, Noc M. Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. EuroIntervention 2015;10:1418–24, doi:http://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M05_02.
18. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. Pharmacol Ther 2016;159:102–9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.01.004.
19. Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Räber L, Adriaenssens T, Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. Nat Rev Cardiol 2019;16:243–56, doi:http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0118-5.

Évaluation des traitements antithrombotiques - Out-of-hospital cardiac arrest patients treated with percutaneous coronary intervention: thrombotic and bleeding events among different oral P2Y12 inhibitors regimen

Résumé

En cas d'arrêt cardiaque avec récupération d'une activité circulatoire compliquant un SCA, les recommandations Européennes de cardiologie préconisent une angiographie coronaire en urgent en vue d'une angioplastie primaire [12,120,121] en cas d'ECG retrouvant un sus-décalage du segment ST (Classe I) ou en cas d'absence de sus-décalage mais avec forte suspicion d'ischémie myocardique active (Classe IIa) [12]. En cas d'angioplastie, un environnement médicamenteux antithrombotique puissant est recommandé. Néanmoins, ces patients ayant présenté un SCA compliqué d'arrêt cardiaque et nécessitant une angioplastie sont à risque plus élevé à la fois de thrombose de stent mais également de saignement [36,37], dû à une potentielle RCP traumatique, une surveillance invasive, et un syndrome post-resuscitation. Il n'existe pas de recommandation particulière concernant les stratégies antithrombotiques dans cette population spécifique. Les recommandations concernant l'utilisation des inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} sont les mêmes que le patient ait présenté un arrêt cardiaque ou non [12]. Les inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} puissants (ticagrelor et prasugrel) sont recommandés dans le SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST. En effet, ces traitements ont démontré une diminution significative des évènements ischémiques, y compris de thrombose de stent chez les patients ayant présenté un SCA, comparativement au clopidogrel [20,21]. Si les limites pharmacodynamiques de tous les inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} ont été préalablement décrites avec une réduction démontrée de la réponse antiplaquettaire au clopidogrel, et des données controversées sur le ticagrelor, les données cliniques sont rares et également controversées sur le bénéfice clinique des inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} puissants (ticagrelor et prasugrel) dans le contexte d'ACEH compliquant un SCA.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'utilisation d'inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} puissants (ticagrelor et prasugrel) comparativement au clopidogrel chez les patients ayant présenté un SCA compliqué d'ACEH et nécessitant une angioplastie.

Nous avons évalué de manière observationnelle, monocentrique, et rétrospective tous les patients hospitalisés pour SCA associé à un ACEH entre Janvier 2007 et Décembre 2017 à l'hôpital Cochin, ayant bénéficié d'une angioplastie au décours de l'angiographie coronaire en urgence et d'un traitement par un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} en plus de l'aspirine. Deux groupes ont été formés à partir de cette cohorte : un groupe composé des patients traités par clopidogrel et un groupe de patients traités par inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} puissants (ticagrelor et prasugrel). Nous avons comparé les variables catégorielles en utilisant un test du chi-carré (ou un test de Fischer si nécessaire) et les variables continues avec un test de Student. Une significativité statistique était définie par un risque $\alpha \leq 0.05$. Compte tenues des différences dans les populations comparées, nous avons réalisé une analyse de régression logistique uni et multivariée pour évaluer des caractéristiques initiales prédéfinies et leur association avec la survenue d'évènements d'intérêt tels que la survenue d'une thrombose de stent, d'un événement hémorragique grave ou d'un décès. Les caractéristiques initiales retenues étaient pré-spécifiées comme pouvant avoir une incidence clinique sur la survenue de l'événement d'intérêt. Les variables candidates qui montraient une association marginale (définie par une valeur de $p \leq 0.20$) ou significative en analyse univariée étaient inclues dans l'analyse multivariée.

Durant cette période 385 patients ont été traités pour SCA compliqué d'ACEH par angioplastie au décours de l'angiographie coronaire en urgence dont 359 ont été traités avec un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} (197 par clopidogrel et 162 par ticagrelor [121] ou prasugrel [41]). Le diagramme de flux est représenté dans la Figure 12. Les caractéristiques cliniques initiales étaient similaires dans les 2 groupes et sont présentées dans la Table 3. Brièvement, l'âge moyen était de 60±13.0 ans dans le groupe clopidogrel et 61±11.6 dans le groupe ticagrelor/prasugrel (p=0.57). Le sexe, le statut tabagique, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie ou l'antécédent de maladie coronaire étaient également similaires dans les 2 groupes (73.6% vs. 80.2%, p=0.14; 68.5% vs. 65.4%, p=0.53; 41.6% vs. 35.2%, p=0.21; 15.2% vs 16.0%, p=0.83; 31.5% vs. 25.3%, p=0.20; 21.3% vs. 16.0%, p=0.20, respectivement). La présentation initiale était majoritairement des SCA avec sus-décalage du segment ST dans les 2 groupes (69% vs. 74.7%, p=0.24) avec un rythme initial

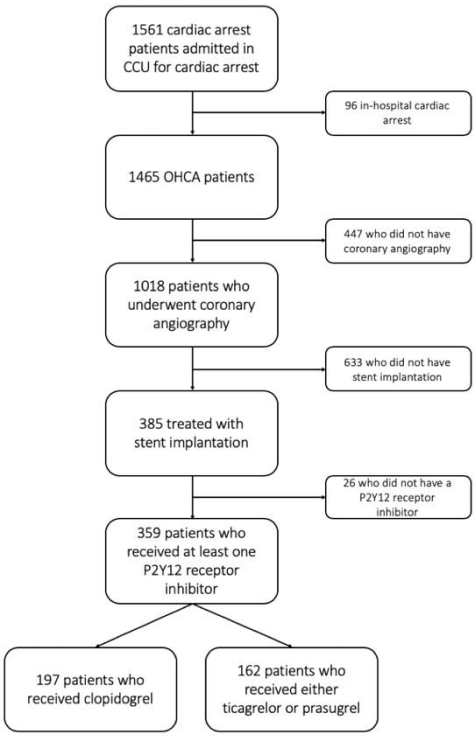

Figure 12 – Diagramme des flux de l'étude

CCU: critical care unit; OHCA: out of hospital cardiac arrest.

choquable (89.7% vs. 82.7%, p=0.63). La durée de *no-flow* était plus longue dans le groupe clopidogrel (4.2±5.4 vs. 3.1±3.8, p=0.02) tandis que la durée de *low-flow* était similaire dans les deux groupes (19.2±13.0 vs. 18.3±11.8, p=0.51). L'artère interventriculaire antérieure était plus fréquemment la lésion coupable dans le groupe ticagrelor/prasugrel (62.9% vs. 48.2%, p=0.005). Des antiGpIIb/IIIa ont été utilisés dans une proportion similaire dans les deux groupes (40.6% vs. 43.8%, p=0.54).

Le critère primaire composite incluant décès toutes causes, thrombose de stent définitive et saignement majeur était similaire dans les deux groupes (57.4% dans le groupe clopidogrel vs. 53.7% dans le groupe ticagrelor/prasugrel, p=0.49). Un décès est survenu chez 93 patients (47.2%) dans le groupe clopidogrel et chez 63 patients (38.6%) dans le groupe ticagrelor/prasugrel, p=0.11. La survenue d'un saignement toute gravité était plus fréquente dans le groupe ticagrelor/prasugrel (31.5% dans le groupe ticagrelor/prasugrel vs. 21.8% dans le groupe clopidogrel, p=0.04), tandis que les saignements majeurs étaient similaires dans les deux groupes (25.3% vs. 19.3%, p=0.17). La survenue d'une thrombose de stent définitive était similaire dans les deux groupes (5.1% vs 6.2%, p=0.65). Les évènements cliniques sont illustrés dans la Figure 13.

Table 3 : Caractéristiques cliniques, biologiques et procédurales initiales des patients ayant présenté un ACEH traités par clopidogrel ou inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} plus puissants

Abréviations: similaires à la Table 2.

Les variables continues sont comparées par test t de Student et exprimées en moyenne ± écart type tandis que les variables qualitatives sont comparées avec un test du Khi carré de Pearson et exprimées en somme et pourcentage du total.

	Clopidogrel (n : 197)	Ticagrelor ou Prasugrel (n : 162)	Valeur de *p*
Age, années	60±13.0	61±11.6	0.57
Sexe masculin	145 (73.6)	130 (80.2)	0.14
Tabagisme	135 (68.5)	106 (65.4)	0.53
Hypertension, no. (%)	82(41.6)	57 (35.2)	0.21
Diabète	30 (15.2)	26 (16.0)	0.83
Dyslipidémie	62 (31.5)	41 (25.3)	0.20
Histoire familiale de maladie coronaire	42 (21.3)	26 (16.0)	0.20
Présentation initiale			0.24
- SCA ST+	136 (69)	121(74.7)	
- SCA ST-	61 (31)	41 (25.3)	
Rythme initial choquable	159 (80.7)	134 (82.7)	0.63
Durée de No Flow	4.2±5.4	3.1±3.8	0.02
Durée de Low Flow	19.2±13.0	18.3±11.8	0.51
pH	7.3±0.2	7.2±0.1	0.81
Lactates, mmol/L	6.1±5.6	4.8±4.8	0.007
Hémoglobine, g/dL	12.7±1.8	12.9±2.1	0.39
Créatinine, µmol/	107.2±57.5	103.4±49.9	0.50
FEVG, %	38.1±14.0	36.3±14.1	0.29
Artère coupable			<0.001
TCCG	8 (4.1)	5 (3.1)	
IVA	95 (48.2)	102 (62.9)	
Cx	38 (19.3)	29 (17.9)	
CD	54 (27.4)	25 (15.4)	
Autre	2 (1.0)	1 (0.6)	
Flux TIMI 0 or 1 avant angioplastie	132 (67)	104 (67.3)	0.58
Thromboaspiration	98 (49.7)	58 (35.8)	0.008
AntiGpIIb/IIIa	80 (40.6)	71 (43.8)	0.54
Flux TIMI 3 après angioplastie	189 (95.9)	154 (95.1)	0.68
Nombre de stents implantés	1.6±0.9	1.4±0.8	0.03
Stent actif	27 (13.7)	113 (69.8)	<0.001
Diamètre du stent	3.2±0.4	3.1±0.4	0.07
Longueur totale de stent implantée	28.7±17.7	28.8±19.5	0.95
No-reflow	10 (5.1)	5 (3.1)	0.35
CPIAo	57 (28.9)	19 (11.7)	<0.001
Impella	19 (9.6)	0(0)	<0.001
ECMO	8 (4.0)	12 (4.4)	0.17

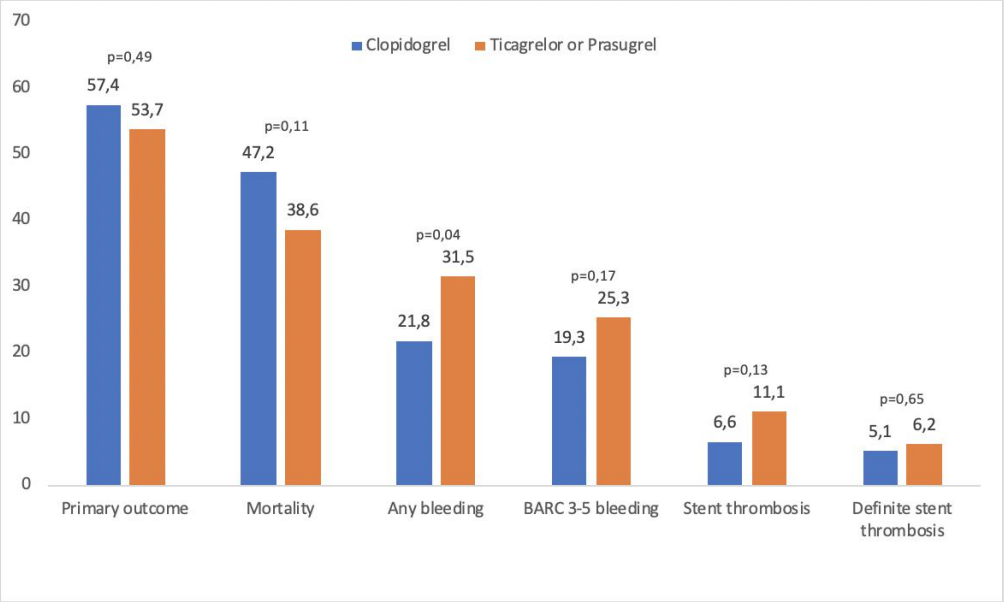

Figure 13 – Évènements cliniques intra-hospitaliers

BARC=Bleeding Academic Research Consortium.

Les résultats de l'analyse uni- et multivariée des prédicteurs du critère primaire de jugement sont présentés dans la Table 4. En analyse multivariée, la durée de *no-flow* et de *low-flow* (OR (par minute) :1.09, IC 95% : 1.02-1.16; p=0.009 et OR (par minute) : 1.08, IC 95% : 1.05-1.11 ; p<0.001, respectivement), un rythme choquable initial (OR : 0.45, IC 95% : 0.22-0.93, p=0.03), le statut tabagique (OR : 0.53, IC 95% : 0.30-0.95, p=0.03), le sexe masculin (OR : 0.50, IC 95% : 0.27-0.93, p=0.03) et l'utilisation d'un support circulatoire mécanique (OR : 2.14, IC 95% : 1.16-3.92, p=0.01) était associés à la survenue du critère primaire de jugement.

Les résultats des analyses uni- et multivariées des prédicteurs de décès et de saignement majeur sont présentés dans les Table 5 et 6, respectivement. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la mortalité étaient la durée de *no-flow* et de *low-flow* (OR (par minute) : 1.15, IC 95% : 1.07-1.23; p<0.0001 et OR (par minute) : 1.10, IC 95% : 1.07-1.14, p<0.0001, respectivement), l'utilisation d'un support circulatoire mécanique (OR : 2.33, IC 95% : 1.19-4.58, p=0.01) ; et un rythme choquable initial (OR : 0.23, IC 95% : 0.11-0.51, p<0.0001). Les facteurs indépendamment associés à un saignement majeur étaient la thrombolyse (OR : 4.96, IC 95% :1.01-24.34, p=0.05), l'utilisation de ticagrelor ou prasugrel (OR : 2.69, IC 95% : 1.37-5.25, p=0.004) et l'administration d'antiGpIIb/IIIa (OR : 2.26, IC 95% : 1.24-4.11, p=0.007). En analyse univariée, les facteurs prédicteurs de la survenue d'une

thrombose de stent étaient l'IMC (OR: 1,08, IC 95% : 1,00-1,17, p=0,05), la présence d'un flux TIMI 3 après angioplastie (OR : 0.14, IC 95% : 0,04-0,47, p=0,002) et l'utilisation d'un support circulatoire mécanique (OR : 2.24, IC 95% 1.06-4.75, p=0.03). En raison du faible nombre de thromboses de stent (10), une analyse multivariée n'a pu être réalisée.

Table 4 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés au critère de jugement principal (Mortalité et/ou Saignement majeur et/ou Thrombose de stent définitive)

Abréviations: similaires à la Table 2; IMC = indice de masse corporelle.

Analyse univariée	**Odds ratio**	**95% CI**	**p**
Age (par année)	1.01	0.99-1.03	0.11
Sexe Masculin	**0.55**	**0.33-0.92**	**0.02**
IMC	1.01	0.96-1.06	0.72
Tabagisme	**0.56**	**0.35-0.85**	**0.01**
Hypertension	1.37	0.89-2.11	0.15
Diabète	1.44	0.81-2.59	0.20
Dyslipidémie	1.14	0.73-1.80	0.56
Histoire familiale de maladie coronaire	0.78	0.35-1.74	0.54
Traitement anticoagulant efficace	2.33	0.82-6.62	0.11
Rythme initial choquable	**0.44**	**0.24-0.79**	**0.006**
Durée de No Flow (par minute)	**1.12**	**1.05-1.18**	**<0.001**
Durée de Low Flow (par minute)	**1.08**	**1.06-1.11**	**<0.001**
SCA ST+	1.30	0.82-2.07	0.27
FEVG (par %)	**0.98**	**0.97-0.99**	**0.013**
Ticagrelor ou Prasugrel	0.86	0.57-1.31	0.49
AntiGpIIb/IIIa	1.19	0.78-1.82	0.42
Assistance circulatoire	**2.42**	**1.48-3.95**	**<0.001**
Thrombolyse	4.2	0.90-19.23	0.07
Analyse multivariée			
Age (par année)	1.01	0.98-1.03	0.64
Sexe Masculin	**0.50**	**0.27-0.93**	**0.03**
Tabagisme	**0.53**	**0.30-0.95**	**0.03**
Hypertension	1.25	0.71-2.20	0.44
Diabète	1.24	0.60-2.59	0.56
Traitement anticoagulant efficace	2.84	0.77-10.53	0.11
Rythme initial choquable	**0.45**	**0.22-0.93**	**0.03**
Durée de No Flow (par minute)	**1.09**	**1.02-1.16**	**0.009**
Durée de Low Flow (par minute)	**1.08**	**1.05-1.11**	**<0.001**
FEVG (par %)	1.00	0.98-1.02	0.77
Assistance circulatoire	**2.14**	**1.16-3.92**	**0.01**
Thrombolyse	1.23	0.19-6.61	0.89

Table 5 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés à la mortalité

Abréviations: similaires aux Tables 2 et 4.

Analyse univariée	Odds ratio	95% CI	p
Age (par année)	**1.020**	**1.002- 1.037**	**0.028**
Sexe Masculin	0.68	0.41- 1,11	0.12
IMC	1.01	0.97- 1.06	0.57
Tabagisme	**0.53**	**0.34- 0.84**	**0.006**
Hypertension	1.42	0.92- 2.18	0.11
Diabète	**2.01**	**1.13- 3.60**	**0.018**
Dyslipidémie	1.22	0.78 – 1.9	0.35
Histoire familiale de maladie coronaire	**0.37**	**0.15 – 0.96**	**0.04**
Traitement anticoagulant efficace	1.43	0.57 – 3.61	0.45
Rythme initial choquable	**0.28**	**0.16 – 0.51**	**<0.0001**
Durée de No Flow (par minute)	**1.17**	**1.10 – 1.24**	**<0.0001**
Durée de Low Flow (par minute)	**1.10**	**1.07 – 1.13**	**<0.0001**
SCA ST+	1.12	0.70- 1.80	0.63
FEVG (par %)	**0.98**	**0.96- 0.99**	**0.002**
Ticagrelor ou Prasugrel	0.71	0.47 – 1.08	0.11
AntiGpIIb/IIIa	0.91	0.60 – 1.40	0.67
Assistance circulatoire	**2.42**	**1.48 - 3.96**	**<0.0001**
Analyse multivariée			
Age (par année)	1.01	0.99-1.04	0.28
Sexe Masculin	0.69	0.35-1.37	0.29
Tabagisme	0.55	0.29-1.04	0.06
Hypertension	1.39	0.76-2.54	0.29
Diabète	1.67	0.77-3.62	0.20
Histoire familiale de maladie coronaire	0.55	0.16-1.88	0.34
Rythme initial choquable	**0.23**	**0.11-0.51**	**<0.0001**
Durée de No Flow (par minute)	**1.15**	**1.07-1.23**	**<0.0001**
Durée de Low Flow (par minute)	**1.10**	**1.07-1.14**	**<0.0001**
FEVG (par %)	1.00	0.98-1.02	0.70
Ticagrelor ou Prasugrel	0.90	0.50-1.64	0.74
Assistance circulatoire	**2.33**	**1.19-4.58**	**0.01**

Il existe plusieurs résultats à retenir de cette étude. Premièrement, le critère primaire composite de décès, thrombose de stent et saignement majeure était similaire dans les 2 groupes (57.4% dans le groupe clopidogrel vs 53.7% dans le groupe ticagrelor/prasugrel; p=0.49). Deuxièmement, moins d'évènements hémorragiques sont survenus dans le groupe clopidogrel (21.8% vs 31.5%, p=0.04) avec des taux similaires de thrombose de stent (5.1% vs. 6.2%, p=0.65). Troisièmement, en analyse multivariée, l'utilisation de ticagrelor/prasugrel était un prédicteur indépendant de la survenue d'un événement hémorragique majeur, tout comme

Table 6 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés à un saignement BARC 3-5

Abréviations: similaires aux Tables 2 et 4.

Analyse univariée	**Odds ratio**	**95% CI**	**p**
Age (par année)	1.00	0.98- 1.02	0.80
Sexe Masculin	0.80	0.45- 1.42	0.45
IMC	0.96	0.90 – 1.02	0.17
Hypertension	0.73	0.43-1.23	0.23
Diabète	0.82	0.40 – 1.68	0.59
Traitement anticoagulant efficace	1.28	0.45 – 3.67	0.65
Rythme initial choquable	0.98	0.51 – 1.88	0.95
Durée de No Flow (par minute)	0.97	0.92 – 1.03	0.34
Durée de Low Flow (par minute)	**1.03**	**1.01 – 1.05**	**0.01**
SCA ST+	1.40	0.78 -2.52	0.26
Ticagrelor ou Prasugrel	1.42	0.86 – 2.34	0.17
AntiGpIIb/IIIa	**1.92**	**1.15 – 3.18**	**0.01**
Assistance circulatoire	**1.90**	**1.12- 3.22**	**0.02**
Thrombolyse	**3.74**	**1.17 – 11.94**	**0.03**
Thrombose de stent définitive	2.00	0.77 – 5.19	0.16
Analyse multivariée			
IMC	0.94	0.87-1.00	0.06
Durée de Low Flow (par minute)	1.02	1.00-1.04	0.10
Ticagrelor ou Prasugrel	**2.69**	**1.37-5.25**	**0.004**
AntiGpIIb/IIIa	**2.26**	**1.24-4.11**	**0.007**
Assistance circulatoire	1.75	0.87-3.53	0.12
Thrombolyse	**4.96**	**1.01-24.34**	**0.05**
Thrombose de stent définitive	1.92	0.65-5.61	0.24

l'administration d'antiGpIIb/IIIa. L'utilisation de ces traitements antithrombotiques puissants est donc à mettre en balance avec le risque hémorragique de chaque patient.

Quatrième partie : Synthèse

Balance thrombose-hémorragie dans l'arrêt cardiaque

Le SCA présente à la fois un risque thrombotique en lien avec la pathologie initiale mais également un risque hémorragique lié aux comorbidités des patients mais également aux thérapies antithrombotiques agressives utilisées dans ce contexte. Nos résultats montrent que les patients ayant présenté un SCA compliqué d'AC présentent un risque accru de manière importante par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'AC. Une meilleure compréhension des risques thrombotiques et hémorragiques semble donc indispensable chez ces patients pour en améliorer la prise en charge.

Peu d'études se focalisent sur cette balance thrombose-hémorragie dans l'AC tandis que celle-ci est de plus en plus reconnue chez les patients présentant un SCA et traités au long cours par une double thérapie antiagrégante. Une méta-analyse récente de la littérature ayant inclus 73,634 patients ayant présenté un ACEH et traités par angioplastie et 228,268 patients contrôles ayant présenté un SCA mais sans ACEH associé a également retrouvé une augmentation de mortalité 5 fois plus importante chez les patients ayant présenté un ACEH avec une mortalité globale de 29% chez les patients ayant présenté un ACEH et de 4% chez les patients sans ACEH associé. Dans cette méta-analyse, il était également retrouvé une prévalence plus importante de complications ischémiques, incluant infarctus du myocarde, thrombose de stent ou accident vasculaire cérébral, et un plus grand nombre de complications hémorragiques chez les patients ayant présenté un ACEH [37]. En effet, un taux de thrombose de stent de 2.9% (IC 95% : 1.70-4.3%, I_2 51%) était rapporté chez les patients ayant présenté un ACEH contre 0.8% (IC 95% : 0.2-1.5%, I_2 60%) chez les patients sans ACEH. Les intervalles de confiance larges autour du ratio de risque de survenue de thrombose de stent était attribuable au nombre limité d'études ayant inclus ce paramètre (7 sur 22). Il existait une tendance à une augmentation de mortalité chez les patients ayant présenté une thrombose de stent. Comparativement à notre étude évaluant le risque de thrombose de stent et de saignements majeurs, les taux de thrombose et de saignement rapportés était tout de même moindre. Ceci est possiblement lié au fait que notre étude a inclus essentiellement des patients avec sus-décalage du segment ST, ces patients étant fréquemment associés à des taux de thrombose de stent plus important comparativement aux SCA sans sus-décalage du segment ST. De plus, notre étude a inclus des patients traités par

stents actifs de première génération, plus prompts aux thromboses. Le fait que l'arrêt cardiaque soit un terrain propice à la thrombogénicité est illustré par notre évaluation prospective des patients ayant présenté un ACEH sans sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme. En effet, chez ces patients n'ayant pas d'occlusion coronaire thrombotique, et de l'athérome modérément sténosant, une proportion importante (59%) présentait une image de thrombus intracoronaire avec parfois associé une image de rupture ou d'érosion de plaque. Comparativement à notre cohorte d'ACEH, une étude prospective d'imagerie combinant OCT et imagerie par résonnance magnétique chez 142 patients suspects de maladie coronaire chez qui l'angiographie coronaire ne montrait pas de sténose ≥50% (31 patients présentant un SCA, 79 patients présentant un angor stable et 32 patients présentant une ischémie silencieuse) a retrouvé une prévalence de thrombus, rupture de plaque, lacération intimale ou nodule calcaire chez 23.2% des patients (33/142) incluant 15 thrombus, 12 ruptures de plaque, 9 nodules calcaires et 8 lacérations intimales sans différence de prévalence entre les patients stables et les SCA [123]. Bien que ce chiffre soit important, il est tout de fois moindre que dans notre cohorte d'ACEH, illustrant le milieu prothrombotique probable induit par l'ACEH. Ce risque est donc à prendre en compte au moment de traiter ces patients avec la nécessité de réduire tout facteur potentiel de thrombose de stent, lors du choix des traitements antithrombotiques mais également lors de la réalisation de l'angioplastie, avec si possible l'utilisation de l'imagerie endocoronaire pour assurer une apposition de stent la plus parfaite possible.

Néanmoins, si ces patients sont à risque élevé de thrombose, ils sont également plus à risque de saignement majeur et de manière encore plus flagrante. Dans la méta-analyse de Spirito et al[37], la survenue d'un saignement intra-hospitalier sévère ou significatif était rapporté chez 10% (IC 95% : 8-13%, I_2=100%) des patients ayant présenté un ACEH et chez 2% (IC 95% : 1-4%, I_2=100%) des patients sans ACEH. Ces proportions de saignements significatifs étaient consistant parmi les études utilisant des critères de saignement standardisés (BARC, TIMI ou GRACE). Lorsque l'on considérait seulement les études comportant un groupe comparatif, on observait un risque de saignement sévère ou significatif multiplié par 3 chez les patients ayant présenté un ACEH (RR : 3.2, IC 95% : 2.5-4.1) et par 7 si l'analyse était limitée aux 6 études ayant utilisé des définitions standardisées. Dans notre étude, la survenue d'un saignement majeur était presque 6 fois plus élevée en cas d'AC compliquant un SCA ST+, concordant avec les résultats de cette méta-analyse. La balance entre le risque thrombotique et le risque hémorragique est donc extrêmement difficile à équilibrer chez ces patients et les traitements administrés chez ces patients ne sont pas forcément adaptés à cette population. Il semble donc urgent d'une part de déterminer des éléments prédictifs pour établir quels patients

sont les plus à risque de thrombose et quels patients sont plus à risque de saignement pour adapter nos thérapeutiques. Malheureusement, il est possible que les patients les plus graves partagent à la fois un risque thrombotique et un risque hémorragique important.

Traitements antithrombotiques utilisés dans le SCA et l'arrêt cardiaque

Les thérapies antithrombotiques utilisées dans le SCA compliqué d'arrêt cardiaque sont globalement de 3 types. Les traitements fibrinolytiques, les traitements anticoagulants et les traitements antiagrégants plaquettaires, ces différents types de traitement jouant à différentes phases de la génération de thrombus.

Concernant la fibrinolyse, comme discuté plus haut, si les recommandations ne contre-indiquent pas celle-ci en cas de manœuvres de RCP courtes, les patients en arrêt cardiaque prolongé ou réfractaire ne devraient pas être traités par fibrinolyse. En cas de traitement thrombolytique dans ce contexte, la tenecteplase semble être la molécule de choix compte tenu de la fréquence moindre de complications hémorragiques non-cérébrales [103].

Concernant le traitement anticoagulant, comme discuté plus haut, l'héparine non-fractionnée semble être la molécule de choix, compte de tenu de la fréquence des insuffisances rénales post-AC et le risque accru de complications hémorragiques sous héparine de bas poids moléculaire, ainsi que de l'absence de bénéfice d'un traitement par bivalirudine comparativement à l'héparine non-fractionnée. Néanmoins, la dose optimale d'HNF chez ces patients présentant une réduction de la clairance de l'héparine induite par l'ACEH et ses conséquences n'est pas clairement établie et pourrait faire l'objet d'études prospectives.

Le débat est plus important concernant les antiagrégants plaquettaires et notamment les antiGpIIb/IIIa et les inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12}. Nous avons donc souhaité évaluer ces deux types de traitements dans deux études rétrospectives.

Dans notre cohorte de patients ayant présenté un ACEH et traités par angioplastie, l'utilisation des antiGpIIb/IIIa était significativement associé à une augmentation du risque hémorragique sans franc bénéfice clinique en termes de thrombose de stent et de mortalité intra-hospitalière. En effet, en analyse multivariée, les seuls prédicteurs indépendants de saignement majeur étaient l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa, l'utilisation d'un support circulatoire mécanique et une double antiagrégation plaquettaire comportant un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} puissant.

Ces résultats sont à mettre en perspective avec les autres études réalisées sur ce sujet. Elles sont concordantes avec les résultats de Jimenez-Britez *et al.* [91] ayant retrouvé sur une cohorte rétrospective de 71 patients traités par angioplastie pour un SCA compliqué d'AC une incidence plus importante de saignement majeur (41.1% vs. 3.7%, p<0.0001) chez les patients ayant reçu des antiGpIIb/IIIa comparativement à ceux n'en n'ayant pas reçu sans différence sur la survenue d'évènements thrombotiques (11.7% vs. 9.25%, p=0.76) ou sur la mortalité (24% vs. 35.2%, p=0.39). Néanmoins, une autre étude rétrospective plus large (n=310 dont 204 ayant reçu des antiGpIIb/IIIa et 106 n'en n'ayant pas reçu), l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa était un facteur prédictif indépendant de survie intra-hospitalière (OR : 3.07 ; IC 95% : 1.31-7.20, p=0.01) même après appariement par score de propension. L'administration de ces derniers étant en revanche associée à une augmentation du risque hémorragique sans incidence sur le taux de transfusion [92]. Néanmoins, les patients les plus graves appareillés par une assistance circulatoire mécanique ou traités par thrombolyse ont été exclus de cette analyse et les critères d'inclusion comprenaient une survie d'au moins 6 heures et une angioplastie coronaire sans complication dans les 24 premières heures. Notre cohorte était de taille équivalente avec 385 patients inclus dont 159 traités par antiGpIIb/IIIa. Si les résultats sont discordants concernant un éventuel bénéfice de ce type de traitement chez les patients ayant présenté un ACEH et traités par angioplastie, il est clair qu'il est responsable d'un surrisque hémorragique non négligeable et ne devrait donc probablement pas être administré en cas de risque hémorragique élevé. La possibilité d'un bénéfice en terme pronostique chez les patients à faible risque hémorragique et à fort risque thrombotique est possible mais nécessite une évaluation prospective randomisée.

Dans notre cohorte de patients ayant présenté un ACEH et traités par angioplastie, le critère primaire composite de décès, thrombose de stent et saignement majeur était similaire dans les 2 groupes (57.4% dans le groupe clopidogrel vs 53.7% dans le groupe ticagrelor/prasugrel ; p=0.49), mais moins d'évènements hémorragiques sont survenus dans le groupe clopidogrel (21.8% vs 31.5%, p=0.04) avec des taux similaires de thrombose de stent (5.1% vs. 6.2%, p=0.65). Par ailleurs, en analyse multivariée, l'utilisation de ticagrelor/prasugrel était un prédicteur indépendant de survenue d'un événement hémorragique majeur, tout comme l'utilisation d'antiGpIIb/IIIa. Comme discuté plus haut, d'un point de vue pharmacologique, la réponse pharmacocinétique du clopidogrel semble toutefois réduite par rapport aux inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} plus récents dans l'arrêt cardiaque [79]. Néanmoins, si les données de la littérature comparant l'utilisation d'agents antiplaquettaire plus puissants au clopidogrel ont démontré un bénéfice clinique chez les patients ayant présenté un

SCA [20,21], leur bénéfice dans l'AC semble moins clair. Une méta-analyse ne montre pas de bénéfice clair à l'utilisation de ces traitements antiagrégants plus puissants [78]. Il n'existait pas de différence en termes d'incidence de thrombose de stent (RR : 0.92; IC 95% :0.35-2.38), de mortalité intra-hospitalière (RR : 1.38; IC 95% : 0.72-2.65), ou de saignement majeur (RR : 0.89; IC 95% : 0.33-2.40). Néanmoins, celle-ci ne regroupe que 5 études observationnelles pour un total de 290 patients. Compte-tenu de l'augmentation du risque de saignement majeur, augmenté de 3 à 6 fois dans l'AC, plus importante par rapport à l'augmentation d risque de thrombose de stent, augmenté de 3 à 4 fois dans l'AC, il est possible que la balance risque/bénéfice soit moins nettement en faveur des traitements antiagrégants plus puissants dans le SCA compliqué d'AC. L'utilisation des différentes thérapies antiplaquettaires devraient donc être balancée par le risque de saignement majeur dans cette population. Si des études à grande échelle seraient utiles pour démontrer un éventuel bénéfice des traitements antiagrégants puissants dans l'AC, il est peu probable que celles-ci soient réalisées dans le futur. L'utilisation de scores de risques de thrombose de stent et de saignement majeur pourrait permettre d'affiner le type de traitement antiplaquettaire à administrer dans cette population.

Scores de risque

Les scores de risque de thrombose de stent ou de saignement majeur sont des outils diagnostics utilisés en pratiquer courante pour évaluer le risque individuel d'un patient donné. Chaque score de risque présente une performance statistique particulière. Les scores de risque de saignement utilisés (ACTION et CRUSADE) présentent habituellement une bonne reproductibilité. Le score CRUSADE [116] a été établi sur la base d'un registre de 71,277 patients dans 485 hôpitaux nord-américains, dans lequel 17,857 patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST ont été analysés en termes de survenue de saignements intra-hospitaliers. Les facteurs prédictifs ressortant significatifs en analyse multivariée (et donc figurant comme variables dans le score CRUSADE) étaient : l'hématocrite de base, la clairance de créatinine, le sexe, l'insuffisance cardiaque à l'admission, la pression artérielle systolique, le diabète sucré, les antécédents de maladie vasculaire périphérique. La performance de ce score CRUSADE, évaluée par une statistique C, était moyenne, avec une aire sous la courbe ROC de 0,71. Il permet ainsi de définir 5 catégories de risque distinctes : risque très faible (score ≤ 20, risque de saignement majeur de 3.1%), risque faible (score entre 21 et 30, risque de saignement de 5.5%), risque modéré (31-40, 8.5%), risque élevé (41-50, 11.9%), et risque très élevé (>50,

19.5%). Le score ACTION [117] prédit la survenue de saignements intra-hospitaliers chez les patients présentant un SCA (STEMI, NSTEMI ou angor instable), avec une performance moyenne et une aire sous la courbe ROC de 0,71. Les variables intervenant dans le calcul de ce score ACTION sont : le sexe, l'âge, le poids, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, l'hémoglobine de base, la créatinine de base, les modifications ECG, l'insuffisance cardiaque initiale, la présence d'un état de choc, le diabète sucré, les antécédents de maladie vasculaire périphérique, la présence d'AVK sur l'ordonnance d'entrée. Ces scores de risque de saignement ont été validés dans plusieurs cohortes. En effet, ces scores de risques ont été évalués dans plusieurs études. Dans une cohorte de 1,391 patients ayant présenté un SCA avec sus-décalage du segment ST en Espagne[124], la discrimination des scores de risque CRUSADE et ACTION était plutôt bonne avec une C statistique de 0.77 et 0.78, respectivement. Il est intéressant de noter que ces tests semblent plus performants chez les patients avec sus-décalage du segment ST. Dans une étude de 4,939 patients ayant présenté un SCA[125], la performance de ces deux tests était de 0.80 et 0.77 respectivement et de 0.91 et 0.92 respectivement chez les patients ayant présenté un SCA avec sus-décalage du segment ST. Une récente méta-analyse évaluant différents scores de risque de saignement chez des patients ayant présenté un SCA, regroupant 17 études et 18,155 patients ont retrouvé une statistique C de 0.714 (IC 95% : 0.659-0.779) pour le score CRUSADE et de 0.767 (IC 95% : 0.737-0.797) pour le score ACTION [126]. Si ces scores ont montré une bonne performance avec validation externe, ils ne semblent pas applicables chez les patients ayant présenté un ACEH et ne devraient donc pas être utilisés. En effet, dans notre cohorte, les score CRUSADE et ACTION présentaient une statistique c de 0.55 (IC 95% : 0.47-0.63) et 0.60 (IC : 95% 0.52-0.67), respectivement. Un travail complémentaire pourra permettre de déterminer les éléments prédictifs les plus puissants dans cette population particulière pour identifier les facteurs de risque majeurs de saignement.

Le score de risque de thrombose de stent développé par Dangas et al [119] semble également pris en défaut dans cette population puisque la statistique c était de 0.51 (IC 95% : 0.41-0.62). Ce score de risque a été développé à partir des bases de données des essais HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) et ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) comportant 6,139 patients ayant présenté un SCA traité par angioplastie coronaire avec implantation de stent. Cette cohorte a été séparée en une cohorte de développement du score (n=4,093) et une cohorte de validation du score (n=2,046). Les variables incluent dans ce score étaient le type de SCA, le tabagisme, le diabète insulino-requérant, l'antécédent

d'angioplastie, le taux de plaquettes initial, absence d'anticoagulation pré-angioplastie, l'aspect anévrysmal ou ulcéré de la lésion coupable, le flux TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) initial, le flux TIMI final et le nombre de vaisseaux traités. Il est intéressant de noter que si ce score de risque de thrombose de stent est le seul développé, il n'a pas été validé sur une autre cohorte externe que celle de l'étude. De plus si la statistique c était de 0.76 dans la cohorte de développement du score, elle n'était que de 0.66 dans la cohorte de validation, soulignant ainsi la performance modeste du score et la difficulté de développer un score de risque performant de thrombose de stent tant ce phénomène est multifactoriel. La performance de ce score semble donc moyenne chez le patient ayant présenté un SCA et médiocre chez le patient compliqué d'ACEH.

Points forts et limites des travaux réalisés

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse présentent à la fois des points forts et des limites.

Notre étude observationnelle d'imagerie endocoronaire dans l'AC est la première et la seule à évaluer l'apport de l'OCT chez des patients survivant un ACEH. Elle démontre qu'un nombre non-négligeable de patients présentant une maladie coronaire sans sténose significative présentent des signes d'instabilité endothéliale ou de thrombus passés inaperçu à l'angiographie coronaire. Elle présente néanmoins plusieurs limites. Premièrement, les résultats d'analyses d'images angiographiques et d'OCT sont issus de l'interprétation du cardiologue interventionnel en charge de chaque patient. Or la relecture en aveugle par trois cardiologues interventionnels a montré qu'il existe une variabilité inter observateur non négligeable sur la caractérisation en OCT des images pathologiques, en particulier les érosions de plaque. Le bénéfice d'un emploi en routine de l'OCT dans l'ACEH est donc probablement dépendant du niveau d'expertise de chaque centre. Deuxièmement, si l'imagerie endocoronaire permet d'identifier une lésion coronaire instable, l'imputabilité de cette lésion comme la cause de l'ACEH ne peut être formellement affirmée. Enfin, notre étude bien que prospective ne comporte pas de groupe contrôle et il n'était pas possible d'évaluer l'impact pronostic d'une revascularisation guidée par OCT chez ces patients.

Notre étude observationnelle rétrospective de la balance thrombose/hémorragie chez les patients présentant un SCA avec sus-décalage de segment ST compliqué ou non d'arrêt

cardiaque est la plus large étude ayant rapporté à la fois les complications hémorragiques et ischémiques dans cette population. En effet, si de multiples études ont rapporté un taux de thromboses de stent dans cette population, il n'y a que peu de données sur les complications hémorragiques. Elle permet donc de bien mettre en évidence l'augmentation du risque à la fois ischémique et hémorragique au sein d'une population de SCA avec sus-décalage du segment ST compliqué ou non d'AC. Elle est cependant limitée par son caractère monocentrique, rétrospectif et par un effectif limité. En effet, bien que le registre PROCAT soit prospectif, certaines données telles que la survenue d'un saignement, le type de traitement ou les données précises de l'angiographie coronaire ont été collectées rétrospectivement. Il est donc probable que les évènements aient pu être sous-estimés, notamment concernant les saignements mineurs, peu fréquemment rapportés dans les compte-rendu hospitaliers.

Notre évaluation des scores de risque thrombotique et hémorragique est la première à se pencher sur la validité de ces scores dans le contexte particulier d'ACEH. C'est la première à établir que ces scores semblent peu fiables chez des patients ayant présenté un SCA compliqué d'ACEH. Néanmoins, cette analyse est limitée par la nature rétrospective du recueil de données des saignements et des thromboses de stent d'une part, pouvant amener à une sous-estimation du nombre d'événement et par le faible nombre d'évènements, notamment de thromboses de stent dans la cohorte. Par ailleurs, le fait qu'une coronarographie systématique ne soit pas réalisée dans le suivi diminue la spécificité de la variable thrombose de stent. Néanmoins, une angiographie répétée était habituellement réalisée en cas de récidive d'élévation du segment-ST, d'une élévation anormale de troponine après la phase aiguë ou d'une dégradation hémodynamique associée à des modifications de l'électrocardiogramme, facteurs habituellement associés à une thrombose de stent.

Notre évaluation du traitement par antiGpIIb/IIIa est la plus large étude ayant évalué ce traitement dans l'ACEH, elle était comparée à un groupe contrôle. Si le registre utilisé dans la base de données PROCAT est prospectif, le recueil de certaines données citées plus haut étaient rétrospectif. Il est donc probable que les évènements aient pu être sous-estimés, notamment concernant les saignements mineurs, peu fréquemment rapportés dans les compte-rendu hospitaliers. De plus, le traitement était administré à la discrétion de l'opérateur, le taux élevé de thromboses de stent retrouvées dans le groupe traité par antiGpIIb/IIIa pourrait donc être le reflet d'un environnement plus prothrombotique ayant favorisé les thromboses de stent. Néanmoins cette limite peut influencer le risque thrombotique mais probablement pas le risque hémorragique. L'étude a été réalisée sur une longue période (10 ans) mais l'utilisation

d'antiGpIIb/IIIa était constant durant la période évaluée. Cependant plusieurs évolutions de pratiques sont survenues durant la période pouvant fausser les résultats tels que l'utilisation moins fréquente de ballons de contre-pulsion intra-aortique ou de clopidogrel dans les 5 dernières années de l'étude. Néanmoins, compte tenu de l'homogénéité de la prescription d'antiGpIIb/IIIa dans le temps, ces changements de pratique auraient affecté les 2 groupes. Pour finir le type, la dose et la durée d'administration des antiGpIIb/IIIa n'était pas précisée. Cependant, la dose et la durée étaient protocolaires dans le service amenant à une faible variation des pratiques entre opérateurs. Les limites de l'évaluation des traitements inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} sont globalement les mêmes que pour les études précédentes. Il existe pour cette étude une limite supplémentaire de temporalité, les patients les plus récemments inclus étant fréquemment traités par des nouveaux inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} tandis que les patients inclus au début de l'étude étaient plus fréquemment traités par clopidogrel, amenant à un possible biais de temporalité. En effet, les pratiques ayant évolué entre le début et la fin de l'étude, il est possible que les patients les plus récemment inclus et donc plus fréquemment traités par nouveaux inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} aient bénéficié d'évolutions technologiques supplémentaires par rapport au groupe clopidogrel (voie d'abord radiale, traitement initial par cangrelor, stent de dernière génération, hypothermie moins stricte, etc).

Il existe également des limites méthodologiques et statistiques à ce travail. Les limites méthodologiques ont été précédemment citées pour chaque article. Concernant les analyses statistiques, plusieurs autres méthodes auraient pu être réalisées pour améliorer la comparabilité des groupes. Nous aurions pu réaliser un appariement par un score de propension. Néanmoins celui-ci aboutissant souvent à une diminution du nombre de patients comparés, il est possible que nous aurions perdu en puissance statistique.

Conclusion

Ce travail a montré, à travers une approche observationnelle épidémiologique, des lacunes dans notre connaissance de la balance thrombose-hémorragie dans le sous-groupe de patients ayant présenté un SCA compliqué d'AC. Différentes perspectives de recherche ont été identifiées.

Sur le versant du risque thrombotique, nos données montrent que le risque thrombotique chez les patients ayant présenté un AC dans un contexte de SCA est plus élevé que chez les patients ayant présenté un SCA non compliqué. En évaluant par imagerie intracoronaire des patients ayant présenté un AC sans sus-décalage du segment ST à l'ECG, la fréquence de thrombi intracoronaire associés ou non à une rupture ou à une érosion de plaque était bien plus importante que dans la population normale. En évaluant les patients ayant présenté un SCA avec sus-décalage du segment ST associé ou non à un AC, nous avons retrouvé un risque de thrombose de stent quasiment 3 fois plus élevé chez les patients ayant présenté un AC associé. De plus, le score de risque de thrombose validé dans le SCA avait une performance médiocre dans la population compliquée d'AC et l'identification des patients plus à risque thrombotique est d'autant plus difficile dans ce contexte. Il en est de même concernant le risque hémorragique. Nos données montrent que les patients ayant présenté un AC dans un contexte de SCA est presque 6 fois plus élevé que les patients n'ayant pas fait d'AC. Les scores de risque hémorragiques traditionnellement utilisés dans le SCA comme les scores ACTION ou CRUSADE sont également pris en défaut chez les patients ayant fait un AC. Cela illustre l'importance de la balance thrombose-hémorragie, qui, bien qu'elle soit de plus en plus reconnue dans le SCA, n'est que peu étudiée chez les patients ayant présenté un AC. Ce travail souligne également la nécessité de développer des scores de risques adaptés à cette population spécifique puisque les scores traditionnels sont pris à défaut.

Sur le versant des thérapies antithrombotiques, nos données montrent que les thérapies habituellement administrées chez les patients ayant présenté un AC exposent les patients à un risque hémorragique accru. En effet, d'après nos données, les traitements antithrombotiques puissants tels que les antiGpIIb/IIIa ou les inhibiteurs oraux du récepteur P_2Y_{12} puissants exposent les patients à un risque de saignement majeur important sans qu'un bénéfice en termes de thrombose ou de mortalité n'ait pu être retrouvé. Compte tenu de ces résultats, nous nous posons la question de la pertinence de l'administration de traitements antithrombotiques si puissants chez des patients qui sont certes exposés à un risque ischémique important mais

également à un risque hémorragique encore plus accru. Si les données de la littérature sont divergentes à ce sujet, cela montre l'importance de réaliser des études prospectives, randomisées, multicentriques de puissance suffisante pour déterminer si les traitements antithrombotiques habituellement administrés dans le cadre d'un SCA sont aussi bénéfiques chez des patients ayant présenté un AC associé, ceci d'autant plus que cette population présente un risque d'événement (et notamment de décès) extrêmement important.

Les suites de ce travail vont évaluer plusieurs versants de cette balance thrombose hémorragie. Nous allons poursuivre une étude d'imagerie endocoronaire chez les patients ayant présenté un AC sans sus-décalage du segment ST pour cette technique permet d'établir une relation causale entre une rupture/érosion de plaque et un AC. Nous allons également évaluer pas des tests d'agrégation plaquettaire les différents traitement antithrombotiques administrés habituellement chez ces patients et pour terminer, nous souhaiterions élaborer des scores prédictifs de thrombose et de saignement majeur spécifiquement utilisables dans cette population.

Liste des Figures

Figure 1 – Principaux facteurs de risque pro-thrombotiques, pro-hémorragiques et mixtes liés à l'arrêt cardiaque compliquant un syndrome coronaire aigu

Figure 2 – Hypothèses principales des relations entre saignement, thrombose et mortalité

Figure 3 – Principales complications induites par les manœuvres de réanimation cardiopulmonaire

Figure 4 – Principales stratégies péri-procédurales en cas d'arrêt cardiaque compliquant un syndrome coronaire aigu pour réduire le risque thrombotique et hémorragique

Figure 5 – Représentation graphique des critères d'Utstein (d'après [104]**)**

Figure 6 – Classification des saignements selon BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)

Figure 7 – Patient ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier sans sus-décalage du segment ST après réanimation initiale, présentant un aspect de sténose d'allure intermédiaire de l'IVA proximale sans hétérogénéité et un flux TIMI 3 pouvant faire suspecter une lésion de rencontre, diagnostic corrigé par imagerie endocoronaire (tomographie par cohérence optique) retrouvant un aspect de rupture de plaque avec thrombus résiduel

Figure 8 – Score de risque hémorragique CRUSADE proposé par Subherwal et al [116]

Figure 9 – Score de risque hémorragique ACTION proposé par Mathews et al [117]

Figure 10 – Score de risque de thrombose de stent proposé par Dangas et al [119]

Figure 11 – Courbes ROC des scores de risque d'hémorragie majeure et de thrombose définitive

Figure 12 – Diagramme des flux de l'étude

Figure 13 – Évènements cliniques intra-hospitaliers

Liste des tables

Table 1. Caractéristiques cliniques et angiographiques des patients

Table 2 : Caractéristiques cliniques initiales

Table 3 : Caractéristiques cliniques, biologiques et procédurales initiales des patients ayant présenté un ACEH traités par clopidogrel ou inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} plus puissants

Table 4 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés au critère de jugement principal (Mortalité et/ou Saignement majeur et/ou Thrombose de stent définitive)

Table 5 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés à la mortalité

Table 6 : Analyses uni- et multivariées des facteurs associés à un saignement BARC 3-5

Articles et communications issues de la thèse

Articles issus de la thèse :

Publiés ou acceptés :

- *Degrell P, **Picard F**, Combaret N, Mogi S, Motreff P, Cariou A, Varenne O. Coronary atherothrombosis in cardiac arrest survivors without ST- segment elevation on ECG. Resuscitation. 2019 Jun;139:189-191.*
- ***Picard F**, Llitjos JF, Diefenbronn M, Laghlam D, Seret G, Sokoloff A, Cariou A, Dumas F, Varenne O. The balance of thrombosis and hemorrhage in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: An observational study. Resuscitation. 2019 Dec;145:83-90.*
- ***Picard F,** Cariou A, Dumas F, Varenne O. Reply to: The significance of door-to-balloon time in the patients with ST-elevation myocardial infarction. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:281-282.*
- ***Picard F**, Sokoloff A, Pham V, Diefenbronn M, Laghlam D, Seret G, Varenne O, Dumas F, Cariou A. Safety and benefit of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in out of hospital cardiac arrest patients treated with percutaneous coronary intervention. Resuscitation. In Press*

Soumis :

- ***Picard F**, Laghlam D, Diefenbronn M, Seret G, Varenne O, Dumas F, Cariou A. Thrombotic-hemorrhagic balance in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with oral P2Y12 inhibitors: an observational study.*
- *Gall E, Varenne O, Dumas F, Cariou A, **Picard F**. Balancing thrombosis and bleeding in acute coronary syndrome complicated by cardiac arrest, a literature review.*
- *Seret G, Pham V, Laghlam D, Diefenbronn M, Varenne O, Dumas F, Cariou A, **Picard F**. Evaluation of bleeding and stent thrombosis risk scores in acute coronary syndromes patients with associated cardiac arrest.*

Communications/Posters issus de la thèse:

- *Optical coherence tomography to detect acute coronary syndrome in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation on the ECG. European Society of Cardiology Congress - Aout 2017 – Barcelone.*
- *Thrombotic-hemorrhagic balance evaluation in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: an observational study. European Society of Cardiology Congress - Aout 2019 – Paris.*
- *Safety and benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in-out-of-hospital cardiac arrest patients treated with PCI. EuroPCR - Mai 2019 – Paris.*
- *Percutaneous coronary angioplasty of out-of-hospital cardiac arrest patients: balancing the risk of thrombosis and bleeding with clopidogrel vs. new P2Y12 inhibitors. EuroPCR - Mai 2019 – Paris.*

Bibliographie

[1] Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Heart Lung Circ 2019;28:6–14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.

[2] Yan S, Gan Y, Jiang N, Wang R, Chen Y, Luo Z, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2020;24:61–13. doi:10.1186/s13054-020-2773-2.

[3] Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998;98:2334–51. doi:10.1161/01.cir.98.21.2334.

[4] Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. Circulation, vol. 122, Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD; 2010, pp. 2335–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.

[5] Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. American Heart Journal 1989;117:151–9. doi:10.1016/0002-8703(89)90670-4.

[6] Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Samara Al M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. Prog Cardiovasc Dis 2008;51:213–28. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.003.

[7] Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. Jama 2002;288:3008–13. doi:10.1001/jama.288.23.3008.

[8] Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2012;83:1427–33. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.08.337.

[9] Adabag AS, Peterson G, Apple FS, Titus J, King R, Luepker RV. Etiology of sudden death in the community: results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation. American Heart Journal 2010;159:33–9. doi:10.1016/j.ahj.2009.10.019.

[10] Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. Circulation 1992;85:I19–24.

[11] Nikolaou NI, Arntz H-R, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. Resuscitation 2015;95:264–77. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.030.

[12] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2018;39:119–77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

[13] Sideris G, Voicu S, Dillinger JG, Stratiev V, Logeart D, Broche C, et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. Resuscitation 2011;82:1148–53. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.04.023.

[14] Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Rosencher J, Pène F, et al. Emergency Percutaneous Coronary Intervention in Post-Cardiac Arrest Patients Without ST-

Segment Elevation Pattern: Insights From the PROCAT II Registry. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1011–8. doi:10.1016/j.jcin.2016.02.001.
[15] Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Stategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. Jac 2002;39:1456–63. doi:10.1016/s0735-1097(02)01770-9.
[16] Degrell P, Picard F, Combaret N, Mogi S, Motreff P, Cariou A, et al. Coronary atherothrombosis in cardiac arrest survivors without ST-segment elevation on ECG. Resuscitation 2019;139:189–91. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.01.046.
[17] Puymirat E, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Henry P, Gerbaud E, et al. Twenty-year trends in profile, management and outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to use of reperfusion therapy: Data from the FAST-MI program 1995-2015. American Heart Journal 2019;214:97–106. doi:10.1016/j.ahj.2019.05.007.
[18] Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, Cannon CP, Harrington RA, Held C, et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. EuroIntervention 2015;11:737–45. doi:10.4244/EIJY14M09_11.
[19] Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, Cornel JH, Held C, Himmelmann A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. American Heart Journal 2017;186:91–9. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.010.
[20] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001–15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
[21] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
[22] Champigneulle B, Haruel PA, Pirracchio R, Dumas F, Geri G, Arnaout M, et al. Major traumatic complications after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the Parisian registry. Resuscitation 2018;128:70–5. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.04.022.
[23] Bell SM, Kovach C, Kataruka A, Brown J, Hira RS. Management of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Complicating Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep 2019;21:146–12. doi:10.1007/s11886-019-1249-y.
[24] Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. Anaesth Crit Care Pain Med 2019;38:131–5. doi:10.1016/j.accpm.2018.04.006.
[25] Nürnberger A, Sterz F, Malzer R, Warenits A, Girsa M, Stöckl M, et al. Out of hospital cardiac arrest in Vienna: incidence and outcome. Resuscitation 2013;84:42–7. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.002.
[26] Buick JE, Drennan IR, Scales DC, Brooks SC, Byers A, Cheskes S, et al. Improving Temporal Trends in Survival and Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;11:e003561. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003561.
[27] Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ Res 2015;116:1887–906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.

[28] Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2019;380:1397–407. doi:10.1056/NEJMoa1816897.

[29] Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen MM, et al. Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST Segment Elevation: One-Year Outcomes of the COACT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3670.

[30] Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, Seder DB, Lee KS, Lotun K, et al. Randomized Pilot Clinical Trial of Early Coronary Angiography Versus No Early Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: The PEARL Study. Circulation 2020;142:2002–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049569.

[31] Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2020;37:267. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.

[32] Lagedal R, Elfwén L, James S, Oldgren J, Erlinge D, Östlund O, et al. Design of DISCO-Direct or Subacute Coronary Angiography in Out-of-Hospital Cardiac Arrest study. American Heart Journal 2018;197:53–61. doi:10.1016/j.ahj.2017.11.009.

[33] Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, et al. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: Design and rationale of the TOMAHAWK trial. American Heart Journal 2019;209:20–8. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.005.

[34] Hauw-Berlemont C, Lamhaut L, Diehl J-L, Andreotti C, Varenne O, Leroux P, et al. EMERGEncy versus delayed coronary angiogram in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with no obvious non-cardiac cause of arrest: Design of the EMERGE trial. American Heart Journal 2020;222:131–8. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.006.

[35] Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. The American Journal of Cardiology 2005;96:1200–6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.056.

[36] Picard F, Llitjos J-F, Diefenbronn M, Laghlam D, Seret G, Sokoloff A, et al. The balance of thrombosis and hemorrhage in STEMI patients with or without associated cardiac arrest: An observational study. Resuscitation 2019;145:83–90. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.10.022.

[37] Spirito A, Gargiulo G, Siontis GCM, Mitsis A, Billinger M, Windecker S, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients undergoing percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. EuroIntervention 2020. doi:10.4244/EIJ-D-20-00221.

[38] Claessen BE, Henriques JPS, Jaffer FA, Mehran R, Piek JJ, Dangas GD. Stent thrombosis: a clinical perspective. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:1081–92. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.016.

[39] Batchelor R, Dinh D, Brennan A, Lefkovits J, Reid C, Duffy SJ, et al. Incidence, Predictors and Clinical Outcomes of Stent Thrombosis Following Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice. Heart Lung Circ 2020;29:1433–9. doi:10.1016/j.hlc.2019.10.009.

[40] Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, Parviz Y, Morton AC, Grech ED, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. EuroIntervention 2013;9:62–9. doi:10.4244/EIJV9I1A10.

[41] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557–63. doi:10.1056/NEJMoa003289.

[42] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013;369:2197–206. doi:10.1056/NEJMoa1310519.

[43] Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, Westein E, Jia F, Bassler N, et al. Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:1607–16. doi:10.1161/ATVBAHA.111.226373.

[44] Xavier RG, White AE, Fox SC, Wilcox RG, Heptinstall S. Enhanced platelet aggregation and activation under conditions of hypothermia. Thromb Haemost 2007;98:1266–75. doi:10.1160/th07-03-0189.

[45] Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, Kranjec I, Melkic E, Noc M. Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. EuroIntervention 2015;10:1418–24. doi:10.4244/EIJY14M05_02.

[46] Penela D, Magaldi M, Fontanals J, Martin V, Regueiro A, Ortiz JT, et al. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? J Am Coll Cardiol 2013;61:686–7. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.029.

[47] Rosillo SO, Lopez de Sa E, Iniesta AM, de Torres F, del Prado S, Rey JR, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? J Am Coll Cardiol 2014;63:939–40. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.028.

[48] Shah N, Chaudhary R, Mehta K, Agarwal V, Garg J, Freudenberger R, et al. Therapeutic Hypothermia and Stent Thrombosis: A Nationwide Analysis. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1801–11. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.052.

[49] Kaufmann J, Wellnhofer E, Stockmann H, Graf K, Fleck E, Schroeder T, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in out-of-hospital cardiac arrest patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management. Resuscitation 2016;102:63–9. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.02.012.

[50] Farag M, Spinthakis N, Srinivasan M, Sullivan K, Wellsted D, Gorog DA. Morphine Analgesia Pre-PPCI Is Associated with Prothrombotic State, Reduced Spontaneous Reperfusion and Greater Infarct Size. Thromb Haemost 2018;118:601–12. doi:10.1055/s-0038-1629896.

[51] De Luca G, Schaffer A, Wirianta J, Suryapranata H. Comprehensive meta-analysis of radial vs femoral approach in primary angioplasty for STEMI. International Journal of Cardiology 2013;168:2070–81. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.161.

[52] Gandhi S, Kakar R, Overgaard CB. Comparison of radial to femoral PCI in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: a systematic review. J Thromb Thrombolysis 2015;40:108–17. doi:10.1007/s11239-014-1133-y.

[53] Gargiulo G, Valgimigli M, Sunnåker M, Vranckx P, Frigoli E, Leonardi S, et al. Choice of access site and type of anticoagulant in acute coronary syndromes with advanced Killip class or out-of-hospital cardiac arrest. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2020. doi:10.1016/j.rec.2020.01.005.

[54] Guedeney P, Thiele H, Kerneis M, Barthélémy O, Baumann S, Sandri M, et al. Radial versus femoral artery access for percutaneous coronary artery intervention in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease complicated by cardiogenic shock: Subanalysis from the CULPRIT-SHOCK trial. American Heart Journal 2020;225:60–8. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.014.

[55] Krischer JP, Fine EG, Davis JH, Nagel EL. Complications of cardiac resuscitation. Chest 1987;92:287–91. doi:10.1378/chest.92.2.287.

[56] Koga Y, Fujita M, Yagi T, Nakahara T, Miyauchi T, Kaneda K, et al. Effects of mechanical chest compression device with a load-distributing band on post-resuscitation injuries identified by post-mortem computed tomography. Resuscitation 2015;96:226–31. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.08.013.

[57] Khan SU, Lone AN, Talluri S, Khan MZ, Khan MU, Kaluski E. Efficacy and safety of mechanical versus manual compression in cardiac arrest - A Bayesian network meta-analysis. Resuscitation 2018;130:182–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.05.005.

[58] Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. Lancet 2020;396:199–212. doi:10.1016/S0140-6736(20)31047-3.

[59] Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. European Heart Journal 2017;38:3523–31. doi:10.1093/eurheartj/ehx363.

[60] Negovsky VA. Reprint of: The second step in resuscitation-the treatment of the post-resuscitation disease. Resuscitation 2012;83:1187–90. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.023.

[61] Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. Intensive Care Med 2013;39:1972–80. doi:10.1007/s00134-013-3043-4.

[62] Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. Jac 2005;46:21–8. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.046.

[63] Bottiger BW, Arntz H-R, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2008;359:2651–62. doi:10.1056/NEJMoa070570.

[64] Gorog DA, Price S, Sibbing D, Baumbach A, Capodanno D, Gigante B, et al. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock or out-of-hospital cardiac arrest: a Joint Position Paper from the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis, in association with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;11:624. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa009.

[65] Mahmoud SH, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. Pharmaceutics 2017;9:36. doi:10.3390/pharmaceutics9030036.

[66] Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1254–63. doi:10.2215/CJN.05150418.

[67] Bonello L, Angiolillo DJ, Aradi D, Sibbing D. P2Y12-ADP Receptor Blockade in Chronic Kidney Disease Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2018;138:1582–96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032078.
[68] Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. J Am Coll Cardiol 2018;71:2162–75. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.023.
[69] Champigneulle B, Geri G, Bougouin W, Dumas F, Arnaout M, Zafrani L, et al. Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, determinants and prognosis. Resuscitation 2016;103:60–5. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.03.021.
[70] Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology, vol. 44, 2006, pp. 1039–46. doi:10.1002/hep.21303.
[71] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HLA, de Maat MPM, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology 2006;44:53–61. doi:10.1002/hep.21231.
[72] Spiel AO, Frossard M, Mayr FB, Kliegel A, Janata A, Uray T, et al. Pronounced platelet hyperfunction in patients with cardiac arrest achieving restoration of spontaneous circulation. Crit Care Med 2009;37:975–9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181962cb9.
[73] Llitjos J-F, Sideris G, Voicu S, Sollier CBD, Deye N, Megarbane B, et al. Impaired biological response to aspirin in therapeutic hypothermia comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2016;105:1–6. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.04.027.
[74] Tilemann L, Mohr SK, Preusch M, Chorianopoulos E, Giannitsis E, Katus HA, et al. Platelet function monitoring for stent thrombosis in critically III patients with an acute Coronary syndrome. Journal of Interventional Cardiology 2018;31:277–83. doi:10.1111/joic.12474.
[75] Zeymer U, Hohlfeld T, Dahl Vom J, Erbel R, Münzel T, Zahn R, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). Thromb Haemost 2017;117:625–35. doi:10.1160/TH16-08-0650.
[76] Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, Jakamy R, Joffre J, Lamhaut L, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Are the new P2Y 12 inhibitors really more effective than clopidogrel? Resuscitation 2016;98:73–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.11.006.
[77] Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, San Antonio R, Caixal G, Garcia J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. Resuscitation 2017;114:141–5. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.02.015.
[78] Elbadawi A, Elgendy IY, Mohamed AH, Barssoum K, Alotaki E, Ogunbayo GO, et al. Clopidogrel Versus Newer P2Y12 Antagonists for Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest Managed with Therapeutic Hypothermia: A Meta-Analysis. Cardiol Ther 2018;7:185–9. doi:10.1007/s40119-018-0118-x.
[79] Ferreiro JL, Sánchez-Salado JC, Gracida M, Marcano AL, Roura G, Ariza A, et al. Impact of mild hypothermia on platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel:

an in vitro pharmacodynamic investigation. J Cardiovasc Transl Res 2014;7:39–46. doi:10.1007/s12265-013-9533-5.
[80] Rosencher J, Gouffran G, Bougouin W, Varenne O. Optimal antiplatelet therapy in out-hospital cardiac arrest patients treated by primary percutaneous coronary intervention. Resuscitation 2015;90:e7–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.02.030.
[81] Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2016;41:549–55. doi:10.1007/s11239-015-1274-7.
[82] Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, Hibbert B, So DYF, Le May MR, et al. Superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients after cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. Can J Cardiol 2014;30:1396–9. doi:10.1016/j.cjca.2014.07.745.
[83] Steblovnik K, Blinc A, Mijovski MB, Fister M, Mikuz U, Noc M. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia. Circulation 2016;134:2128–30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024872.
[84] Marino M, Rizzotti D, Leonardi S. Cangrelor: review of the drug and the CHAMPION programme (including PHOENIX). Curr Cardiol Rep 2014;16:493–9. doi:10.1007/s11886-014-0493-4.
[85] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med 2013;368:1303–13. doi:10.1056/NEJMoa1300815.
[86] Fiore M, Gerbaud E, Coste P, Cetran L, Marchand H, Seguy B. Optimal platelet inhibition with cangrelor in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing primary percutaneous coronary intervention. Resuscitation 2018;130:e1–e2. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.06.032.
[87] Prüller F, Bis L, Milke OL, Fruhwald F, Pätzold S, Altmanninger-Sock S, et al. Cangrelor Induces More Potent Platelet Inhibition without Increasing Bleeding in Resuscitated Patients. J Clin Med 2018;7:442. doi:10.3390/jcm7110442.
[88] Grimfjärd P, Lagerqvist B, Erlinge D, Varenhorst C, James S. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019;5:151–7. doi:10.1093/ehjcvp/pvz002.
[89] Droppa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, Singh A, Szumita PM, Roberts RJ, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. Resuscitation 2019. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.02.008.
[90] Karathanos A, Lin Y, Dannenberg L, Parco C, Schulze V, Brockmeyer M, et al. Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. Can J Cardiol 2019;35:1576–88. doi:10.1016/j.cjca.2019.05.003.
[91] Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores E, Penela D, Hernandez-Enriquez M, San Antonio R, et al. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients under therapeutic hypothermia admitted for an acute coronary syndrome. Resuscitation 2016;106:108–12. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.06.031.
[92] Biever PM, Staudacher DL, Degott J, Lang CN, Bode C, Wengenmayer T. Influence of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on bleeding events after successful

resuscitation and percutaneous coronary intervention. Clin Res Cardiol 2020;109:385–92. doi:10.1007/s00392-019-01518-7.
[93] Fevold RT, Leung YTL, Garofoli AC, White RD, Barsness GW, Dierkhising RA, et al. Heparin dose adjustment required to maintain goal-activated partial thromboplastin time during therapeutic hypothermia. J Crit Care 2015;30:574–8. doi:10.1016/j.jcrc.2015.01.016.
[94] Neumann F-J, Sousa Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2019;40:87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
[95] Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011;378:693–703. doi:10.1016/S0140-6736(11)60876-3.
[96] Pellaton C, Cayla G, Silvain J, Zeymer U, Cohen M, Goldstein P, et al. Incidence and consequence of major bleeding in primary percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction in the era of radial access: an analysis of the international randomized Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or unfractionated heparin to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up trial. American Heart Journal 2015;170:778–86. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.021.
[97] Chisholm GE, Grejs A, Thim T, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, et al. Safety of therapeutic hypothermia combined with primary percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2015;4:60–3. doi:10.1177/2048872614540093.
[98] Pericleous A, Sadek M, Fitzmaurice M, Caldwell C, Natividad K, Plestis KA. Anticoagulation with bivalirudin during deep hypothermic circulatory arrest in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. Tex Heart Inst J 2014;41:645–8. doi:10.14503/THIJ-13-3631.
[99] Lederer W, Pechlaner C, Lichtenberger C, Kroesen G, Baubin M. Bleeding complications associated with thrombolytic therapy in out-of-hospital cardiac arrest. Intensive Care Med 2001;27:1437–7. doi:10.1007/s001340101028.
[100] Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. The Lancet 2001;357:1583–5. doi:10.1016/S0140-6736(00)04726-7.
[101] Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). Resuscitation 2004;61:309–13. doi:10.1016/j.resuscitation.2004.01.016.
[102] Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, Wojcik J, Lingen R, Chemnitius JM, et al. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology 1992;69:724–8. doi:10.1016/0002-9149(92)90494-j.
[103] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2013;368:1379–87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
[104] Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation

(American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). Circulation 2019;140:e746–57. doi:10.1161/CIR.0000000000000710.

[105] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. The Lancet 1975;1:480–4. doi:10.1016/s0140-6736(75)92830-5.

[106] Dumas F, Cariou A, Manzo Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. Circulation: Cardiovascular Interventions 2010;3:200–7. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.913665.

[107] Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. J Am Coll Cardiol 2012;60:21–7. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.036.

[108] Chelly J, Mongardon N, Dumas F, Varenne O, Spaulding C, Vignaux O, et al. Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. Resuscitation 2012;83:1444–50. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.08.321.

[109] Bougouin W, Dumas F, Marijon E, Geri G, Champigneulle B, Chiche J-D, et al. Gender differences in early invasive strategy after cardiac arrest: Insights from the PROCAT registry. Resuscitation 2017;114:7–13. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.02.005.

[110] Bellut H, Guillemet L, Bougouin W, Charpentier J, Ben Hadj Salem O, Llitjos J-F, et al. Early recurrent arrhythmias after out-of-hospital cardiac arrest associated with obstructive coronary artery disease: Analysis of the PROCAT registry. Resuscitation 2019;141:81–7. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.05.034.

[111] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011;123:2736–47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

[112] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation, vol. 115, American Heart Association, Inc; 2007, pp. 2344–51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.

[113] Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 1997;336:1629–33. doi:10.1056/NEJM199706053362302.

[114] Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, Himbert D, Feldman LJ, Juliard J-M, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. American Heart Journal 2009;157:312–8. doi:10.1016/j.ahj.2008.09.016.

[115] Geri G, Dumas F, Bougouin W, Varenne O, Daviaud F, Pène F, et al. Immediate Percutaneous Coronary Intervention Is Associated With Improved Short- and Long-Term Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Circulation: Cardiovascular Interventions 2015;8. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002303.

[116] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines)

Bleeding Score. Circulation 2009;119:1873–82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
[117] Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. The American Journal of Cardiology 2011;107:1136–43. doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.009.
[118] Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Girondo M, Rodríguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2012;1:222–31. doi:10.1177/2048872612453924.
[119] Dangas GD, Claessen BE, Mehran R, Xu K, Fahy M, Parise H, et al. Development and Validation of a Stent Thrombosis Risk Score in Patients With Acute Coronary Syndromes. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:1097–105. doi:10.1016/j.jcin.2012.07.012.
[120] Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015;95:202–22. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.
[121] Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. EuroIntervention, vol. 10, 2014, pp. 31–7. doi:10.4244/EIJV10I1A7.
[122] Picard F, Sokoloff A, Pham V, Diefenbronn M, Laghlam D, Seret G, et al. Safety and benefit of Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in out of hospital cardiac arrest patients treated with percutaneous coronary intervention. Resuscitation 2020;157:91–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.10.030.
[123] Yamamoto MH, Maehara A, Song L, Matsumura M, Chin CY, Losquadro M, et al. Optical Coherence Tomography Assessment of Morphological Characteristics in Suspected Coronary Artery Disease, but Angiographically Nonobstructive Lesions. Cardiovasc Revasc Med 2019;20:475–9. doi:10.1016/j.carrev.2018.07.011.
[124] Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J, García-Guimaraes M, Gargallo-Fernández P, Piñón-Esteban P, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2013;2:19–26. doi:10.1177/2048872612469885.
[125] Liu R, Lyu S-Z, Zhao G-Q, Zheng W, Wang X, Zhao X-D, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding scores in ACS patients undergoing PCI: insights from a cohort of 4939 patients in China. J Geriatr Cardiol 2017;14:93–9. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.011.
[126] Wang TKM, Mehta OH, Liao Y-WB, Wang MTM, Stewart R, White H. Meta-Analysis of Bleeding Scores Performance for Acute Coronary Syndrome. Heart Lung Circ 2020;29:1749–57. doi:10.1016/j.hlc.2020.04.008.