

2015-2016

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

PROGNOSTIC IMPACT OF BODY MASS INDEX ON INTRA-HOSPITAL BLEEDING COMPLICATIONS AFTER ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Impact pronostique de l'indice de masse corporelle sur les
complications hémorragiques intra hospitalière après
syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du
segment ST

INGREMEAU Delphine

Née le 03 juin 1988 à Poitiers (86)

Sous la direction de Monsieur le Professeur FURBER Alain

Membres du jury

Monsieur le Professeur PRUNIER Fabrice	Président
Monsieur le Professeur FURBER Alain	Directeur
Monsieur le Maître de Conférences des Universités, Docteur BIÈRE Loïc	Membre
Monsieur le Docteur CAUSSIN Christophe	Membre
Madame le Docteur LEGRAND Maude	Membre

Soutenue publiquement le :
26 Octobre 2016



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Delphine INGREMEAU
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 14/09/2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIÈRE Loïc	Cardiologie	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SIMARD Gilles
TANGUY-SCHMIDT Aline
TRICAUD Anne
TURCANT Alain

Biochimie et biologie moléculaire
Hématologie ; transfusion
Biologie cellulaire
Pharmacologie

Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane
AUTRET Erwan
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CAVAILLON Pascal
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
LAFFILHE Jean-Louis
LETERTRE Elisabeth
O'SULLIVAN Kayleigh

Informatique
Anglais
Anglais
Pharmacie Industrielle
Économie-Gestion
Anglais
Officine
Coordination ingénierie de formation
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice PRUNIER,

Professeur de Cardiologie à la Faculté de Médecine d'Angers

Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Vous nous avez accueillis dans le service de Cardiologie et votre unité de soins intensifs.

Nous vous remercions pour l'enseignement et la formation dont nous avons bénéficié pendant ces années.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Alain FURBER

Professeur de Cardiologie à la faculté de médecine d'Angers

Praticien Hospitalier

Chef du service de Cardiologie au CHU d'Angers

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant, puis en dirigeant ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir accueillis au sein de votre service et ouvert les portes de notre avenir professionnel. Vos connaissances vastes, vos qualités pédagogiques nous ont été précieuses tout au long de notre internat.

Vous trouverez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A nos juges,

Monsieur le Maître de Conférence le Docteur Loïc BIÈRE

Praticien Hospitalier

Service de Cardiologie

CHU d'Angers

Nous te remercions d'avoir accepté de participer à ce jury, et d'avoir apporté tes connaissances pour ce travail.

Nous te remercions de ton accueil dans le service, notre initiation à la cardiologie et l'imagerie cardiologique. La formation acquise avec ta bonne humeur dans le service et au cours des gardes partagées ensembles été précieuse.

Tu trouveras ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respect.

REMERCIEMENTS

A nos juges,

Monsieur le Docteur Christophe CAUSSIN

Praticien Hospitalier

Chef de Service de l'Institut Mutualiste de Montsouris

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions de nous accepter au sein de votre équipe hospitalière. Nous continuerons notre apprentissage de la cardiologie et des spécificités de l'imagerie cardiaque.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

A nos juges,

Madame le Docteur Maude LEGRAND

Praticien Hospitalier

Service de Cardiologie

Centre Hospitalier du Mans

Nous te remercions d'avoir accepté de participer à ce jury.

Nous te remercions de ton accueil dans le service de cardiologie du Mans. Ta disponibilité et ta gentillesse font que nous trouvons auprès de toi le conseil dont nous avons besoin.

Sois assurée de notre sympathie et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

Aux Docteurs Wissam ABI KHALIL, Thomas BENARD, Olivier BRAUD, Stéphane DELEPINE, Jean-Marc DUPUIS, Anthony FOUCAULT, Sylvain GRALL, Jacques LAPORTE, TinHinan MEZDAD, Sophie LE PAGE, Anthony MERCIER, Marjorie NIRO, Christian PELLE, Philippe PEZAED, Frédéric ROULEAU, Aude TASSIN, je vous suis reconnaissante d'avoir contribué à ma formation de cardiologue.

Aux Professeurs Christophe BAUFRETON, Jean-Louis DE BRUX, et Docteurs Jean-Patrice BINUANI, Olivier FOUQUET, Frédéric PINAUD et l'équipe de chirurgie cardiaque d'Angers.

A Monsieur le Docteur Philipe ROSAK et l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de Cardiologie du Centre Hospitalier du Mans et du service de Réanimation Médico-Chirurgicale.

A l'équipe médicale et paramédicale du centre de rééducation des Capucins et du service d'exploration non invasive de vasculaire.

A Monsieur le Docteur Jean-François PAUL de m'accueillir à bras ouverts dans l'unité de radiologie de l'IMM.

Aux secrétaires du service de Cardiologie et à l'équipe de recherche clinique pour leur précieuse aide.

A tous mes co-internes des services de Cardiologie d'Angers, du Mans, de réanimation médicale et des Capucins.

REMERCIEMENTS

A Alix, Floriane, Adrien, Arthur, Léa et Anthony pour toutes nos soirées à réviser nos items et nos nombreuses escapades.

A toute ma famille. A mes grands-parents.

A mes frères et leurs épouses pour leur soutien.

A mes parents : mes meilleurs coach.

A Nicolas pour ta patience et ta présence.

Je dédie cette thèse.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BARC	Bleeding academic research consortium
BMI	Body mass index
CV	Cardiocascular
HR	Hazard ratio
LVEF	Left ventricular ejection fraction
OR	Odds ratio
STEMI	ST-elevation myocardial infarction

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

MISE AU POINT

- L'obésité une maladie en constante progression et ses complications.
- L'obésité un facteur de risque cardio-vasculaire.
- La maladie coronaire
 - Physiologie de la maladie coronaire
 - Physiologie chez le sujet obèse
 - Diagnostic
 - Traitement
- Le paradoxe de l'obésité ; son origine.
- Les complications hémorragiques post-infarctus.

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Prognostic impact of body mass index on intra-hospital bleeding complications after ST-segment elevation myocardial infarction

Results from the RIMA (Registre des Infarctus de Maine-Anjou)

Delphine Ingreteau, MD; Loïc Bière, MD, PhD; Sylvain Grall, MD; Florine Valliet, MD; TinHinan Mezdad, MD; Fabrice Prunier, MD, PhD; Alain Furber, MD, PhD

Laboratoire Cardioprotection, Remodelage et Thrombose, MitoVasc, University of Angers.

University hospital of Angers, Angers (D.I., L.B., T.M., F.P., A.F.); Cardiology Department, Hospital of Cholet, Cholet (S.G.); Cardiology Department, Hospital of Saumur, Saumur (F.V.); France

Soumis le 1 octobre 2016 dans le JACC Cardiovascular Interventions.

ABSTRACT

Background: As a paradox, obesity has a protective role in some chronic diseases once they are established, including coronary artery diseases. The purpose of the study was to evaluate whether in-hospital bleeding complications may be involved in post ST-elevation myocardial infarction (STEMI) prognosis among obese patients.

Methods: We prospectively included 2070 consecutive patients with STEMI between January 2005 and December 2012 in the French regional prospective observational cohort RIMA. BARC intra-hospital bleeding complications were recorded.

Results: 749 patients (36.7%) presented a body mass index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$, 877 (42.9%) had BMI between 25 and 30 kg/m^2 and 416 (20.4%) had $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. BARC 3 and 5 in-hospital bleedings were more frequent in the first group (9.3% vs. 6.2% and 6.2%, $p=0.031$) but not after adjustments to baseline characteristics. We found an interaction between the effect of BARC 3 or 5 on mortality and BMI groups. While a BARC 3 or 5 was related to a higher 1-year mortality in general ($p<0.001$), prognosis was even worse in patients with a $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ($\text{HR}=2.97$ [95%CI: 1.61; 5.5], $p<0.001$) than for patients with a $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\text{HR}=1.94$ [95%CI: 1.02; 3.69], $p=0.041$).

Conclusions: Normal weight patients presented higher rates of in-hospital bleeding complications and lower survival after STEMI. Our analysis highlights the hypothesis that excess mortality might be due to greater vulnerability to bleeding amongst normal weight patients.

MISE AU POINT

Le surpoids est en constante progression dans les pays développés, c'est un enjeu médico-économique, car parmi ses nombreuses comorbidités il favorise la survenue de complications cardiovasculaires. Cependant, depuis plusieurs années il existe un effet bénéfique du surpoids chez les patients après un événement coronarien aigu, c'est le paradoxe de l'obésité.

L'obésité une maladie en constante progression et ses complications :

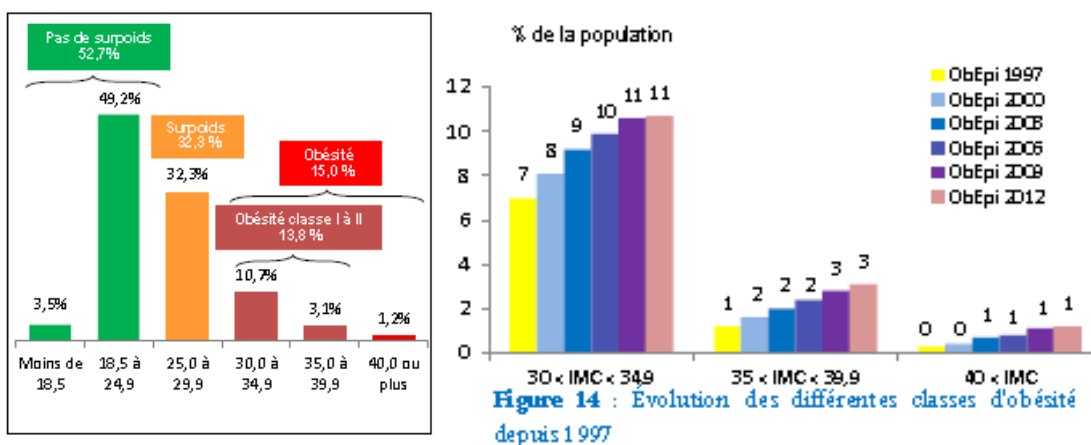
La prévalence du surpoids et de l'obésité en France est analysée tous les trois ans lors d'une enquête épidémiologique nationale (ObÉpi). Afin d'obtenir des résultats comparables aux cours des années, les catégories de corpulence sont établies selon les critères de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (1) :

$$IMC = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m}^2\text{)}}$$

Classification	
Maigreur	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Surpoids	25,0 - 29,9
Obésité classe I	30,0 - 34,9
Obésité classe II	35,0 - 39,9
Obésité classe III	≥ 40,0 ²

Un autre critère d'évaluation de l'obésité est le tour de taille décrit par le « National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP) », une obésité androïde étant définie par un tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme (2).

En 2012 une nouvelle évaluation de la prévalence du surpoids et de l'obésité, fut réalisée. Les principaux résultats montrent que 32,2% des Français adultes sont en surpoids et 15% présentent une obésité. Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne de 3,6 kg alors que la taille moyenne a augmenté de 0,7 cm en 15 ans. Ainsi l'IMC moyen a augmenté de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,4 kg/m² en 2012 de manière significative. De même le tour de taille de la population augmente, passant de 85,2cm en 1997 à 90,5 cm en 2012, soit +5,3cm en 15 ans.



Au cours de cette même étude une analyse de la prévalence des facteurs de risque a été réalisée : le risque d'avoir un traitement pour l'hypertension artérielle est multiplié par 2,3 chez les sujets en surpoids et 3,6 chez les personnes obèses par rapport aux sujets dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m². De même les dyslipidémies traitées sont multipliées par 2,2 en cas de surpoids et 2,7 en cas d'obésité. La probabilité d'avoir 3 facteurs de risque cardio-vasculaires traités chez les obèses est 14 fois plus importante que chez les sujets de corpulence normale, et 5 fois plus que chez les sujets en surpoids.

L'évolution du surpoids et de l'obésité est en constante progression. Chez nos voisins d'outre atlantique, le taux d'obésité a plus que doublé entre 1980 (15%) et 2006 (34%) (3). Au niveau mondial, le nombre de cas d'obésité a doublé entre 1980 et

2008. Le surpoids concerne 1,4 milliard de personnes de plus de 20 ans. Soixante-cinq pour cent de la population mondiale habitent dans des pays où le surpoids et l'obésité tuent plus de gens que l'insuffisance pondérale. Et 40 millions d'enfants de moins de 5 ans présentent un surpoids en 2012 (4).

Mais sa répartition est inégale. En Europe l'obésité varie selon les pays de 4,0% à 28,3% chez les hommes et de 6,2% à 36,5% chez les femmes en 2008. Il y a des variations géographiques importantes. Le taux d'obèse est plus important en Europe Centrale, de l'Est et du Sud qu'à l'Ouest et au Nord (5).

Depuis de nombreuses années, on sait que la mortalité varie avec l'IMC (6, 7) avec un excès de décès chez les patients obèses et maigres : « La mort subite est plus fréquente chez ceux qui sont naturellement gras que chez les maigres » (Hippocrate). Le surpoids et l'obésité sont le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial (8). L'obésité est associée à une augmentation des complications cardio-vasculaires, mais favorise aussi la survenue d'autres complications. Celles-ci sont nombreuses : complications psychopathologiques (syndrome dépressif, troubles anxieux, addictions), complications cutanées (vergetures, mycoses), complications orthopédiques (rachialgies, trouble de la statique vertébrale, arthrose), complications cardio-respiratoires (hypertension artérielle, asthme, déconditionnement à l'effort, apnées du sommeil), complications métaboliques (dyslipidémie, stéatose hépatique, diabète de type 2), complications post-opératoires, survenue de cancers.

L'obésité un facteur de risque cardio-vasculaire :

Depuis 1948 dans la ville de Framingham, Massachusetts, aux États-Unis une grande étude épidémiologique est réalisée. Elle a permis la détermination des facteurs de risque cardio-vasculaire comme le tabac, le régime alimentaire, l'HTA dès 1957. Le rôle délétère du diabète est confirmé en 1974 et celui du cholestérol en 1977. En 1983 l'obésité est reconnue comme un facteur de risque indépendant (9).

Parmi les nombreuses complications associées à l'obésité, le risque d'événement cardio-vasculaire est le plus important. L'une des explications à la survenue d'événements cardio-vasculaires est l'association aux autres facteurs de risque cardiovasculaire que l'on retrouve dans l'observation de OrbÉpi mais aussi largement évoquée dans toute la littérature (10). Les associations les plus fréquentes sont le diabète, la dyslipidémie et l'HTA. Les patients sont alors porteurs d'un syndrome métabolique.

Cependant l'obésité reste un facteur de risque indépendant d'événement cardiovasculaire. Car après ajustement sur les autres facteurs de risque l'obésité multiplie le risque de décès de cause cardio-vasculaire par 1,49 chez l'homme et 1,45 chez la femme par rapport à une population normale. Le risque d'événement coronarien est multiplié par 1,6, celui d'insuffisance cardiaque par 2,09, celui d'accident vasculaire cérébral par 1,41, celui de maladie thromboembolique par 2,29 et celui de fibrillation atriale par 1,75. Une relation linéaire entre l'IMC et le risque d'infarctus est mise en évidence : pour une augmentation de 1kg/m^2 d'IMC, il y a une augmentation de 4% du risque d'infarctus (11).

Parmi les différentes morphologies d'obésité c'est l'obésité androïde, définie par un tour de taille $> 102\text{ cm}$ pour l'homme et $>88\text{ cm}$ chez la femme, ou un rapport tour

de taille sur tour de hanche > 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme, qui est le plus lié au risque cardiovasculaire (12, 13). Cela s'explique par une présence moins importante de masse musculaire. De plus le tissu adipeux en particulier au niveau viscéral et donc la graisse abdominal sécrète des médiateurs potentialisateurs du développement de maladies chroniques (14), mais aussi d'une inflammation chronique (15). Il a été montré que l'obésité dans l'enfance et l'adolescence était associée à une accélération de l'athérosclérose et à un risque accru de maladie coronaire au cours de l'âge adulte (8).

Le surpoids et l'obésité sont à l'origine de 23% des cardiopathies ischémiques (8). C'est ainsi le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial (8). En France c'est la seconde cause évitable de décès derrière le tabac.

La maladie coronaire :

- **Physiologie de la maladie coronaire**

La maladie coronarienne est une pathologie chronique avec un début au niveau histologique à l'adolescence, qui évolue sur la vie entière. Les étapes ultra précoces, correspondent à l'apparition de stries lipidiques, liées à l'accumulation de lipoprotéines au niveau des couches endothéliales et sous endothéliales de la paroi artérielle, l'accumulation est suivie d'une oxydation de ces lipoprotéines. Le deuxième phénomène observé est l'adhésion puis l'infiltration intra pariétale de leucocytes mononuclées. Les facteurs favorisant ces mécanismes sont le métabolisme du LDL cholestérol, des mécanismes oxydatifs et enfin des mécanismes de type inflammatoire régulant

l'adhésion des cellules mononuclées aux parois vasculaires et conditionnant leur pénétration intra pariétale et enfin leur prolifération et leur charge en lipides (16).

Les divers territoires artériels sont inégalement atteints avec une cible préférentielle de la maladie athéromateuse pour la circulation coronaire.

L'évolution de la plaque d'athérome coronaire met en jeu dans des proportions variables la prolifération cellulaire (cellules mononuclées et fibres musculaires lisses) et l'accumulation lipidique. Chez un même patient la structure histologique des plaques est diverse. Certaines lésions, parfois les plus sténosantes, sont à forte dominante cellulaire et peu chargées en lipides. Ce type de lésion est « stable » à fort potentiel sténosant mais à relativement faible risque de rupture brutale. D'autres lésions, les plus menaçantes bien que parfois moins sténosantes sont riches en lipides. Sur une assise de prolifération cellulaire se constitue une importante « flaque » lipidique surmontée d'une chape fibreuse conjonctive séparant l'élément lipidique de la lumière vasculaire. Ce modèle de plaque instable est particulièrement exposé aux risques de ruptures de la chape fibreuse et donc de mise en contact direct du cœur lipidique de la plaque avec le sang circulant.

L'événement coronarien aigu correspond à la rupture de la chape fibreuse recouvrant le centre lipidique d'une plaque coronaire hétérogène et instable. Il en résulte inéluctablement la formation d'agrégats plaquettaires pouvant évoluer plus ou moins rapidement et de façon plus ou moins extensive vers la formation d'un thrombus endo-coronaire. Ce thrombus entraîne une sub-occlusion ou occlusion coronaire.

Les facteurs déclencheurs de la rupture de plaque sont individualisés. En premier lieu les phénomènes inflammatoires activant, par le biais de la libération de protéines inflammatoires les mécanismes protéolytiques fragilisant la chape fibreuse et facilitant

sa rupture. Le stimulus vasoconstricteur est bien logiquement un important facteur précipitant la rupture de plaque. Le vaso-spasme coronaire ne doit pas être méconnu.

Les facteurs déterminants de la thrombose jouent un rôle crucial sur la sévérité du retentissement clinique du phénomène de rupture de plaque. Au moment de la rupture il existe un équilibre entre les nombreux facteurs pro-thrombogènes et les mécanismes anti-thrombotiques. Lors de l'exposition du cœur lipidique de la plaque aux plaquettes circulantes, la formation d'importants agrégats plaquettaires est inéluctable. Par contre, l'évolution ultérieure du thrombus plaquettaire dépend fortement de l'équilibre des forces en présence à ce moment précis. Si le tonus adrénergique est élevé favorisant l'agrégabilité plaquettaire, si la viscosité sanguine est forte, si le taux des médiateurs de l'inflammation est élevé, s'il existe une intoxication tabagique active, la balance penchera fortement du côté de la thrombose avec constitution rapide d'un caillot occlusif ou sub-occlusif. Le tableau clinique sera le plus souvent une forme grave d'angor instable, l'infarctus du myocarde ou la mort subite. Si au contraire au moment de la rupture de plaque les mécanismes protecteurs sont efficaces, et notamment si le patient recevait des antiagrégants plaquettaires, la balance penchera plus volontiers vers la constitution d'un thrombus limité, souvent sans aucune conséquence clinique, parfois responsable d'un angor d'effort de novo ou d'un angor instable mais le plus souvent sans critère majeur de gravité (16).

En cas d'occlusion complète, la nécrose myocardique s'installe de façon rapidement progressive en quelques heures en aval de l'obstruction. Ce processus peut cependant être limité par une reperfusion précoce par thrombolyse et/ou angioplastie.

- Physiologie chez le sujet obèse

La physiopathologie des sujets obèses dans la survenue d'événements coronariens est encore mal définie. Cependant plusieurs pistes sont explorées pour expliquer cette relation.

La coexistence de l'obésité avec d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète est fréquente. Par exemple l'obésité viscérale ou abdominale est associée à l'insulinorésistance et à plusieurs anomalies métaboliques et hémodynamiques, telles que l'hyper insulinémie, les dyslipidémies athérogènes, l'HTA et le diabète de type 2. Cette constellation d'anomalies a été appelée syndrome métabolique. Sa prévalence est significativement plus élevée chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire. Les patients ayant un syndrome métabolique ont un risque de maladie coronaire multiplié par deux ou trois et un risque de diabète du type 2 multiplié par cinq. Une des explications est la fonction « endocrine » du tissu adipeux viscéral par l'intermédiaire des leptines, adipokines et une infiltration de macrophage source majeure de cytokines inflammatoires.

L'importance du risque lié à la seule obésité est controversée. Il a été montré que l'obésité dans l'enfance et l'adolescence était associée à une accélération de l'athérosclérose et à un risque accru de maladie coronaire au cours de l'âge adulte. Plusieurs études ont montré une relation linéaire, longitudinale entre obésité et maladie coronaire en analyse univariée, mais la relation est moins évidente en analyse multivariée (8).

Outre la formation d'athérome, l'obésité entraîne des répercussions hémodynamiques ; une augmentation de la volémie et du débit cardiaque causée en partie par une augmentation des besoins métaboliques et en oxygène induite par l'excès de poids corporel. Ainsi, à un niveau donné d'activité, la charge de travail cardiaque est plus élevée chez le sujet obèse. Les sujets obèses ont un débit cardiaque plus élevé, mais des résistances périphériques totales plus basses que les sujets maigres. Cette augmentation du débit cardiaque est essentiellement due à une augmentation du volume d'éjection systolique, bien que la fréquence cardiaque soit parfois légèrement augmentée chez l'obèse, du fait d'une activation du système sympathique. Chez l'obèse, la courbe de Frank-Starling est déplacée vers la gauche en raison de l'augmentation de la pression et du volume de remplissage du ventricule gauche, ce qui entraîne avec le temps une dilatation de la cavité du VG. La dilatation de la cavité du VG entraîne une augmentation de la tension pariétale, qui, conformément à la loi de Laplace, induit une augmentation de la masse myocardique, typiquement sous la forme d'une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique (8).

- **Diagnostic**

Le syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du ST (STEMI) est défini par la présence d'une douleur angineuse d'au moins 30 min associée à une surélévation du segment ST ≥ 1 mm dans les dérivations périphériques et ≥ 2 mm dans les précordiales, ou la présence d'un bloc de branche gauche non connue ainsi qu'une élévation des marqueurs biologiques de nécrose cardiaques (17).

- **Traitement**

L'objectif est de revasculariser le plus précocement possible le myocarde, avant la nécrose. Si un centre d'angioplastie est à moins de 45 min, il sera réalisé une procédure invasive avec une angiographie coronaire puis angioplastie avec mise en place d'un stent. Autrement un traitement par fibrinolyse, pour dissoudre le thrombus est réalisé.

En cas de nécrose dépassée seul le traitement médical, avec pour objectif de réduire la morbi-mortalité est mis en place.

Quelque soit la stratégie de revascularisation réalisée, en sortie d'hospitalisation le patient recevra un traitement médical basé sur deux antiagrégants plaquettaires, un BétaBloquant, un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion et une statine.

Le paradoxe de l'obésité ; son origine :

Comme nous l'avons décrit précédemment l'obésité favorise la survenue d'événements coronariens. Cependant de nombreuses études ont montré que la survie à distance de l'événement était plus favorable chez les sujets en surpoids que chez les patients maigres.

En 1996, avant l'ère des stents, le Dr Ellis avait étudié la mortalité intra-hospitalière de 3 571 patients qui ont bénéficié d'une angioplastie coronaire percutanée en fonction de leur IMC. La mortalité des patients avec $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ était de 2,8%, et de 0,9% chez les patients en surpoids. De même en 2002 le Dr Gruberg analysait 9 633 patients avec angioplastie, le groupe des patients maigres présentaient plus de complications intra-hospitalières et le taux de mortalité intra-hospitalière et à un an était plus élevé.

Plusieurs études retrouvent alors les mêmes résultats : l'augmentation de la mortalité après une angioplastie coronaire chez les patients maigres. Cette relation persiste dans le temps avec les mêmes résultats après 5 ans de suivi (18).

Cependant ces résultats ne sont pas transposable pour tout type de revascularisation, et n'est pas retrouvé chez les patients qui bénéficie de pontages aorto-coronarien (19).

Dans les années qui suivent, différentes études évalue l'incidence de l'IMC sur la survenue des complications hospitalière et de la mortalité après un infarctus. Certaines études ne retrouve pas de relations entre ces deux variables (20), mais la majorité des études avec des inclusions plus importante montrent qu'il existe une diminution des décès après l'infarctus chez les patients en surpoids et obèses (21, 22). Une relation linéaire a été découverte avec une diminution de 5% du risque de décès post infarctus pour chaque augmentation de 1 point d'IMC (23). De façon récurrente les patients en surpoids sont plus jeunes, plus souvent diabétiques, hypertendus, et présente une dyslipidémie (24). Cette relation reste présente 3 ans après la survenue de l'infarctus : la mortalité est moins importante chez les sujets en surpoids et obèses (25).

Plusieurs explications sont avancées pour expliquer ce paradoxe : la délivrance chez les patients en surpoids ou obèses des cibles thérapeutiques optimales contrairement aux autres patients qui présentent rapidement des effets secondaires (26). La taille des coronaires, qui est plus importante chez les sujets obèses peut influencer le pronostic (27). Des facteurs confondants sont souvent cités, les patients obèses sont souvent plus jeunes (population moins vieillissante), pratique moins

d'activité physique. Les patients maigres sont plus poly-pathologiques avec des néoplasies, maladies chroniques, ou des addictions comme le tabac (28). Quand on regarde l'analyse en sous-groupe de ces études on peut remarquer une différence de survenue des complications hémorragiques sans conclusion possible devant l'absence d'étude spécifique.

Finalement plus récemment il est décrit une obésité « saine » qui correspond à des patients avec un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ mais métaboliquement sain, car sans autre facteur de risque cardiovasculaire. Ce sont des personnes sans obésité abdominale (tours de taille $\leq 102 \text{ cm}$ chez l'homme et 88 cm chez la femme), sans diabète, sans insulino-résistance, sans dyslipidémie, avec tension artérielle normale, CRP normale et bonne capacité ventilatoire (29). Cela correspond le plus souvent à des jeunes femmes.

Le paradoxe de l'obésité correspond à la diminution des complications hospitalières et de la mortalité chez les patients en surpoids ou obèses après un infarctus, alors que c'est un facteur favorisant la survenue de l'infarctus.

Les complications hémorragiques post-infarctus :

L'une des bases du traitement du STEMI est d'éviter l'extension ou la formation d'un nouveau agrégat plaquettaire.

A la phase aiguë on utilise des antiagrégants plaquettaire, une anticoagulation curative et suivant la méthode de revascularisation une fibrinolyse. L'ensemble de ce cocktail évite l'extension de l'infarctus, et peut permettre la revascularisation de l'artère occluse. Mais cela entraîne une hyper fluidité sanguine avec un déséquilibre de l'hémostase en faveur des complications hémorragiques.

Dans la littérature l'incidence des complications hémorragique dans les syndromes coronariens varie entre 1,3% et 21%. Cette grande variation s'explique en partie par l'utilisation de définitions différentes des complications hémorragiques (30).

Les complications hémorragiques les plus fréquentes après un événement coronarien sont : gastro-intestinales (31%), au niveau du point de ponction (23%), intra-péritonéale (6%) et génito-urinaire (4,8%) (31). La survenue de complications hémorragiques grèvent le pronostic des patients, avec un risque de mortalité augmenté de 7,6 [5,5 ; 10,4] (32).

Pour homogénéiser la littérature différentes définitions de complications hémorragiques ont été proposées : TIMI, BARC, GUSTO, ISTH, CRUSADE, STEEPLE, CURE, ACUITY HORIZONS, CURRENT-OASIS7, PLATO, GRACE, REPLACE-2, ESSENCE (définition en **annexe**). Mais toutes ces définitions n'ont pas la même valeur pronostic que chez les patients qui présentent des complications hémorragiques. Les saignements décrits comme majeur par la définition TIMI ou entrant dans les classes BARC 3b ou 3c sont les plus liés à la mortalité à un an (33).

En regardant les sous-groupes de ses études on remarque que parmi les patients qui présentent des complications hémorragiques, il y a plus d'insuffisance rénale, de femme, de sujet âgé, d'antécédents de complication hémorragique, d'insuffisance cardiaque (31), de choc cardiogénique, des procédures d'angioplastie plus longue, des voies d'abord fémorale (34). On peut penser que les BMI élevés sont protecteurs, sans réel confirmation possible.

En conclusion, l'obésité est la nouvelle épidémie du 21^{ème} siècle. Elle est souvent associée à d'autres comorbidités comme l'intolérance au glucose, les dyslipidémies,

l'hypertension artérielle entrant dans le cadre d'un syndrome métabolique. Malheureusement ce syndrome est la cause de nombreux événements coronariens. Cependant après la survenue d'un événement coronarien aigu les sujets obèses ont un meilleur pronostic. Cela correspond au paradoxe de l'obésité. Sa physiopathologie est encore mal décrite dans la littérature. Mais il est supposé que les patients obèses présentent moins de complications.

L'obésité le « bien » ou le « mal » du siècle ?

INTRODUCTION

The prevalence of overweight in France (Body Mass Index (BMI) between 25 and 30 kg/m²) in 2012 was 32% and obesity (BMI greater than 30 kg/m²) of 15% according to the survey national epidemiological on overweight and obesity (ObÉpi). In the USA the obesity rate more than doubled from 15% in 1980 to 34% in 2006 (3). It is an independent risk factor for cardiovascular disease, conducive to the occurrence of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (9).

Yet, increasingly, studies also suggest that obesity might also have a protective role in some chronic diseases once they are established, including coronary artery disease (CAD). Recent studies, including meta-analysis, have demonstrated an “obesity paradox” after percutaneous coronary intervention (PCI), whereby overweight and obese patients seem to have better outcomes than normal weight individuals (26). This paradox is probably multifactorial. Obese patients are more likely to receive guideline-based medical therapy during hospital admission and at discharge (26). There are differences in coronary diameter (27). The presence of comorbidities such as cancer in thin patients can be factors favoring the obesity paradox (25), but also the increase in bleeding events (35).

In parallel, the unfavorable impact on the prognosis of bleeding complications after STEMI was recently emphasized in various studies. A meta-analysis based on 133 597 patients presenting an acute coronary syndrome (ACS) pointed to major bleeding as a strong predictor of in-hospital or 30-day death and acute myocardial infarction (MI) (32). Evaluating the relationship between bleeding events and the BMI could explain the obesity paradox (35).

The objective of this study is to evaluate the impact of BMI on the occurrence of bleeding complications and its relationship with further prognosis after STEMI.

METHODS

- Study population

We Studied 2070 consecutive patients from the « Registre d'Infarctus Maine-Anjou » (RIMA) survey (36). We prospectively included all patients presented for STEMI in a western region of France in which the only available 24–7 coronary angiographies service was in the University Hospital of Angers. Patients were recruited between January 2005 and December 2012. Comparisons were performed between 3 groups: normal weight ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$), and obese patients ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). The exclusion criterion was the absence of known weight or size ($n=28$) (see **Figure 1**). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the ethics committee of the University Hospital of Angers.

- Study definitions

STEMI was defined as the presence of symptoms attributed to myocardial ischemia for at least 30 minutes accompanied with ST-segment elevation of $\geq 1 \text{ mm}$ in at least two contiguous limb leads or $\geq 2 \text{ mm}$ in precordial leads, or new or undetermined left bundle-branch block, as well as elevation of cardiac biomarkers (37).

BMI is defined as the weight in kilograms divided by the height in meters squared (kg/m^2).

Intra-hospital bleeding complications were defined according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) bleeding classification, including type 3 and 5 in the analysis. BARC 3a was defined as bleeding plus hemoglobin drop equal to between 3 and <5 g/dL or any transfusion with bleeding. BARC 3b was defined as bleeding plus hemoglobin drop ≥ 5 g/dL, cardiac tamponade, bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/ nasal/ skin/ hemorrhoids) or bleeding requiring intravenous vasoactive agents. BARC 3c was defined as intracranial hemorrhage, subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture, or intraocular bleeding compromising vision. BARC 5 bleeding was defined as probable or definite fatal bleeding (33).

Bleeding was defined as large hematoma (≥ 4 cm at the site of vascular puncture), or gastrointestinal blood loss, or retroperitoneal bleeding (verified by either ultrasound or computed tomography imaging), or intracranial bleeding (37).

- **Data collection**

Data on demographics (age, sex, BMI), cardiovascular (CV) risk factors (current smoking activity, history of diabetes, hypertension, dyslipidemia, family history of premature coronary vascular disease (38), obstructive sleep apnea), medical history (prior MI, stroke, peripheral vascular disease, renal failure, cancer) and admission characteristics (Systolic blood pressure) were prospectively recorded for each patient at admission. The CRUSADE (39) and HEMORRA2GES (40) scores are calculated based on the patient's initial characteristics.

We collected data concerning acute stage management, including thrombolytic use, time from symptom onset to first medical contact (FMC) or to admission in the coronary angiography room, coronary angiogram findings (MI location, vessel disease, puncture access, duration of the procedure and final TIMI flow), and the medical therapy given before FMC and in the first 24 hours after FMC (antiplatelet therapy, antithrombotic therapy). Anticoagulants and their doses were mandated by a single protocol (see **supplementary file 2**). During the hospital stay, an echocardiography was obtained for evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) by the biplane Simpson method. Blood samples were collected to measure serum hemoglobin at the FMC and during hospitalization to determine the hemoglobin drop, hematocrit and creatine phosphokinase peak.

In-hospital complications were adjudicated by two physicians and included death, bleeding event, transfusion, recurrence necrosis, heart failure and stroke. Non cardiovascular deaths were deaths from documented non-cardiovascular causes. The 1-year follow up for survival was available for all patients initially included.

- **Statistical analysis**

Patient characteristics, in-hospital and 1-year events were compared with regard to the BMI group. Continuous variables are expressed as median (IQR). Continuous variables were analysed using the Mann-Whitney U-test for 2-group comparisons and the Kruskal-Wallis test for 3-group comparisons. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. The Pearson χ^2 test or Fisher's exact test were used to perform comparisons between qualitative variables and in-hospital event rates.

Univariate Cox analysis was made to identify predictors of 1-year CV mortality. Numbers of events for overweight and for obese patients were similar, therefore the two groups were combined in the multivariate analysis, and patients demonstrating a $p > 0.05$ were included in an exploratory Cox proportional hazards model to identify variables independently associated with 1-year cardiovascular mortality. Interactions between the effect of BMI groups and BARC 3 or 5, in-hospital heart failure, and history of cancer, stroke or MI on mortality were calculated and included in the multivariate model when significant.

On the other hand, binomial logistic regression was performed to determine predictive factors of in-hospital BARC 3 or 5 bleeding. The variables entered into the model were gender, age, history of hypertension, BMI, smoker, renal failure, puncture access, duration of the procedure, number of diseased vessel(s), final TIMI flow, creatine phosphokinase peak, LVEF and pre-use of antithrombotic K. Interactions between BMI and procedure duration and puncture access were evaluated.

$p < 0.05$ was considered significant. Statistical tests were performed using SPSS software (Version 17; SPSS, Inc., Illinois, USA).

RESULTS

- Baseline Characteristics and initial management

749 patients (36.7%) had $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, 877 (42.9%) had BMI between 25 and 30 kg/m^2 and 416 (20.4%) had $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (**Figure 1**).

Obese patients were younger than overweight and normal weight patients (respectively 61 [51; 74] years old vs. 64 [53; 76] and 68 [53; 80]). They had more CV risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia and obstructive sleep apnea. The main characteristics are summarized in **Table I**. There was no difference in medical history and MI characteristics among the three groups. There were no imbalances in medical history and MI characteristics among the three groups. There was less use of femoral access for obese patients (51.5%) than for others (60.1 and 58.7%) ($p=0.021$).

- **In-hospital Events and bleeding**

There were 44 patients with BMI<18.5 kg/m². 1-year cardiovascular death and BARC 3 or 5 in-hospital bleeding were similar for these patients and for patients with BMI between 18.5 and 25 kg/m².

Among the population, 150 patients (7.3%) presented a BARC 3 or 5 bleeding event. These patients were older than the rest of the population (70.2 ± 13.9 vs. 64.1 ± 14.73 , $p<0.001$) and the femoral access was higher (71.5% vs. 56.6%; $p=0.001$). BMI<25 kg/m² patients had higher rates of hemoglobin drop between 3 and 5 g/dl than overweight and obese patients as well as higher rates of BARC 3 and 5 bleeding (9.3% vs. 6.2% and 6.2%) (**Table II**). Independent variables associated with in-hospital BARC 3 or 5 bleeding were duration of the procedure, puncture access and LVEF (**Table IV**). The other in-hospital outcomes were not different among the three groups.

- **Cardiovascular Mortality**

One-year CV mortality was significantly lower for BMI $\geq$ 25 kg/m² (5.3 and 7.1%) patients than for BMI<25 kg/m² patients (10.9%) with p=0.001 (**Table II**). Independent variables associated with 1-year CV mortality were age, prior MI, prior stroke, cancer, creatine phosphokinase peak, in-hospital heart failure and BARC 3 or 5 bleeding (**Table III**). There was interaction among BARC 3 or 5 and BMI (HR: 2.58 [95%CI: 1.44; 4.64] with p=0.001). BARC 3 or 5 bleeding was more common for BMI<25kg/m² patients (HR: 2.97 [95%CI: 1.61; 5.5] with p<0.001) than for BMI $\geq$ 25kg/m² patients (HR: 1.94 [95%CI: 1.02; 3.69] with p=0.041) (**Figure 2**).

DISCUSSION

The 1-year cardio-vascular mortality of overweight or obese patients in the RIMA cohort is lower than for BMI<25 kg/m² patients. In particular, the latter patients not only have more in-hospital hemorrhagic complications, but the prognostic impact is also more severe for normal weight patients.

- **Population characteristics**

The 416 patients in our study with BMI $\geq$ 30kg/m² are younger, are predominantly male and their prevalence of diabetes, hypertension and dyslipidemia are higher. These characteristics had already been identified in populations with ACS (24), or STEMI (41).

Nevertheless, despite those imbalances in terms of cardiovascular risk, we found no difference with regard to infarct location, reperfusion success and LVEF.

- **The obesity paradox**

Despite a higher coronary risk, the risk of in-hospital death is lower for obese and overweight patients. The main cause of these deaths is cardio-vascular. This paradox persists at one year.

Bucholz et coll. studied 2 334 patients with an infarctus in the PREMIER register. The 4-year mortality is 24.1% for normal weight patients, 17.2% for overweight patients and 12.4% for obese patients (42). The increase of 1 BMI point in the RICO cohort leads to a reduction of 5% in the risk of death (OR 0.95 [0.93-0.98] with $p < 0.001$) (23).

Several theories have been developed to explain this phenomenon. One hypothesis is that thin patients are older and have more comorbidities than overweight patients. This hypothesis was developed by Witassek et coll. in the Swiss AMIS Plus register (43). Antecedent cancer prevalence in the three groups in the RIMA appears to be similar, but BMI < 25 kg/m² patients were older. Other explanations have been put forward, such as obtaining target and adapted therapeutic doses in overweight and obese patients, which is not the case for thin patients (26, 36), particularly for anticoagulants (24).

In our study, factors conducive to 1-year cardio-vascular death are age, an antecedent infarctus or stroke; an antecedent cancer, the creatine phosphokinase peak, in-hospital cardiac insufficiency and a BARC 3 or 5 in-hospital hemorrhage event. Although the BMI does not appear to be a factor independent of the cardiovascular risk,

the impact of hemorrhagic complications in BMI < 25 kg/m² patients is higher than for BMI ≥ 25 kg/m² patients.

- **Hemorrhagic complications**

The prevalence for bleeding events varies in the literature from 3.9% in a GRACE-derived report (31) to 22% in a STEMI cohort (30). In our study we defined bleeding events with regard to the BARC scoring system, which is robust and takes account of quantitative parameters such as hemoglobin drop. Hence we report a prevalence of 7.3%; and we are the first to show this prevalence to be higher among normal weight patients than among others. The main location of bleeding events was the puncture site.

According to Hamon et coll (32), predictive factors for hemorrhagic complications are female sex, low weight (BMI < 19 kg/m²), age 75 years or more, severe renal insufficiency, stroke antecedents and uncontrolled arterial hypertension. In the present study, independent correlates to bleeding events were longer procedure duration, lower LVEF and a femoral puncture site. It should be noted that a femoral puncture site was responsible for higher rates of BARC 3 or 5 bleeding events (see **Figure 2**) (44).

These complications are also associated with a more severe prognosis than for other patients. This study shows the benefit of limiting femoral punctures for normal weight patients in an acute infarctus phase to limit hemorrhagic complications that increase the mortality risk in this population.

However, there are limits to this real life cohort study. It only includes hospitalized patients, leading to a bias in the recruitment of survivors. The BMI is not

the best criterion for evaluating abdominal obesity, this study does not include a measurement of the waist size and the waist to hip ratio.

CONCLUSION

We provide here another report of the obesity paradox, with overweight or obese patients presenting lower mortality during follow-up. By demonstrating that in-hospital bleeding effects among normal weight patients and among overweight or obese patients are different, our results suggest in-hospital bleeding to be one determinant of the obesity paradox.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anon. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 2000;894:i–xii, 1–253.
2. Expert Panel on Detection E. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.
3. Nguyen DM, El-Serag HB. The Epidemiology of Obesity. Gastroenterol. Clin. North Am. 2010;39:1–7.
4. Anon. OMS | Obésité et surpoids. WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>. Accessed June 9, 2016.
5. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008;8:200.
6. Jarrett RJ, Shipley MJ, Rose G. Weight and mortality in the Whitehall Study. Br Med J Clin Res Ed 1982;285:535–537.
7. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. Jama 2005;293:1861–1867.
8. Corcos T. Les complications cardiovasculaires de l'obésité. Médecine Longévité 2012;4:99–110.
9. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67:968–977.
10. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. Jama 2005;293:1868–1874.
11. Murphy NF. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). Eur. Heart J. 2005;27:96–106.
12. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N. Engl. J. Med. 2008;359:2105–2120.
13. Balkau B, Deanfield JE, Despres J-P, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries. Circulation 2007;116:1942–1951.

14. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet* 2005;366:1197–1209.
15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087–2102.
16. Weber S. Évolution de la maladie coronaire : quelques minutes, quelques semaines, quelques décennies.... *Ann. Cardiol. Angéiologie* 2008;57:2–8.
17. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012;33:2569–2619.
18. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2010;31:222–226.
19. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:834–840.
20. Wells B, Gentry M, Ruiz-Arango A, Dias J, Landolfo CK. Relation Between Body Mass Index and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006;98:474–477.
21. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007;28:1694–1701.
22. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2007;72:521–525.
23. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Relation Between Body Mass Index, Waist Circumference, and Death After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118:482–490.
24. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2007;99:906–910.
25. Herrmann J, Gersh BJ, Goldfinger JZ, et al. Body Mass Index and Acute and Long-Term Outcomes After Acute Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am. J. Cardiol.* 2014;114:9–16.
26. Lancefield T, Clark DJ, Andrianopoulos N, et al. Is There an Obesity Paradox After Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era? *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010;3:660–668.

27. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34:40–48.
28. Du Pan RCM, Golay A. Le paradoxe de l'obésité. *Rev Med Suisse* 2014;10:1413–1417.
29. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:152–162.
30. Boden H, Velders MA, van der Hoeven BL, Cannegieter SC, SchaliJ MJ. In-Hospital Major Bleeding and Its Clinical Relevance in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2013;112:1533–1539.
31. Moscucci M. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003;24:1815–1823.
32. Hamon M, Filippi-Codaccioni E, Riddell JW, Lepage O. Prognostic impact of major bleeding in patients with acute coronary syndromes. A systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2007;3:400–408.
33. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, et al. The Prognostic Value of Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Defined Bleeding Complications in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1866–1875.
34. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. Heart J.* 2009;157:132–140.
35. Nikolsky E, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2006;151:168–175.
36. Grall S, Biere L, Le Nezet M, et al. Relationship Between Beta-Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Dose and Clinical Outcome Following Acute Myocardial Infarction. *Circ. J.* 2015;79:632–640.
37. Fuchs S, Kornowski R, Teplitsky I, et al. Major bleeding complicating contemporary primary percutaneous coronary interventions—incidence, predictors, and prognostic implications. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2009;10:88–93.
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited

experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016;37:2315–2381.

39. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2013;132:652–658.

40. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am. Heart J.* 2006;151:713–719.

41. Das SR, Alexander KP, Chen AY, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:2642–2650.

42. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, Spertus JA, Krumholz HM. ASSOCIATION OF BODY MASS INDEX AND MORTALITY AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:A125.E1170.

43. Witassek F, Schwenkglenks M, Erne P, Radovanovic D. Impact of Body Mass Index on mortality in Swiss hospital patients with ST-elevation myocardial infarction: does an obesity paradox exist? *Swiss Med. Wkly.* 2014. Available at: <http://doi.emh.ch/smw.2014.13986>. Accessed June 14, 2016.

44. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2003;91:472–476.

45. Benamer H, Meftout B, Chevalier B. Le risque de saignement dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST. *Ann. Cardiol. Angéiologie* 2010;59:356–361.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Flow Chart.....	32
Figure 2 A: Occurrence of 1-year cardiovascular mortality according to VARC 3 or 5 in BMI<25kg/m ² patients.	33
Figure 2 B: Occurrence of 1-year cardiovascular mortality according to BARC 3 or 5 in BMI≥25kg/m ² patients	33

Figure 1

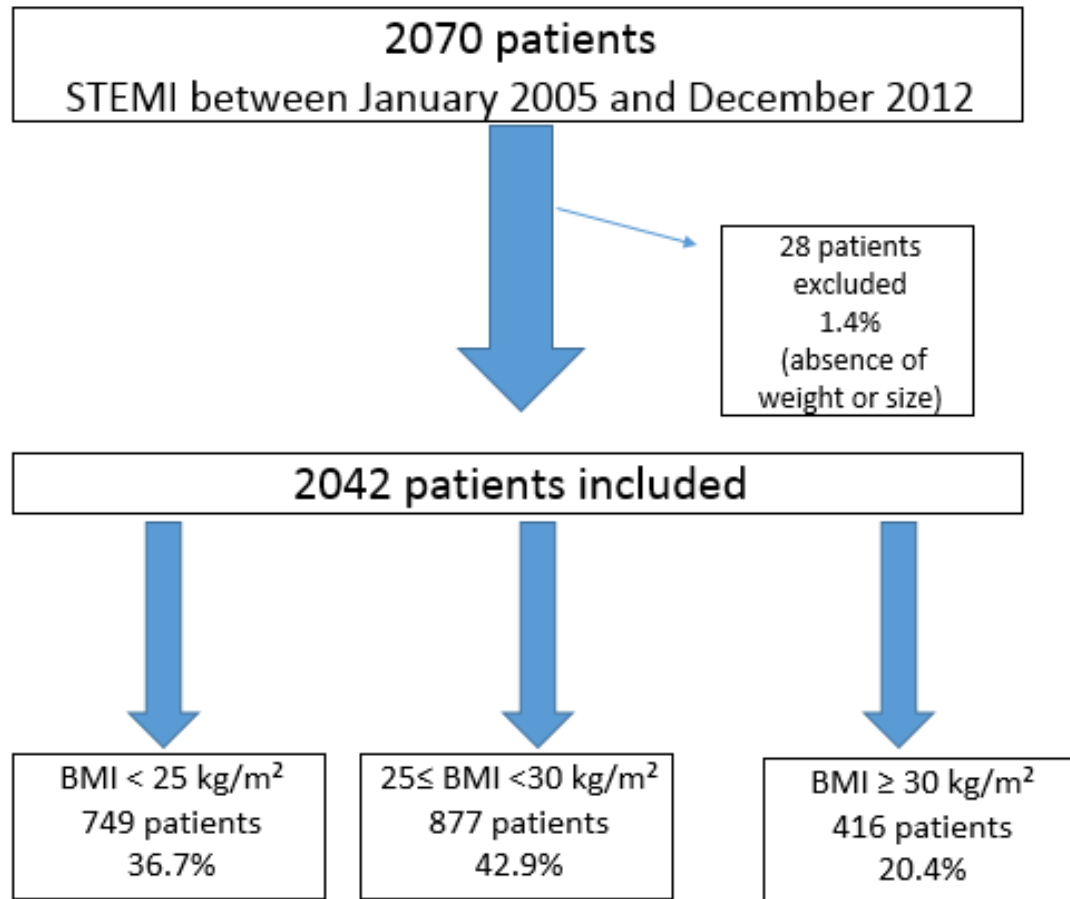
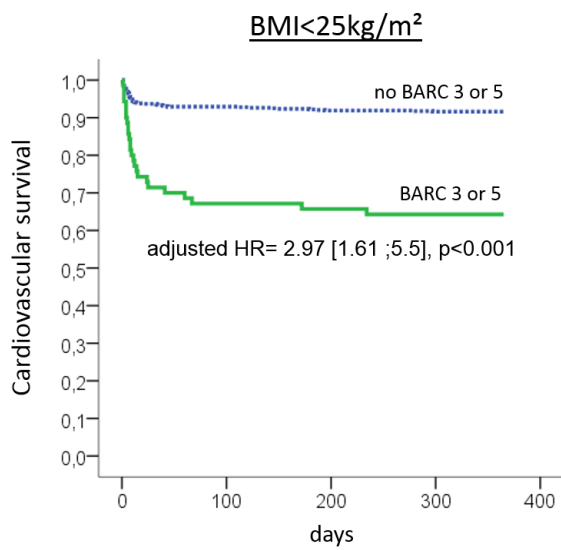


Figure 1: Flow Chart.

Figure 2

A



B

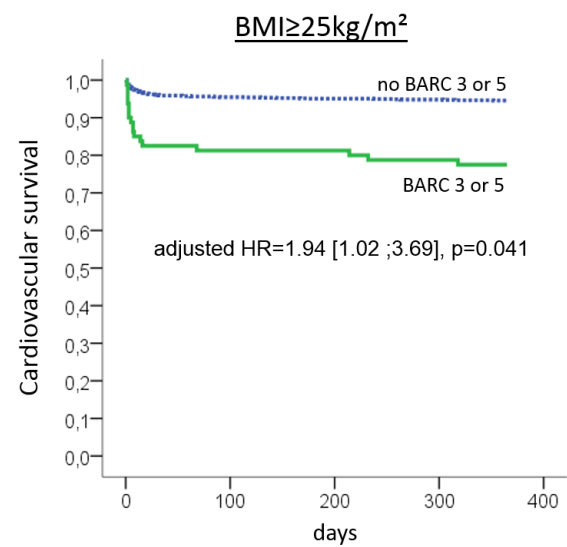


Figure 2. A. Occurrence of 1-year cardiovascular mortality according to BARC 3 or 5 in BMI < 25 kg/m² patients. **B.** Occurrence of 1-year cardiovascular mortality according to BARC 3 or 5 in BMI ≥ 25 kg/m² patients.

TEXT TABLES

Table I: Baseline clinical characteristics according to BMI.....	35
Table II: In-hospital and one-year events	36
Table III: Predictor of one-year cardiovascular mortality by univariate and multivariate analysis	37
Table IV: Predictor of BARC 3 and 5 bleeding by univariate and multivariate analysis.....	37

Table I

	Total n=2042	BMI<25 kg/m² n=749	25≤BMI<30 kg/m² n=877	BMI≥ 30 kg/m² n=416	P
Cardiovascular risk factors					
Age (years)	65 [53; 77]	68 [53; 80] *§	64 [53; 76] *□	61 [51; 74] □§	<0.001
Male	1501 (73.5)	506 (67.6) *	693 (79.0) *□	302 (72.6) □	<0.001
Hypertension	1012 (49.7)	333 (44.6) §	422 (48.2) □	257 (61.9) □§	<0.001
Diabetes mellitus	500 (24.7)	142 (19.1) *§	211 (24.3) *□	147 (35.6) □§	<0.001
Dyslipidemia	1016 (50.0)	338 (45.3) *§	442 (50.8) *□	236 (57.0) □§	0.001
Smoker	724 (35.6)	277 (37.1) *§	299 (34.2) *	148 (35.8) §	0.006
Family history of CAD	446 (22.4)	138 (19.2) *§	210 (24.4) *	98 (24.0) §	0.032
Prior MI	174 (8.5)	56 (7.5)	83 (9.5)	35 (8.5) §	0.36
Obstructive sleep apnea	22 (1.4)	0 (0.0) *§	10 (1.5) *□	12 (3.7) □§	<0.001
Antecedents					
Stroke	91 (4.5)	39 (5.2)	37 (4.2)	15 (3.6)	0.40
Renal failure	61 (3.0)	23 (3.1)	29 (3.3)	9 (2.2)	0.52
Cancer	163 (8.0)	65 (8.7)	71 (8.1)	27 (6.5)	0.41
Clinical presentation					
SBP (mmHg)	139 [120; 158]	133 [115; 153] *§	140 [120; 160] *□	141 [127; 162] □§	<0.001
HEMORRHAGES	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0.09
CRUSADE	24 [14; 38]	29 [19; 43] *§	21 [12; 33] *□	18 [9; 33] □§	<0.001
MI characteristics					
Time from symptoms to FMC (h)	2 [1; 5]	2 [1; 5]	2 [1; 4]□	2 [1; 6] □	0.024
Time from symptoms to admission (h)	3 [1; 6]	3 [2; 6]	2 [1; 6]□	3 [2; 7] □	0.025
MI location :					
- Anterior	842 (41.4)	314 (42.0)	362 (41.3)	166 (40.2)	0.57
- Extensive anterior	746 (36.6)	273 (36.5)	317 (36.2)	156 (37.8)	
- Inferior	326 (16.0)	117 (15.7)	148 (16.9)	61 (14.8)	
- Lateral	24 (1.2)	10 (1.3)	11 (1.3)	3 (0.7)	
Vessel(s) disease(s) :					
- 1	903 (46.9)	328 (46.9) *§	394 (47.5) *	181 (45.5) §	0.001
- 2	608 (31.6)	188 (26.9) *§	274 (33.1) *	146 (36.7) §	
- 3	413 (21.4)	183 (26.2) *§	159 (19.2) *	71 (17.8) §	
Access					
- Radial	762 (42.3)	256 (39.9) §	326 (41.3) □	180 (48.5) □§	0.021
- Femoral	1040 (57.7)	386 (60.1) §	463 (58.7) □	191 (51.5) □§	
Duration of the procedure (min)	39 [22; 60]	40 [22; 59]	38 [22; 60]	40 [21; 60]	0.80
Fibrinolysis	312 (15.3)	104 (13.9)	153 (17.4)	55 (13.3)	0.06
Final TIMI flow :					
- 0	46 (2.8)	19 (3.2)	19 (2.6)	8 (2.4)	0.70
- 1	16 (1.0)	3 (0.5)	8 (1.1)	5 (1.5)	
- 2	56 (3.4)	22 (3.7)	21 (2.9)	13 (3.8)	
- 3	1535 (92.9)	551 (92.6)	670 (93.3)	314 (92.4)	
LVEF (%)	50 [40; 55]	50 [40; 55]	50 [40; 55]	50 [40; 55]	0.09
Creatine phosphokinase peak (UI/l)	1404 [606; 2668]	1377 [522; 2551] §	1367 [626; 2711]	1526 [728; 2683] §	0.048
Before hospital medication use					
Antivitamin K	64 (3.2)	23 (3.1)	29 (3.3)	12 (2.9)	0.91
In-hospital medication use					
Aspirin	2007 (98.7)	736 (98.8)	863 (98.6)	408 (98.8)	0.95
Clopidogrel	1815 (89.3)	662 (88.9)	786 (89.9)	367 (88.9)	0.74
Prasugrel	226 (11.8)	78 (11.2)	95 (11.4)	53 (13.6)	0.48
Antivitamin K	36 (1.8)	14 (1.9)	12 (1.4)	10 (2.4)	0.40
LMWH	1506 (74.2)	533 (71.6)	671 (76.7)	302 (73.3)	0.06
UFH	468 (23.1)	180 (24.2)	180 (20.6)	108 (26.2)	0.06
LMWH + UFH	202 (10.0)	75 (10.1)	78 (8.9)	49 (11.9)	0.25
Bivalirudine since 2010	139 (7.6)	58 (8.7)	55 (6.9)	26 (7.1)	0.41

Table I: Baseline clinical characteristics according to BMI

Data given as number (%) or median (IQR).

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; FMC: first medical contact; kg/m²: kilograms per square meter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LMWH: low molecular weight heparin; mmHg: millimeters of mercury; MI: myocardial infarction; NS: not significant; PCI: percutaneous coronary intervention; SBP: systolic blood pressure; h: hours; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; UFH: unfractionated heparin

Normal weight: BMI < 25kg/m²
Overweight: 25 ≤ BMI < 30 kg/m²
Obese: BMI ≥ 30 kg/m²

* p<0.05 to compare BMI<25 with BMI between 25 and 30
□ p<0.05 to compare BMI between 25 and 30 with BMI >30
§ p<0.05 to compare BMI <25 with BMI >30

Table II

	Total n=2042	BMI<25 kg/m ² n=749	25≤BMI<30 kg/m ² n=877	BMI≥ 30 kg/m ² n=416	p
In-hospital Events					
Duration of hospitalization in intensive care (d)	5 [3; 7]	5 [3; 7]	5 [3; 7]	5 [3; 6]	0.21
Heart failure	431 (21.2)	166 (22.3)	176 (20.1)	89 (21.5)	0.56
Stent thrombosis	38 (1.9)	19 (2.5)	11 (1.3)	8 (1.9)	0.16
Cardiac atrial fibrillation	205 (10.0)	84 (11.2)	92 (10.5)	29 (7.0)	0.06
Stroke	41 (2.0)	16 (2.1)	19 (2.2)	6 (1.4)	0.65
Tamponade	22 (1.1)	10 (1.3)	7 (0.8)	5 (1.2)	0.56
Mortality	119 (5.8)	58 (7.7) *§	43 (4.9) *	18 (4.3) §	0.018
Cardiovascular mortality	115 (5.6)	57 (7.6) *§	40 (4.6) *	18 (4.3) §	0.013
In-hospital Bleeding Events					
Input Hb (g/dl)	14.4 [13.3; 15.5]	14.1 [12.9; 15.3] *§	14.6 [13.5; 15.6] *	14.7 [13.5; 15.7] §	<0.001
Hb drop (g/dl)	1.9 [0.9; 2.9]	2 [1; 3] *§	1.7 [0.8; 2.9] *	1.8 [0.9; 2.7] §	0.016
Input Ht	42.6 [39.6; 45.4]	42 [38; 44] *§	42.8 [40; 45.8] *	43.3 [40.2; 45.6] §	<0.001
Ht drop	5.3 [2.9; 8.4]	6 [3; 9] *§	5 [2.6; 8.1] *	4.9 [2.8; 7.8] §	<0.001
Hemorrhagic stroke	10 (0.5)	7 (0.9)	3 (0.3)	0 (0.0)	0.07
Gastrointestinal bleeding	25 (1.2)	12 (1.6)	8 (0.9)	5 (1.2)	0.45
Hematoma at the puncture site	144 (7.1)	62 (8.3)	58 (6.6)	24 (5.8)	0.22
Surgical repair of the hematoma	9 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.5)	0.98
Use amines in bleeding	34 (1.7)	18 (2.4)	10 (1.1)	6 (1.4)	0.13
Transfusion	83 (4.1)	43 (5.7) *	25 (2.9) *	15 (3.6)	0.011
Fatal bleeding	9 (0.4)	6 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.2)	0.17
TIMI major	44 (2.2)	25 (3.3) *§	14 (1.6) *	5 (1.2) §	0.018
BARC 3 or 5	150 (7.3)	70 (9.3) *§	54 (6.2) *	26 (6.2) §	0.031
One-year events					
Mortality	208 (10.2)	103 (13.8) *§	82 (9.4) *⊠	23 (5.5) ⊠§	<0.001
CV mortality	166 (8.1)	82 (10.9) *§	62 (7.1) *	22 (5.3) §	0.001

Table II: In-hospital and one-year events.

BARC: Bleeding Academic Research Consortium; cm: centimeter; CV: cardiovascular; d: day; g/dl: gram per deciliter; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; other abbreviations as in Table 1.

* p<0.05 to compare BMI<25 with BMI between 25 and 30
 ✕ p<0.05 to compare BMI between 25 and 30 with BMI >30
 § p<0.05 to compare BMI <25 with BMI >30

Table III

	Univariate analysis	Multivariate analysis	Hazard Ratio [95% CI]
	P	P	
Male	<0.001	0.50	
Age (10 years)	<0.001	<0.001	1.56 [1.31; 1.87]
Hypertension	<0.001	0.28	
BMI<25 kg/m ²	<0.001	0.50	
Smoker	<0.001	0.62	
Diabetes mellitus	0.042	0.71	
MI history	0.011	0.015	1.91 [1.13; 3.22]
Stroke history	<0.001	0.011	2.07 [1.17; 3.64]
Renal failure	<0.001	0.43	
Cancer	0.002	0.020	1.83 [1.09; 3.06]
Radial puncture access	<0.001	0.06	
Creatine phosphokinase peak (500)	0.003	<0.001	1.05 [1.03; 1.07]
In-hospital heart failure	<0.001	<0.001	5.29 [3.44; 8.13]
Recurrence necrosis	<0.001	0.69	
BARC 3 or 5 among BMI<25 kg/m ²	<0.001	<0.001	2.97 [1.61; 5.5]
BARC 3 or 5 among BMI≥25 kg/m ²	<0.001	0.041	1.94 [1.02; 3.69]

Table III: Predictor of one-year cardiovascular mortality by univariate and multivariate analysis

Abbreviations as in Table 1-2

Table IV

	Univariate analysis	Multivariate analysis	Odds Ratio [95% CI]
	P	P	
Male	0.001	0.19	
Age (10 years)	<0.001	0.08	
Hypertension	0.001	0.18	
BMI < 25kg/m ²	0.006	0.75	
Smoker	0.005	0.31	
Renal failure	0.032	0.77	
Radial puncture access	0.001	0.036	0.54 [0.3; 0.96]
Duration of the procedure	<0.001	0.004	1 [1; 1.01]
Vessel(s) disease(s) :	0.003	0.76	
Final TIMI flow	0.005	0.46	
Creatine phosphokinase peak (500)	<0.001	0.15	
LVEF	<0.001	0.017	0.97 [0.94; 0.99]
Antivitamin K use before	0.016	0.48	

Table IV: Predictor of BARC 3 and 5 bleeding by univariate and multivariate analysis

Abbreviations as in Table 1-3

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	XII
RESUME.....	2
MISE AU POINT	3
INTRODUCTION.....	17
MÉTHODES	18
1. Study population.....	18
2. Study definitions.....	18
3. Data collection.....	19
4. Statistical analysis.....	20
RÉSULTATS.....	21
1. Baseline characteristics and initial management	21
2. In-hospital Events and bleeding.....	22
3. Cardiovascular mortality.....	23
DISCUSSION	23
1. Population characteristics.....	18
2. The obesity paradox.....	18
3. Hemorrhagic complications.....	19
CONCLUSION.....	23
BIBLIOGRAPHIE	27
LISTE DES FIGURES.....	31
LISTE DES TABLEAUX	34
TABLE DES MATIERES.....	38
ANNEXES.....	I

ANNEXES

• Complications hémorragiques

TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Major	Intracranial or clinically significant overt signs of hemorrhage associated with a hemoglobin decrease greater than 5 g/dl The diagnosis of intracranial bleeding required confirmation by computed tomography or magnetic resonance imaging of the head. Fatal bleeding
Minor	Observed blood loss and a decrease in hemoglobin level of 3 to 5 g/dl

BARC : Bleeding Academic Research Consortium

Type 0	No bleeding
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a healthcare professional; may include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a healthcare professional.
Type 2	Any overt, actionable sign of hemorrhage (eg, more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care, or (3) prompting evaluation.
Type 3	
Type 3a	Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed) Any transfusion with overt bleeding.
Type 3b	Overt bleeding plus hemoglobin drop ≥5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed). Cardiac tamponade. Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid). Bleeding requiring intravenous vasoactive agents .
Type 3c	Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal). Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture. Intraocular bleed compromising vision.
Type 4: CABG-related bleeding	Perioperative intracranial bleeding within 48 h Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding. Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period. Chest tube output ≥2L within a 24-h period.
Type 5: fatal bleeding	
Type 5a	Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation.
Type 5b	Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious.

- **Protocole du service**

- Initial management:

- ASPIRIN 300 mg per os or 150 mg intravenous
- FIRST: PRASUGREL 60 mg per os (contraindication: age>75 years, weight<60kg, history of AVC, antivitamin K)
- SECOND: TICAGRELOR 180 mg (contraindication: intracranial bleeding, hepatic insufficiency, antivitamin K)
- THIRD: CLOPIDOGREL 600 mg or 300 mg if age>75 years or fibrinolysis.
- BIVALIRUDINE: bolus 0.75 mg/kg intravenous and 1.75 mg/kg/h drip. In renal failure: clearance between 30-60 ml/min, bolus 0.75mg/kg and 1.4 mg/kg/h drip. Contraindication; clearance lower than 30 ml/min
- SECOND: ENOXAPARINE bolus 0.5 mg/kg intravenous.

- In the service and out management:

- ASPIRIN 75mg per day
- FIRST: PRASUGREL 10mg per day
- SECOND: TICAGRELOR 90mg twice per day
- THIRD: CLOPIDOGREL 75mg per day
- BIVALIRUDINE: 1.75 mg/kg/h for 4 hours and then 0.25mg/kg/h for 8 hours.
- SECOND: Stop ENOXAPARINE

- No percutaneous coronary intervention:

- Antiplatelet
- ENOXAPARINE 1mg/kg/12h subcutaneous
- Or FONDAPARINUX 2.5mg/day subcutaneous

ANALYSE CRITIQUE

Le travail de Thèse présenté par Madame Delphine INGREMEAU, qui a porté sur la valeur pronostique de l'indice de masse corporel sur la survenue des complications hémorragiques hospitalières chez 2070 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, présente plusieurs intérêts.

Il est original ce dont témoignent les résultats essentiels 1°) les patients en surpoids et obèses présentent une mortalité cardio-vasculaire à 1 an moins importante que les sujets avec un $IMC < 25$ kg/m^2 ; 2°) les patients ayant un $IMC < 25$ kg/m^2 présentent plus de complications hémorragiques intra-hospitalières et la survenue de celles-ci sont de plus mauvais pronostic que chez les autres patients expliquant en partie le paradoxe de l'obésité.

Il traduit un réel travail personnel de la candidate, qui a non seulement compilé et recueilli les données cliniques initiales, réalisé le suivi clinique et le recueil des événements cliniques cardio-vasculaires mais aussi réalisé les différentes analyses statistiques. Cela représente un travail important.

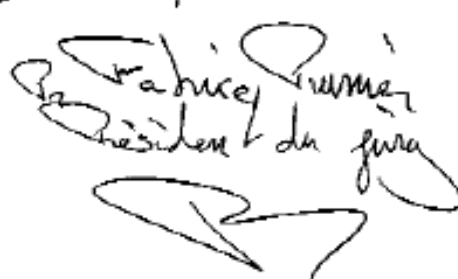
L'exposé et la discussion des méthodes et résultats sont faits avec rigueur.

Enfin ce travail débouche sur une conclusion importante pour la pratique clinique: le paradoxe de l'obésité chez les patients présentant un SCA ST+ est en partie expliqué par un sur-risque hémorragique des patients ayant un $IMC < 25$ kg/m^2 , la complication hémorragique étant de plus de plus mauvais pronostic.

Cette thèse est donc suffisamment mûre pour être présentée et soutenue devant un Jury. Sa rédaction sous forme d'article en anglais va permettre une soumission rapide à publication.

à Angers, le 21 Septembre 2016

Pr Alain FURBER
Directeur de Thèse

Pr Fabrice Guimier
Président du jury

Impact pronostique de l'indice de masse corporelle sur les complications hémorragiques intra hospitalière après syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST

RÉSUMÉ

Introduction : L'obésité a paradoxalement un rôle protecteur dans certaines pathologies chroniques, comme la coronaropathie. L'objectif de cette étude est d'évaluer le pronostic des complications hémorragiques après un syndrome coronarien avec élévation du segment ST (SCA ST+) chez les patients obèses.

Méthode : 2070 patients avec un SCA ST+ sont prospectivement inclus entre janvier 2005 et décembre 2012 dans le registre français local observationnel RIMA. Les complications hémorragiques BARC sont recueillies durant la période intra-hospitalière.

Résultats : Parmi les 2070 patients inclus dans cette étude, 749 patients (36,7%) avaient un indice de masse corporelle (IMC) $<25 \text{ kg/m}^2$, 877 (42,9%) avaient un IMC entre 25 et 30 kg/m^2 et 416 (20,4%) avaient un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Les complications hémorragiques BARC 3 et 5 intra-hospitalière étaient plus fréquentes dans le premier groupe (9,3% contre 6,2% et 6,2%) mais ne persistaient pas après ajustement sur les caractéristiques du patient. Il existait une interaction entre les complications BARC 3 et 5 avec l'IMC sur la survenue de la mortalité. Quand les patients avaient une complication hémorragique, il y avait une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire à 1 an et le pronostic était plus péjoratif chez les patients avec un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ (HR=2,97 [95%IC : 1,61 ; 5,5], $p<0,001$) lorsqu'on comparait aux patients avec un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (HR=1,94 [95%IC : 1,02 ; 3,69], $p=0,041$).

Conclusions : Le taux plus important et leur pronostic plus défavorable des complications hémorragiques intra-hospitalières après un SCA ST+ expliquent l'excès de mortalité chez les patients de poids normal comparé aux obèses.

Mots-clés : Infarctus du myocarde ; Mortalité ; Indice de Masse Corporelle ; Complications hémorragiques ; Obésité paradoxale

Prognostic impact of body mass index on intra-hospital bleeding complications after ST-segment elevation myocardial infarction

ABSTRACT

Background: As a paradox, obesity has a protective role in some chronic diseases once they are established, including coronary artery diseases. The purpose of the study was to evaluate whether in-hospital bleeding complications may be involved in post ST-elevation myocardial infarction (STEMI) prognosis among obese patients.

Methods: We prospectively included 2070 consecutive patients with STEMI between January 2005 and December 2012 in the French regional prospective observational cohort RIMA. BARC intra-hospital bleeding complications were recorded.

Results: 749 patients (36.7%) presented a body mass index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$, 877 (42.9%) had BMI between 25 and 30 kg/m^2 and 416 (20.4%) had BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. BARC 3 and 5 in-hospital bleedings were more frequent in the first group (9.3% vs. 6.2% and 6.2%, $p=0.031$) but not after adjustments to baseline characteristics. We found an interaction between the effect of BARC 3 or 5 on mortality and BMI groups. While a BARC 3 or 5 was related to a higher 1-year mortality in general ($p<0.001$), prognosis was even worse in patients with a BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ (HR=2.97 [95%CI: 1.61; 5.5], $p<0.001$) than for patients with a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (HR=1.94 [95%CI: 1.02; 3.69], $p=0.041$).

Conclusions: Normal weight patients presented higher rates of in-hospital bleeding complications and lower survival after STEMI. Our analysis highlights the hypothesis that excess mortality might be due to greater vulnerability to bleeding amongst normal weight patients.

Keywords : Myocardial infarction; Mortality; Body mass index; Bleeding complications; Obesity paradox