

2015-2016

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en **CARDIOLOGIE ET MALADIES**

CARDIOVASCULAIRES

Bivalirudin versus heparin for the management of acute myocardial infarction: in-hospital and post-hospital outcomes from the "Registre Infarctus MAINE-ANJOU"

Bivalirudine versus héparine dans la prise des infarctus du myocarde : complications intra et post-hospitalières à partir du
« Registre Infarctus Maine-Anjou »

BOUTRIGUE-EL KHALFI Wafaà

Née le 20 juin 1987 à NANTES

Sous la direction de M. BIERE Loïc

Membres du jury

Mr le Professeur FURBER Alain | **Président**

Mr le Docteur BIERE Loïc | **Directeur**

Mr le Professeur BAUFRETON Christophe | **Membre**

Mr le Docteur ABI KHALIL Wissam | **Membre**

Mr le Docteur QUERCY Maxime | **Membre**

Soutenue publiquement le :
25 octobre 2016



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Madame BOUTRIGUE-EL KHALFI Wafaà
déclare être pleinement conscient(e) 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'étudiant(e) le **05/10/2016**

Mme BOUTRIGUE-EL KHALFI Wafaà

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
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	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline
TRICAUD Anne
TURCANT Alain

Hématologie ; transfusion
Biologie cellulaire
Pharmacologie

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 président de jury,

Monsieur le Professeur Alain FURBER

Professeur de Cardiologie à la faculté de médecine d'Angers

Praticien hospitalier

Chef de service de Cardiologie du CHU d'Angers

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Nous sommes reconnaissants de l'enseignement apporté tout au long de l'internat.

Nous sommes reconnaissants de votre disponibilité dans l'acquisition et le perfectionnement de nos connaissances

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de nos sincères remerciements avec tout notre respect.

REMERCIEMENTS

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Loïc BIERE

Maître de conférences universitaires à la faculté de médecine d'Angers

Praticien hospitalier

Nous sommes profondément reconnaissants de votre soutien dans la direction de ce travail. Votre disponibilité a été d'une aide précieuse.

Nous sommes reconnaissants de vos qualités humaines et professionnelles.

REMERCIEMENTS

A nos juges,

Monsieur le Professeur BAUFRETON

Professeur de chirurgie cardiaque au CHU d'Angers

Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions de votre disponibilité. Les réunions médico-chirurgicales ont été d'un enseignement important.

Veuillez, recevoir, l'expression de notre profond respect

Monsieur le Docteur ABI KHALIL Wissam

Praticien hospitalier

Nous te remercions d'avoir jugé ce travail.

Nous te sommes reconnaissants pour ta disponibilité, ton partage de savoir et tes qualités humaines et professionnelles.

Reçois l'expression de notre entière amitié et sympathie.

Monsieur le Docteur QUERCY Maxime

Praticien hospitalier

Nous te remercions d'avoir jugé ce travail.

Nous te sommes reconnaissants pour ta disponibilité.

Reçois de notre part notre gratitude

REMERCIEMENTS

A notre Professeur PRUNIER Fabrice pour ses compétences professionnelles, ses qualités humaines, aux Docteurs Thomas BENARD, Stéphane DELEPINE, Jean-Marc DUPUIS, Jacques LA PORTE, Sophie LE PAGE, Tin-Hinan MEZDAD, Marjorie NIRO, Christian PELLE, Frédéric ROULEAU, Aude TASSIN, je suis très reconnaissante d'avoir contribué à ma formation professionnelle.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de cardiologie du CH du Mans, du CH de Cholet, d'explorations fonctionnelles vasculaires du CHU d'Angers et du centre de réadaptation cardiovasculaires des Capucins, je vous remercie pour ce que vous m'avez apporté.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Angers compétente et dynamique, c'est avec un immense plaisir que j'ai eu à travailler avec vous.

A toutes les secrétaires de cardiologie pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur compétence, je vous remercie.

A mes co-internes avec qui j'ai travaillé durant ces 4 ans.

REMERCIEMENTS

A mes très chers parents,

Maman pour avoir toujours été là pour moi, ton immense soutien dans les moments difficiles.
Papa, qui m'a permis d'être là aujourd'hui.

A Hamza,

Pour ton grand soutien de tous les jours, tes encouragements, ton amour.

A mes frères et sœurs,

Pour tous les moments de complicité.

A mes amis

Pour tous les moments passés ensemble.

A Tin-Hinan

Pour ta gentillesse, ton amitié, ta disponibilité et les gardes passées ensemble.

Je dédie cette thèse

List of abbreviations

[illegible]

Plan

MISE AU POINT

ABSTRACT

INTRODUCTION

METHODS

Patients

Procedures and patient managements

Data collection

Study outcomes

Statistical analysis

RESULTS

Patients and procedures

Clinical outcomes

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHY

Liste des TABLEAUX

Liste des FIGURES

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

MISE AU POINT

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ou infarctus du myocarde (IDM) est une urgence vitale dont le traitement est basé sur la reperfusion coronarienne précoce. La stratégie thérapeutique comprend l'administration d'un anticoagulant injectable associé à un anti thrombotique : aspirine systématique en association avec un deuxième antiagrégant plaquettaire, en première intention, prasugrel ou ticagrelor (Classe I niveau B), ou le clopidogrel. (ESC 2012 et 2014) (1) (2).

PRISE EN CHARGE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Définition

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque le plus souvent due à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire. Cette occlusion coronaire aiguë par un thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture (figure 1) (3) (4).

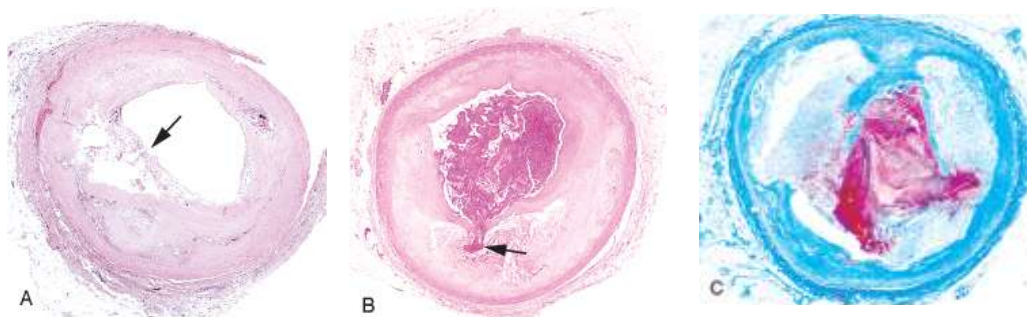


Figure 1. Physiopathologie de l'infarctus du myocarde
A : rupture de plaque. B : Agrégation plaquettaire. C : Occlusion intraluminale.

Un mot d'histoire...

Le véritable traitement de l'infarctus du myocarde est basé sur une désobstruction urgente de l'artère coupable. La technique d'angioplastie fut développée par le Docteur Andreas Gruntzig en améliorant cette technique de radiologie interventionnelle, développée par son prédécesseur le Docteur Charles Dotter, par la confection d'un cathéter à ballon. Il dilatera une artère coronaire chez l'homme le 16 septembre 1977.

Ces débuts d'angioplastie ont été marqués par 2 grandes complications : la dissection et la resténose. L'avènement de l'endoprothèse coronaire ou stent est vu comme la deuxième révolution de l'histoire de l'angioplastie coronaire. Au fil du temps ces stent vont progressivement s'améliorer afin de contrer les risques de resténose : c'est le stent actif, dont la plateforme libérant des drogues actives en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, qui va diminuer ce risque (Eduardo Sousa à Sao Paulo en décembre 1999).

Epidémiologie

L'infarctus du myocarde est responsable de 7 millions de décès dans le monde soit 13% des décès toutes causes. La mortalité hospitalière oscille entre 6 et 14%. En France, l'incidence reste encore élevée avec 120 000 cas par an avec un pronostic qui reste grave puisque l'IDM est responsable encore de 10 à 12% de la mortalité totale annuelle chez l'adulte. A cette mortalité, il faut ajouter une morbidité importante et le retentissement socio-économique qu'elle représente.

Les traitements

La prise en charge du STEMI associe l'administration d'un anticoagulant injectable et d'anti thrombotiques (5) (6).

- Les anticoagulants

L'héparine non fractionnée (HNF) qui a longtemps été le seul traitement anticoagulant utilisé dans les infarctus du myocarde malgré que sa supériorité ne soit démontrée que dans des essais versus

placebo. Elle inhibe de façon indirecte la thrombine libre sans effet sur la thrombine liée au thrombus formé et limite l'activité du facteur Xa.

Les héparines de bas poids moléculaires ont à la fois une activité antiXa et antiIIa (figure 2). L'énoxaparine, spécifiquement, est la seule à avoir l'autorisation de mise sur le Marché dans cette indication.

L'étude ATOLL (7) a montré que l'énoxaparine intraveineuse comparé à l'HNF réduisait les événements ischémiques sans différences en termes de complications hémorragiques avec un bénéfice clinique net pour l'énoxaparine.

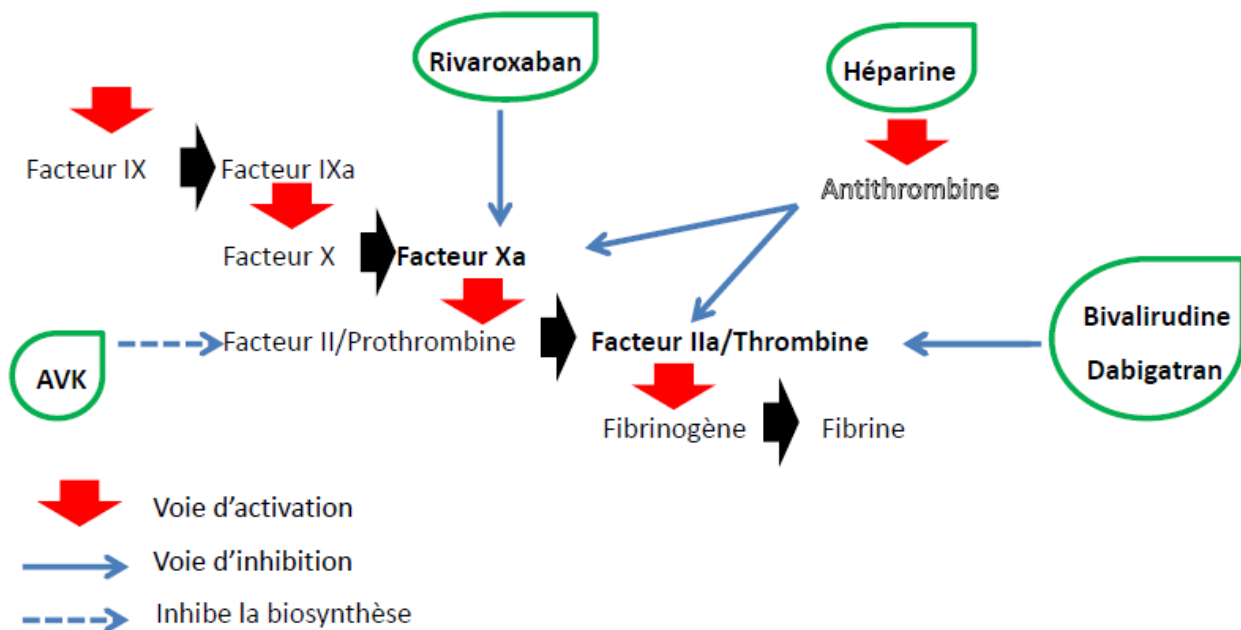


Figure 2. Mode d'action des anticoagulants

- Les antiagrégants plaquettaires

L'aspirine qui inhibe de façon irréversible la cyclooxygénase 1 plaquettaire bloquant la synthèse de thromboxane A2. Son action est rapide et persiste durant toute la durée de vie de la plaquette (7 à 10 jours).

Dans le traitement de l'infarctus, l'aspirine est associée à d'autres antiagrégants plaquettaires (figure 3), les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à l'ADP (famille des thiénopyridines) : le clopidogrel (8) (9), le ticagrelor et le prasugrel. Ces deux derniers antiagrégants plaquettaires ont démontré leur supériorité comparée au clopidogrel associé à l'aspirine dans 2 études : PLATO (10) et TRITON-TIMI (11) respectivement

Les antiGPIIb/IIIa sont de puissants antiagrégants plaquettaires inhibant la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire. Leur utilisation, non dénuée de risques de complications hémorragiques, est réservée à certaines situations (présence no-reflow, complications thrombotiques) (ESC 2014).

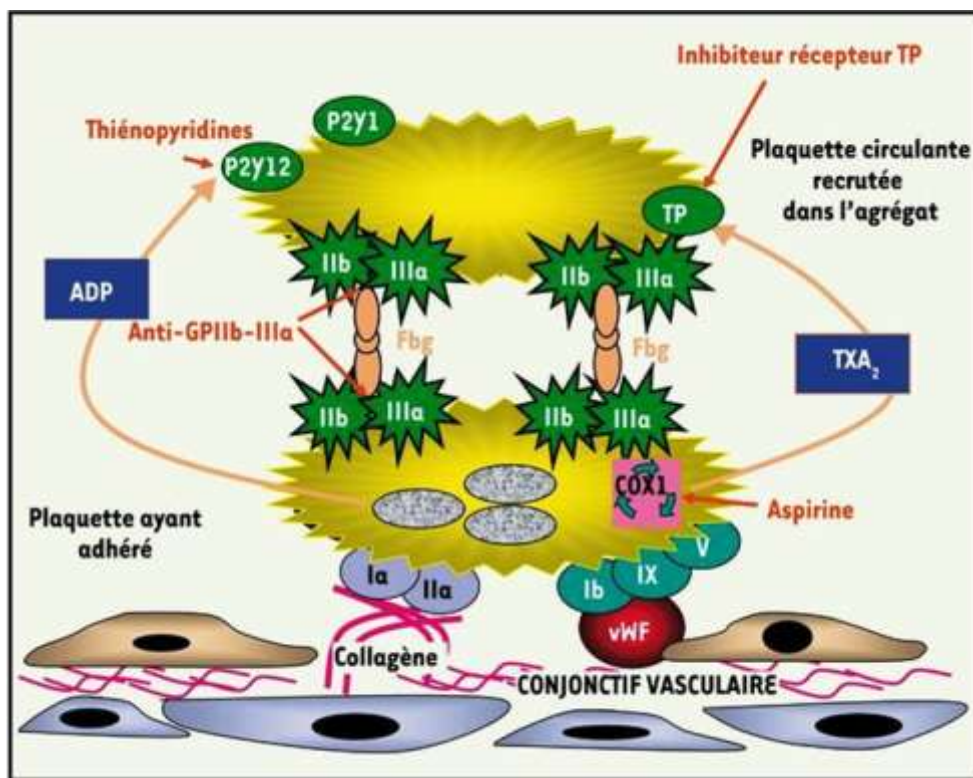


Figure 3. Mode d'action des antiagrégants plaquettaires

NOUVEAUTE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

La bivalirudine : un nouvel anticoagulant injectable

Physiopathologie

La bivalirudine est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine (analogue de l'hirudine, extrait de la salive des sangsues) qui se lie à la fois au site catalytique et à l'exosite de liaison des anions de la thrombine en phase liquide et liée aux caillots.

La thrombine joue un rôle central dans le processus thrombotique (figure 2), scindant le fibrinogène en monomères de fibrine et activant le Facteur XIII en Facteur XIIIa, ce qui permet à la fibrine de développer un réseau de liaisons qui stabilise le thrombus. La thrombine active également les facteurs V et VIII, ce qui entraîne une plus grande production de thrombine et active les plaquettes, stimulant leur agrégation et la libération des granules. La bivalirudine inhibe chacun des effets de la thrombine.

La liaison de la bivalirudine à la thrombine est réversible, la thrombine clive lentement la liaison Arg3-Pro4 de la bivalirudine, ce qui se traduit par un rétablissement de la fonction du site actif de la thrombine (figure 4).

Ce mode d'action original expliquerait la meilleure tolérance clinique, avec une incidence moindre d'accidents hémorragiques.

Les effets pharmacodynamiques de la bivalirudine peuvent être évalués en utilisant des mesures de l'anticoagulation, notamment le TCA. La valeur du TCA présente une corrélation positive avec la dose et la concentration plasmatique de la bivalirudine

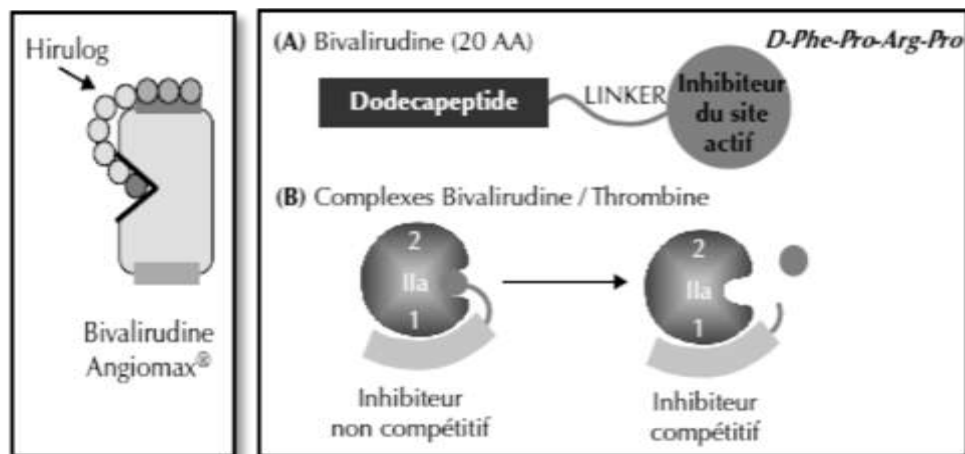


Figure 4. Site de liaison de la bivalirudine

La bivalirudine dans la littérature

La place de la bivalirudine dans l'infarctus du myocarde repose essentiellement sur 2 études la comparant à l'héparine +/-antiGPIIb/IIIa a été étudiée dans 2 grandes études : HORIZON-AMI et EUROMAX (12) (13). Elle était associée à une diminution des hémorragies majeures, des événements graves ischémiques et hémorragiques et de la mortalité cardiaque à 30 jours et à 1 an.

L'AMM a été obtenue en 2004.

LE REGISTRE INFARCTUS MAINE-ANJOU (RIMA)

Ce registre des infarctus a été mis en place depuis 2002, il retrace de manière prospective toutes les données hospitalières des patients traités pour un IDM au CHU d'Angers. C'est aussi un registre de suivi relatant les complications à long terme. Les données prospectives sont collectées soit par des attachés de recherche cliniques, des internes du service de cardiologie du CHU d'Angers ou des praticiens hospitaliers.

CONTROVERSES

L'efficacité de la bivalirudine est contrebalancée par la survenue de thrombose de stent plus fréquente au cours de l'hospitalisation et un coût plus important.

Première controverse : l'étude HEAT-PPCI (14) va remettre en cause l'étude HORIZON-AMI en mettant en avant l'utilisation trop importante des anti-GPIIb/IIIa dans le groupe héparine non fractionnée comparé à la bivalirudine et en soulignant que l'administration de cet antiagrégant plaquettaire était associée à des complications hémorragiques plus importantes.

En comparant donc la bivalirudine à l'HNF avec un taux d'administration d'anti-GPIIb/IIIa entre les 2 groupes, les auteurs ont démontré que l'HNF réduisait l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs sans majoration des complications hémorragiques avec une rentabilité financière plus intéressante que la bivalirudine.

Deuxième controverse : dans l'étude HORIZON-AMI, 65% des patients du groupe bivalirudine avaient reçu de l'HNF avant la procédure d'angioplastie.

Troisième controverse : le risque de thrombose de stent aigue est toujours retrouvé (étude HORIZON et EUROMAX), la non poursuite de l'administration de la bivalirudine quelques heures après l'angioplastie serait impliqué dans la survenue de thrombose de stent (15).

Dernière controverse : dans la littérature, la bivalirudine est toujours comparée à l'HNF mais aucune étude ne l'a évaluée par rapport à l'énoxaparine.

Ces controverses ont fait modifier les niveaux de recommandations européennes de 2014 sur les anticoagulants dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde : la bivalirudine passe de IB à IIA car le bénéfice sur la sécurité par rapport à l'héparine non fractionnée n'est pas mis en évidence et l'excès de thrombose de stent est toujours retrouvé.

L'énoxaparine passe de IIB à IIA au vu des résultats sur la mortalité et sur la réduction des événements hémorragiques (étude ATOLL), elle devient une option aussi bonne que la bivalirudine.

L'HNF maintient une classe I des recommandations mais avec un niveau de preuve C.

En conclusion, dans l'infarctus du myocarde, la reperfusion coronaire précoce est la priorité. Le traitement est basé sur l'association d'un anticoagulant associé à des antithrombotiques. L'anticoagulant idéal n'existe pas, le choix basé sur les différentes études réalisées et les recommandations peuvent évoluer au fil du temps. Il est nécessaire d'évaluer l'utilisation des anticoagulants dans la pratique réelle afin de choisir la meilleure stratégie avec le moins de complications pour le patient.

OBJECTIFS

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'utilisation de la bivalirudine dans la prise de l'infarctus du myocardique (IDM) dans la pratique réelle à partir d'un registre local. Il est nécessaire d'étudier si les résultats des différentes études peuvent être transposables dans la vie réelle. Entre les effets antithrombotiques et les risques hémorragiques secondaires aux différents traitements, le choix de l'anticoagulant doit se faire de manière réfléchi et consensuel afin d'être le plus efficace avec le moins de complications pour le patient.

Notre travail vise à étudier l'administration de la bivalirudine comparée aux héparines et en particulier à l'enoxaparine (seule héparine de bas poids moléculaire ayant l'AMM dans l'IDM) dans notre population locale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA MISE AU POINT

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2014) 35, 2541–2619
3. INFARCTUS DU MYOCARDE. Docteur Katy Perlemuter, Professeur Gilles Montalescot, Professeur Jean Pierre Bassand
4. Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Ismail Elalamy. Service d'hématologie biologique, Hôpital Tenon, UPMC Paris
5. Précis de médecine vasculaire. Lacut and al. 2011
6. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. S. Meddahi and al. *Journal des Maladies Vasculaires* Volume 36, n° 1 pages 24-32, février 2011
7. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Gilles Montalesco and al. *Lancet* 2011; 378: 693–703
8. Mehta SR and al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
10. Lars Wallentin and al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057 September 10, 2009
11. Wiviott SD and al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
12. Stone GW, Witzenbichler B and al. The HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2218 –2230.
13. Michael M. Hirschl and al. Prehospital treatment of patients with acute myocardial infarction with bivalirudin. *American Journal of Emergency Medicine* (2012) 30, 12–17
14. Adeel Shahzad and al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1849–58

15. Gregor Fahrni and al. Prolonged High-Dose Bivalirudin Infusion Reduces Major Bleeding Without Increasing Stent Thrombosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Novel Insights From an Updated Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2016; 5:e003515 doi:10.1161/JAHA.116.003515

BIVALIRUDIN VERSUS HEPARIN FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: IN-HOSPITAL AND POST-HOSPITAL OUTCOMES FROM THE "REGISTRE MAINE-ANJOU"

ABSTRACT

Background

Bivalirudin is currently approved in the management of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). It is meant to be superior to heparin in terms of bleeding events and survival. Few studies evaluated bivalirudin in a real life population and no previous study evaluated bivalirudin use versus enoxaparin.

Methods

Between January 2011 and December 2014, 1165 patients with STEMI were admitted in the university Hospital of Angers (France) and underwent primary percutaneous intervention. Bivalirudin alone was given in 346 patients, 175 patients received enoxaparin alone and unfractionated heparin in 103 patients.

The two primary endpoints were major bleeding and combined and net adverse clinical events (NACE) which combined major bleeding or major adverse cardiovascular events, including death, cerebrovascular accident, reinfarction, or unplanned target lesion revascularization for ischemia within 30 days.

Results

In the first analysis, in the bivalirudin group, major bleeding, all-cause mortality and cardiovascular mortality occurred less often than in the bivalirudin group (6.4% versus 12%, $p=0.013$, 4% versus 9.3%, $p=0.006$ and 3% versus 8.4% respectively). NACE also occurred less often in this group (13.6% versus 27.7%, $p<0.001$).

In the second analysis, NACE occurred more often in the enoxaparin group (22.3% versus 13.6%, $p=0.012$)

Cox regression analysis revealed bivalirudin to be an independent correlate for NACE after multiple adjustments (HR 0.63 [95%IC: 0.43-0.93], $p=0.021$) compared to no bivalirudin group. This observation did not appear when bivalirudin was compared to enoxaparin group.

There was no difference in the occurrence of 30-day stent thrombosis among the groups.

Conclusion

In a real-life population, bivalirudin in patients with STEMI was associated with lower 30-day net adverse events compared to no bivalirudin group. Compared to enoxaparin use, bivalirudin was not a factor protective in the occurrence of this event.

Bivalirudine versus héparine au cours de la prise en charge de l'infarctus du myocarde : complications intra et post-hospitalières à partir du Registre Infarctus Maine-Anjou

RESUME

Contexte :

La bivalirudine est actuellement approuvée dans la prise en charge d'infarctus du myocarde (IDM). Comparée à l'héparine, elle a démontré une amélioration en termes de complications hémorragiques et de survie. Peu d'études l'ont évalué dans la pratique quotidienne et aucune étude ne l'a évaluée contre l'énoxaparine.

Méthodes :

Entre janvier 2011 et décembre 2014, 1165 patients avec un IDM ont été admis à l'Hôpital universitaire d'Angers (France) pour une angioplastie primaire en urgence. La bivalirudine seule a été donnée chez 346 patients, 175 patients ont reçu de l'énoxaparine et 103 patients de l'héparine non fractionnée (HNF).

Les deux critères primaires étaient les saignements majeurs et un critère combiné d'événements cardiovasculaires nets (NACE) combinant les saignements majeurs ou les événements cardiovasculaires majeurs (comprenant les décès, les réinfarctus, les accidents cérébrovasculaires et la revascularisation de la lésion cible pour ischémie) à 30 jours.

Résultats :

Dans la première analyse, dans le groupe bivalirudine, les saignements majeurs, la mortalité de toute cause et la mortalité cardiovasculaire sont moins fréquents que dans le groupe sans bivalirudine (6.4 % contre 12 %, $p=0.013$, 4 % contre 9.3 %, $p=0.006$ et 3 % contre 8.4 % respectivement). Les NACE ont aussi été moins importants dans ce groupe (13.6 % contre 27.7 %, $p<0.001$). Dans la deuxième analyse, les NACE ont été plus fréquents dans le groupe enoxaparine (22.3 % contre 13.6 %, $p=0.012$).

L'analyse en régression de Cox a révélé que la bivalirudine était un facteur indépendant corrélé à la survenue des NACE après de multiples ajustements (HR 0.63 [95%IC : 0.43-0.93], $p=0.021$) comparée au groupe sans bivalirudine. Cette observation n'apparaît plus quand la bivalirudine est comparée au groupe enoxaparine.

Il n'y avait aucune différence dans la survenue de thrombose stent de 30 jours parmi les groupes.

Conclusion :

Dans une population réelle, l'utilisation de la bivalirudine dans l'IDM a été associée à une survenue moins importante d'événements cardiovasculaires nets à 30 jours comparée au groupe sans bivalirudine. Comparée à l'utilisation d'enoxaparine, la bivalirudine n'était plus un facteur protecteur dans la survenue de cet événement.

BIVALIRUDIN VERSUS HEPARIN FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: IN-HOSPITAL AND POST-HOSPITAL OUTCOMES FROM THE "REGISTRE MAINE-ANJOU"

Bivalirudine versus héparine au cours de la prise en charge de l'infarctus du myocarde : complications intra et post-hospitalières à partir du Registre Infarctus Maine-Anjou

INTRODUCTION

Obtaining the earliest reperfusion is the lead goal of the management of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), and is broadly done by primary percutaneous intervention (PCI) and facilitated by the use of antithrombotic.

Nevertheless, this management is doomed by its hemorrhagic burden. Reduction in bleeding events was indeed associated with improved survival (1-8) and prevention of major bleeding may represent an important step in improving outcomes by balancing the safety and the efficacy of pharmacotherapy and devices used during PCI.

Beyond classic heparin therapy, bivalirudin produces a direct inhibition of thrombin, and its effect is rapidly reversible. Bivalirudin was showed a benefit not only in terms of bleeding, but also on overall survival (1-8).

Nevertheless, these results were balanced with higher rates of stent thrombosis related to bivalirudin use (1-2) and cost-effectiveness issues (9).

At least, the HEAT study, questioned even the clinical benefit of bivalirudin (10).

Reduction in bleeding events is associated with improved survival (11-16), and prevention of major bleeding may represent an important step in improving outcomes by balancing the safety and the efficacy of pharmacotherapy and devices used during PCI.

The aim of this study was to evaluate the use of bivalirudin and heparin (enoxaparin or unfractionated heparin) on bleeding events and cardiovascular adverse outcomes in a real life population of STEMI (17-18).

METHODS

Patients

Between January 2011 and December 2014, 1165 consecutive patient who presented a STEMI and were either directly admitted in the university Hospital of Angers (France) or referred by any of the secondary care Hospitals of Cholet, Saumur and Chateau-Gontier (France) were prospectively recorded in the Registre Infarctus Maine Anjou (RIMA) registry.

The study was performed according to the declaration of Helsinki and the protocol was approved by the ethic committee of the university hospital of Angers.

Inclusion criteria were: (1) chest pain with (2) a ST-segment elevation of 2 mm or more in two or more contiguous precordial derivations, or greater than one millimeter in two or more contiguous limb ECG leads or new presumed left bundle-branch-block and (3) older than 18 years.

Exclusion criteria were: use of fondaparinux, thrombolytic, deferred percutaneous intervention and decision for medical management. Patients who received both bivalirudin and heparin were also excluded.

Out of 1165 patients admitted, 508 patients were excluded for analysis (see figure 1: flow chart of the study).

Procedures and patient management

Patients with STEMI were treated according to a predefined protocol of the Cardiology department of Angers but was not mandatory (see appendix 1).

The coronary angiogram was made in the cardiac catheterization laboratory by femoral or radial access. A bailout use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPI) was permitted in the groups.

After angioplasty, patients were admitted in a intensive care unit, the bivalirudin was continued at 1.75 mg/kg/h four hours, a reduced infusion dose of 0.25 mg/kg/h may be continued for 4–12 h when clinically necessary and decide by the clinical investigator.

Aspirin 75 mg and P2Y₁₂ inhibitors (prasugrel 10mg, ticagrelor 90 mg twice a day or clopidogrel 75mg) were continued and recommended medications in the STEMI (beta-blockers, angiotensin receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor and statin) were started as early as possible.

Data collection

Basic demographics, cardiovascular risk factors, medical and interventional management and hospital events were prospectively collected. LVEF was assessed on echocardiography using biplane Simpson's method during hospitalization. Follow-up was performed at one, three, six month and twelve months. The data were obtained by either a clinical research assistant, a general practitioner or a cardiologist.

Study outcomes

Adapted from the HORIZON study (1), the two primary endpoints were major in-hospital bleeding and net adverse clinical events (NACE), which combined major bleeding and major adverse cardiovascular events (MACE), including death, cerebrovascular accident, reinfarction, or unplanned target lesion revascularization for ischemia within 30 days.

Ischemic events were collected: stroke, reinfarction, and stent thrombosis according to the criteria of Academic Research Consortium and ischemia driven revascularization.

Major bleeding was defined according to HORIZON-AMI and EUROMAX trial definition as intracranial or intraocular hemorrhage, retroperitoneal hemorrhage, bleeding at the access site with a hematoma of 5 cm or larger or that required intervention, a decrease in the hemoglobin level of 4 g per deciliter or more without an overt bleeding source or 3 g per deciliter or more with an overt bleeding source, reoperation for bleeding; or blood transfusion.

The bleeding events were also defined according to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) and Bleeding Academic Research Consortium (BARC) scales (see appendix 2).

The stent thrombosis was based on the Academic Research Consortium (ARC) definition (see appendix 3).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median and interquartile ranges (IQR) and qualitative variables as frequencies and percentages. Chi-square test was used to perform comparisons between qualitative variables and Mann Whitney test for comparison of quantitative variables.

For multivariable analysis assessing primary and secondary endpoints, data on basic demographics, cardiovascular risk factors, medical history and interventional management were tested by means of a Cox regression analysis, including variables with p-values <0.10. The proportional-hazard assumptions were tested by analyzing the Schoenfeld residuals

A p-value <0.05 was considered significant.

Statistical tests were performed using SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Illinois, USA)

RESULTS

Patients and Procedures

A total of 1165 patients with STEMI underwent PCI.

The flow chart of this study is described in the figure 1.

Out of 1165 patients admitted, 508 patients were excluded of the analysis. 346 patients received bivalirudin alone and 311 heparin (nominated by no-bivalirudin). In the 311 patients, 175 received enoxaparin alone and 103 unfractionated heparin alone.

In the no-bivalirudin group, patients were older; they presented higher rates of diabetes and hypertension (see Table I). They had a higher Killip class at admission (15.7% versus 7.8%, $P=0.001$).

The interval from symptoms onset to first medical contact was longer, the first medical contact with mobile intensive care unit was less common (37% versus 56.3%, $p<0.001$) in the no-bivalirudin group.

Regarding medications (see Table II and III), we noticed that no-bivalirudin group patients received more often loading dose of clopidogrel (63% versus 17.6%, $p<0.001$) while bivalirudin patients received more often loading dose of prasugrel and ticagrelor. No significant difference was objectified between the two groups (49% versus 41.5%, $p=0.058$).

The use of arterial access site was different between the two groups, more use of femoral access in the no bivalirudin group was highlighted (43.7% versus 33.8%, $p=0.009$).

After the angioplasty, a TIMI 3 flow was observed more often in the bivalirudin group (95.6% versus 85.5%, $p<0.001$) with no difference in the TIMI flow before the percutaneous intervention.

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use was similar between the two groups.

Concerning the enoxaparin group we notified more women and younger patients (see Table V).

Regarding procedures, the first contact with mobile intensive care unit was also less common as the first analysis (34.9% versus 56.3%, $p<0.001$). The access site was also different with more often femoral use in the enoxaparin group (46.9% versus 33.8%, $p=0.004$).

The TIMI 3 was observed less often in this group (86.9% versus 95.7%, $p<0.001$) (see Table VI).

Clinical outcomes

Regarding the primary study outcomes at 30 days (see Table III), patients in the bivalirudin group compared to no-bivalirudin group had a significantly reduced rate of major bleeding events (6.4% versus 12%, $p=0.013$). NACE was lower in the bivalirudin group (13.6% versus 27.7%, $p<0.001$) (see figure 2).

We have identified different predictors for NACE: advanced age (HR 1.03 [95%IC: 1.01-1.04], $p=0.001$), creatinine phosphokinase peaks (HR 1.06 [95%IC: 1.03-1.1], $p<0.001$), LVEF (HR 0.59 [95%IC: 0.38-0.92], $p=0.018$) and history of renal failure (HR 1.73 [95%IC: 1.13-2.65], $p=0.011$).

The rate of death was lower in the bivalirudin group (4% versus 9.3%, $p=0.006$) driven by a cardiovascular over mortality (3% versus 8.4%, $p=0.004$).

After multiple adjustments, bivalirudin use was a protective factor in the occurrence of NACE (HR 0.63 [95%IC: 0.43-0.93], $p=0.021$), but not for major bleeding (see Table IV).

In enoxaparin group, more NACE was founded compared to bivalirudin (22.3% versus 13.6%, $p=0.012$). After multiple adjustments, compared to enoxaparin use, bivalirudin was not a factor protective in the occurrence of this event (HR 0.76 [95%IC: 0.47-1.22], $p=0.26$).

Multivariate models substituting bivalirudin by either enoxaparin or unfractionated heparin found enoxaparin and UFH not to be correlated to NACE.

DISCUSSION

Main finding of the present study is: in a real-life registry bivalirudin reduced net adverse events, but not bleeding events.

NACE and mortality

As the HORIZON-AMI study, net adverse events were reduced with bivalirudin. Bivalirudin was a factor protective after multiple adjustments.

Bivalirudin, a short-acting intravenous direct thrombin inhibitor, decreases the risk of thrombocytopenia. A higher baseline platelet count in patients with acute myocardial infarction was a powerful independent predictor of death and reinfarction within the first year after primary PCI (19).

The major element was the reduction of hemorrhagic complications which may be attributable to the action of bivalirudin.

The connection between the thrombin and bivalirudin is reversible; the thrombin splits slowly the connection Arg3-Pro4 which is translated by a recovery of the active function site of the thrombin. This original action would explain the best clinical tolerance with a lower incidence of hemorrhagic accidents.

In our study, the radial access use was higher (66% in bivalirudin group). This access use compared with femoral access was associated with clinical benefits, through a reduction in major bleeding and all-cause mortality (20).

Bleeding

In this study, patients receiving bivalirudin had lower absolute rate of major bleeding events (6.4% versus 12%, $p=0.013$). This result was found in the HORIZONS-AMI trial comparing bivalirudin alone and heparin plus glycoprotein IIb/IIIa (4.9% versus 8.3%, $p<0.001$).

We have to highlight that we studied only in-hospital bleeding contrary HORIZON-AMI trial

The impact of major in-hospital bleeding events has been broadly described in the literature, being related with higher mortality at 30 days (ACUITY) (21), 1 year (REPLACE-2) (13), and even 3 years (11).

That's why in-hospital bleeding is a major concern in the management of acute coronary syndrome, and is fully considered as a major endpoint in randomized controlled studies (HORIZON AMI).

Some of correlates of bleeding are identified, such as female sex, history of bleeding, renal insufficiency (12) or femoral arterial access (20, 22).

In our registry, complete multivariate analysis revealed that bivalirudin use was a protective factor in the occurrence of NACE (HR 0.63 [95%IC: 0.43-0.93], $p=0.021$), but not for major bleeding because the nature of our cohort, a registry, related to a lot of confounders.

In our population the use of GPI was identical in the two groups contrary the HORIZONS-AMI trial the use was 97.7% during primary PCI in the heparin group and only 7.2% in the bivalirudin group. The GPI was a predictor in the occurrence of major bleeding in our study.

The different trials highlight the bivalirudin use in the STEMI but in the HEAT-PPCI trial, the authors have compared bivalirudin versus heparin alone with the same rate of the GPI use between the two groups. They notified that heparin reduced the incidence of major adverse ischaemic events with no increase in bleeding complications.

The rate of death (4%), MACE (13.3%), NACE (13.6%) and major bleeding (6.4%) at 30 days was higher than bivalirudin primary PCI population of the HORIZON-AMI trial. These can be explained by the real life population with few criteria exclusion.

Stent thrombosis

The occurrence of stent thrombosis (ST) was an issue in previous studies (1) (2) however 30-day mortality after early stent thrombosis was less common in bivalirudin patients compared heparin + GPI patients (HR 0.19 [95%IC: 0.07-0.52], $p < 0.001$) (23). A pre-procedural TIMI flow 0/1 and Killip class ≥ 2 during acute myocardial infarction presentation were demonstrated to be independent predictors of early stent thrombosis after PCI (23)

In our study, we recorded no stent thrombosis in hospital. It is probably explained by our dedicated protocol for bivalirudin infusion, as bivalirudin was discontinued at least four hours after PCI (24).

Bivalirudin and enoxaparin

Multivariate models substituting bivalirudin by either enoxaparin or unfractionated heparin found enoxaparin and UFH not to be correlated to NACE.

In the literature, enoxaparin was only compared to unfractionated heparin with a greater efficiency (25) (26).

Enoxaparin has different advantages: a four-fold greater activity against activated factor X that is crucial to promote the production of thrombin, a predictable anticoagulation without the need for monitoring, a weaker affinity for endothelial cells (compared to heparin) and anti-inflammatory properties.

The GPI use between the two groups was similar while we known that it increases bleeding complications.

These can be explaining our observations between the two groups.

Enoxaparin use became in European recommendation of 2014, an option so good as bivalirudin (Class IIa) (27).

Study limitations

First, this study was based on a local registry however collection of data was made prospectively.

Contrary to the literature, the number of patients was less important.

Secondarily, regarding the medications, we notified more use of the new P2Y12 inhibitors in the bivalirudin group, this is explained by the fact that the inclusion of population has begun January 2011 date on which the new P2Y12 inhibitors were not used yet in our center.

CONCLUSION

In conclusion, the results of this study indicate that the bivalirudin versus no bivalirudin use in a real life population of STEMI undergoing primary percutaneous intervention was associated with lower net adverse events at 30 days. Compared to enoxaparin use, bivalirudin was not a factor protective in the occurrence of this event.

BIBLIOGRAPHY

1. Witzenbichler B and al. The HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. Stone GW, N Engl J Med. 2008; 358:2218 –2230
2. Michael M. Hirschl and al. Prehospital treatment of patients with acute myocardial infarction with bivalirudin. American Journal of Emergency Medicine (2012) 30, 12–17
3. Stone GW, Witzenbichler B, and al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377:2193–2204
4. Guido Parodi and al. Impact of bivalirudin therapy in high-risk patients with acute myocardial infarction 1-year results from the horizons-ami (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. JACC: Cardiovascular interventions. VOL.3, NO. 8, 2010
5. Steven V. Manoukian and al. Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362–8
6. Roxana Mehran and al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1149–59
7. Rhidian Shelton and al. Bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: outcomes in a large real-world population. EuroIntervention 2013;9:118-124
8. Gregg W. Stone and al. Bivalirudin Versus Heparin With Or Without Glycoprotein Iib/Iiia Inhibitors In Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. JACC VOL. 65, NO. 1, 2015
9. Amit P. Amin and al. Cost-Effectiveness of Targeting Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Therapy With Bivalirudin Versus Heparin Monotherapy According to Predicted Risk of Bleeding. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:358-365
10. Adeel Shahzad and al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. Lancet 2014; 384: 1849–58
11. Jung-Won Suh and al. Impact of In-Hospital Major Bleeding on Late Clinical Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1750–6
12. M. Moscuccia and al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). European Heart Journal (2003) 24, 1815–1823
13. Frederick Feit and al. Predictors And Impact Of Major Hemorrhage On Mortality Following Percutaneous Coronary Intervention From The REPLACE-2 Trial. Am J Cardiol 2007; 100:1364 –1369

14. Gregg W. Stone and al. Reduction in Cardiac Mortality With Bivalirudin in Patients With and Without Major Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:15–20
15. Sameer K. Mehta and al. Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:222-229
16. Timothy D. Kinnaird and al. Incidence, Predictors, and Prognostic Implications of Bleeding and Blood Transfusion Following Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92:930–935
17. Michael Koutouzis and al. Unfractionated heparin administration in patients treated with bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention is associated lower mortality and target lesion thrombosis: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Heart* 2011;97:1484e1488. doi:10.1136/hrt.2011.224709
18. Duane S. Pinto and al. Bivalirudin Therapy Is Associated With Improved Clinical and Economic Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Results From an Observational Database. 2012 American Heart Association, Inc. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*
19. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial).
20. Romagnoli E and al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18;60(24):2481-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.017. Epub 2012 Aug 1.
21. Stone GW and al Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale.. *Am Heart J.* 2004 Nov; 148(5):764-75.
22. Valgimigli and al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2465-76
23. George D. Dangas and al. Predictors of Stent Thrombosis After Primary PCI and Risk for 30-Day Mortality: Analysis from the pooled patient-level data from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. *TCT 2014 Featured Clinical Research; JACC* 2014 Suppl
24. Gregor Fahrni and al. Prolonged High-Dose Bivalirudin Infusion Reduces Major Bleeding Without Increasing Stent Thrombosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Novel Insights From an Updated Meta-Analysis DOI: 10.1161/JAHA.116.003515
25. Navarese and al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 1902–1915
26. Montalescot G and 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 Aug 20;378(9792):693-703
27. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2014) 35, 2541–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehu278

1165 patients were admitted for STEMI between January 2011 and December 2014

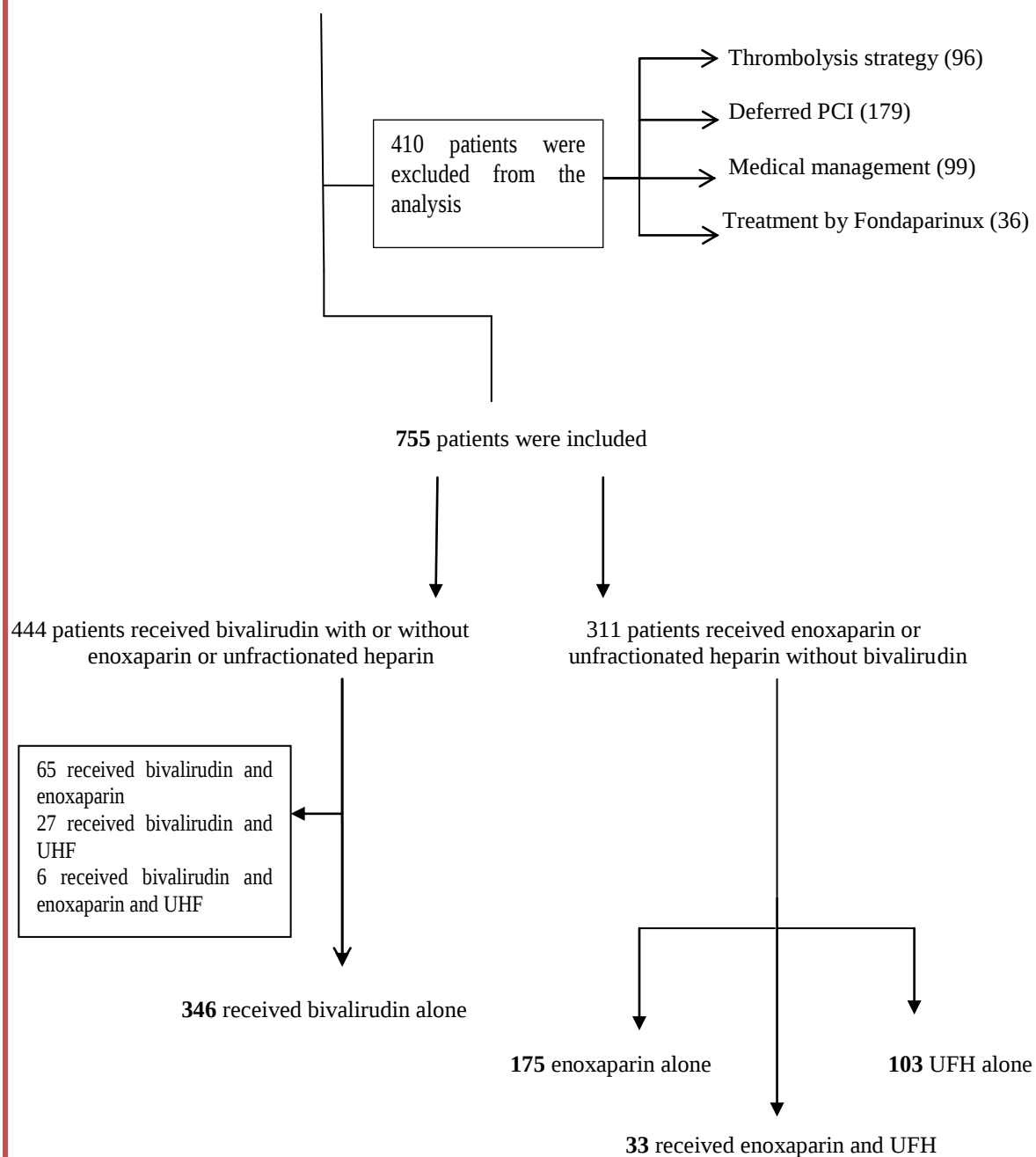


Figure 1. Flowchart of the study population

STEMI means ST-segment elevation myocardial infarction
PCI means percutaneous coronary intervention
UFH means unfractionated heparin

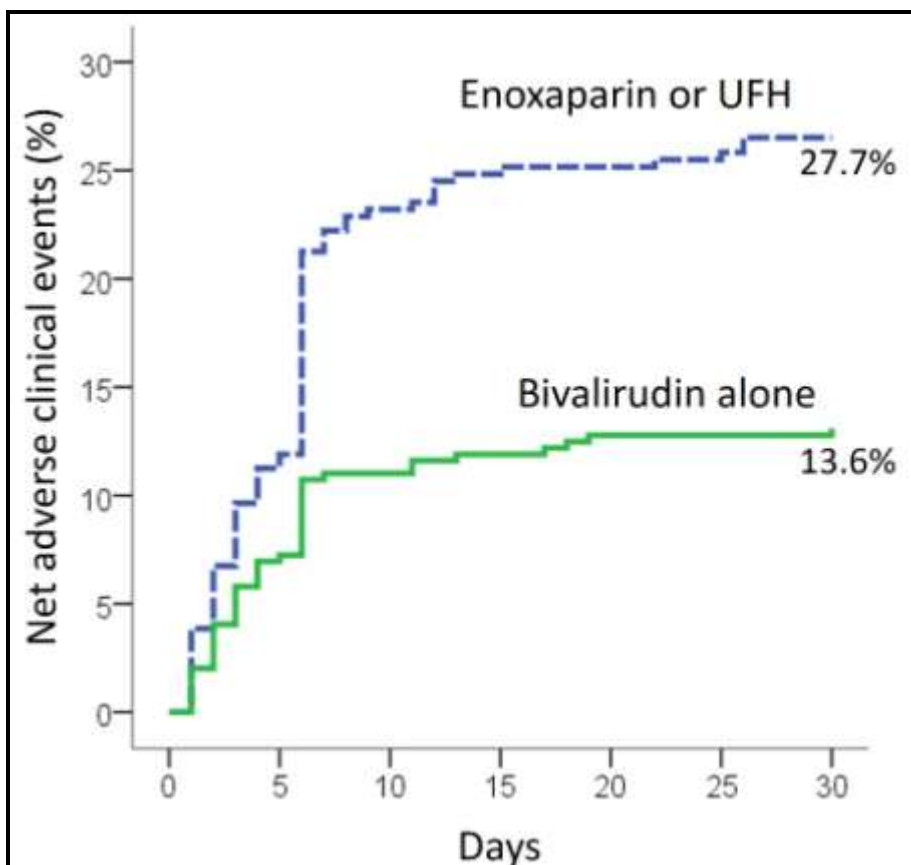


Figure 2. Survival curve : Cox regression for NACE

Table I. Baseline characteristics of the study population

N.	Bivalirudin alone 346	No bivalirudin 311	<i>p</i> value
Age — yr			
Mean (IQR) — yr	60 (52-71)	68 (55-80)	<0.001
>75yr — n. (%)	67 (19.4)	112 (36)	<0.001
Weight median (IQR) — kg	76 (66-85)	75 (65-85)	0.137
Female sex — n. (%)	67 (19.4)	97 (31.2)	<0.001
Cardiac-related history — n. (%)			
Diabetes	49 (14.1)	67 (21.5)	0.013
Hypertension	148 (42.7)	172 (55.3)	0.001
Hyperlipidemia	198 (57.2)	162 (52.1)	0.187
Active tobacco use	165 (47.7)	117 (37.6)	0.009
Previous myocardial infarction	19 (5.5)	23 (7.4)	
Previous percutaneous coronary intervention	22 (7.1)	25 (8)	0.404
Previous coronary-artery bypass grafting	2 (0.5)	8 (2.6)	0.037
Killip class II, III, or IV — n. (%)	27 (7.8)	49 (15.7)	0.001
Anemia at admission — n. (%)	43 (12.4)	55 (17.7)	0.059
Thrombocytopenia at admission — n. (%)	13 (3.7)	25 (8)	0.019
Creatinine clearance ≤60ml/min — n. (%)	66 (19.1)	105 (33.8)	<0.001
Interval from symptom onset to first medical contact — n. (%)			
< 6h	297 (85.8)	226 (72.7)	<0.001
6-12h	25 (7.2)	42 (13.5)	0.008
12-24h	15 (4.3)	22 (7.1)	0.128
>24h	8 (2.3)	8 (2.6)	0.829
IQR means interquartile range			
Anemia was defined according to WHO definition as <13g/dL for men; <12g/dL for women			
Thrombocytopenia was defined as platelets < 150G/L			

Table II. Procedures and medications in the study population

N.	Bivalirudin alone	No bivalirudin	p value
	346	311	
Mobile Intensive Care Unit First medical contact — n. (%)	195 (56.3)	115 (37)	<0.001
First admission in primary PCI hospital — n. (%)	288 (83.2)	267 (85.8)	0.355
Aspirin use — n. (%)	345 (99.7)	307 (98.7)	0.142
P2Y12 inhibitor loading dose — n. (%)			
Clopidogrel	61 (17.6)	196 (63)	<0.001
Prasugrel	215 (62.1)	58 (18.6)	<0.001
Ticagrelor	69 (20)	30 (9.6)	<0.001
Interval from symptom onset to coronarography < 6h — n. (%)	216 (62.4)	159 (51.1)	0.003
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use — n. (%)	52 (15)	62 (20)	0.097
Arterial-access site — n. /total n. (%)			
Femoral	117 (33.8)	136 (43.7)	0.009
Radial	229 (66.2)	175 (56.3)	0.009
Single-vessel disease — n. /total n. (%)	198 (57.2)	143 (45.9)	0.004
Infarct artery treated with primary PCI — n. (%)			
Left main coronary artery	5 (1.4)	5 (1.6)	0.792
Left anterior descending coronary artery	147 (42.5)	137 (44)	0.686
Left circumflex coronary artery	56 (16.2)	48 (15.4)	0.225
Right coronary artery	136 (39.3)	108 (34.7)	0.865
Implantation of stent — n. (%)			
Drug-eluting	169 (49)	129 (41.5)	0.058
TIMI flow — n. (%)			
Initial			
0 to 1	210 (30.7)	191 (61.4)	0.850
2	44 (12.3)	35 (11.2)	0.565
3	92 (26.6)	72 (23.1)	0.309
After PCI			
0 or 1	10 (3)	12 (3.8)	0.491
2	4 (1.2)	10 (3.2)	0.068
3	331 (95.6)	26 (85.5)	<0.001
CABG during hospitalization — n. (%)	1 (0.3)	6 (2)	0.041
Medications at discharge — n. /total n. (%)			
ACE inhibitor	303 (87.5)	245 (78.8)	0.002
ARB	10 (2.9)	15 (4.8)	0.196
Aspirin	327 (94.5)	274 (88.1)	0.003
Beta-blocker	317 (91.6)	265 (85.2)	0.010
P2Y12 inhibitor			
Clopidogrel	51 (14.5)	158 (51)	<0.001
Prasugrel	212 (61.3)	83 (26.7)	<0.001
Ticagrelor	62 (18)	23 (7.4)	<0.001
Statin	327 (94.5)	265 (85.2)	<0.001
TIMI means Thrombolysis in myocardial infarction			
CABG means coronary artery bypass grafting			
ACE means Angiotensin converting enzyme			
ARB means Angiotensin receptor antagonist			

Table III. Study outcomes in the study population

N.	Bivalirudin alone 346	No Bivalirudin 311	p value
At 30 days outcomes accumulated with hospital outcomes—n. (%)			
Death	14 (4)	29 (9.3)	0.006
Cardiac cause	11 (3)	26 (8.4)	0.004
Noncardiac cause	3 (0.9)	3 (1)	0.896
Reinfarction	4 (1.1)	2 (0.6)	0.490
Definite Stent thrombosis†	2 (0.6)	0 (0)	0.179
Stroke	4 (1.1)	11 (3.5)	0.041
Ischemic	4 (1.1)	10 (3.2)	0.068
Hemorrhagic	0 (0)	1 (0.3)	0.291
Ischemia-driven revascularization	16 (4.6)	20 (6.4)	0.310
In hospital bleeding outcomes—n. (%)			
Major bleeding	22 (6.4)	37 (12)	0.013
TIMI definition			
Major	11 (3)	13 (4.2)	0.486
Minor	3 (0.9)	19 (6.1)	<0.001
Minimal	9 (2.6)	11 (3.5)	0.495
GUSTO definition			
Mild	11 (3)	11 (3.5)	0.799
Moderate	11 (3)	13 (4.2)	0.495
Severe or life-threatening	0 (0)	1 (0.3)	0.291
BARC			
0	340 (98.3)	303 (97.4)	0.458
3a	4 (1.1)	4 (1.3)	0.879
3b	3 (0.9)	4 (1.3)	0.601
3c	0	0	
5	0	0	
Blood transfusion	11 (3)	13 (4.2)	0.495
Composite outcomes accumulated (30 days + in hospital)			
Major adverse cardiovascular events: death, reinfarction, ischemia driven revascularization, or stroke	43 (12.4)	36 (11.6)	0.737
Net adverse clinical events: death, reinfarction, ischemia-driven revascularization, stroke or in hospital non-CABG major bleeding	47 (13.6)	86 (27.7)	<0.001
MACE means Major Adverse Cardiovascular Events			
TIMI means Thrombolysis in myocardial infarction			
GUSTO means Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries and			
BARC means Bleeding Academic Research Consortium			

Table IV. Adjusted odds ratio in the group of the bivalirudin alone group at 30 days

	Major in-hospital bleeding		NACE		All-cause mortality		Cardiovascular mortality		MACE	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Model 1: Bivalirudin	0.63 (0.37-1.07)	0.089	0.46 (0.32-0.66)	<0.001	0.43 (0.22-0.80)	0.008	0.37 (0.18-0.75)	0.006	1.01 (0.65-1.58)	0.942
Model 2: Model 1+ Age and male sex	0.79 (0.46-1.36)	0.390	0.57 (0.41-0.86)	0.006	0.69 (0.35-1.34)	0.273	0.57 (0.28-1.19)	0.140	1.23 (0.77-1.95)	0.377
Model 3: Model 2 + BMI	0.8 (0.46-1.38)	0.426	0.58 (0.40-0.84)	0.004	0.65 (0.33-1.27)	0.208	0.55 (0.26-1.15)	0.113	1.24 (0.78-1.96)	0.367
Model 4 : Model 3 + Cardiovascular risk factors	0.78 (0.45-1.36)	0.388	0.59 (0.41-0.86)	0.006	0.71 (0.36-1.39)	0.313	0.57 (0.27-1.21)	0.146	1.24 (0.78-1.97)	0.358
Model 5 : Model 4 + myocardial infarction characteristics	0.74 (0.42-1.30)	0.299	0.61 (0.42-0.88)	0.008	0.97 (0.45-2.09)	0.93	0.73 (0.31-1.75)	0.486	1.36 (0.85-2.20)	0.203
Model 6 : Model 6 + GPI use and radial access	0.8 (0.45-1.41)	0.450	0.63 (0.43-0.93)	0.021	0.97 (0.44-2.12)	0.944	0.74 (0.3-1.82)	0.505	1.34 (0.83-2.16)	0.239

Table V. Baseline characteristics of the study population

	Bivalirudin alone 346	Enoxaparin 175	<i>p</i> value
N.			
Age — yr			
Mean (IQR) — yr	60 (52-71)	69 (56-78)	<0.001
>75yr — n. (%)	67 (19.4)	52 (29.7)	0.008
Weight median (IQR) — kg	76 (66-85)	74 (64-85)	0.135
Female sex — n. (%)	67 (19.4)	55 (31.4)	<0.001
Cardiac-related history — n. (%)			
Diabetes	49 (14.1)	33 (18.9)	0.165
Hypertension	148 (42.7)	91 (52)	0.046
Hyperlipidemia	198 (57.2)	92 (52.6)	0.313
Active tobacco use	165 (47.7)	72 (41.1)	0.159
Previous myocardial infarction	19 (5.5)	12 (6.9)	0.534
Previous percutaneous coronary intervention	22 (7.1)	11 (6.3)	0.974
Previous coronary-artery bypass grafting	2 (0.5)	4 (2.3)	0.084
Killip class II, III, or IV — n. (%)	27 (7.8)	21 (12)	0.118
Anemia — n. (%)	43 (12.4)	28 (16)	0.262
Thrombocytopenia — n. (%)	13 (3.7)	16 (9.1)	0.011
Creatinine clearance ≤60ml/min — n. (%)	66 (19.1)	48 (27.4)	0.029
Interval from symptom onset to first medical contact — n. (%)			
< 6h	297 (85.8)	115 (65.7)	<0.001
6-12h	25 (7.2)	30 (17.1)	0.001
12-24h	15 (4.3)	14 (8)	0.085
>24h	8 (2.3)	6 (3.4)	0.457
IQR means interquartile range			
Anemia was defined according to WHO definition as <13g/dL for men; <12g/dL for women			
Thrombocytopenia was defined as platelets < 150G/L			

Table VI. Procedures and medications in the study population

N.	Bivalirudin alone 346	Enoxaparin alone 175	p value
Mobile Intensive Care Unit First medical contact — n. (%)	195 (56.3)	61 (34.9)	<0.001
First admssion in primary PCI hospital — n. (%)	288 (83.2)	146 (83.4)	0.956
Aspirin use — n. (%)	345 (99.7)	172 (98.3)	0.078
P2Y12 inhibitor loading dose — n. (%)			
Clopidogrel	61 (17.6)	110 (62.9)	<0.001
Prasugrel	215 (62.1)	34 (19.4)	<0.001
Ticagrelor	69 (20)	17 (9.7)	0.003
Interval from symptom onset to coronarography < 6h —n. (%)	216 (62.4)	80 (45.7)	<0.001
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use — n. (%)	52 (15)	34 (19.4)	0.201
Arterial-access site — n. /total n. (%)			
Femoral	117 (33.8)	82 (46.9)	0.004
Radial	229 (66.2)	93 (53.1)	0.004
Single-vessel disease — n. /total n. (%)	198 (57.2)	79 (45.1)	0.009
Infarct artery treated with primary PCI — n. (%)			
Left main coronary artery	5 (1.4)	2 (1.1)	0.777
Left anterior descending coronary artery	147 (42.5)	76 (43.4)	0.837
Left circumflex coronary artery	56 (16.2)	30 (17.1)	0.781
Right coronary artery	136 (39.3)	58 (33.1)	0.169
Implantation of stent — n. (%)			
Drug-eluting	169 (49)	86 (49.1)	0.949
TIMI flow — n. (%)			
Initial			
0 to 1	210 (60.7)	102 (58.3)	0.596
2	44 (12.3)	21 (12)	0.815
3	92 (26.6)	49 (24.6)	0.619
After PCI			
0 or 1	10 (3)	6 (3.4)	0.737
2	4 (1.2)	5 (2.9)	0.159
3	331 (95.7)	152 (86.9)	<0.001
CABG during hospitalization — n. (%)	1 (0.3)	1 (0.6)	0.622
Medications at discharge — n. /total n. (%)			
ACE inhibitor	303 (87.5)	146 (83.4)	0.196
ARB	10 (2.9)	11 (6.3)	0.063
Aspirin	327 (94.5)	162 (92.6)	0.384
Beta-blocker	317 (91.6)	159 (90.9)	0.770
P2Y12 inhibitor			
Clopidogrel	51 (14.5)	86 (49.1)	<0.001
Prasugrel	212 (61.3)	58 (33.1)	<0.001
Ticagrelor	62 (18)	15 (8.6)	0.005
Statin	327 (94.5)	157 (89.7)	0.044
TIMI means Thrombolysis in myocardial infarction			
CABG means coronary artery bypass grafting			
ACE means Angiotensin converting enzyme			
ARB means Angiotensin receptor antagonist			

Table VII. Study outcomes in the study population

N.	Bivalirudin alone 346	Enoxaparin alone 175	p value
At 30 days outcomes accumulated with hospital outcomes—n. (%)			
Death	14 (4)	10 (5.7)	0.391
Cardiac cause	11 (3)	8 (4.6)	0.423
Noncardiac cause	3 (0.9)	2 (1.1)	0.760
Reinfarction	4 (1.1)	1 (0.6)	0.518
Definite Stent thrombosis†	2 (0.6)	0 (0)	0.314
Stroke	4 (1.1)	6 (3.4)	0.074
Ischemic	4 (1.1)	5 (2.9)	0.159
Hemorrhagic	0 (0)	1 (0.6)	0.159
Ischemia-driven revascularization	16 (4.6)	9 (5.1)	0.794
In hospital bleeding outcomes—n. (%)			
Major bleeding	22 (6.4)	19 (10.9)	0.072
TIMI definition			
Major	11 (3)	6 (3.4)	0.880
Minor	3 (0.9)	10 (5.7)	0.001
Minimal	9 (2.6)	8 (4.6)	0.232
GUSTO definition			
Mild	11 (3)	8 (4.6)	0.423
Moderate	11 (3)	7 (4)	0.628
Severe or life-threatening	0 (0)	0 (0)	
BARC			
0	340 (98.3)	171 (97.7)	0.665
3a	4 (1.1)	2 (1.1)	0.989
3b	3 (0.9)	2 (1.1)	0.760
3c	0	0	
5	0	0	
Blood transfusion	11 (3)	6 (3.4)	0.880
Composite outcomes accumulated (30 days + in hospital)			
Major adverse cardiovascular events: death, reinfarction, ischemia driven revascularization, or stroke	43 (12.4)	15 (8.6)	0.186
Net adverse clinical events: death, reinfarction, ischemia-driven revascularization, stroke or in hospital non-CABG major bleeding	47 (13.6)	39 (22.3)	0.012
MACE means Major Adverse Cardiovascular Events			
TIMI means Thrombolysis in myocardial infarction			
GUSTO means Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries			

Table VIII. Adjusted odds ratio in the group of the bivalirudin alone versus enoxaparin alone group at 30 days

	Major in-hospital bleeding		NACE		All-cause mortality		Cardiovascular mortality		MACE	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Model 1: Bivalirudin	0.65 (0.35-1.20)	0.169	0.58 (0.38-0.89)	0.014	0.70 (0.31-1.58)	0.393	0.68 (0.27-1.71)	0.421	1.40 (0.78-2.53)	0.256
Model 2: Model 1+ Age and male sex	0.85 (0.45-1.59)	0.608	0.75 (0.48-1.17)	0.207	1.34 (0.58-3.01)	0.495	1.19 (0.49-3.05)	0.714	1.62 (0.88-2.96)	0.115
Model 3: Model 2 + BMI	0.84 (0.44-1.57)	0.582	0.72 (0.46-1.12)	0.148	-	-	1.13 (0.44-2.93)	0.796	1.60 (0.87-2.92)	0.123
Model 4 : Model 3 + Cardiovascular risk factors	0.81 (0.42-1.52)	0.508	0.73 (0.47-1.13)	0.165	-	-	0.92 (0.35-2.44)	0.875	1.62 (0.89-2.97)	0.112
Model 5 : Model 4 + myocardial infarction characteristics	0.77 (0.40-1.49)	0.444	0.74 (0.46-1.19)	0.219	-	-	1.22 (0.28-5.26)	0.791	1.89 (0.99-3.60)	0.052
Model 6 : Model 6 + GPI use and radial access	0.85 (0.43-1.66)	0.634	0.76 (0.47-1.22)	0.261	-	-	1.91 (0.41-8.91)	0.409	1.77 (0.92-3.42)	0.084

Liste des figures

Figure 126

Figure 227

Liste des tableaux

Tableau I	28
Tableau II	29
Tableau III	30
Tableau IV	31
Tableau V	32
Tableau VI	33
Tableau VII	34
Tableau VIII	35

TABLE DES MATIERES

LIST OF ABBREVIATIONS	X
MISE AU POINT	1
ABSTRACT	11
INTRODUCTION.....	15
METHODS	13
RESULTS.....	18
1. Procedures and patients	18
2. Clinical outcomes	19
DISCUSSION AND CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHY.....	24
LISTE DES FIGURES.....	35
LISTE DES TABLEAUX	36
TABLE DES MATIERES.....	37
ANNEXES.....	I

ANNEXES

Appendix I. Protocol of ST elevation segment myocardial infarction

<u>At initial charge</u>	<u>1. Antiplatelet</u> • Aspirin: 300 mg (oral route) or 150 mg (intravenous) • Prasugrel (loading dose of 60 mg) if primary PCI and low hemorrhagic risk (age < 75 years, weight > 60kg, without previous stroke, liver failure or treatment by antivitamin K) • Ticagrelor (loading dose of 180 mg) if primary PCI and absence of hemorrhagic stroke, liver failure and treatment by antivitamin K) • Clopidogrel in other cases: -if fibrinolysis: 300 mg and 75 mg if > 75 years. -if primary PCI: 600 mg and 300 mg if > 75 years <u>2. Anticoagulant</u> • In primary intention: Bivalirudin: bolus of 0.75mg/kg iv and perfusion of 1.75mg/kg/h iv • If not available: Enoxaparin: bolus of 0.5mg/kg iv • If fibrinolysis: Enoxaparin: bolus of 0.3mg/kg iv and injections sc of 1mg/kg/12h or Unfractionated heparin (if renal failure) with bolus of 60 U/kg <u>3. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors bailout</u>
<u>During angioplasty</u>	• Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors bailout: if no reflow or thrombus residual
<u>In intensive care unit</u>	<u>1. Antiplatelet</u> • Aspirin: 75 mg daily • Prasugrel: 10 mg daily • Ticagrelor: 90 mg twice a day • Clopidogrel : 75 mg daily <u>2. Anticoagulant</u> • Bivalirudin: perfusion of 1.75mg/kg/h iv during 4 hours after angioplasty and stop or continued with a perfusion of 0.25mg/kg/h (at the discretion of the coronarographist) • Enoxaparin or Unfractionated heparin: possible stop after PCI

Appendix IIa. TIMI and GUSTO bleeding definitions

TIMI bleeding definitions

Major	Intracranial hemorrhage ≥ 5 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥ 15% absolute decrease in hematocrit
Minor	Observed blood loss: ≥ 3 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥ 10% absolute decrease in hematocrit No Observed blood loss: ≥ 4 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥ 12% absolute decrease in hematocrit
Minimal	Any clinically overt sign of hemorrhage associated with a <3 g/dl decrease in the hemoglobin concentration or <9% decrease in the hematocrit

GUSTO bleeding definitions

Severe or life-threatening	Intracranial hemorrhage Bleeding that causes hemodynamic compromise and requires intervention
Moderate	Bleeding that requires blood transfusion but does not lead to hemodynamic instability
Mild	Bleeding that does not meet criteria for severe or moderate bleeding

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

Appendix IIb. BARC bleeding definition

Type 0	No bleeding
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek treatment
Type 2	Any clinically overt sign of hemorrhage that “is actionable” and requires diagnostic studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 3	a. Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to < 5 g/dl; transfusion with overt bleeding b. Overt bleeding plus hemoglobin drop plus 5 g/dl; cardiac tamponade, bleeding requiring surgical intervention for control; bleeding requiring IV vasoactive agents c. Intracranial hemorrhage confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture; intraocular bleed compromising vision
Type 4	CABG-related bleeding within 48 hours
Type 5	a. Probable fatal bleeding b. Definite fatal bleeding (overt or autopsy or imaging confirmation)

Appendix III. Classification of stent thrombosis: Academic Research Consortium definition

Classes	Definitions
<u>Definite or confirmed event</u>	Symptoms suggestive of an acute coronary syndrome and angiographic or pathologic confirmation of stent thrombosis
<u>Probable event</u>	Unexplained death within 30 days or target vessel myocardial infarction without angiographic confirmation of stent thrombosis
<u>Possible event</u>	Any unexplained death after 30 days
<u>Early</u>	0-30 days post stent implantation: -acute (<24 hours) -subacute (1-30 days)
<u>Late</u>	>30 days
<u>Very late</u>	>12 months

Bivalirudine versus héparine au cours de la prise en charge de l'infarctus du myocarde : complications intra et post-hospitalières à partir du Registre Infarctus Maine-Anjou

RÉSUMÉ

Contexte: La bivalirudine est actuellement approuvée dans la prise en charge d'infarctus du myocarde (IDM). Comparée à l'héparine, elle a démontré une amélioration en termes de complications hémorragiques et de survie. Peu d'études l'ont évalué dans la pratique quotidienne et aucune étude ne l'a évaluée contre l'énoxaparine.

Méthodes: Entre janvier 2011 et décembre 2014, 1165 patients avec un IDM ont été admis à l'Hôpital universitaire d'Angers (France) pour une angioplastie primaire en urgence. La bivalirudine seule a été donnée chez 346 patients, 175 patients ont reçu de l'énoxaparine et 103 patients de l'héparine non fractionnée (HNF). Les deux critères primaires étaient les saignements majeurs et un critère combiné d'événements cardiovasculaires nets (NACE) combinant les saignements majeurs ou les événements cardiovasculaires majeurs (comprenant les décès, les réinfarctus, les accidents cérébrovasculaires et la revascularisation de la lésion cible pour ischémie) à 30 jours.

Résultats: Dans la première analyse, dans le groupe bivalirudine, les saignements majeurs, la mortalité de toute cause et la mortalité cardiovasculaire sont moins fréquents que dans le groupe sans bivalirudine (6.4 % contre 12 %, $p=0.013$, 4 % contre 9.3 %, $p=0.006$ et 3 % contre 8.4 % respectivement). Les NACE ont aussi été moins importants dans ce groupe (13.6 % contre 27.7 %, $p<0.001$). Dans la deuxième analyse, les NACE ont été plus fréquents dans le groupe enoxaparine (22.3 % contre 13.6 %, $p=0.012$).

L'analyse en régression de Cox a révélé que la bivalirudine était un facteur indépendant corrélé à la survenue des NACE après de multiples ajustements (HR 0.63 [95%IC: 0.43-0.93], $p=0.021$) comparée au groupe sans bivalirudine. Cette observation n'apparaît plus quand la bivalirudine est comparée au groupe enoxaparine. Il n'y avait aucune différence dans la survenue de thrombose stent de 30 jours parmi les groupes.

Conclusion: Dans une population réelle, l'utilisation de la bivalirudine dans l'IDM a été associée à une survenue moins importante d'événements cardiovasculaires nets à 30 jours comparée au groupe sans bivalirudine. Comparée à l'utilisation d'énoxaparine, la bivalirudine n'était plus un facteur protecteur dans la survenue de cet événement.

Mots-clés : Bivalirudine, NACE, saignements majeurs

BIVALIRUDIN VERSUS HEPARIN FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: IN-HOSPITAL AND POST-HOSPITAL OUTCOMES FROM THE "REGISTRE MAINE-ANJOU"

ABSTRACT

Background: Bivalirudin is currently approved in the management of ST elevation segment myocardial infarction (STEMI). It is meant to be superior to heparin in terms of bleeding events and survival. Few studies evaluated bivalirudin in a real life population and no previous study evaluated bivalirudin use versus enoxaparin.

Methods: Between January 2011 and December 2014, 1165 patients with STEMI were admitted in the university Hospital of Angers (France) and underwent primary percutaneous intervention. Bivalirudin alone was given in 346 patients, 175 patients received enoxaparin alone and unfractionated heparin in 103 patients.

The two primary endpoints were major bleeding and combined and net adverse clinical events (NACE) which combined major bleeding or major adverse cardiovascular events, including death, cerebrovascular accident, reinfarction, or unplanned target lesion revascularization for ischemia within 30 days.

Results: In the first analysis, in the bivalirudin group, major bleeding, all-cause mortality and cardiovascular mortality occurred less often than in the no bivalirudin group (6.4% versus 12%, $p=0.013$, 4% versus 9.3%, $p=0.006$ and 3% versus 8.4% respectively). NACE also occurred less often in this group (13.6% versus 27.7%, $p<0.001$). In the second analysis, NACE occurred more often in the enoxaparin group (22.3% versus 13.6%, $p=0.012$). Cox regression analysis revealed bivalirudin to be an independent correlate for NACE after multiple adjustments (HR 0.63 [95%IC: 0.43-0.93], $p=0.021$) compared to no bivalirudin group. This observation did not appear when bivalirudin was compared to enoxaparin group.

There was no difference in the occurrence of 30-day stent thrombosis among the groups.

Conclusion: In a real-life population, bivalirudin in patients with STEMI was associated with lower 30-day net adverse events compared to no bivalirudin group. Compared to enoxaparin use, bivalirudin was not a factor protective in the occurrence of this event.

Keywords: bivalirudin, NACE, major bleeding