



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2022

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de médecine spécialisée

par

Lucas SALVATI

Le 21 octobre 2022

**Pronostic des patients présentant un syndrome coronarien aigu
avec sus-décalage persistant du segment ST en fonction de la
présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaires
modifiables standards**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur B. POPOVIC	Président du Jury et Directeur de Thèse
Monsieur le Professeur E. CAMENZIND	Juge
Madame le Docteur S. ATESLER	Juge
Madame le Docteur N. PACE	Juge

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseeurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER et Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -

Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : *Médecine intensive-réanimation*

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicola SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER

(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical

Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL

(2007)

Université de Dundee

(Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU

(2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS

(2011)

Université de Washington

(U.S.A)

Professeur Martin EXNER

(2012)

Université de Bonn

(ALLEMAGNE)

A notre Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Batric POPOVIC

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de cardiologie et pathologies cardiovasculaires.

Batric, je te remercie de m'avoir accompagné et soutenu dans la réalisation de cette thèse, de la définition du sujet jusqu'à la rédaction, en passant par le recueil et l'analyse statistique.

Merci également pour tes enseignements précieux à l'occasion de mes stages, notamment celui réalisé au sein de l'Unité de Soins Intensifs Cardiologiques.

À travers ce travail, j'espère m'être montré digne de ta tutelle.

Je te témoigne toute ma gratitude et mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de cardiologie et pathologies cardiovasculaires.

Mr Camenzind, vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je vous remercie également pour votre accompagnement en tant que coordonateur du DES de médecine cardiovasculaire, et pour le soutien que vous avez apporté à mon projet professionnel. Dans ce cadre, vous m'avez incité à prendre une décision difficile, qui s'imposait néanmoins et que je ne regretterai pas.

Nous vous témoignons toute notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Selin ATESLER

Praticien Hospitalier de cardiologie et pathologies cardiovasculaires.

Selin, je te remercie de m'avoir aidé à accomplir ce travail, notamment par tes enseignements à l'occasion de la rédaction de mon premier travail scientifique, présenté au Congrès National des Cardiologues Hospitaliers.

Merci également pour ton soutien, tout au long de cet internat.

Merci enfin pour ta sincérité, ton intégrité et ta fidélité, toutes exemplaires, dont a sans aucun doute hérité la petite Daphné.

Je te témoigne toute ma gratitude et mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Nathalie PACE

Praticien Hospitalier de cardiologie et pathologies cardiovasculaires.

Nathalie, je te remercie pour ton aide dans le cadre de ce travail, notamment en ce qui concerne la compréhension du versant statistique.

Merci également pour ton soutien, tes conseils tout au long de cet internat.

Merci enfin pour tes formidables qualités humaines et professionnelles qui m'inspirent chaque jour et qui ont en tout premier lieu, en novembre 2015, instillé dans mon esprit l'envie de devenir cardiologue. Depuis, j'essaye de suivre tes pas.

Je te témoigne toute ma gratitude et mon profond respect.

A nos maîtres, pour leur exemple.

À Messieurs les Pr Nicolas Sadoul et Christian De Chillou, pour votre tutelle paternelle au cours de mon internat, et pour m'avoir transmis un peu de vos savoirs respectifs en rythmologie. **À Monsieur le Pr Olivier Huttin** pour ton enseignement de l'échocardiographie, ta sympathie et ton soutien. **À Monsieur le Pr Nicolas Girerd** pour m'avoir poussé à apprivoiser l'outil statistique, ce qui j'en suis sûr, me sera utile.

Au Dr Isabelle Magnin-Poull pour tes enseignements et ta tutelle, maternelle cette fois, lors de mon passage au secteur 3, ainsi qu'**au Dr Nefissa Hammache**, pour m'avoir transmis un peu de ta rigueur, ce dont j'avais rudement besoin ! Merci également pour tes fines analyses et ta sollicitude. Et pour cet humour féroce que j'adore.

Au Dr Karim Djaballah pour ton accueil chaleureux en rééducation cardiaque à l'aube de mon internat, ainsi qu'**au Dr Hugues Blangy** pour votre confiance, votre soutien et vos traits d'esprit qui toujours font mouche. **Au Dr Fanny Doré**, pour ton infinie patience, ta bienveillance et ta gentillesse.

Aux Drs Christine Selton-Suty et Laura Filippetti pour l'excellente formation d'échocardiographie dont nous avons pu bénéficier auprès de vous. **Au Dr Jean-Marc Sellal** pour ton investissement dans notre formation en rythmologie et également à l'occasion des staffs bibliographiques. **Au Dr Mathieu Echivard** pour ton accessibilité, ton pragmatisme et ta gentillesse. **Au Dr Laura Filippetti**, pour ton humanité et ta cordialité, et pour l'ardeur légitime avec laquelle tu combats leur manquement lorsque tu y es confrontée. **Aux Dr Pierre-Adrien Metzdorf et Joseph Hennequin**, rendez-vous dans la section suivante ! **Au Dr Luc Freysz**, pour votre enthousiasme à toute épreuve. **Aux Drs Guillaume De Ciano et Killian Douet**,

dont les talents de conférencier dans le cadre du tutorat d'externes ECN Asso m'ont poussé à m'y investir à mon tour. **Au Dr Jeanne Varlot**, pour ton encadrement bienveillant à l'occasion de notre stage enUSIC. **Au Dr Benjamin Perin** pour ton calme imperturbable et ton soutien.

Aux Drs Nathalie Pace et Hugo Manzi, pour leur amitié, leur soutien et pour m'avoir « simplement » et avant tout autre chose donné envie de devenir cardiologue alors que vous étiez internes au secteur 4.

Aux Dr Khalife Khalife et Michel Boursier, pour votre accueil au sein de l'équipe de cardiologie de l'Hôpital de Mercy, votre confiance ainsi que votre soutien à mon projet professionnel. **Au Dr Noura Zannad** pour ton accompagnement lors de mon stage en secteur 2 d'insuffisance cardiaque à l'Hôpital de Mercy. Merci également pour avoir été à l'écoute de nos propositions lorsque tu as pris la chefferie du service de cardiologie de l'Hôpital Bel Air. **Aux Drs Aude Zanutto, Marwan Yassine, Mathieu Valla, Mathieu Becker, Julien Bertrand, Julien Bayard, Maxime Benichou, Selin Atesler, Maxime Wohl et Marc Mielczarek** pour votre confiance, votre soutien et pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon stage au CHR.

Aux Drs Raphaël Aubert et Gauthier Simon pour m'avoir tenu la main lors de mes premiers pas en tant que cardiologue, **au Dr Mahmoud Halalchi** pour m'avoir initié à la gestion d'uneUSIC et à eux ainsi qu'**aux Drs Marie-Ange Preiss et Ayman Aldaoud** pour leur bienveillance lorsque je débutais timidement mon internat à l'hôpital Bel Air.

Au Dr Christian Breton et à l'ensemble des praticiens exerçant en cardiologie à la clinique Louis Pasteur pour votre accueil, ainsi qu'**aux Dr Jérôme Schwartz et**

Arnaud Olivier pour vos conseils et votre cordialité lors de ce stage dont je garderai un excellent souvenir. **L'ensemble de l'équipe d'angiographie de la clinique** est remerciée dans la section suivante.

Au Dr Benjamin Savenkoff. Si, par un concours de circonstances, mon nom figure dans ta thèse, je devais choisir d'inscrire le tien sur ces pages. En plus de ton enseignement de la néphrologie, tu m'as montré qu'il était possible pour ceux qui le souhaitent de construire et défendre une médecine libre, humaine et heureuse. A l'ensemble des praticiens exerçant dans le service de néphrologie du CHR pour avoir failli faire de moi un dialyseur, en particulier **aux Drs Fleuria Fléchon-Meibody, Philippe Mirgaine, Zead Tubail, Maël Lateb, Nicolas Le Berre et Thomas Quinaux.**

À Messieurs les Prs Bruno Levy et Antoine Kimmoun, ainsi qu'**aux Drs Carine Thivilier, Pierre Perez, Mathieu Mattei, Matthieu Koszutski, Vincent Brie, Dorian Czolnowski, Clément Haddadi et Thomas Klein** pour m'avoir transmis qu'on avait le temps au coeur de l'urgence, et pour l'ambiance si particulière de ce semestre d'été 2021 en réanimation médicale.

À Monsieur le Pr Hiroshi Kubota et aux Dr Hiroshi Tsuchiya et Yu Takahashi, mes sensei, pour votre accueil chaleureux et empressé lors de mon passage à l'Hôpital Universitaire Kyorin, à Tokyo. **À Kubota-sensei** pour votre infinie gentillesse et vos talents d'enseignant. **À Tsuchiya-sensei** pour m'avoir appris à nouer avec précision et célérité, et pour votre dévouement à vos patients. **À Takahashi-sensei** pour le temps que vous m'avez consacré en m'emmenant

assister à un switch artériel à l'autre bout de Tokyo, et aussi pour Takechan-ramen.
Dōmo arigatō.

À monsieur le Pr et Doyen Marc Braun, ainsi qu'à **Mesdames et Messieurs les Prs Laure Joly, Marie-Reine Losser, Marc Debouverie, Stéphane Zuily, Bruno Chenuel, Pablo Maureira et Antoine Kimmoun et aux Drs Nicolas Gambier et Julien Scala-Bertola** pour votre engagement au sein de la faculté et pour votre confiance à l'occasion de travaux collaboratifs entre enseignants et étudiants auxquels je suis heureux d'avoir pu contribuer avec vous. Votre investissement au service de la transmission du savoir reste pour moi un exemple.

A mes maîtres, coronarographistes et angioplasticiens, pour m'avoir donné envie de faire ce métier.

Au Dr Simon Lemoine, opérateur de la première angiographie coronaire à laquelle j'ai pu assister, alors externe, en novembre 2015 et sur fond de Oh Wonder, **ainsi qu'au Dr Pierre-Adrien Metzdorf**, pour m'avoir, le premier, initié au cathétérisme. Ces vendredi après-midi ont confirmé mon attrait pour la discipline, merci Pierre-Ad.

Aux Drs Mathieu Valla et Marwan Yassine, qui m'ont par la suite fait faire mes premiers pas en salle, et qui, j'espère, verront un jour mes progrès. Merci pour votre soutien fidèle. Mathieu, je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de présenter ce case-report en congrès, lors d'une petite virée parisienne dont je garde un excellent souvenir. **Au Dr Selin Atesler** pour ton énergie au-delà de toute limite et **au Dr Maxime Wohl** pour notre coup de foudre intellectuel, technique et amical.

À Monsieur le Pr Batric Popovic ainsi qu'au **Dr Jeanne Varlot** pour m'avoir donné l'occasion d'appréhender cette discipline d'une façon particulière, dans le cadre de vos travaux évaluant l'intérêt de la simulation sur mannequin dans l'apprentissage de la coronarographie et de l'angioplastie coronaire. **À Monsieur le Pr Edoardo Camenzind** pour l'animation des staffs coro du lundi matin, qui ont chaque semaine été l'occasion de progresser.

Au Dr Christian Breton, à qui je dois, comme beaucoup d'autres avant moi me semble-t-il, mes récentes premières angioplasties, pour votre confiance et votre volonté de transmettre, ainsi qu'aux **Drs Max Amor, Michael Angioi, Jean-Philippe Simon, Julien Lemoine et Charles-Henry Maigrat** pour vos conseils,

vosre patience, vosre confiance lors de ces heures passées en salle auprès de vous tous, qui constitueront de solides bases pour la suite. **Aux Drs Brigitte Abensur et Benard Thiel** pour m'avoir également fait pratiquer auprès de vous.

Aux Drs Charles Vester et Matthieu Bizot qui me précédez de quelques années pour vosre amitié, vosre aide et vosre soutien lors des moments de doute, ainsi qu'au **Dr Joseph Hennequin** dont l'enthousiasme communicatif est toujours au rendez-vous, de jour comme de nuit !

À Monsieur le Pr Gilles Rioufol ainsi que son équipe, qui ont accepté de m'accueillir à l'Hôpital Louis Pradel pour assurer ma formation de cardiologue interventionnel. J'espère me montrer digne de cette opportunité au cours des prochains mois.

Au membres de ma famille, pour leur amour et leur soutien.

Aux Docteurs Olsola Nucera et Thierry Salvati, mes parents, pour avoir fait naître en moi l'envie d'apprendre la médecine et de l'exercer, et pour m'avoir donné les clés prérequis à ce défi quotidien. Merci pour votre amour, vos conseils, votre tolérance. Tous mes accomplissements sont les vôtres et j'espère que le fruit n'est pas tombé trop loin de l'arbre.

À mon amour, Morgane Pace, pour ta fidélité et le soutien sans faille que tu m'apportes chaque jour depuis le premier, il y a 6 ans. Merci pour ta patience et ta tolérance. Merci pour ta joie et ta spontanéité, qui relèvent ma sobriété parfois austère et me réchauffent. « Tu es notre petit soleil » et je n'aspire qu'à te voir continuer de briller, pas trop loin de moi.

À Pasqualina Arcidiacono et Angelo Nucera, à Marlyse Mischler, à Gerardo Salvati, mes grands-parents, ainsi qu'à **Danielle Million, ma troisième grand-mère, Lucien Arcidiacono et son épouse Lucrezia, Santo Arcidiacono et son épouse Annie**, pour votre sens de la justice, de l'équité, et du sacrifice pour autrui, notamment pour vos enfants et vos proches, et pour me rappeler chaque jour ce qui compte vraiment. **A ma grand-mère Pasqualina** pour notre super colloc' de 6 mois dont je garderai un souvenir ému.

À mon oncle et parrain Antoine Nucera et son épouse Marielle, à ma marraine Patricia Kistler et son époux Marc, ainsi qu'à mes tantes Sandra et Patricia Salvati pour votre amour, vos attentions et vos pensées qui m'accompagnent. **À**

Gilbert Nucera pour son amour, son humour aussi, et son énergie. **À mes cousins et cousines, Emilie, Fanny, Théo Nucera, Théo Kistler et Alessio Kistler** avec qui j'ai grandi.

À Nathalie, mon maître, mon amie, mais aussi ma soeur, pour ton affection et ta sollicitude, et pour le point de bascule que constitue notre rencontre dans tous les plans de mon existence.

A Maria-Theresa Sobik et Bernardo Pace, pour leur confiance, leur soutien, et pour avoir eux-aussi transmis amour, valeurs et conseils à leurs deux merveilleuses filles.

A Isabelle, Robert et leurs parents, Laurent, Toto et « petit Lucas ».

À mes amis, ma tribu, dans l'espoir d'avoir l'honneur de poursuivre mon chemin à vos côtés.

À mes compatriotes naboriens, **Enzo** (ne bouge pas j'arrive), **Pierre** (tu sais ce qui te reste à faire), **Luc et Bastien, Yann, Adrien, Yannick, Victor, Romain, Morgane, Ines**, ainsi que leurs parents, pour toute cette histoire commune que nous chérissons et que nous continuons d'écrire ensemble.

À Hélène, Marylou, et Emmanuel, pour nos magnifiques voyages autour du monde mais aussi et surtout au coeur de l'âme humaine !

À **Fiona**, pour notre duo d'acharnés, pour le bourdonnement des abeilles, pour ton sens du devoir et ton soutien indéfectible dans nos projets étudiants, professionnels et aussi personnels.

À ceux qui connaissent le plaisir de sentir le vent fouetter leur visage, alors qu'ils enfourchent leur destriers d'aciers sur un air de Heavy Metal, **Thibs, Lulu, Alex, Alizée, « Manon », Mathou, Grégoire** et la petite **Adèle, Léo, Mathilde, Maeva, Mélanie, Romain**. Au peaux rouges à leur trousses : **Claire, Amélie, Marianne, Tinmar, Pierre, Lucas**. Et à ceux qui les précèdent : **Pauline, Robin, Mathilde, Théo, Elias, Antoine, Mathilde, Cléa**.

À tous les autres membres de la grande famille associative de l'ADCN et des élus étudiants, du Tutorat, d'ECN Asso, du NDH ou d'Amis d'Gens.

À nos aînés, ces « figures parentales » exceptionnelle : **Pauline, Anne-Cécile, Caroline, Pierre-Olivier**... Quel exemple !

Et aussi aux suivants, mais ne vous leurrez pas, c'était mieux avant.

À Mayuko-chan, pour cette amitié franco-japonaise si précieuse, pour ton accueil chaleureux et tout ce que tu nous as fait découvrir à Morgane et moi lors de nos voyages. Dōmo arigatō.

À tous ceux qui m'ont accompagné, à chaque étape de mon parcours.

Maxime, Thibaut, Axel, Jordan, Valentin, Thibault, Stéphane, Emma, Marine, Sophie, Marion.

Yacine, Maïté, Nico.

Doriane, Julie, Marie, Joris.

Agathe, Fanny, Laura.

Ainsi que tous ceux que j'aurais oubliés.

À mes co-internes et amis, pour leur soutien et leur fidélité.

Puisse cet internat n'être que le début de notre collaboration.

À Victorine pour la moitié d'internat que nous avons passée côte à côte, au cours de laquelle ton pragmatisme, ton endurance et ta fidélité ont été décisifs. **À Chloé**, pour ta douceur, ton honnêteté et ton sens de la justice, et **à Mégane**, pour ta ténacité, ton audace et ton courage qui m'a souvent fois inspiré. **À toutes les trois** qui m'avez aidé à avancer contre vents et marées et à donner le meilleur de moi-même dans l'adversité.

À Michael, pour toutes les graines, de folie, de sagesse, ou des deux, que tu as plantées dans mon esprit et que je m'efforce de cultiver depuis.

À Valentin et Clément, les princes de Bel Air, pour nos débuts d'internat sur les chapeaux de roue, nos staffs monodisciplinaires en plein milieu du SAC, là où la collaboration s'est avérée vitale, et pour vos talents d'acteur certains.

À Eva, pour ton énergie débordante et surtout contagieuse.

À Oriane, qui a rejoint notre promotion en cours de route, pour nos échanges percutants, en paroles, ou bien sur le ring.

À BaPtiste pour notre stage à Mercy, lors duquel j'espère avoir pu t'apprendre de la cardiologie au moins la moitié de ce que tu m'as transmis de ta propre discipline, et en hommage à ces KT posés à quatre mains en moins de temps qu'il n'en faut pour dire « dialyse ».

À la team RMB de l'été 2021, **Alex et Mylouche le couple présidentiel, Mehdi le bien-guidé, Jérémie-sama, Sarah le Dr Jaamour, Paul-Hugues V., Victofresh, Michael le cardiologue rigolo** et notre petit socle **Maureen**. Quelle cohésion et que de choses apprises au contact les uns des autres. C'était vraiment la K.

Aux plus vieux. **Régis, Antoine, Duc, Florian, Hugo, Guillaume, Sophie, Lionel.**

Et aux plus jeunes. **Nassima, Hadrien** pour cette passion commune qui nous anime et qui nous conduira je l'espère à progresser ensemble à l'avenir. **Annabelle** la reine du canular téléphonique, **Félix** mon petit monstre, **Gogo, Nathan, Yannick, Romain, Hugo, Alex.**

Ainsi qu'à « nos » externes, pour leur aide parfois décisive, et pour l'ambiance.

Jeanie, Priscilla, Séréna Muss et Jéremstar, Martin, Théo et Chacha, Vinz' et Sabina, Maud et Julie, Juju, Hélo et Thibault, Alice et Alexandra, Rodrigues, Charles, Marie. Vous nous avez marqué par votre investissement en stage et serez assurément de grands médecins, et pour certains de grands cardiologues !

Aux équipes paramédicales ainsi qu'aux secrétaires de mes différents terrains de stage, pour m'avoir aussi appris mon métier.

Merci d'avoir répondu sans jugement lorsque, jeune ou moins jeune interne, je vous ai demandé « comment ils font d'habitudes dans ce cas-là ? ».

A Emilie, Emilie, Laura, Jess, Steph, Virginie, Coralie, Céline, Caro, Mag, Valérie, Morgane, Anita, Claire Sandra, aux deux coqs Simon et Nico, Joseph, Vaness et leurs collègues du service de cardiologie de l'Hôpital Bel Air.

A Audrey, Mandy, Delph, Célia, Fadime, Elodie, Jerem, Alexandra, Nadia, Lisa, Rachel, Mel, Kita, Joanne, Estelle, Coralie, Anaëlle, Marine, Philippe, Béné et leurs collègues du service de cardiologie de l'Hôpital de Mercy.

A Stessy, Sam, Anne-Laure, Rachel, Sofia et leurs collègues du service de néphrologie et à l'ensemble de l'équipe de dialyse de l'Hôpital de Mercy.

A Soso, Anaïs, Méline, Clara, Elsa, Mylène, Claire, Florian et Florian, Thomas, Guillaume, Florine et leurs collègues au 4e étage de l'ILCV.

À Sandra, Tom, Gisèle, Marie, Soph, Amandine, Mumu, Camille, Ophélie et leurs collègues enUSIC.

Ainsi qu'à **Clément, Yannick** et l'ensemble des équipes paramédicales de RMB.

Aux phénomènes de la clinique Louis Pasteur **Peau d'Lap, Véro partie trop tôt, IDE Karpenko numéro 1 Camille, IDE Karpenko numéro 2 Alice, Justine, Léa, Estelle, Vicky, Clémence, Paulo, Marie, Clémence, Julie, Jen, Julie, Olivia, Hélène, petite Pat, Valou, Patricia** et leurs collègues. Merci pour ce semestre aux

p'tits oignons, pour votre accueil chaleureux, pour tous les gifts personnalisés (stylo, téléphone, plaque pour le cab...) et toutes vos petites attentions qui m'ont fait passer un chouette été.

Aux équipes d'IDE et de manipulateurs en électroradiologie médicale du plateau d'angiographie de la clinique **Diana, Joseph, Charlotte, Charlotte, Elodie, Elodie, Marion, Elsa, Olga, Mélanie, Aude, Flore, Sophie, Elsa, Camille, Anthony, Georges**. Merci pour votre accueil dans l'équipe, pour avoir contribué à ma formation par vos conseils avisés, pour votre confiance et pour l'ambiance « apaisante » qui règne en angio. Chaque moment passé sur ce petit nuage a été savouré.

À mes enseignants.

À Matthieu Niango, pour m'avoir initié à la pratique de la philosophie. La sagesse stoïcienne aura été salutaire. En tant que médecin, l'approche philosophique de la connaissance, de la conscience, de l'incertitude, le doute ainsi que l'amour de la vérité, guideront je l'espère mes décisions.

À Jean-Baptiste Syda. A travers l'enseignement de l'Histoire, vous nous incitez à identifier les erreurs du passé, qui sont aussi souvent celles du présent, afin d'en préserver l'avenir.

À Muriel Neveu et à l'ensemble de mes professeurs d'anglais, qui ont posé les bases nécessaires à la rédaction de travaux tel que celui qui suit.

À Michèle Botzung et à l'ensemble des personnes impliquées dans l'option théâtre des lycées Charles Jully et Jean-Victor Poncelet, qui m'aura permis de feindre le minimum de confiance en soi que requiert la présentation à l'oral du dit travail.

À tous ceux et celles qui ont pu contribuer « de l'extérieur » à la réalisation pratique de ce travail.

À Morgane, Papa et Maman pour leur soutien quotidien et la relecture.

À Michael pour m'avoir mis le coup de pression au bon moment.

À Kossar (et la petite **Roxane**) ainsi qu'à **Michael** pour leur aide concernant la compréhension du versant statistique.

Aux IDE Karpenko numéro 1 Alice et 2 Camille, ainsi que Vicky, double-diplômées d'État secrétaires d'interne et à **Marie**, fidèle soutien logistique. **À Marie, Vicky et PDL** pour le contrôle orthographique.

Aux personnels paramédicaux de la clinique Louis Pasteur pour avoir respecté ~~la chambre~~ le bureau de la 8.

Aux personnels des archives du CHRU qui m'on accueilli pour la relecture des tracés électrocardiographiques.

À Madame Nathalie Flandrin pour sa gestion du versant administratif.

*« Il ne m'est permis en aucune manière ni de transiger avec l'erreur, ni de tenir la
vérité cachée. »*

Platon, *Théétète*.

A

u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ABRÉVIATIONS	32
I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	34
II. PRONOSTIC AU DÉCOURS D'UN STEMI ET FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES : CE QUE NOUS APPRENNENT LES SCORES DE RISQUE	40
1. Quel score choisir ?	40
2. L'exemple du GRACE Risk Score 2.0	41
3. Place des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'évaluation pronostique des patients pris en charge pour un STEMI	44
III. ÉVALUATION DE LA REPERFUSION MYOCARDIQUE A L'ÈRE DE L'ANGIOPLASTIE PRIMAIRE	49
1. Aspects angiographiques	49
1.1 Évaluation du flux coronaire	49
1.2 Thrombus coronaire et embolisation distale	54
2. Aspects électrocardiographiques	57
2.1 Tracé avant reperfusion	57
2.2 Tracé après reperfusion	60
3. Autres témoins de la qualité de la reperfusion	62
4. Reperfusion myocardique selon la présence des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels	63
IV. RÉPONSE À L'ISCHÉMIE-REPERFUSION ET CONDITIONNEMENT MYOCARDIQUE	65

1. Mécanismes d'adaptation cellulaire à l'ischémie-reperfusion.....	65
2. Transposition clinique et thérapeutique.....	69
3. Impact des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels sur le conditionnement myocardique à l'ischémie	70
V. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	74
VI. ARTICLE.....	75
Abbreviations	75
Abstract.....	76
Introduction	77
Methods	78
Results	83
Discussion.....	86
Conclusion	90
Tables and figures	91
References	97
VII. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	101
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	103

AVC : accident vasculaire cérébral

CADILLAC : Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

CPK : creatine phosphokinases

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

fQRS : complexes QRS fragmentés

GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO : Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminOgen activator for occluded coronary arteries

HTA ou **HT**: hypertension artérielle

IC ou **CI** : intervalle de confiance

IDM : infarctus du myocarde

IRM ou **MRI**: imagerie par résonance magnétique

LDLc ou **LDL-C** : low density lipoprotein

IvQRS : complexes QRS micro-voltés

MACEs : major adverse cardiovascular events ou événement cardiovasculaire majeur

MPTP ou **mPTP** : mitochondrial permeability transition pore ou pore de transition de perméabilité mitochondriale

NSTEMI : non ST-elevation myocardial infarction, infarctus du myocarde sans sus-décalage persistant du segment ST

SCA : syndrome coronarien aigu

STEMI : ST-elevation myocardial infarction, infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant du segment ST

STR : ST-elevation resolution ou régression du sus-décalage du segment ST

OMS ou **WHO** : organisation mondiale de la santé

OR : odds Ratios

PAMI : Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

ROS : reactive oxygen species ou espèces réactives de l'oxygène

SMuRF(s) : standard modifiable cardiovascular risk factor(s), ou facteur(s) de risque cardiovasculaire modifiable(s) conventionnel(s), comprenant l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabagisme

SMuRF-less : dépourvu de SMuRF

TIMI : Thombolysis In Myocardial Infarction

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Responsables d'environ 32% de tous les décès enregistrés dans le monde, les maladies cardiovasculaires restent en tête des causes de décès selon les statistiques sanitaires mondiales de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé),¹ la maladie coronaire étant à l'origine de la moitié de ces décès.

De plus, même si le pronostic au décours d'un syndrome coronarien aigu s'est nettement amélioré au cours des dernières décennies, il ne rejoint pas le pronostic en population générale comparable.^{2, 3}

Il est établi que de nombreux facteurs contribuent au développement de l'athérosclérose coronaire.⁴ On distingue en particulier les facteurs de risque non modifiables, tels que l'âge, le sexe masculin ou l'hérédité cardiovasculaire, des facteurs de risque modifiables, dont les principaux sont présentés dans la Figure 1. Parmi eux, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les dyslipidémies athérogènes et le tabagisme sont classiquement considérés comme les quatre grands facteurs de risque cardiovasculaire modifiables conventionnels (ou *SMuRFs* pour Standard Modifiable cardiovascular Risk Factors). Ces *SMuRFs*, auxquels on peut attribuer une part importante des maladies cardiovasculaires, constituent la cible des principaux programmes de prévention primaire et/ou secondaire. Au moins un des quatre *SMuRFs* est retrouvé chez 80 à 90% des patients pris en charge pour un syndrome coronarien aigu,⁵ et leur prise en charge a contribué à une diminution de la mortalité attribuable à la maladie coronaire.^{1, 6}

CVD Burden Attributable to Modifiable Risk Factors

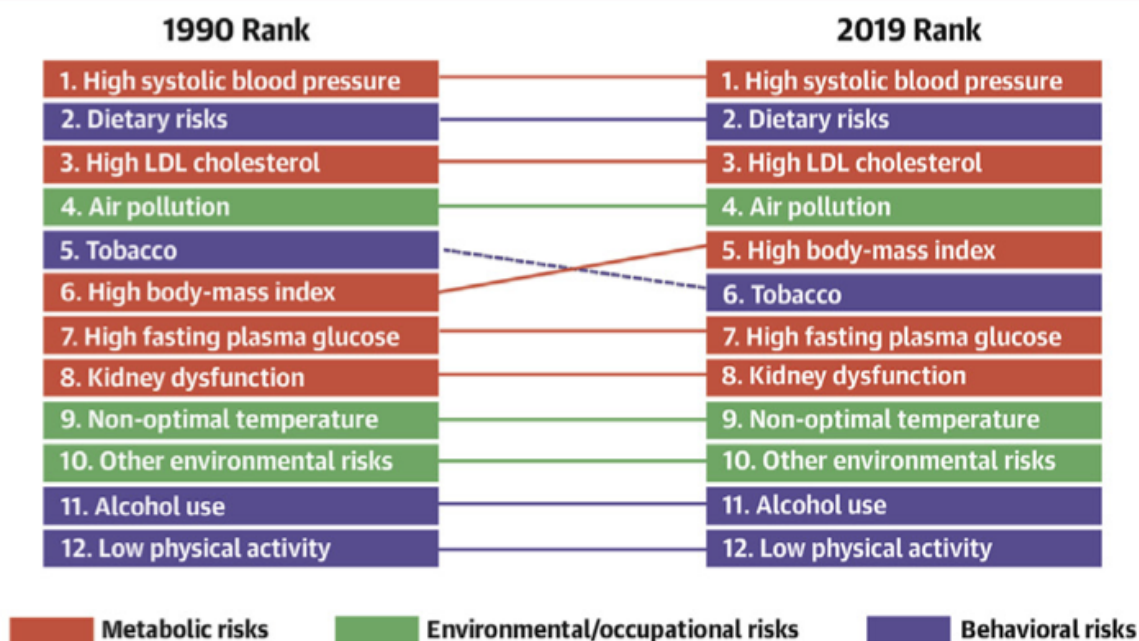


Figure 1. Principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiables et évolution de leur rôle dans le développement des maladies cardiovasculaires dans le monde, entre 1990 et 2019. Extrait de Roth et al.⁴

Il est important de noter que le niveau de risque cardiovasculaire varie dans le monde⁷ et en Europe⁸ (Figure 2) du fait d'une prévalence variable des facteurs de risque cardiovasculaire selon les continents et les pays. De même, la prévalence des *SMuRFs* chez les patients pris en charge pour un infarctus est variable selon la localisation géographique.⁵

Si, au travers de campagnes de sensibilisation, la prévention des *SMuRFs* a pu contribuer à limiter la prévalence des maladies cardiovasculaires dans certains pays développés, elle semble s'accompagner d'un changement dans la démographie de l'infarctus du myocarde. En effet, parmi les patients pris en charge pour un infarctus, la proportion de patients ne présentant aucun des quatre facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (patients dit *SMuRF-less*) semble en

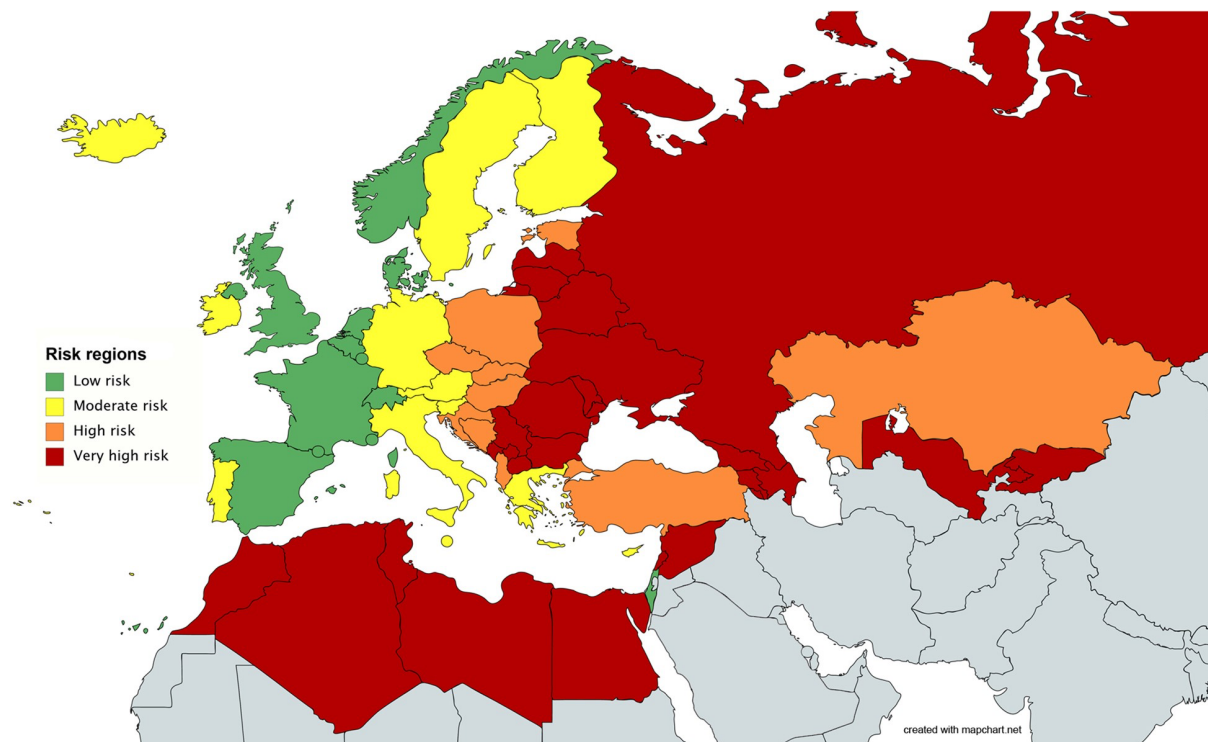


Figure 2. Variabilité du niveau de risque cardiovasculaire en Europe. Extrait de Hageman et al.⁸

augmentation, passant de 14 à 23% entre 1999 et 2017 dans une étude australienne portant sur des patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (ST-elevation myocardial infarction ou STEMI, Figure 3).⁹

Plusieurs études se sont intéressées au devenir de ces patients à court, moyen et long terme. Selon ces données préliminaires, le pronostic des patients *SMuRF-less* serait moins bon au décours d'un syndrome coronarien aigu, notamment en ce qui concerne la mortalité précoce, ceci indépendamment de l'âge et du sexe.¹⁰⁻¹⁴

En effet, selon plusieurs études rétrospectives récentes menées sur différents continents (au sein de populations à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé), ces patients présenteraient une mortalité à 30 jours plus importante que les patients porteurs d'au moins un facteur de risque conventionnel.¹⁰⁻¹⁴ L'impact sur la mortalité

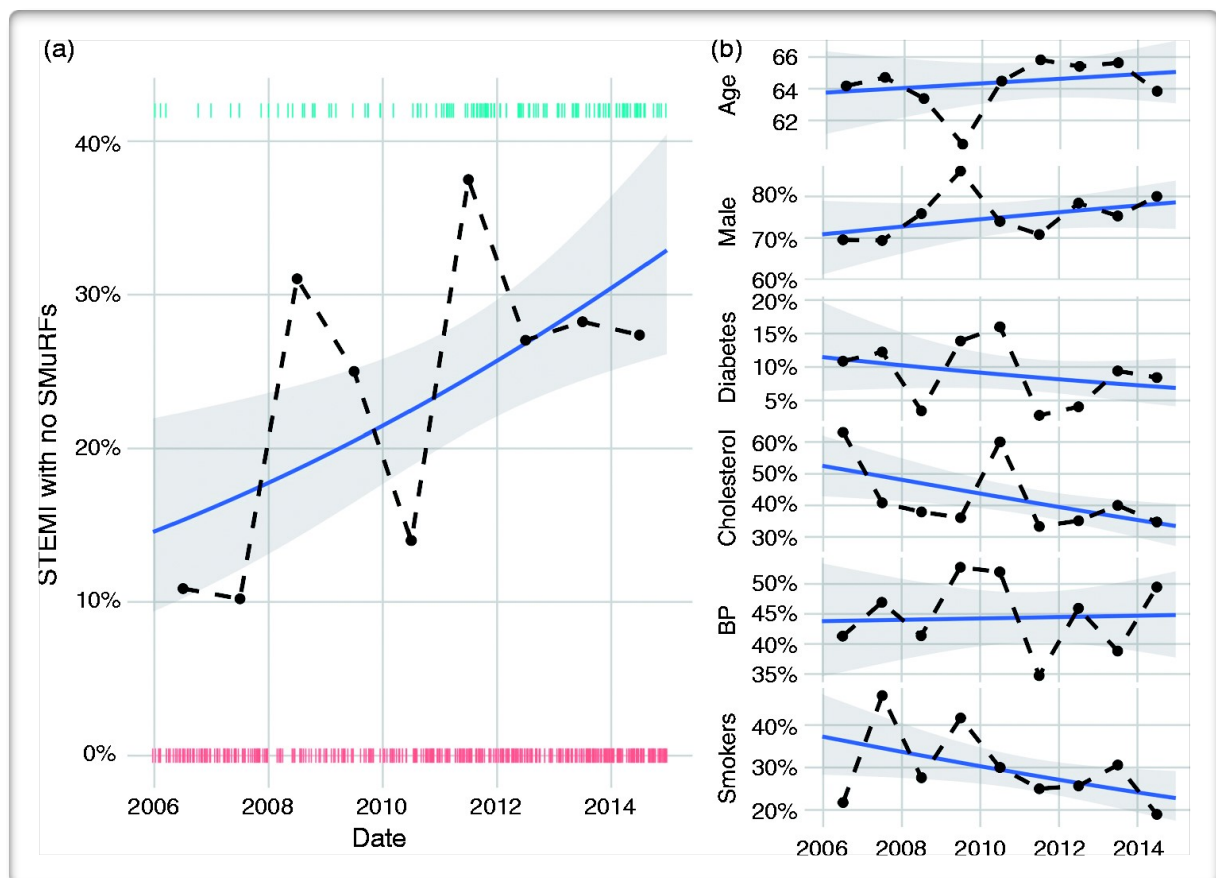


Figure 3. Evolution de la probabilité pour un patient pris en charge pour STEMI de présenter ou non un ou plusieurs *SMuRF*(s). Extrait de Vernon et al.⁹

Modèles obtenus à partir de régressions logistiques binaires (sexe masculin [male], diabète [diabetes], hypercholestérolémie [cholesterol], HTA [BP], tabagisme [smokers]) ou linéaire (âge). (a) Augmentation de la probabilité pour un patient pris en charge pour STEMI de ne pas présenter de *SMuRF*s (b) Réduction significative de la probabilité pour les patients pris en charge pour STEMI de présenter une hypercholestérolémie ou un tabagisme.

à long terme n'est pas démontré, et les différences observées dans certaines études semblent avant tout liées à une surmortalité initiale^{11, 13, 15}. Au décours d'une hospitalisation initiale pour infarctus du myocarde, la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs apparaît quant à elle moins fréquente chez les patients dépourvus de facteurs de risque conventionnels.

Ces données ont amené une partie de la communauté cardiologique européenne à promouvoir la recherche dédiée à ce sous-groupe de patients, dont la

prise en charge ne fait pour l'instant l'objet d'aucune recommandation spécifique, en dépit d'une possible surmortalité (Figure 4).¹⁶

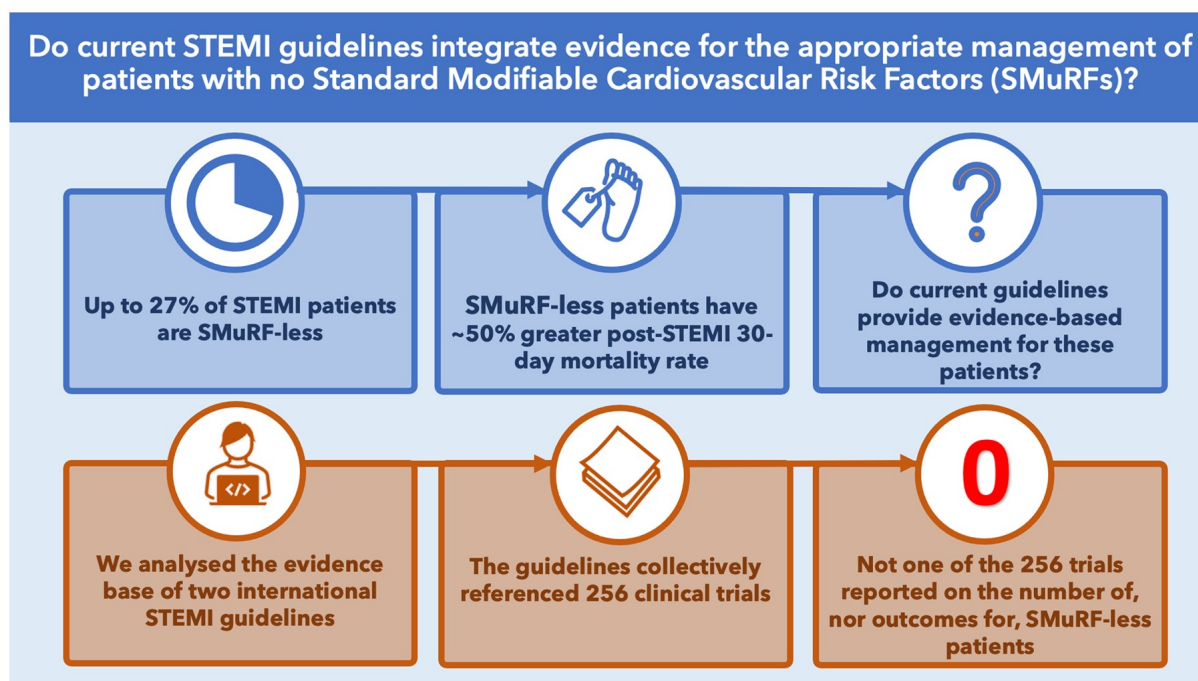


Figure 4. *Coronary artery disease in the absence of traditional risk factors: a call for action.* Résumé graphique, extrait de Vernon et al.¹⁶

Très récemment, un signal similaire a été retrouvé au sein d'un large registre de patients asiatiques, comprenant environ 18 000 STEMI. Les auteurs rapportent néanmoins que l'association retrouvée entre le caractère *SMuRF-less* et la mortalité intra-hospitalière disparaissait après ajustement sur la localisation de l'infarctus, la survenue d'un oedème pulmonaire ou la prise en charge initiale pour arrêt cardio-respiratoire.¹⁷

Le présent travail s'inscrit dans ce contexte particulier et a pour objectif de poursuivre les investigations menées chez les patients *SMuRF-less* pris en charge pour un STEMI.

A ce titre, nous évaluerons le pronostic de ces patients au sein d'une population française (population à bas risque cardiovasculaire) prise en charge pour un STEMI par angioplastie primaire au CHRU de Nancy, en terme de mortalité à court et long terme et de récurrence de syndrome coronarien aigu.

Par ailleurs, puisqu'il est établi que l'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire modifie la réponse myocardique à l'ischémie-reperfusion via la mise en oeuvre de mécanismes adaptatifs cellulaires (conditionnement)¹⁸ et tissulaires (collatéralité),¹⁹ les patients *SMuRF-less*, non exposés à ces facteurs de risque, pourraient présenter une réponse myocardique spécifique lors de la reperfusion. Afin d'explorer cette hypothèse, nous étudierons les résultats de l'angioplastie primaire chez les patients *SMuRF-less* et les patients présentant au moins un facteur de risque conventionnel. Pour cela, nous nous baserons sur la survenue de critères objectifs de recanalisation épigardique et de reperfusion myocardique, tels que le flux TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) et la régression du sus-décalage du segment ST.

II. PRONOSTIC AU DÉCOURS D'UN STEMI ET FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES : CE QUE NOUS APPRENNENT LES SCORES DE RISQUE

Dans le cadre de la prise en charge de l'infarctus du myocarde, il était nécessaire pour le clinicien de disposer d'outils permettant d'évaluer rapidement la gravité d'un patient donné. De ce besoin sont nés de multiples scores de stratification du risque, élaborés à partir de modèles multivariés prédisant le risque de décès à plus ou moins longue échéance après un infarctus. Ces scores permettent également d'évaluer le niveau risque de populations de patients, en vue de leur comparaison dans le cadre d'études cliniques. L'étude des scores de risque développés au cours des dernières décennies permet d'avoir un aperçu global du travail déjà effectué dans le cadre de l'évaluation pronostique dans le STEMI et d'y situer l'impact facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels ou *SMuRFs* (ie. diabète, HTA, hypercholestérolémie et tabagisme).

1. Quel score choisir ?

Parmi les scores applicables dans le STEMI, on peut citer les scores TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminOgen activator for occluded coronary arteries) , CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), Zwolle ou GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).^{20, 21} La plupart de ces scores (à l'exception notable des scores GRACE et Zwolle) ont été initialement élaborés dans des populations de patients très sélectionnés, inclus dans des études randomisées. Par exemple, les patients présentant un temps d'ischémie de plus de six heures, un choc cardiogénique, ou un risque hémorragique élevé étaient exclus de l'étude

InTIME II publiée en 1999, dont la population a servi de base à l'élaboration du score de risque TIMI (TIMI STEMI Risk Score).²² Ces éléments peuvent limiter l'utilisation de ces scores en population générale, et soulignent l'importance des études de validation, réalisées en population « réelle ». De plus, la plupart de ces scores ont été initialement conçus pour prévoir la mortalité à court ou moyen terme (mortalité intra-hospitalière, à 30 jours, 6 mois, voire 1 an).

2. L'exemple du GRACE Risk Score.

Le GRACE Risk Score 2.0 constitue donc un bon outil de stratification du risque de décès au décours d'un infarctus.^{20, 21} Initialement développé à partir d'un registre de patients issus de 14 pays pour prédire la mortalité intra-hospitalière,²³ ce score a fait l'objet de nombreuses études de validation et permet de prédire la mortalité intra-hospitalière et à 6 mois dans tout le spectre du syndrome coronarien aigu (NSTEMI et STEMI). Le GRACE Risk Score 2.0 a notamment fait l'objet d'une validation externe sur le registre français FAST-MI.²⁴ Un calculateur est disponible en ligne et utilisable sur appareil mobile, permettant de calculer le score ou d'estimer le risque de décès d'un patient à différentes échéances (Figure 6).



ACS Risk Model

Admission

Discharge

60-69

Age

70-89

HR

120-139

SBP

106-140

Creatinine

III

CHF

Yes

No

Cardiac arrest at admission

Yes

No

ST-segment deviation

Yes

No

Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	14%	30%
To 6 months	22%	50%

Risk

Score

US

SI

Calculator

Instructions

GRACE Info

References

Disclaimer

Figure 6. Le GRACE Risk Score 2.0, facilement disponible au lit du malade, permettant de calculer le GRACE Score, ou de prédire le risque de mortalité intra-hospitalière ou à 6 mois.

L'impact de chaque variable justifie le nombre de points attribués pour chaque item. La Figure 7, issue de la publication initiale de Granger et al.²³ fait état du « poids » que représente chaque variable du score dans le modèle, en affichant les Odds Ratios (ORs) correspondants pour la mortalité hospitalière. Ainsi le fait de présenter un arrêt cardiaque à l'admission altère davantage le pronostic que la valeur de l'âge et se voit donc attribuer davantage de points lors du calcul du score.

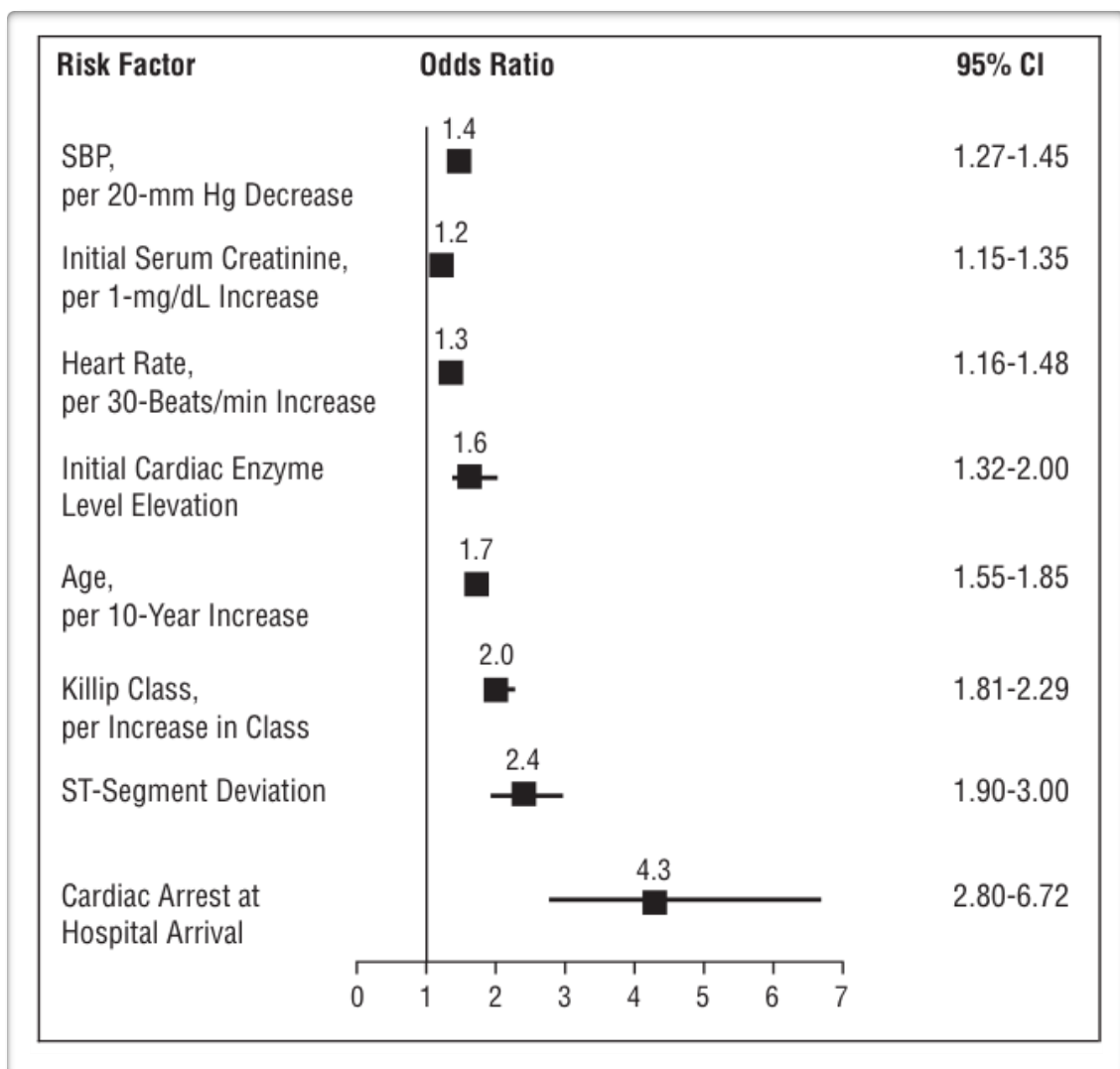


Figure 7. Variables du score GRACE ainsi que les Odds Ratios correspondants pour la mortalité intra-hospitalière. Extrait de Granger et al.²³

3. Place des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'évaluation pronostique des patients pris en charge pour un STEMI

L'étude de ces scores de risque nous montre que la place des facteurs de risque conventionnels dans l'évaluation pronostique des patients pris en charge pour STEMI est relativement restreinte.

En effet, parmi les principaux scores de risque dédiés à l'infarctus du myocarde, peu intègrent des *SMuRFs* dans leurs variables, comme l'illustre la Figure 8. On peut citer l'exemple du TIMI STEMI Risk Score qui inclut le diabète et hypertension artérielle, réunis en un seul item.

	TIMIMorrow [8], 2000	Zwolle De Luca [3], 2004	PAMI Addala [1], 2004	CADILLAC Halkin [5], 2005	GRACE Fox [11], 2006	Dynamics TIMI Morrow [2], 2013
Time of prediction	1 year	30 days	6 months	1 year	6 months	1 year
c-statistic—AUC	0.73	0.91	0.77	0.82	0.85	0.81
Age	x	x	x	x	x	x
Diabetes mellitus	x		x			
Hypertension	x					
Angina pectoris	x					
Low systolic blood pressure	x				x	x
Heart rate	x		x		x	x
Heart failure	x	x	x	x	x	x
Weight	x					x
Anterior MI or LBBB	x	x	x			x
Ischaemia time	x	x				x
Cardiac arrest					x	
ST segment deviation					x	
Elevated cardiac enzymes					x	
Creatinine/renal insufficiency				x	x	
TIMI flow after PCI		x		x		
Three-vessel disease		x		x		
Ejection fraction				x		
Anaemia				x		
Hospital event*						x

*Recurrent MI, stroke, major bleed, CHF/shock, arrhythmia, renal failure.
BP—blood pressure, LBBB—left bundle branch block; PCI—percutaneous coronary intervention.

Figure 8. Comparaison entre les variables composant six scores de risque dédiés au STEMI. Extrait de Littnerova et al.²¹

On note que seulement deux scores intègrent des facteurs de risque cardiovasculaire parmi leurs variables, et uniquement le diabète et l'hypertension.

La Figure 9, extraite de l'étude de dérivation du score CADILLAC portée par Halkin et al.²⁵ nous permet par ailleurs de nous rendre compte de l'impact pronostique relatif de trois des quatre facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (hypertension artérielle, diabète et tabagisme), notamment par rapport aux variables intégrées dans le score.

	Odds Ratio	95% CI	p Value	Integer Score Assigned†
Univariate predictors				
Renal insufficiency	5.99	3.83–9.40	0.0001	—
In-hospital stroke	5.70	1.19–27.26	0.03	—
Baseline LVEF <40%	4.67	2.96–7.40	0.0001	—
Age >65 yrs	4.57	2.90–7.19	0.0001	—
Sustained hypotension on admission	4.50	1.69–12.02	0.003	—
Killip class 2/3	4.39	2.75–7.01	0.0001	—
Anemia	3.19	1.97–5.19	0.0001	—
Female gender	2.78	1.82–4.27	0.0001	—
Final TIMI flow grades 0 to 2	2.58	1.25–5.33	0.01	—
Infarct artery = left anterior descending	2.29	1.49–3.52	0.0002	—
Three vessel disease	2.21	1.37–3.57	0.001	—
Diabetes	1.95	1.17–3.28	0.01	—
Hypertension	1.62	1.05–2.50	0.03	—
Body mass index	0.89	0.84–0.94	0.0001	—
Reference vessel diameter	0.62	0.42–0.94	0.02	—
Final minimal luminal diameter	0.61	0.41–0.90	0.01	—
Smoker	0.50	0.31–0.80	0.004	—
Multivariable predictors*				
Baseline LVEF <40%	3.50	2.07–5.75	0.0001	4
Renal insufficiency	2.73	1.52–4.92	0.0008	3
Killip class 2/3	2.57	1.42–4.67	0.002	3
Final TIMI flow grades 0 to 2	2.31	0.97–5.54	0.06	2
Age >65 yrs	2.25	1.23–4.10	0.008	2
Anemia	2.24	1.24–4.05	0.007	2
Three vessel disease	2.07	1.18–3.63	0.01	2

Figure 9. Paramètres cliniques et angiographiques associés à la mortalité à 1 an dans l'étude princeps CADILLAC. Extrait de Halkin et al.²⁵

Les variables intégrées dans le score correspondent à celles incluses dans le modèle multivarié.

Dans le travail de Halkin et al.,²⁵ le tabac apparaît comme un facteur protecteur en analyse univariée. Cela a été rapporté à plusieurs reprises et de nombreuses études ont été consacrées à ce « paradoxe du fumeur »,²⁶⁻³¹ décrit

depuis l'ère de la thrombolyse. Si les conclusions de ces travaux se révèlent contradictoires concernant l'existence ou non d'une protection « paradoxalement » conférée par le tabagisme lors d'un infarctus du myocarde, les auteurs s'accordent sur le fait que la différence observée est au moins en partie expliquée par divers facteurs confondants tels que l'âge (les patients tabagiques étant en moyenne plus jeunes), la localisation de l'infarctus (davantage d'infarctus inférieurs, de meilleur pronostic), ou la sévérité de la maladie sous-jacente (les patients tabagiques étant plus souvent monotronculaires).

Parmi les quatre grands facteurs de risque modifiables, le diabète apparaît comme étant le plus nettement associé à la mortalité au décours d'un STEMI, à court et long terme.^{32, 33} Les patients diabétiques présentent la plupart du temps d'autres facteurs de risque comme l'HTA, l'hypercholestérolémie et/ou un tabagisme, ainsi qu'une atteinte coronaire multitrunculaire.³² Lorsque l'on étudie la mortalité précoce au décours d'un infarctus, les travaux d'Ishihara et al. nous montrent que l'hyperglycémie en phase aiguë, plus fréquente chez le diabétique, apparaît comme un facteur prédictif indépendant (Figure 10).^{32, 34} Cet effet délétère serait au moins en partie la conséquence de l'inhibition directe de mécanismes cardioprotecteurs (pré-conditionnement) par l'hyperglycémie, ce que nous développons plus loin.

Néanmoins, les études portant sur les scores de risque adaptés à l'infarctus du myocarde montrent que le fait d'être diabétique apparaît comme un facteur relativement modeste dans la prédiction de mortalité précoce (OR 1,4 (IC 1,18-1,75), $p < 0,01$ en analyse univariée chez Granger et al.²³ contre 9.2 (IC 6,44-13,10) $p < 0,01$, à titre d'exemple, pour l'arrêt cardiaque à l'admission).

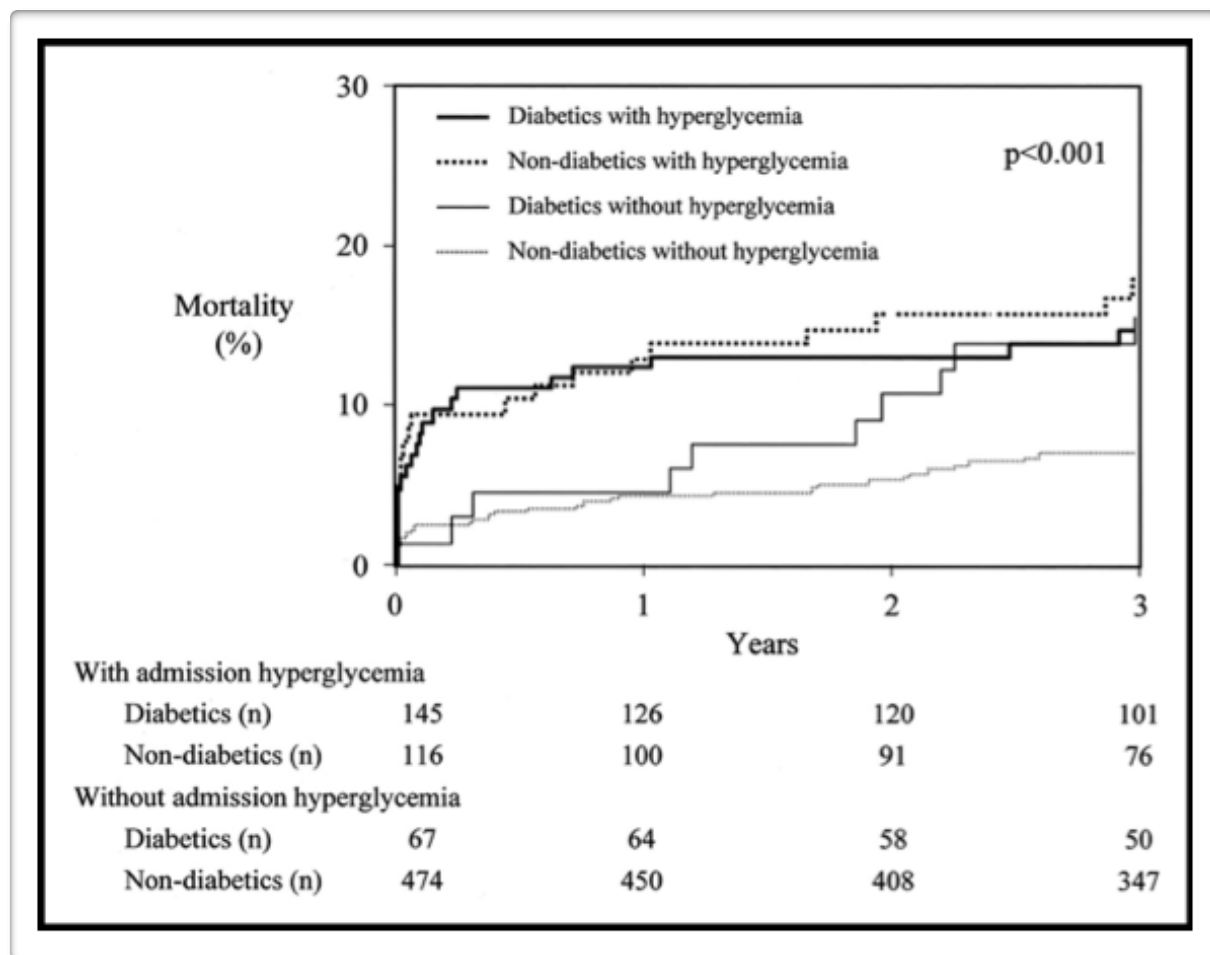


Figure 10. Mortalité au décours d'un STEMI en fonction de la présence d'une hyperglycémie à l'admission et/ou d'un diabète sous-jacent. Extrait de Ishihara et al.³²

L'hyperglycémie semble davantage reliée à la mortalité précoce tandis que le diabète sous-jacent semble davantage lié à la mortalité à long terme.

Au décours d'un STEMI, l'HTA semble surtout reliée à la mortalité à long terme et à l'insuffisance cardiaque au cours du suivi.^{35, 36} Certaines études montrent aussi une association entre l'HTA et différentes complications lors de l'hospitalisation initiale telles que l'insuffisance cardiaque aiguë ou le choc cardiogénique.³⁷

En dehors de l'hypercholestérolémie familiale, l'impact pronostique de l'hypercholestérolémie est plus difficile à appréhender, les définitions variant d'une étude à l'autre en termes de dosage utilisé (cholestérol total, low-density lipoprotein

cholesterol [LDL-c]) et/ou de seuil retenu. A court terme, les résultats sont contradictoires, et certains auteurs prêtent également un effet paradoxalement protecteur à l'hypercholestérolémie, à l'image du tabagisme.³⁸⁻⁴⁰ Dans l'étude de dérivation du score GRACE portée par Granger et al., l'hyperlipidémie apparaît protectrice viv-à-vis de la mortalité intra-hospitalière en analyse univariée (OR = 0,5 (IC 0,40 - 0,58), $p < 0,001$).²³ Là encore de nombreux facteurs confondants existent comme l'âge ou la prise antérieure de statines, ces dernières ayant notamment montré un bénéfice sur la taille finale de l'infarctus parmi les patients traités au long court.⁴¹ L'hypercholestérolémie semble en revanche associée à un mauvais pronostic à long terme et un taux de LDLc > 1,5 g/L lors d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde apparaît notamment associé à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans.⁴²

Ainsi, si l'étude des scores de risque existants ne nous permet pas d'évaluer l'impact pronostique du phénotype *SMuRF-less*, ces scores nous montrent déjà qu'en dehors du diabète, pour laquelle l'association à la mortalité précoce semble un peu plus nette, la présence isolée de tel ou tel facteur de risque cardiovasculaire ne semble pas grever de façon significative le pronostic à court ou moyen terme suite à un STEMI, particulièrement lorsque comparée à l'âge, l'arrêt cardio-respiratoire, l'insuffisance cardiaque ou l'échec de reperfusion attesté par le grade TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), qui restent les critères prédictifs principaux de mortalité précoce.

III. ÉVALUATION DE LA REPERFUSION MYOCARDIQUE A L'ÈRE DE L'ANGIOPLASTIE PRIMAIRE

1. Aspects angiographiques

Lors de l'angioplastie primaire l'efficacité de la reperfusion peut en premier lieu être évaluée selon des critères angiographiques.

1.1 Évaluation du flux coronaire

La classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) a été décrite pour la première fois en 1985 dans l'étude éponyme, comparant l'efficacité de l'activateur tissulaire du plasminogène à celle de la streptokinase dans le cadre de l'infarctus du myocarde thrombolysé, sur la base d'une évaluation angiographique du flux coronaire.⁴³ Les définitions correspondant aux différents grades TIMI sont résumées dans la Figure 11, issue de la publication originale.

Suite à sa description originale en 1985, la classification du flux TIMI s'est imposée comme un outil incontournable dans l'évaluation de la perfusion coronaire, principalement en ce qui concerne sa portion épicardique.⁴⁴ En particulier, la gradation du flux TIMI est couramment utilisée pour évaluer l'efficacité d'une procédure d'angioplastie primaire dans le cadre de l'infarctus du myocarde.

La qualité du flux coronaire épicardique évaluée selon les grades TIMI s'avère être un facteur pronostic incontournable dans le STEMI. Ainsi, un flux TIMI post-procédural ≤ 2 est associé à divers événements cliniques péjoratifs précoces (mortalité intra-hospitalière, FEVG plus basse, choc cardiogénique) ou tardifs (moins bon stade fonctionnel NYHA, angioplasties répétées).⁴⁵⁻⁴⁹

Table 1. Definitions of Perfusion in the TIMI Trial.

Grade 0 (no perfusion): There is no antegrade flow beyond the point of occlusion.

Grade 1 (penetration without perfusion): The contrast material passes beyond the area of obstruction but “hangs up” and fails to opacify the entire coronary bed distal to the obstruction for the duration of the cineangiographic filming sequence.

Grade 2 (partial perfusion): The contrast material passes across the obstruction and opacifies the coronary bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast material into the vessel distal to the obstruction or its rate of clearance from the distal bed (or both) are perceptibly slower than its entry into or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel — e.g., the opposite coronary artery or the coronary bed proximal to the obstruction.

Grade 3 (complete perfusion): Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as antegrade flow into the bed proximal to the obstruction, and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as clearance from an uninvolved bed in the same vessel or the opposite artery.

Figure 11. Description des grades de perfusion TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) extrait de la publication originale de 1985. Extrait de TIMI Study Group.⁴³

Le flux TIMI post-procédural est par ailleurs couramment utilisé pour définir le phénomène de *slow* ou *no-reflow* angiographique en cas de flux TIMI final ≤ 2 en l'absence d'obstacle mécanique patent.^{49, 50} Ces phénomènes de *slow* ou de *no-reflow* correspondraient à un échec de reperfusion à l'échelle microcirculatoire, en dépit d'une recanalisation épicaudique optimale. Le *slow* ou *no-reflow* angiographique est corrélé à l'absence de réhaussement en échographie de contraste myocardique.⁵¹ Iwakura et al. ont également rapporté l'association entre le *slow-reflow* et un profil de vitesse spécifique en doppler intra-vasculaire (Figure 12),⁵² caractérisé par l'apparition d'un pic rétrograde proto-systolique et d'une décélération précoce du flux antérograde diastolique, attribués à une augmentation de l'impédance de la microcirculation coronaire au sein du myocarde lésé.⁵³ Le flux TIMI peut donc nous renseigner sur la microcirculation dans ce cadre précis. Les

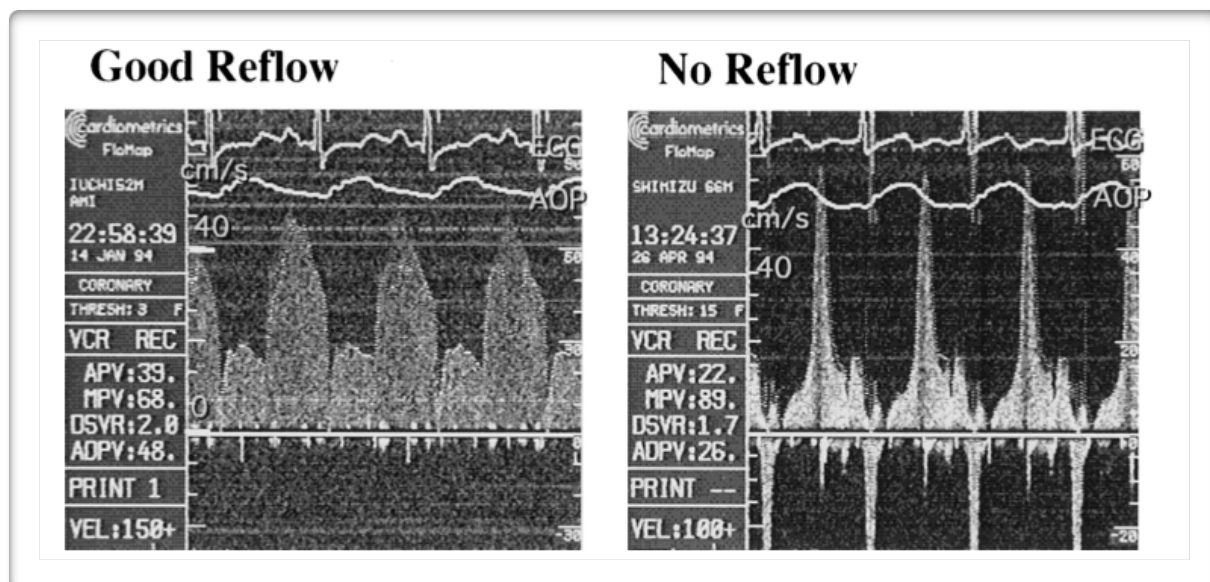
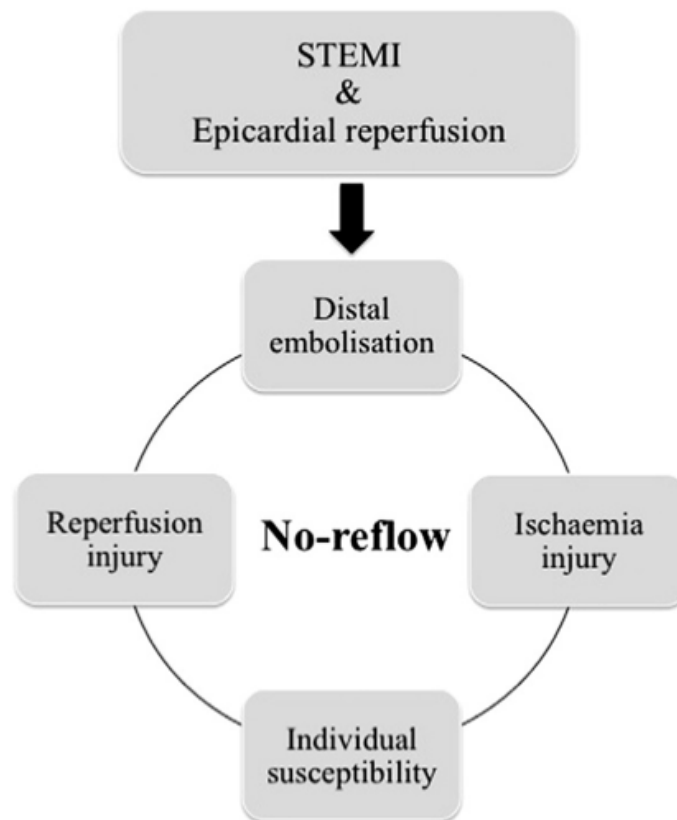


Figure 12. Variation du profil de vitesses en doppler endo-coronaire au décours d'une angioplastie primaire en fonction de qualité de reperfusion. Extrait de Iwakura et al.⁵²

A gauche, le profil doppler d'un patient présentant un flux TIMI 3 post-procédural, à droite, celui d'un patient présentant un *no-reflow* défini par les auteurs comme un flux TIMI ≤ 2 en l'absence d'obstacle mécanique patent.

principaux mécanismes physiopathologiques concourant à ces phénomènes de *no* ou *slow-reflow* sont résumés dans la Figure 13. Sur le plan clinique, le slow ou no-reflow angiographique est associé à la mortalité cardiovasculaire à court et long-terme, à la survenue d'événements rythmiques et aux épisodes d'insuffisance cardiaque.^{50-52, 54} Ainsi, même en l'absence d'obstacle mécanique individualisable, le grade TIMI post-procédural garde toute son importance en tant que facteur pronostique.



a

Pathophysiology and potential treatment of 'no-reflow'		
Pathogenetic mechanism	Predictor	Potential treatment
Distal embolisation	Thrombus burden [53,54]	Thrombus aspiration [57,58]
Ischaemia	Duration of ischaemia [66,67] Extent of ischaemic region [70,102]	Reduce time to reperfusion Reduce myocardial oxygen consumption [72,73]
Reperfusion	Neutrophils [68,75] Endothelin-1 [77] Intracellular calcium overload [79] Mean platelet volume or reactivity [103]	? Anti-oxidants [76] Specific antineutrophil agents Selective Endothelin-1 antagonist [78] Cyclosporine [80] Ischaemic preconditioning [81] Adenosine [83] Nicorandil [86] Antiplatelet agents
Individual susceptibility	Diabetes [97] Acute hyperglycaemia [104] Hypercholesterolaemia [98]	Correction of hyperglycaemia Correction of hyperglycaemia [99] Statin therapy [100]

b

Figure 13. Principaux facteurs impliqués dans les phénomènes de no-reflow, schéma (a) et tableau résumant les hypothèses physiopathologiques sous-jacentes ainsi que les traitements potentiels (b). Extrait de Wong et al.⁴⁹

Le flux TIMI pré-procédural a également été identifié comme un facteur pronostique dans le STEMI, où il apparaît d'ailleurs prédictif du résultat angiographique final. Un flux pré-procédural TIMI 3 est corrélé non seulement à divers paramètres angiographiques favorables (flux TIMI 3 post-procédural, TIMI Myocardial Perfusion Grade ≥ 2 ...), à une meilleure FEVG à la sortie du patient et surtout à la survie à un an.⁵⁵ De même, le fait de présenter un flux TIMI initial ≥ 1 s'avère corrélé à la survie intra-hospitalière et à un an comparativement à une occlusion complète pré-procédurale (TIMI 0).^{56, 57} Ceci est illustré par la Figure 14.

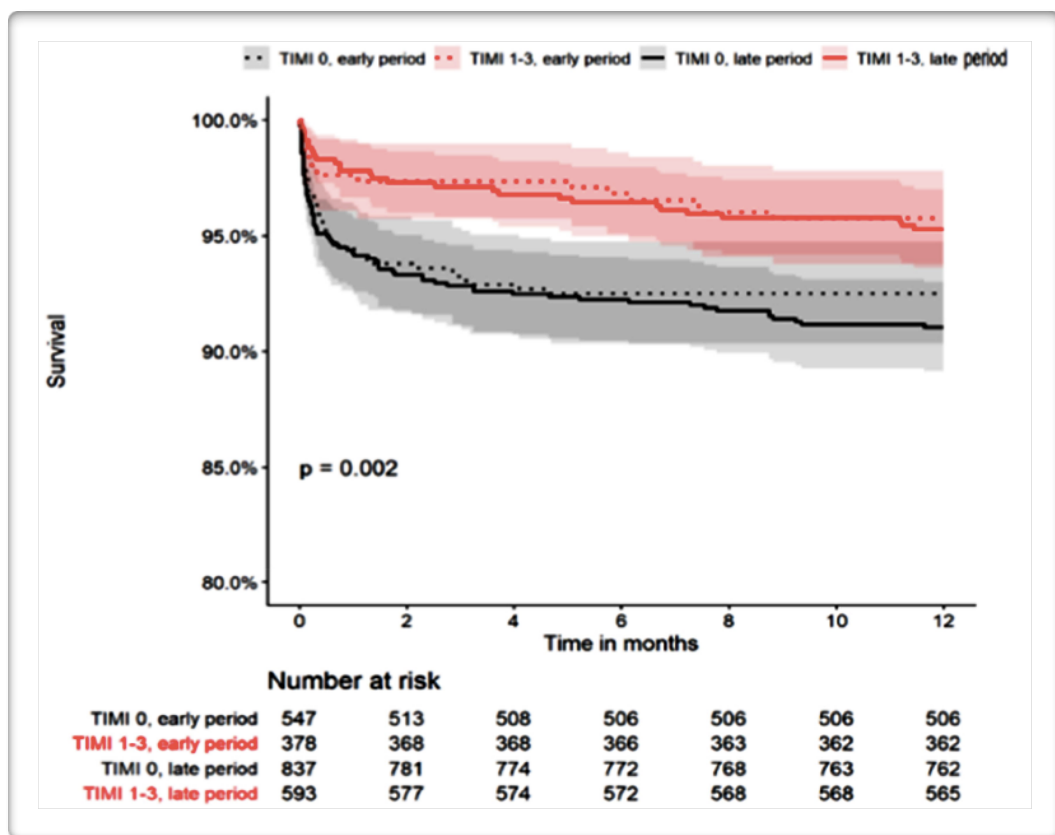


Figure 14. Survie en fonction du grade TIMI pré-procédural (0 versus ≥ 1). Extrait de Schamroth et al.⁵⁷

Dans cette étude, 2 périodes distinctes étaient comparées : 2008-2013 (early period) et 2013-2018 (late period). Les complications intra-hospitalières semblent avoir diminué au cours du temps chez les patients présentant un flux TIMI 0 initial. La mortalité intra-hospitalière, la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours et la mortalité à un an restent néanmoins significativement plus élevées dans le groupe TIMI 0 initial sur les deux périodes d'étude.

A l'inverse, un flux TIMI ≤ 1 exposerait à un risque plus important d'embolisation distale ou de résultat angiographique final suboptimal ainsi qu'à une mortalité plus importante à court et moyen terme.⁵⁸

Par ailleurs, un flux TIMI pré-procédural ≥ 2 serait associé à une zone infarctie moins étendue et à une moindre importance des lésions d'obstruction microvasculaire mesurées en imagerie par résonance magnétique à 72h, comparativement à un flux TIMI ≤ 1 .^{59, 60}

A noter que d'autres systèmes d'évaluation ont été proposés pour remédier à certaines limites de cette classification. Ainsi, le corrected TIMI Frame Count (cTFC, soit le nombre de séquences angiographiques séparant l'injection du produit de contraste iodé de son arrivée dans la distalité des réseaux coronaires, assorti d'un facteur correcteur à appliquer à l'artère interventriculaire antérieure du fait de sa longueur) a été conçu pour pallier la variabilité inter-observateur du flux TIMI, et appréhender la perfusion épocardique de façon quantitative.⁴⁴ Le TIMI Myocardial Perfusion Grade et le Myocardial Blush Grade permettent quant à eux de mieux approcher la perfusion tissulaire et la microcirculation.⁴⁴

1.2 Thrombus coronaire et embolisation distale

La rupture d'une plaque d'athérome suivie de la formation d'un thrombus occlusif constitue le principal mécanisme physiopathologique d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST. La mise à nu du noyau lipidique ou de la matrice extra-cellulaire sous-endothéliale thrombogène active l'agrégation plaquettaire puis la coagulation aboutissant à la formation d'un clou plaquettaire secondairement consolidé par de la fibrine (thrombus blanc). Avec la stagnation des

éléments figurés du sang, le thrombus évolue progressivement vers un conglomérat de plaquettes, d'hématies et de leucocytes, regroupés au sein d'un « filet » de fibrine (thrombus rouge, Figure 15). Le thrombus ainsi constitué et ancré dans la matrice extra-cellulaire sous-endothéliale par le facteur von Willebrand conduit à une obstruction de la lumière artérielle dont résulte l'ischémie d'aval, aggravée par des phénomènes vasoconstrictifs et emboliques.^{61, 62}

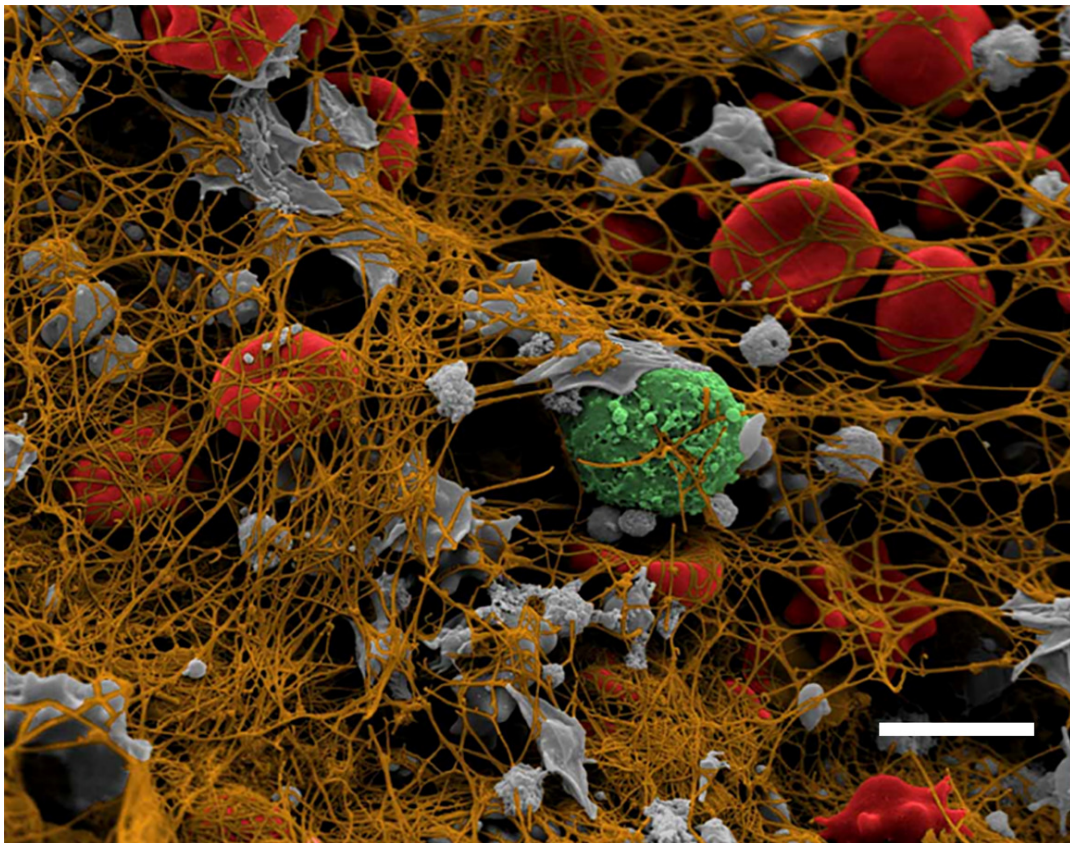


Figure 15. Thrombus visualisé en microscopie électronique, image colorisée. Les amas plaquettaires apparaissent en blanc, les hématies en rouge, la fibrine en orange. Un leucocyte est visible en vert. Extrait de Weisel et al.

Au cours d'un infarctus du myocarde pris en charge par angioplastie primaire, l'embolisation distale de matériel athérothrombotique (thrombus, lipides, fragments de matrice extra-cellulaire ou d'endothélium), se définit angiographiquement par l'apparition d'un nouveau défaut intra-luminal épigardique, avec arrêt net du produit

de contraste, dans une ou plusieurs branche(s) issue(s) de l'artère coupable, en distalité de la lésion index et/ou du site d'angioplastie.⁶³ Cette complication concernerait environ 15% des patients pris en charge par angioplastie primaire.^{63, 64}

Il s'agit d'un facteur pronostique établi dans l'infarctus du myocarde, qui constitue l'un des mécanismes expliquant les phénomènes de *slow* ou *no-reflow* explicités précédemment.⁴⁹ L'embolisation distale est associée à davantage d'événements cardiovasculaires majeurs à court terme.⁶⁵

Son incidence semble notamment corrélée à la charge thrombotique,^{64, 65} dont la sévérité peut être approchée par une classification proposée par le groupe d'étude TIMI, la *TIMI Thrombus Burden Classification*, cotant la charge thrombotique de 0 (pas de thrombus) à 5 (occlusion complète de l'artère).⁶⁶

En dehors de la charge thrombotique, la figure 16, extraite du travail de Napodano et al. visant à établir un score de risque d'embolisation,⁶⁴ présente les paramètres corrélés à la survenue de cette complication procédurale.

Univariate predictors of distal embolization in the derivation cohort			
Variable	Odds-Ratio	95% Confidence Interval	p
RVD $\geq$ 3.5 mm	3.37	2.125 - 5.361	<.0001
Cut-off occlusion pattern	2.20	1.473 - 3.289	<0.001
TTS 2-4	2.09	1.410 - 3.107	<0.001
No-flow improvement	2.31	1.520 - 3.515	<.0001
Lesion length $\geq$ 20 mm	1.50	1.005 - 2.252	0.05
TIMI-flow 2/3 at baseline	0.40	0.241 - 0.677	<0.001
DS, %	1.02	0.997 - 1.039	0.09
Anterior MI	0.68	0.458 - 1.026	0.05
Male gender	0.67	0.427- 1.044	0.08

DS = diameter stenosis; MI = myocardial infarction; RVD = reference vessel diameter; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; TTS = TIMI thrombus score.

Figure 16. Facteurs associés à la survenue d'une embolisation distale au sein d'une population de 1200 patients pris en charge par angioplastie primaire pour un STEMI. Extrait de Napodano et al.⁶⁴

En plus des complications macro-emboliques, des phénomènes micro-emboliques de matériel athérombotique sont impliqués dans l'obstruction micro-vasculaire, quantifiable en imagerie par résonance magnétique,⁶² et joueraient un rôle dans la survenue du *no-reflow*.⁴⁹

2. Aspects électrocardiographiques

L'électrocardiogramme (ECG) est un élément essentiel de la stratification du risque dans l'infarctus, permettant d'approcher à la fois l'étendue du territoire ischémié, la sensibilité à l'ischémie, l'existence ou non d'une nécrose myocardique constituée et l'efficacité de la reperfusion.

2.1 Tracé avant reperfusion

La présence d'ondes Q et/ou d'ondes T négatives sur le tracé préalable à la revascularisation myocardique a été décrite comme un marqueur pronostique dans plusieurs études, avec un pronostic particulièrement défavorable à court et long terme pour les patients présentant à la fois une onde Q de nécrose et une inversion des ondes T.⁶⁷ Ces modifications sont notamment corrélées au temps d'ischémie.

De même, l'amplitude initiale du sus-décalage du segment ST mesurée en millimètre est associée à de moins bons résultats et notamment à une FEVG plus basse à la sortie du patient.⁶⁸ Cette mesure est par ailleurs un préalable à une évaluation précise de la régression du sus-décalage du segment ST, que nous détaillons ci-après.

L'aspect de distorsion terminale du QRS (ou ischémie de grade 3 selon les grades d'ischémie établis par Sclarovsky-Birnbaum et simplifiés par Billgren, illustré sur la Figure 17) a été décrit comme un facteur de mauvais pronostic dans le STEMI. Cet aspect particulier est notamment associé à une mortalité intra-hospitalière ou à long terme plus élevée.⁶⁹⁻⁷¹

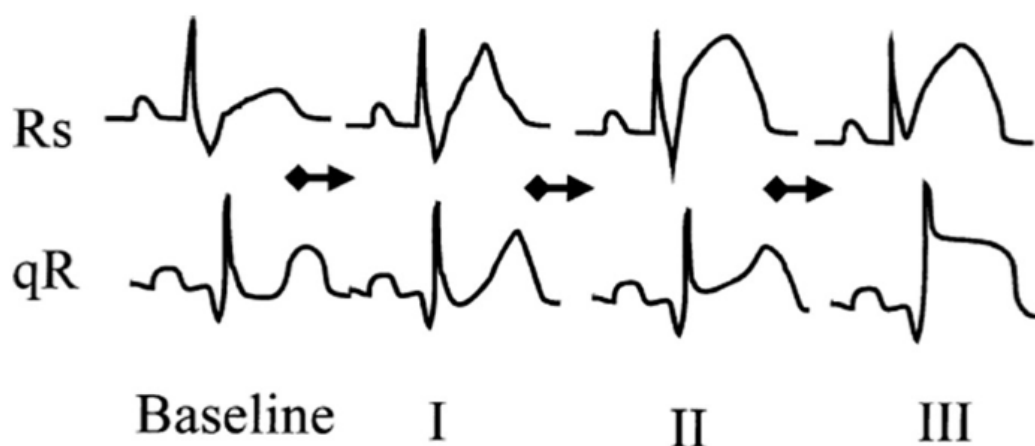


Figure 17. Grades d'ischémie selon Birnbaum. Extrait de Birnbaum et al.⁶⁹

Le grade 3 correspond à la présence d'un aspect de distorsion terminale du QRS dans 2 dérivations adjacentes, défini par la disparition de l'onde S dans les dérivations de configuration rS (habituellement V1 - V3) ou l'ascension du point J au-delà de 50% de l'amplitude de l'onde R dans les dérivations de configuration qR. Des critères additionnels ont été décrits par Billgren et Birnbaum, excluant notamment de l'analyse les tracés en cas de bloc de branche, de rythme électro-entraîné, de préexcitation, et les dérivations où il existe une inversion complète ou partielle de l'onde T.

La distorsion terminale du QRS est également prédictive de moins bons résultats après angioplastie puisqu'elle est associée à une proportion plus importante de phénomènes de *no-reflow* angiographiques et à une moindre régression du sus-décalage du segment ST.^{72, 73}

Sur le plan physiopathologique, la distorsion terminale du QRS s'expliquerait par un allongement des temps de conduction dans le réseau de Purkinje, dont les

fibres sont réputées être plus résistantes à l'ischémie que les cardiomyocytes contractiles. Leur atteinte, dont témoignerait la distorsion terminale du QRS, traduirait donc une ischémie sévère et/ou prolongée.⁶⁹

Or, les sujets présentant un aspect d'ischémie de grade 2 ne progressent pas systématiquement vers l'ischémie de grade 3, malgré un temps d'ischémie parfois prolongé. Les auteurs attribuent cette absence de progression à une protection myocardique liée soit (1) à la persistance d'une vascularisation partielle dans le cadre d'une lésion subocclusive ou d'une collatéralité développée, soit (2) à un pré-conditionnement ischémique myocytaire dans le contexte d'épisodes ischémiques infra-cliniques répétés. Les patients évoluant vers l'ischémie de grade 3 seraient donc plus sensibles à l'ischémie par défaut de mise en jeu de certains mécanismes protecteurs et présenteraient une progression plus rapide des lésions ischémiques.⁶⁹

Enfin, la présence de fragmentation des QRS (fQRS, définis selon les critères de Das et al. illustré par la Figure 18)⁷⁴⁻⁷⁶ et le microvoltage des QRS (défini par une amplitude du QRS <0.5 mV dans les dérivations périphériques ou <1.0 mV dans les dérivations précordiales)⁷⁷ dans le territoire infarcté, apparaissent comme des facteurs pronostiques péjoratifs, associés notamment à une mortalité intra-hospitalière plus élevée.

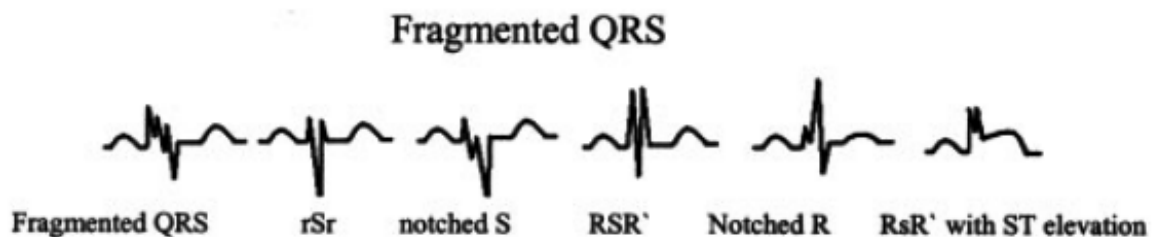


Figure 18. Différents aspects de QRS fragmentés. Extrait de Das et al.⁷⁴

Le diagnostic ECG repose sur la présence d'au moins un crochitage de l'onde R ou de l'onde S dans au moins 2 dérivation adjacentes pour des QRS ≤ 120 ms et en l'absence de bloc de branche incomplet typique.

2.2 Tracé après reperfusion

La régression du sus-décalage du segment ST est le critère électrocardiographique le plus fréquemment retenu pour évaluer l'efficacité de la reperfusion.^{78, 79} Les modifications dynamiques du segment ST traduisent un changement à l'échelle du myocarde. La régression du sus-décalage du segment ST apporte donc une information différente de la récupération d'un flux coronaire épicardique (évaluée par le flux TIMI) et témoignerait de la reperfusion myocardique.^{80, 81} L'absence de régression du sus-décalage du segment ST constitue ainsi pour certains auteurs un critère électrocardiographique de *no-reflow*.⁴⁹

De multiples méthodes de mesure ont été décrites (régression du sus-décalage dans la dérivation la plus pathologique ou régression moyenne du sus-décalage dans les dérivation pathologiques...), comprenant des seuils variables (régression de plus de 50 ou 70% par rapport au tracé avant reperfusion, sus-décalage résiduel absolu < 1 mm...). A titre d'exemple, la mesure de la régression relative du sus-décalage du segment ST dans la dérivation la plus pathologique (*single-lead ST-elevation resolution*) est résumée dans la Figure 19.

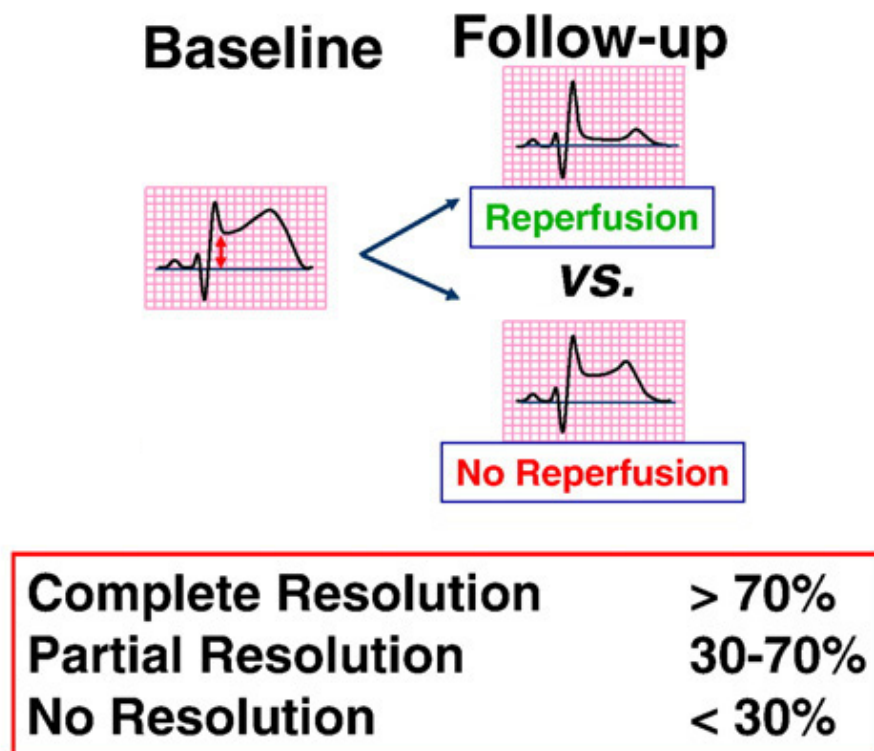


Figure 19. Résolution du sus-décalage du segment ST évaluée selon la méthode *single-lead ST-elevation resolution*. Méthode résumée par Schröder et al,⁷⁸ images extraites de Harkness et al.

1. L'amplitude du sus-décalage du segment ST maximal est mesurée dans la dérivation la plus pathologique sur l'ECG initial.
2. L'amplitude du sus-décalage du segment ST résiduel est mesurée dans la même dérivation sur l'ECG réalisé au décours de l'angioplastie primaire.
3. La seconde valeur est comparée à la première afin de calculer la régression relative du sus-décalage, exprimée en pourcentage.
4. La régression est ensuite jugée complète, partielle ou incomplète selon le chiffre obtenu.

Selon les séries et les méthodes de mesure utilisées, une régression complète du sus-décalage est obtenue dans 45 à 70% des cas pour les patients pris en charge par angioplastie primaire.^{82, 83} Toutes les méthodes, y compris les plus simples, apportent des informations fiables sur la mortalité à court et long terme, que le patient soit traité par thrombolyse ou angioplastie primaire.⁷⁸⁻⁸⁵

L'impact sur la mortalité à 30 jours semble particulièrement marqué chez les patients présentant à la fois une absence de régression du sus-décalage et un critère angiographique d'échec de reperfusion.⁸⁶

L'absence de régression complète du sus-décalage du segment ST est par ailleurs associée à une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus basse.⁸⁷ Certaines études comprenant une évaluation par résonance magnétique (Imagerie par résonance magnétique, IRM) trois à cinq jours au décours d'un STEMI ont objectivé une zone infarctée plus étendue et davantage d'obstruction microvasculaire chez les patients présentant un sus-décalage résiduel du segment ST après angioplastie.⁸⁸ Le pourcentage de résolution du sus-décalage serait corrélé à l'étendue de la fibrose myocardique mesurée au septième jour en IRM par rétention tardive de produit de contraste gadoliné.⁸⁷

A noter que dans ces études, le tracé utilisé pour évaluer la régression du sus-décalage du segment ST est réalisé dans l'heure ou au maximum dans les 90 minutes suivant l'angioplastie.

Indépendamment de la résolution du sus-décalage, la régression des images en miroir serait associée à de meilleurs résultats sur la mortalité intra-hospitalière et à 1 an, ainsi qu'à une zone infarctée moins étendue.⁸⁹⁻⁹²

3. Autres témoins de la qualité de la reperfusion

Il a été démontré que l'élévation des marqueurs de souffrance myocardique (troponines, créatine-phospho-kinase (CPK)) est associée à l'échec de reperfusion angiographique.⁹³ Des pics élevés de troponines et de CPK sont également corrélés à la mortalité à court et long-terme dans le STEMI, et permettent au clinicien d'appréhender l'étendue de la zone infarctée puisqu'il existe une bonne corrélation

entre la mesure de la troponinémie et l'étendue de la nécrose mesurée à 4 mois en imagerie par résonance magnétique.^{94, 95}

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) mesurée à l'admission et/ou à la sortie, a été identifiée comme un facteur pronostique à court et long terme dans le STEMI.⁹⁶⁻⁹⁸ L'existence d'un phénomène de no-reflow angiographique est associée à une FEVG plus basse.⁹⁹ A noter que la prise en compte de la FEVG mesurée au cours d'une hospitalisation index pour syndrome coronarien aigu améliorerait la prédiction du risque de décès à 6 mois par le modèle de risque GRACE mentionné plus haut.¹⁰⁰

4. Reperfusion myocardique selon la présence des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels.

Plusieurs travaux ont évalué la survenue de critères de reperfusion en présence des différents *SMuRFs* chez des patients pris en charge par angioplastie primaire.

Ainsi, les patients diabétiques seraient moins enclins à présenter une régression complète du sus-décalage du ST,^{101, 102} et plus nombreux à présenter un résultat angiographique final non satisfaisant ($TIMI \leq 2$, $MBG \leq 1$).¹⁰² L'embolisation distale serait plus fréquente chez les patients diabétiques.¹⁰² Par ailleurs, l'hyperglycémie, plus fréquente chez les patients diabétiques pris en charge pour un STEMI serait associée à l'obstruction micro-vasculaire étudiée en IRM.¹⁰³

De même les patients hypertendus, serait également de mauvais répondeurs à la reperfusion, avec une régression complète du sus-décalage plus rare et un blush myocardique plus fréquemment ≤ 1 (Myocardial Blush Grade).¹⁰⁴ En revanche, on ne rapporte pas de différence concernant le flux TIMI.¹⁰⁵

Le taux de LDLc est en moyenne plus élevé chez les patients présentant un *no-reflow* électrocardiographique (absence de régression du sus-décalage du ST) tandis que l'IRM montre davantage d'obstruction micro-vasculaire lorsque le LDLc est élevé.^{103, 106}

Le tabagisme semble associé positivement au succès de reperfusion, jugé angiographiquement ou par l'électrocardiogramme.¹⁰⁷ En revanche, l'IRM décèle chez ces patients davantage d'hémorragie myocardique, identifiée comme un facteur prédictif de moins bons résultats à long terme en lien avec des dommages myocardiques irréversibles.¹⁰⁷

IV. RÉPONSE À L'ISCHÉMIE-REPERFUSION ET CONDITIONNEMENT MYOCARDIQUE

Les lésions cellulaires irréversibles se développant au cours d'un infarctus du myocarde s'étendent avec l'intensité et la durée de l'ischémie myocardique. Elles sont également consécutives à la reperfusion qui, si elle permet de sauver une partie du myocarde mis en péril, constitue également une agression à part entière qui expliquerait jusqu'à 50% de la taille finale de la zone infarctée (Figure 20).¹⁰⁸ Différents mécanismes d'adaptation cellulaire à l'ischémie-reperfusion ont été mis en évidence et pourraient expliquer la variabilité inter-individuelle des réponses à la reperfusion myocardique.

1. Mécanismes d'adaptation cellulaire à l'ischémie-reperfusion

En 1986, Murry et al. démontrèrent chez le chien que de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion précédant une ischémie myocardique prolongée diminuaient significativement la taille finale de l'infarctus expérimental.¹⁰⁹ Ces travaux initièrent la recherche sur ce qui a été appelé le « pré-conditionnement » myocardique à l'ischémie, qui correspond à la réponse adaptative cardioprotectrice endogène des myocytes suite à l'exposition répétée à de courts épisodes d'ischémie-reperfusion. Lors d'un épisode ischémique prolongé, le pré-conditionnement serait associé à des lésions d'ischémie-reperfusion moins étendues, à une diminution des événements rythmiques et à une moindre altération des fonctions contractiles cardiomyocytaires.¹⁸

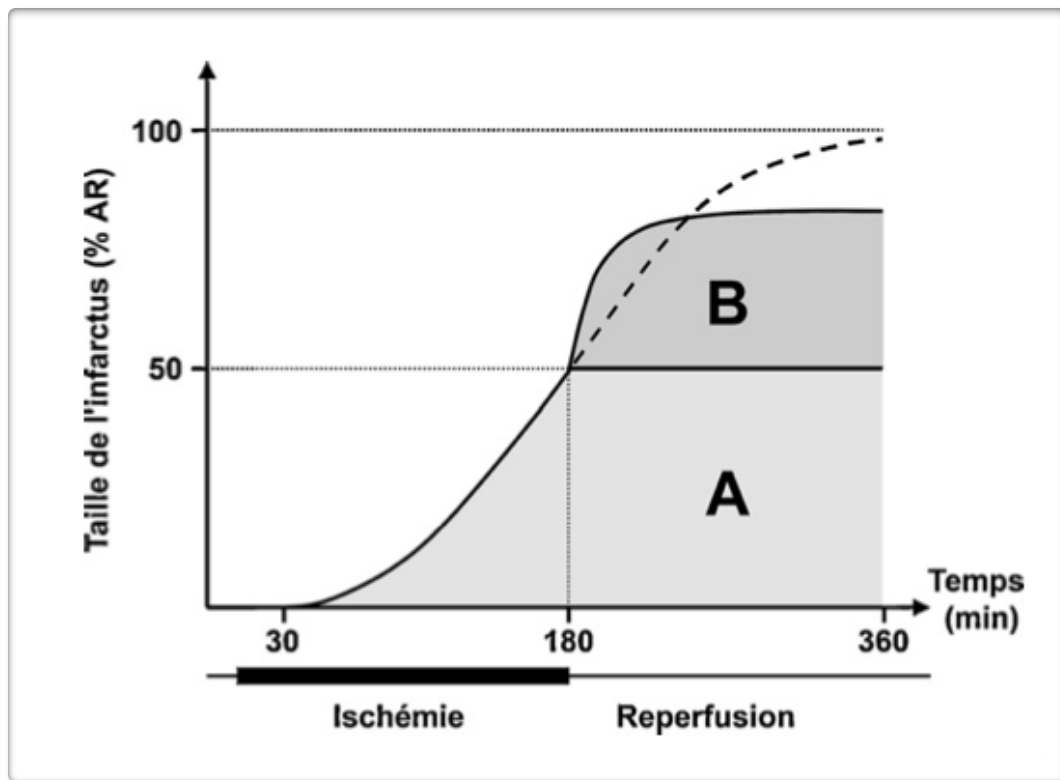


Figure 20. Cinétique temporelle des lésions d'ischémie-reperfusion. Extrait de Cour et al.¹⁰⁸

Une partie des cardiomyocytes détruits après une ischémie-reperfusion (I/R) est irréversiblement lésée par l'ischémie (A). Classiquement, seule la reperfusion peut « sauver » le myocarde ischémique et stabiliser la taille de l'infarctus à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie, évitant ainsi l'infarctus complet de la zone à risque qui serait survenu si l'occlusion coronaire avait été maintenue (ligne discontinue). Pourtant, on sait aujourd'hui que la reperfusion est (paradoxalement) à l'origine d'une extension des lésions cellulaires qui pourrait compter jusqu'à 50 % de la taille finale de l'infarctus (B)

Cette adaptation du fonctionnement de la cellule peut être mise en œuvre avant un épisode ischémique soutenu (on parle alors de pré-conditionnement), mais également au décours d'un épisode ischémique soutenu (on parle alors de post-conditionnement, décrit pour la première fois en 2003 par Zhao et al.¹¹⁰ [à encore chez le chien.], ou encore par le biais de l'exposition d'autres tissus ou organes à l'ischémie (on parle alors de pré, per, ou post-conditionnement « à distance » ou *remote ischemic conditioning*). Ces processus sont résumés dans la Figure 21.

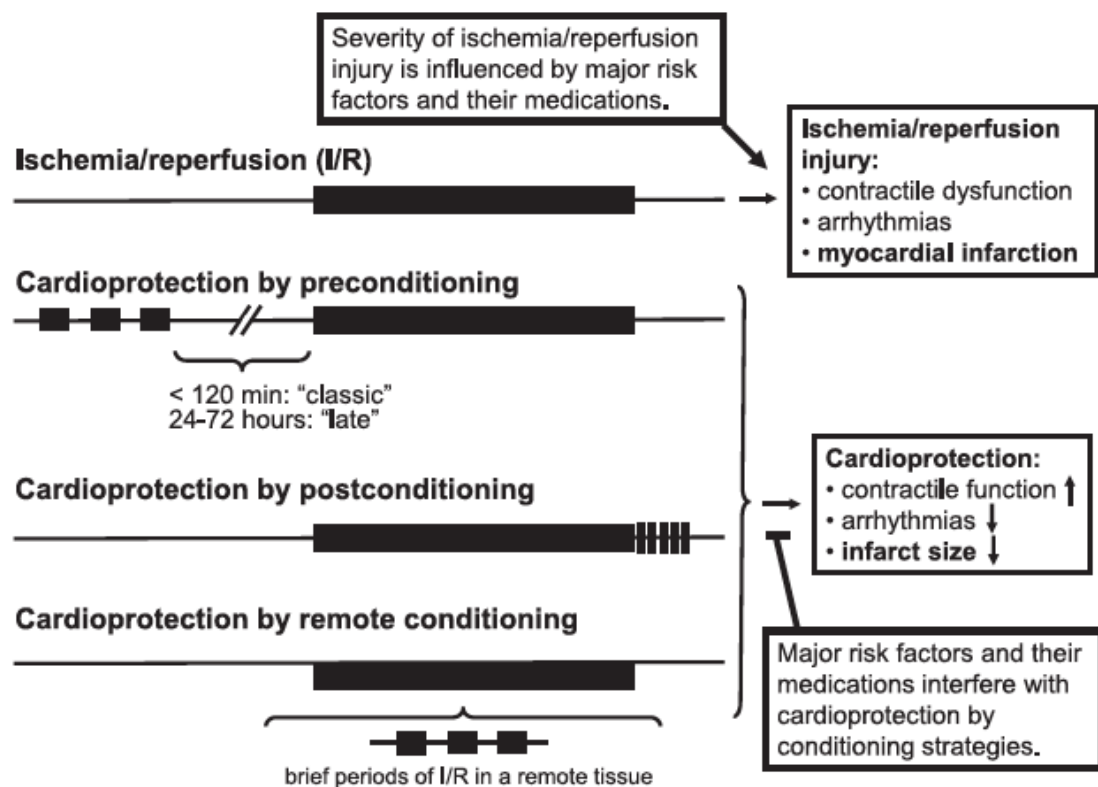


Figure 21. Les concepts de conditionnement à l'ischémie résumés graphiquement. Extrait de Ferdinandy et al.¹⁸

Les barres noires correspondent à des épisodes d'ischémie.

Le pré-conditionnement implique deux réponses présentant une temporalité différente, l'une précoce mais de courte durée (1 à 2h, *classic*), l'autre plus tardive mais conférant une protection plus prolongée (72h, *late*).

Les phénomènes de pré-conditionnement « à distance » expliqueraient les résultats surprenants de certaines études rapportant un meilleur pronostic chez les patients pris en charge pour un infarctus du myocarde présentant au préalable une artériopathie périphérique.^{111, 112}

A l'échelle cellulaire, les espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species ou ROS) mitochondriales joueraient un rôle central dans le conditionnement à l'ischémie, via l'initiation de cascades de signalisation intra-cellulaires. Lors de la production de ROS, la réponse cellulaire peut se faire soit vers la mise en oeuvre de

mécanismes cardioprotecteurs, soit au contraire vers le développement de lésions cellulaires irréversibles et la mort cellulaire via l'ouverture des Mitochondrial Permeability Transition Pore (MPTP), en fonction de la quantité d'espèces générées et de la vitesse de génération de celles-ci. La surcharge calcique intracellulaire jouerait un rôle similaire. En augmentant progressivement la résistance de la mitochondrie à ces agressions (accumulation du calcium et production des ROS), le pré et/ou le post-conditionnement retarderaient, voire empêcheraient l'ouverture des MPTP, protégeant ainsi le cardiomyocyte.^{108, 18}

Différents médiateurs, témoins de l'activation de certaines voies de survie ou au contraire de mort cellulaire peuvent être isolés biologiquement et permettent d'étudier les différents aspects du conditionnement myocardique dans des modèles animaux.¹⁸

Par ailleurs, si le pré-conditionnement ischémique correspond à l'adaptation cellulaire à l'ischémie infra-clinique précédant une ischémie aiguë, le développement d'une collatéralité correspond à la réponse du tissu ou de l'organe. Il s'agit d'un facteur pronostic favorable dans les maladies cardiovasculaires, bien documenté dans les artériopathies périphériques puisqu'une collatéralité abondante est associée à un meilleur pronostic neurologique dans l'AVC ischémique^{113, 114} et à de meilleures capacités fonctionnelles dans l'artériopathie des membres inférieurs.¹¹⁵ L'existence d'une collatéralité bien développée est également associée à une moindre mortalité intra-hospitalière dans l'infarctus du myocarde,¹¹⁶ et à une moindre survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients coronariens.¹¹⁷

2. Transposition clinique et thérapeutique

Pour le clinicien, le pré-conditionnement peut difficilement constituer un objectif thérapeutique puisqu'il survient par définition avant un épisode ischémique soutenu.

En revanche, puisque l'angor précédant un infarctus correspond à de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion, les prodromes angineux et les syndromes de menace sont considérés par certains auteurs comme les témoins d'un potentiel pré-conditionnement.¹⁸ Cela pourrait expliquer l'association parfois constatée entre ces prodromes et certains facteurs favorables : moins de phénomènes de no-reflow angiographiques, meilleure fonction contractile et surtout moindre mortalité intra-hospitalière, essentiellement dans le cas où ces symptômes surviennent dans les 24 heures précédant l'infarctus.¹¹⁸

Le post-conditionnement est plus accessible à une transposition thérapeutique que le pré-conditionnement puisqu'il intervient après un épisode ischémique index.

Dans le cas de l'infarctus du myocarde, Staat et al. ont été les premiers à montrer que des techniques de post-conditionnement au moyen de cycles d'occlusions coronaires intermittentes au ballonnet (Figure 22) étaient associées à une réduction de 35% de l'élévation des marqueurs de souffrance myocardique dans le STEMI.¹¹⁹ D'autres équipes ont retrouvé des résultats similaires mais les données existantes ne permettent pas de conclure quant à l'existence de bénéfices cliniques associés à ces résultats encourageants.^{120, 121}

Parmi les approches pharmacologiques, on peut citer le recours à la cyclosporine A, connue pour ses propriétés inhibitrices de la perméabilité des MPTP, dont l'administration serait associée à une réduction de l'étendue de la zone infarctée en IRM chez des patients pris en charge pour STEMI par angioplastie primaire

(Figure 22).¹²² Néanmoins, aucune différence n'a été mise en évidence sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à un an lors de l'essai randomisé CIRCUS (Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction).¹²³

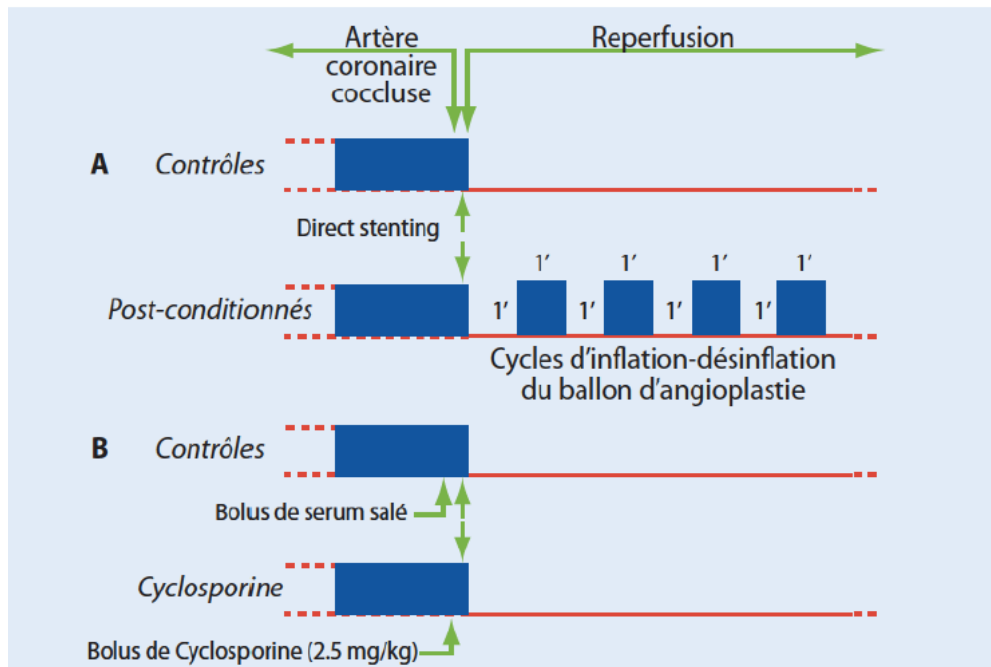


Figure 22. Protocoles de post-conditionnement (A) mécanique utilisé par Staat et al¹¹⁹ et (B) pharmacologique au moyen d'une injection de cyclosporine utilisé par Piot et al.¹²² Extrait de Cardiologie pratique « IDM : post-conditionnement ischémique et pharmacologique - De l'expérimentation à la pratique ».

3. Impact des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels sur le conditionnement myocardique à l'ischémie

Il a pu être établi que l'exposition à des facteurs de risque cardiovasculaire pouvait modifier la réponse cellulaire à l'ischémie-reperfusion en interagissant les mécanismes de conditionnement myocardique décrits plus haut, aussi bien dans le cadre du pré-conditionnement que de post-conditionnement.^{18, 124}

Dans le domaine neurovasculaire, des mécanismes de pré-conditionnement à l'ischémie cérébrale ont d'ailleurs été évoqués afin d'expliquer le meilleur pronostic neurologique des patients fumeurs ou diabétiques au décours d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique inaugural,¹²⁵ ou le meilleur pronostic neurologique des patients fumeurs au décours d'un arrêt cardio-respiratoire.¹²⁶

Premièrement, l'athérosclérose coronaire, favorisée par les différents facteurs de risque cardiovasculaire, pourrait jouer un rôle dans le pré-conditionnement myocardique à l'ischémie via l'exposition à des épisodes infra-cliniques d'ischémie-reperfusion, notamment par le biais de phénomènes micro-emboliques.¹²⁵ De même, une artériopathie périphérique comorbide pourrait également jouer un rôle via des phénomènes de pré-conditionnement à distance.^{111, 112}

Deuxièmement, parmi les facteurs de risque conventionnels, certains, comme l'hypercholestérolémie ou le diabète, semblent exercer un effet direct sur les myocytes, interférant avec les cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans le pré et/ou le post-conditionnement.¹⁸ Les mécanismes de pré-conditionnement ne semblent pas modifiés par l'hypertension artérielle, qui limiterait en revanche l'impact du post-conditionnement.¹⁸ Les données sur le tabagisme sont moins nombreuses mais il est très intéressant de noter que l'exposition au tabagisme passif augmenterait l'expression de certains signaux de survie intervenant dans le pré-conditionnement myocardique chez le rat.¹²⁷ L'âge, quant à lui, limiterait la mise en oeuvre de ces mécanismes adaptatifs protecteurs.¹⁸

Troisièmement, les médicaments utilisés dans le contrôle de ces facteurs de risque (statines, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone...) sont connus pour leurs effets pleiotropes et interviennent en modulant les phénomènes de conditionnement ischémique et/ou en agissant directement sur l'extension des lésions d'ischémie-reperfusion.^{18, 49}

Ces données sont résumées dans la Figure 23.

Effect of major risk factors on ischemia/reperfusion (I/R) injury as well as pre-, post-, and remote conditioning in the majority of the studies

Risk Factor	I/R Injury	Preconditioning	Postconditioning	Remote Conditioning
Aging	↑	↓	↓	— CL
Hypertension, hypertrophy, and remodeling	—	—	↓	N.D.
Hyperlipidemia	↑	↓ CL	↓	N.D.
Diabetes	↑	↓ CL	↓	↓ CL
Uremia, kidney failure	↑	—	—	N.D.
Impaired coronary microcirculation	↑	—↑	↓	N.D.

CL, some clinical data are also available; N.D., no data available; ↑, enhance; ↓, attenuate, —, no effect.

Effect of most common medications of cardiovascular risk factors on ischemia/reperfusion (I/R) injury as well as pre-, post-, and remote conditioning in the majority of the studies

It should be noted that very few data are available so far on the effect of medications on conditioning strategies.

Medication	I/R Injury	Preconditioning	Postconditioning	Remote Conditioning
Nitrate tolerance	↑	↓	↓	N.D.
Statins	↓	↓	↓	N.D.
Antidiabetics				
KATP inhibitors	↑	↓	↓	↓
Others	↓	—	—	N.D.
β-Blockers	↓	↓	—	N.D.
ACE inhibitors	↓	↑	N.D.	N.D.
AT1 antagonists	↓	↑	N.D.	N.D.
Calcium channel blockers	↓	—	N.D.	N.D.
COX inhibitors	↑	N.D.	N.D.	N.D.

N.D., no data available; ↑, enhance, ↓, attenuate, —, no effect.

Figure 23. Effets des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (a) et de leurs traitements spécifiques (b) sur les mécanismes de conditionnement myocardique à l'ischémie.

Les relations entre un facteur de risque cardiovasculaire, les phénomènes de pré-conditionnement ischémique et la sévérité des lésions d'ischémie-reperfusion sont donc multiples et extrêmement complexes.

L'hypercholestérolémie, par exemple, via la progression de l'athérosclérose, pourrait favoriser l'exposition infra-clinique à l'ischémie myocardique et, par ce biais, être à l'origine d'un pré-conditionnement. Cependant, des taux élevés de cholestérol exerceraient un effet direct sur les myocytes, interférant avec les mécanismes d'adaptation cellulaire cardioprotecteurs de pré-conditionnement³ et seraient associés à des lésions d'ischémie-reperfusion plus importantes au décours d'un infarctus, notamment via une augmentation du stress oxydatif cardiomyocytaire.⁴⁹ En revanche, l'administration préalable de statines chez un patient dyslipidémique connu limiterait les lésions d'ischémie-reperfusion, du fait des propriétés anti-inflammatoires de ces molécules.¹⁸ Les patients traités par statines avant un infarctus du myocarde auraient ainsi une meilleure FEVG à l'admission et seraient moins enclins à présenter des phénomènes de no-reflow après angioplastie primaire.¹²⁸ Cet exemple illustre bien comment l'exposition à un facteur de risque peut, par différents biais, moduler dans un sens ou dans l'autre la réponse cellulaire à l'ischémie-reperfusion.

Par ailleurs, de façon analogue à ce qui a été décrit pour le conditionnement cellulaire à l'ischémie, le développement d'une collatéralité abondante passe par des voies de signalisation complexes aboutissant à l'artériogénèse, sur lesquelles les facteurs de risque cardiovasculaire et leurs traitements spécifiques exerceraient un effet variable.^{19, 129}

V. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Dans le but d'évaluer le pronostic des patients dépourvus de facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, nous avons rétrospectivement suivi une cohorte de 619 patients, pris en charge entre janvier 2016 et décembre 2018 par angioplastie primaire dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST.

Deux groupes ont été constitués en fonction du profil de risque cardiovasculaire des patients, évalué sur la base du dossier médical : patients dépourvus de facteurs de risque conventionnels (ie. HTA, diabète, dyslipidémie et/ou tabagisme), dits *SMuRF-less*, et patients présentant au moins un facteur de risque conventionnel.

En plus d'une analyse de survie à court et long terme, et dans l'optique de mieux comprendre la différence rapportée par la littérature entre patients *SMuRF-less* et patients présentant au moins un *SMuRF*, nous avons mené une analyse angiographique et électrocardiographique, pré- et post-procédurale, afin d'évaluer si le phénotype *SMuRF-less* pouvait être prédictif de la qualité de la reperfusion jugée par le flux TIMI et/ou la régression du sus-décalage du segment ST au décours de l'angioplastie, à l'aide de modèles de régression logistique.

VI. ARTICLE

Abbreviations

ACS : acute coronary syndrome

CAD : coronary artery disease

CI : confidence interval

CVD : cardiovascular disease

cMRI : cardiac magnetic resonance imaging

DM : diabetes mellitus

ECG : electrocardiogram

FHx : family history of premature cardiovascular disease

HC : hypercholesterolemia

HT : hypertension

ICU : intensive care unit

LCA : left coronary artery

LVEF : left ventricular ejection fraction

MI : right myocardial infarction

NSTEMI : non ST-elevation myocardial infarction

PCI : percutaneous coronary intervention

OHCA : out-of-hospital cardiac arrest

OR : odds ration

SMuRFs : standard modifiable cardiovascular risk factors

STEMI : ST-elevation myocardial infarction

STR : ST-elevation resolution

TFG : TIMI flow grade

Abstract

Background : the rate of patients without any Standard Modifiable cardiovascular Risk Factors (hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and tobacco smoking, patients called « SMuRF-less ») seems to be rising among patients presenting a myocardial infarction (MI). The prognosis of this subgroup appears to be worse when compared to patients with at least 1 SMuRF. The efficacy of primary percutaneous coronary intervention (pPCI) has not been studied yet among them.

Objective : we aim to reassess the short and long term prognosis of STEMI patients in presence and in the absence of SMuRFs, including among high-risk patients, and to evaluate the efficacy of pPCI in these patients, by using validated angiographic and electrocardiographic data.

Method : our single-center retrospective study included all consecutive patients with STEMI who underwent pPCI between January 1st, 2016 and December 31st 2018. We compared the baseline characteristics, clinical outcomes and post-pPCI myocardial reperfusion data (post-pPCI complete ST-elevation resolution [STR] and post pPCI TIMI flow grade [TFG]) of patients according to their SMuRF status (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF).

Results : A total of 619 patients were included of whom 79 had no documented SMuRF (12.8%). SMuRF-less patients' total ischemic time was shorter (232 ± 226 min vs. 308 ± 280 min, $p=0,011$). They were more likely to present out-of-hospital cardiac arrest (OHCA, 27,8% vs 13,3%, $p \leq 0,001$) and/or cardiogenic shock (19,0% vs 9,8%, $p=0,015$). SMuRF-less patients had higher 30-day and 1-year mortality rates (15,2% vs. 7,4%, $p=0,02$ and 17,7% vs. 9,8%, $p=0,03$, respectively) but the difference were no longer significant after 1 year. The rates of post-pPCI complete STR and post-pPCI TFG 3 did not differ between groups and, after adjustment on

age, sex, OHCA, LVEF and total ischemic time, SMuRF-less status was predictive neither of post-pPCI complete STR nor of post-PCI TFG 3 (OR=0,74, 95%CI [0,39 - 1,30], p=0,27 and OR=1,02, 95%CI [0,55-1,92], p=0.93, respectively).

Conclusion : In our study, SMuRF-less patients had a higher short-term mortality rate when compared to patients with at least 1 SMuRF. However, this difference did not seem subsequent to an impaired reperfusion. The poor outcomes of these patients might be mainly driven by the initial presentation, marked by a higher prevalence of OHCA. Further investigations are needed to better understand how the lack of SMuRFs may modify patients' clinical courses after MI.

Introduction

Cardiovascular medicine has made major advances over the last decades, especially through the identification and the management of the four well-recognized Standard Modifiable cardiovascular Risk Factors (SMuRFs), namely diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia (HC), hypertension (HT) and tobacco smoking.^{1, 2} These four risk factors are the central elements of the Framingham Risk Score, as well as other validated risk scores for cardiovascular events.³⁻⁵

Both primary and secondary prevention programs targeting the SMuRFs led to reduce susceptible individuals' cardiovascular risk. As a result, a substantial reduction in morbidity and mortality due to cardiovascular diseases (CVD), including coronary artery disease (CAD), has been reported.^{2, 6}

At least one SMuRF is usually present among 80 to 90% of patients admitted to hospital for a ST-elevation myocardial infarction (STEMI).⁷ However, an increasing proportion of patient presenting STEMI despite the absence of SMuRFs (SMuRF-less patients) has been reported^{8, 9} with a counterintuitive higher short term mortality among them.¹⁰⁻¹⁵

Nevertheless, SMuRF-less patients' response to primary PCI (pPCI) in STEMI has not been studied yet. SMuRFs and their medications are known to influence cellular and tissular adaptative mechanisms to ischemic/reperfusion aggressions, such as ischemic conditioning¹⁶ and collaterality development.¹⁷ SMuRF-less patients might therefore exhibit a particular response to ischemia and/or reperfusion that should be investigated.

In this study, we aim to assess the short and long term prognosis of STEMI patients in presence and in the absence of SMuRFs, including high-risk patients, and to evaluate the efficacy of pPCI in these patients.

Methods

Study design and population

We included all consecutive patients presenting STEMI and who were admitted to the cardiology department of the Centre Hospitalier Régional Universitaire of Nancy for pPCI, from January 2016 to December 2018, in a single-center retrospective observational cohort study.

STEMI was defined as early-phase STEMI according to *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*¹⁸ and the *2017 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST-segment elevation*¹⁹ by (1) symptoms of acute myocardial ischaemia (continuous chest pain for at least 20 minutes, acute dyspnea, or cardiac arrest), associated with (2) ST-segment elevation ≥ 1 mm (0.1 mV) in ≥ 2 contiguous leads on the 12-lead electrocardiogram, new onset left bundle branch block, or ST-segment elevation in aVR with specific

repolarization pattern suggesting a left main occlusion, and with (3) a presentation delay (ie. time between first symptoms onset and first medical contact) ≤ 12 hours.

Patients presenting evolved STEMI (i.e. presentation delay exceeding 12 hours), patients who were discharged with a diagnosis other than STEMI, patients presenting peri-procedural STEMI (i.e. less than 48h after a surgery) and patients treated conservatively were excluded. Excluded were also patients with cardiac arrest and/or cardiogenic shock who died before that complete information about their medical history could be gathered.

Primary PCI was performed by using standard technique by radial (preferential access route) or femoral approach, according to physician choice. The infarct-related artery was the only target of the emergent procedure and, in the case of a stenting, either bare-metal or drug-eluting stents could be used at the discretion of the operators. Before the procedure all patients received salicylic acid 250 to 500 mg intravenously and thereafter orally 75 to 325 mg/day. Pre hospital heparin infusion (70 U/kg IV bolus) were administered. A GpIIb/IIIa-inhibitors was added in the catheterization laboratory according to the physician's decision. P2Y₁₂-inhibitors were given as soon as possible during the prehospital period with an oral loading dose of 60 mg (prasugrel), 180 mg (ticagrelor) or 300-600 mg (clopidogrel) continued at a dose of 10 mg once daily, 90 mg twice daily or 75 mg once daily, respectively.

All included patients underwent invasive coronary angiography and transthoracic echocardiography, whereas other diagnostic imaging modalities (transesophageal echocardiography, optical coherence tomography or intravascular ultrasound, computed tomography, histological analysis) were used depending on the underlying disease and the treating physician's decision.

All patients were age 18 years or older. The local ethics committee in Nancy approved the current study in accordance with the Declaration of Helsinki.

Definition of SMuRFs and other cardiovascular risk factors

The exposure variable (SMuRF-less status) was defined as having none of the following SMuRFs : diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia (HC), hypertension (HT) or current tobacco smoking (smokers). The definitions were based on previous clinical diagnoses, current medication use, prior and current medical record data. Thus, DM (type 1 and type 2) was defined as having a prior diagnosis of diabetes, prior glucose lowering pharmacotherapy, or a new diagnosis of diabetes mellitus during the index hospitalisation. HT was defined as having a prior diagnosis of hypertension, prior antihypertensive pharmacotherapy, or a new diagnosis of hypertension during the index admission. As both fasting glucose and acute-phase blood pressure are influenced by neurohormonal response to acute myocardial infarction, these were not incorporated in the definitions. HC was defined as having a prior diagnosis of hypercholesterolemia or LDL-C concentration of 1,4 g/L or higher at admission. Finally, patients were defined as smokers if they self-reported regularly smoking within the last 3 years.

In addition, family history of cardiovascular disease (FHx) was defined as having one or more first-degree relative(s) with known premature (men, age < 55 years or women, age < 65 years) coronary artery disease, ischemic stroke or sudden death, based on patient's self-report.

Electrocardiographic analysis

Electrocardiograms (ECG) were done during the prehospital care (baseline ECG), at arrival in the catheterization laboratory (pre-procedural ECG) and within one hour following pPCI (post-procedural ECG).

The pre-procedural ST-segment elevation (pre-procedural ECG) and residual ST-segment elevation (post-procedural ECG) were used for the assessment of the ST-elevation resolution. ST-segment elevation before and after pPCI was measured in the lead that showed the maximum initial ST-segment elevation. STR was then calculated as the percentage difference of ST-segment elevation from before to after pPCI. STR was classified as a complete STR when $\geq 70\%$ (corresponding to the single-lead STR measurement method, described by Brodie and al).²⁰

Angiographic analysis

During pPCI procedure, coronary angiograms were repeated in the same working-projections, allowing the investigator to assess the TIMI flow grade (TFG) before and after pPCI. Briefly, TFG was graded 0 in the absence of antegrade flow beyond the point of occlusion ; 1 when there was a minimal contrast penetration beyond the area of obstruction, but a failure to opacify the entire coronary bed distal to the obstruction for the duration of the cine run ; 2 (ie. partial perfusion) when the contrast material passes across the obstruction and opacifies the entire coronary bed distal to the obstruction, with rates of entry in and/or clearance from the distal bed perceptibly slower than its entry into and/or clearance from comparable areas perfused by contralateral non-infarct artery or coronary bed proximal to the obstruction ; or 3 (ie. complete perfusion) when the contrast material enters and exits the bed distal to the obstruction as promptly as in the bed proximal to the obstruction and/or in the bed from uninvolved or controlateral coronary artery.²¹

Distal embolization was defined as a new filling defect with an abrupt « cut-off » in one or more peripheral coronary branches of the infarct-related artery, distal to the pPCI site. In particular, we did not consider as distal embolization the occurrence of a TFG impairment, at any stage of the procedure, without evidence of a new filling defect.

Clinical outcomes

Clinical outcomes included all-cause and cardiovascular deaths, myocardial reinfarctions and stent thrombosis as defined by the Academic Research Consortium²² at 30-day follow-up and all-cause deaths during the complete follow-up. Follow-up was performed through comprehensive questionnaires and by telephone with the patient's personal physician. If death occurred, the patient's physician or appropriate hospital record department were interviewed to document the cause.

Statistical analysis

Categorical variables are presenting using frequencies and percentages and continuous variables using mean $\pm$ standard deviation (SD). Differences by SMuRF-less status were compared by using χ^2 test or Fischer's exact test for categorical variables, and Student's T-test for continuous variables.

Proportions of outcomes at various time points (day 30 and 1 year) were calculated in SMuRF-less patients and their counterparts with at least 1 SMuRF and compared using χ^2 test.

Survival at day 30, 1 year and after 1 year, were plotted for each group using Kaplan–Meier curves and compared using Log-rank test.

Finally, adjusted logistic regression models were used to assess the effect of the SMuRF-less status on patients' probability for study outcomes. Adjustment covariates were sex, age, left ventricular ejection fraction (LVEF), out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and total ischemic time < or > 3 hours.

All analyses were done using SPSS Statistics ® version 27 (IBM). A two-sided p-value of less than 0,05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Between January 1st, 2016 and December 31st, 2018, 619 patients with early-phase STEMI underwent pPCI. Among them, 79 (12,8%) had no documented SMuRF. Baseline and presentation characteristics are presented in Table 1, while clinical course, in-hospital findings and outcomes are summarized in Table 2.

Briefly, SMuRF-less patients had a significantly lower systolic blood pressure at admission than patients with at least 1 SMuRF, whereas heart rate was similar between groups. OHCA and cardiogenic shock were more frequent among SMuRF-less patients (27,8% vs 13,3%, $p \leq 0,001$ and 19,0% vs 9,8%, $p=0,015$, respectively). Vasopressive support and admission in intensive care unit (ICU) was needed in 19,0% vs. 10,7%, $p=0,08$ and 30,4% vs. 13,0%, $p < 0,001$, respectively (SMuRF-less patients vs. patients with ≥ 1 SMuRF).

SMuRF-less patients' total ischemic time was shorter by 76 minutes (232 ± 226 min vs. 308 ± 280 min, $p=0,011$).

SMuRF-less patients had the same rate of previous MI history when compared to patients with at least 1 SMuRF (6,3% vs. 7,6%, $p=0,17$). Mean body-mass index (BMI) and the rate of family history of premature cardiovascular disease (FHx) were not significantly different between groups ($26,3 \pm 3,6$ vs. $27,3 \pm 4,8$, $p=0,07$ and 17,7% vs. 15,7%, $p=0,65$).

Angiographic findings and reperfusion assessment

All patients included in our study underwent coronary angiography within 12 hours after symptoms onset and the delay between symptoms' onset and pPCI was significantly shorter in SMuRF-less patients.

Regarding angiographic characteristics, right-coronary-artery-related infarction appeared to be less found among SMuRF-less patients (32,9% versus 44,6%, $p=0,049$), while no difference was seen in the extension of the underlying CAD (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, 45,6% vs. 50,0%, $p=0,54$ for multivessel CAD ; SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, 16,5% vs. 18,3%, $p=0,68$ for triple-vessel CAD).

Culprit lesion angioplasty was performed in 97,5% of SMuRF-less patients and 98,1% of their counterparts with at least 1 SMuRF ($p=0,68$). There was no difference in the rate of stenting or in the type of stent used, in the administration of GpIIb/IIIa-inhibitors or in the rate of delayed stenting (performed in 5,6% of SMuRF-less patients and in 5,1 of patients with at least 1 SMuRF, $p=0,74$).

Angiographic and electrocardiographic outcomes after PCI are presented in Table 2 for both groups.

The rate of pre-procedural TFG 0 or 1 did not differ between groups (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, 69,5% vs. 67,6%, $p=0,11$) and TFG 3 was restored at the end of procedure in 85.7% of SMuRF-less patients, with distal embolization observed in 38,5% of cases, with no significant difference between groups (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, 85,7% vs. 86%, $p=0,94$ for post-pPCI TFG 3 and 38,5% vs. 30,7%, $p=0,2$ for distal embolization).

Complete STR was obtained in 51,6% of SMuRF-less patients, without statistical difference in comparison with patients with at least 1 SMuRF (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, 51,6% vs 56,8, $p=0,42$).

After adjustment on age, sex, OHCA and LVEF, only total ischemic time < 3 hours remained predictive of post-pPCI TFG 3 and complete STR, while SMuRF-less status did not (SMuRF-less vs. ≥ 1 SMuRF, OR=1,02, 95%CI [0,55-1,92], $p=0,93$ for post-pPCI TFG 3 and OR=0,74, 95%CI [0,39-1,30], $p=0,27$ for post-pPCI complete STR).

Among early-phase survivors, mean discharge LVEF was $45 \pm 12\%$ in patients with at least 1 SMuRF and $43 \pm 14\%$ in SMuRF-less patients ($p=0,45$).

Survival analysis

The median overall follow-up was 4,9 years, and 1-year follow-up was obtained for all patients.

When compared to patients with at least 1 SMuRF, SMuRF-less patients had an increased 30-day all-cause mortality rate (15,2% vs. 7,4%, $p=0,02$) as well as an increased 1-year all-cause mortality rate (17,7% vs. 9,8%, $p=0,03$). The difference was no longer significant after 1 year. We observed no significant difference in our composite end point of 1-year mortality and/or ACS recurrence.

After covariate adjustment on age, sex, LVEF and OHCA, SMURFs-less status was no longer significantly associated with 30-day mortality (OR=1,24, 95%CI [0,66 - 4,44], $p=0,26$) or 1-year mortality (OR=1,76, 95%CI [0,77 - 3,78], $p=0,18$).

The causes of 30-day deaths are summarized for SMuRF-less patients and their counterparts with at least 1 SMuRF in Table 3. Patients with worse initial clinical

presentation (OHCA and/or cardiogenic shock) represented more than two third of these deaths.

Discussion

Our study highlights the importance of an often overlooked subgroup of patients, who despite having no traditional risk factors, presented STEMI.

We observed that (1) near one patient on eight who presented STEMI had no documented SMuRF, (2) SMuRF-less patients had more severe clinical presentations, with more than 25% of them presenting OHCA and/or cardiogenic shock, (3) their 30-day mortality rate was higher when compared to patients with at least 1 SMuRF, with this difference persisting up to 1 year follow-up and apparently reducing thereafter, (4) reperfusion, assessed by post-procedural angiographic findings and peri-procedural electrocardiograms, was not significantly impaired in SMuRF-less patients in comparison with patients with at least 1 SMuRF.

This study confirms the reported prevalence of SMuRF-less patients in STEMI to be around 15% in numerous studies.²³ Figtree et al. observed that the proportion of SMuRF-less patients was 14.9% in the Swedish SWEDEHEART STEMI sub-cohort,¹³ while they stand for 19% of a STEMI sample derived from the Cooperative National Registry of Acute Coronary Syndrome Care (CONCORDANCE) registry, with this proportion increasing over time.⁹ In a NSTEMI cohort derived from the United Kingdom Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP), Moledina and al. even found more than 20% patients with no documented SMuRF.²⁴

These variations might be partly explained by the using of various definitions of SMuRFs and/or the using of different thresholds, or by a higher rate of missed risk factors in the studies reporting the highest proportions of SMuRF-less patients.

Besides, unlike most of other reports, our definition of HC included LDL-C level at hospital admission. It led us to identify some patients as having a SMuRF (HC), while they would have been identified as SMuRF-less by using data from the medical file alone.

Finally, we included patients presenting OHCA and/or cardiogenic shock, an overlooked subgroup of patients, that might present a specific cardiovascular risk profile.

In this study, the development of CAD in the absence of SMuRFs was not explained by other risk factors such as FHx or obesity. As previously described, we even found a trend to a lower BMI among SMuRF-less patients.¹³ SMuRF-less patients who reported FHx were few (14 patients, 17,7% of the SMuRF-less group) and the rate did not differ when compared to patients with at least 1 SMuRF.

To our knowledge, the role played by genetic risk (GR) in CAD development has not been studied yet among SMuRF-less patients, but could be a promising field for further research, since the majority of the loci associated to CAD are actually not associated to traditional risk factors.²⁵

As previously described and despite their shorter total ischemic time,¹³ we observed that SMuRF-less patients had a higher 30-day all-cause mortality when compared to patients with at least 1 SMuRF.⁹⁻¹⁴ This difference remains up to 1 year follow-up but was no longer significant after 1 year (median follow-up of 4,9 years). The separation of the Kaplan-Meier curves occurred early and appeared to gradually reduce after 30 days.

Among the multiple tools previously described to explore the efficacy of pPCI, we used the post-PCI TFG²⁶⁻²⁸ and the single lead STR.^{20, 29-31} Both are routinely-

used and strongly predictive of short and long-term adverse events following MI, including death. STR is also related to infarct size assessed by cardiac magnetic resonance imaging (cMRI).³² Previous studies have demonstrated that despite the restoration of the epicardial coronary blood flow, myocardial perfusion remains impaired in approximately half of STEMI patients,^{33, 34} highlighting the need to assess reperfusion by using different tools. While post-PCI TIMI flow grade mainly explore the epicardial coronary tract, ST-resolution is more representative of the microvascular function and the myocardial perfusion itself.^{30, 33, 34}

We observed that (1) post-pPCI TFG and distal embolization did not differ between groups and (2) 50 to 55% of overall patients presented a complete STR following pPCI with no significant difference between groups, suggesting that SMuRF-less status has no or limited impact on reperfusion after pPCI.

However, these conclusions need to be tempered. First, among the four SMuRFs, three seem to be related to reperfusion failure assessed angiographically by measuring the TFG (diabetes),³⁵ Myocardial Perfusion Grade (HT),⁴¹ or electrocardiographically (diabetes, HT, hypercholesterolemia),³⁵⁻³⁸ while tobacco smoking has shown a positive association with successful reperfusion assessed by post-PCI TFG and post-PCI STR.³⁹ SMuRFs' influence on reperfusion appears therefore different from one SMuRF to another, and patients with at least 1 SMuRF appear to be an heterogeneous population in terms of response to pPCI.

Then, while ST-segment's changes reflect myocardial ischemia/reperfusion, cMRI remains the Gold Standard for measuring the infarct size due to its high reproducibility. To date, only one study investigated the infarct size assessed by cMRI in STEMI patients, according to their SMuRF-less status. In a post-hoc analysis of the DANAMI-3 trials, Mazhar and al. demonstrated that SMuRF-less

patients presenting STEMI had an increased acute and final infarct size, as well as a lower myocardial salvage index.⁴⁰ No differences were seen in ventricular volumes, LVEF or microvascular obstruction. However, this study had limitations. Many comparisons were made, leading to a risk of type I error. Then, this study comes with the low mortality rate and the potential selection bias typical of a clinical trial. Indeed, patients presenting OHCA and/or cardiogenic shock, who stand for more than 15% of our population, were excluded from DANAMI-3 trials.⁴¹

Pre-PCI clinical course was the main difference that we observed between groups, with SMuRF-less patients exhibiting higher rates of OHCA (27,8% vs 13,3%, $p \leq 0,001$) and cardiogenic shock (19,0% vs 9,8%, $p=0,015$). As shown in Table 3, complications of OHCA were the main cause of 30-days deaths in both groups. We can assume that the higher short term mortality seen among SMuRF-less patients may be mainly subsequent to this higher rate of OHCA, plausibly due to arrhythmia, which are more frequent in the early-phase STEMI. The early separation of the survival curves following by a slow diminution of the initial difference is consistent with this assumption, since survivors of OHCA are known to have a similar long-term prognosis when compared to other STEMI patients.

What remains unclear is why SMuRF-less patients exhibit these higher rate of OHCA. Ischemic pre-conditioning has been reported to exert a protective effect against arrhythmia, through the exposure to prior transient ischemia-reperfusion episodes, that trigger cardioprotective cellular mechanisms.^{16, 42, 43} Since SMuRFs and their medications are known to influence ischemic pre-conditioning through different pathways,¹⁶ SMuRF-less patients might present a specific sensitivity to the arrhythmic ischemic trigger, that could contribute to their higher rate of OHCA.

Limitations

The retrospective design of the present study and the limited number of patients included drive its limitations and we might have lacked of power.

Each SMuRF's definition may differ or evolve according the different guidelines and/or authors choices, leading to a variability of the SMuRF-less group from a study to another.

Further, less commonly used risk factors such as lipoprotein (a), high sensitivity C-reactive protein, or genetic risk scores are not accounted for in this study and could play a role in the development of CAD in the absence of SMuRFs. However, this is a real-world study that reflects the information that is readily available to treating practitioners and their patients in the community.

Conclusions

Although SMuRF-less patients had a higher early mortality rate when compared to their counterparts with at least 1 SMuRF, these poor outcomes were not driven by an impaired reperfusion assessed by TFG and single lead STR. Their higher rate of OHCA and/or cardiogenic shock needs to be fully understood in order to improve their overall care and outcomes. It warrants further studies.

Tables and figures

Table 1. Baseline and presentation characteristics

	≥ 1 SMuRF	SMuRF-less	p-value
n (%)	540 (87,2)	79 (12,8)	-
Patient characteristics			
Age, mean ±SD	61,0 ±14,0	62,7 ±12,1	0,32
Sex, male, n (%)	409 (75,7)	59 (74,7)	0,83
Body-mass index, mean ±SD	27,3 ±4,8	26,3 ±3,6	0,07
Family history of cardiovascular disease, n (%)	85 (15,7)	14 (17,7)	0,65
Hypertension, n (%)	288 (53,3)	0 (0)	-
Hypercholesterolemia, n (%)	267 (49,4)	0 (0)	-
Diabetes mellitus, n (%)	95 (17,6)	0 (0)	-
Smokers, n (%)	287 (53,1)	0 (0)	-
Previous myocardial infarction history, n (%)	41 (7,6)	5 (6,3)	0,17
Previous angioplasty history, n (%)	51 (9,5)	5 (6,3)	0,36
Atrial fibrillation, n (%)	39 (7,2)	5 (6,3)	0,77
LDL-C, g/L, mean ±SD	1,25 ±0,43	1,07 ±0,25	< 0,01
Presentation characteristics			
Out-of-hospital cardiac arrest, n (%)	72 (13,3)	22 (27,8)	< 0,001
Admitted in intensive-care unit, n (%)	70 (13,0)	24 (30,4)	< 0,001
Anterior myocardial infarction, n (%)	205 (38,0)	35 (44,3)	0,29
Systolic blood pressure, mean ±SD	121 ±22	116 ±19	0,05
Heart rate, mean ±SD	79 ±17	82 ±17	0,18
Right ventricular myocardial infarction, n (%)	76 (14,2)	6 (7,7)	0,11
Delays			
Total ischemic time, min, mean ±SD	308 ±280	232 ±226	0,011

SD : standard deviation ; LDL-C : low density lipoprotein - cholesterol

Table 1. Baseline and presentation characteristics (continued)

	≥ 1 SMuRF	SMuRF-less	p-value
n (%)	540 (87,2)	79 (12,8)	-
Pre-PCI electrocardiogram			
Pre-PCI ST-elevation, mm, mean ±SD	2,9 ±2,1	3,4 ±3,0	0,23
Low-voltage QRS, n (%)	34 (7,7)	5 (7,6)	0,97
Grade 3 ischemia, n (%)	132 (31,6)	26 (40,6)	0,15
Pre-PCI angiographic characteristics			
Culprit lesion			
<i>Left main artery, n (%)</i>	8 (1,5)	3 (3,8)	0,15
<i>Left anterior descending artery, n (%)</i>	195 (36,1)	35 (44,3)	0,16
<i>Diagonal artery, n (%)</i>	13 (2,4)	1(1,3)	1
<i>Circumflex artery, n (%)</i>	83 (15,4)	14 (17,7)	0,59
<i>Right artery, n (%)</i>	241 (44,6)	26 (32,9)	0,049
Stent thrombosis, n (%)	21 (3,9)	2 (2,6)	0,58
Coronary artery disease extension			
<i>Single-vessel disease, n (%)</i>	270 (50,0)	43 (54,4)	0,54
<i>Two-vessels disease, n (%)</i>	171 (31,7)	23 (29,1)	0,21
<i>Three-vessels disease, n (%)</i>	99 (18,3)	13 (16,5)	0,68
Pre-PCI TIMI flow grade 0-1, n (%)	334 (69,6)	48 (67,6)	0,11

SD : standard deviation ; PCI : percutaneous coronary intervention

Table 2. Clinical course, in-hospital findings and outcomes

	≥ 1 SMuRF	SMuRF-less	p-value
n (%)	540 (87,2)	79 (12,8)	-
Clinical course			
Cardiogenic shock, n (%)	53 (9,8)	15 (19,0)	0,015
Need for vasopressive medications, n (%)	58 (10,7)	15 (19,0)	0,08
Short-term circulatory assistance device, n (%)	17 (3,1)	6 (7,6)	0,051
Post procedural electrocardiographic findings			
Post-PCI ST-elevation, mm, mean ±SD	1,1 ±1,4	1,3 ±2,1	0,46
ST-elevation resolution, %, mean ±SD	66 ±36	63 ±36	0,61
ST-elevation resolution > 70%, n (%)	245 (56,8)	33 (51,6)	0,42
Per and post-procedural angiographic findings			
Angioplasty, n (%)	530 (98,1)	77 (97,5)	0,68
Stenting, n (%)	467 (87,1)	64 (83,1)	0,33
Use of drug-eluting-stent, n (%)	355 (69,7)	47 (67,1)	0,66
Use of anti-GpIIb/IIIa, n (%)	115 (21,4)	15 (19,0)	0,62
Distal embolization, n (%)	138 (30,7)	25 (38,5)	0,2
Post-PCI TIMI flow grade 3	412 (86,0)	60 (85,7)	0,94
Post-procedure stent thrombosis, n(%)	5 (0,9)	0 (0)	0,38
Urgent CABG, n (%)	5 (0,9)	0 (0)	0,38
Biological findings			
Troponin I peak, ng/mL, mean ±SD	50,9 ±30,0	45,0 ±30,0	0,4
CPK peak, U/L, mean ±SD	2538 ±2488	3059 ±3691	0,23
Creatinin peak, mg/L, mean ±SD	11,4 ±7,5	12,5 ±7,1	0,33

SD : standard deviation ; PCI : percutaneous coronary intervention ; CABG : coronary artery bypass graft ; CPK : creatine phosphokinase

Table 2. (continued)

	≥ 1 SMuRF	SMuRF-less	p-value
n (%)	540 (87,2)	79 (12,8)	-
Discharge echocardiographic findings			
Discharge LVEF, %, mean ±SD	45 ±12	43 ±14	0,45
Discharge LVEF < 35 %, n (%)	45 (9,2)	8 (11,1)	0,6
Discharge LVEF 35-45 %, n (%)	203 (41,4)	27 (37,5)	0,52
Discharge LVEF > 45 %, n (%)	242 (49,4)	37 (51,4)	0,75
Discharge medications			
Prasugrel, n (%)	95 (18,3)	11 (14,9)	0,47
Ticagrelor, n (%)	352 (68,0)	54 (72,0)	0,48
Clopidogrel, n (%)	65 (12,5)	7 (9,5)	0,45
Acetylsalicylic acid, n (%)	517 (99,6)	75 (100)	0,59
Oral anticoagulation, n (%)	47 (9,2)	7 (9,9)	0,86
Bêta blockers, n (%)	483 (95,8)	64 (95,5)	0,9
ACE-inhibitors or ARBs, n (%)	491 (97,4)	66 (98,5)	0,6
Statin, n (%)	491 (97,4)	64 (95,5)	0,37
Diuretics, n (%)	94 (18,7)	10 (14,9)	0,46
Outcomes			
30-day mortality, n (%)	40 (7,4)	12 (15,2)	0,02
1-year mortality, n (%)	52 (9,6)	14 (17,7)	0,03
1-year mortality or ACS recurrence, n (%)	63 (11,7)	15 (19,0)	0,06
2-years mortality, n (%)	62 (11,5)	15 (19,0)	0,06

SD : standard deviation ; LVEF : left ventricular ejection fraction ; ACE : angiotensin-converting enzyme ; ARBs : angiotensin II receptor blockers ; ACS : acute coronary syndrome

Table 3. Causes of 30-day deaths by event number

Event	≥ 1 SMuRFs	SMuRF-less
1	Hypoxic-ischaemic brain death*	Septic and cardiogenic shock
2	Hypoxic-ischaemic brain death*	Found dead at home
3	Cardiogenic schock	Hypoxic-ischaemic brain death *
4	Cardiogenic schock	Hypoxic-ischaemic brain death*
5	Ischaemic stroke after LVAD implantation	Cardiogenic schock
6	Post-PCI refractory cardiac arrest	Vegetative state*
7	Unknown	Hypoxic-ischaemic brain death*
8	LVAD implantation failure*	Hypoxic-ischaemic brain death*
9	Refractory ventricular fibrillation*	Multi-organ failure*
10	Hypoxic-ischaemic brain death*	Hypoxic-ischaemic brain death*
11	Cardiogenic schock*	Hypoxic-ischaemic brain death*
12	Cardiogenic schock*	Hypoxic-ischaemic brain death*
13	Ischaemic stroke	
14	Hypoxic-ischaemic brain death*	
15	In-hospital cardiac arrest	
16	Found dead at home	
17	Found dead in hospital room	
18	Hypoxic-ischaemic brain death*	
19	Cardiogenic schock	
20	Cardiogenic schock*	
21	Hypoxic-ischaemic brain death*	
22	Tamponade	
23	Cardiogenic schock	
24	Cardiogenic schock	
25	Cardiogenic schock*	
26	Multi-organ failure*	
27	Refractory cardiac arrest*	
28	Septic and cardiogenic shock*	
29	Shock	
30	Tamponade	
31	Intracerebral haemorrhage	
32	Tamponade, haemorrhagic shock*	
33	Cardiogenic schock	
34	Hypoxic-ischaemic brain death*	
35	Tamponade	
36	Intracerebral haemorrhage	
37	Cardiogenic schock*	
38	Multi-organ failure*	
39	Hypoxic-ischaemic brain death*	
40	Hypoxic-ischaemic brain death*	

*death following an out-of-hospital cardiac arrest ; LVAD : left ventricular assist device

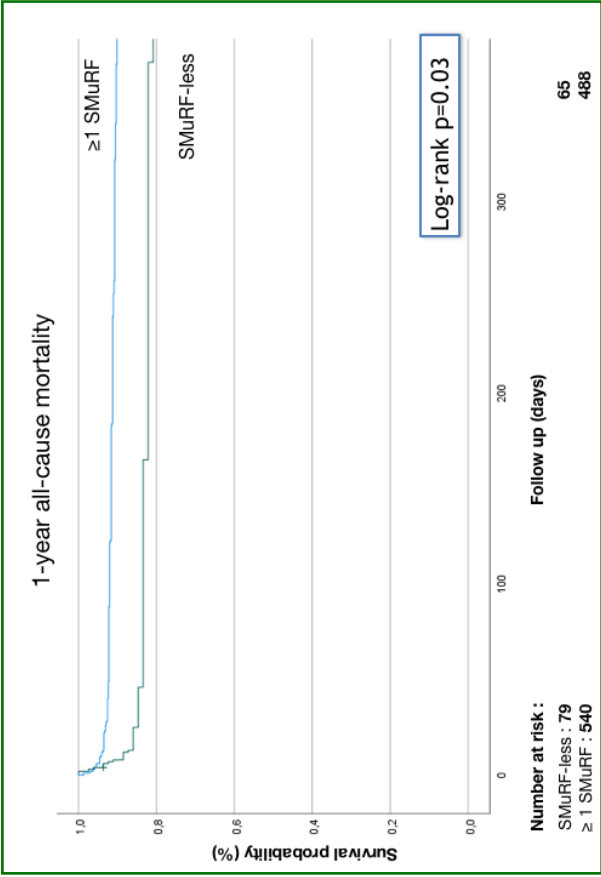
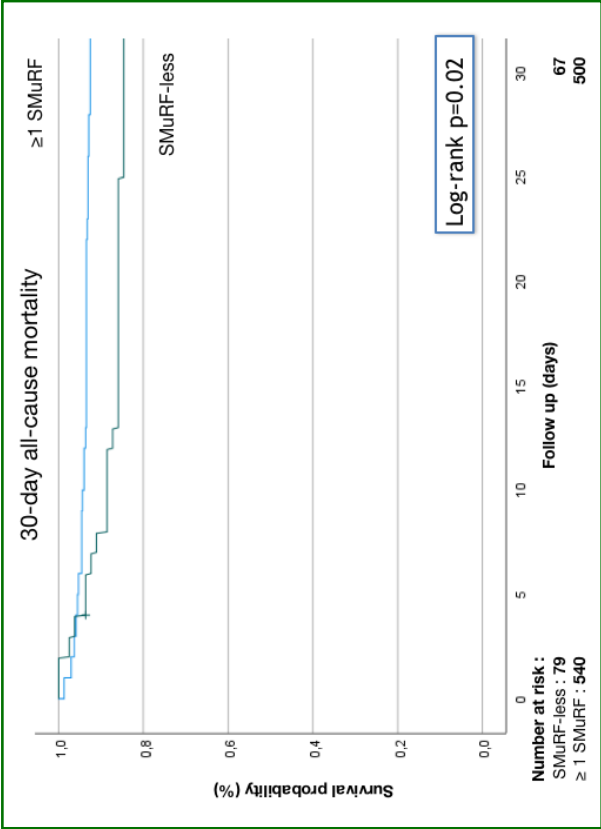


Figure 1. Kaplan-Meier curves for 30-day all-cause mortality, 1-year all-cause mortality and long term all-cause mortality, with corresponding log-rank tests.

References

1. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4_Pt_2):4-24. DOI: [10.2105/AJPH.47.4_Pt_2.4](https://doi.org/10.2105/AJPH.47.4_Pt_2.4)
2. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. DOI: [10.1161/01.CIR.97.18.1837](https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837)
4. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439-54. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab309](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309)
5. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women: The Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611. DOI: [10.1001/jama.297.6.611](https://doi.org/10.1001/jama.297.6.611)
6. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [En ligne]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité le 13 février 2022]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
7. Khot UN. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2003;290(7):898. DOI: [10.1001/jama.290.7.898](https://doi.org/10.1001/jama.290.7.898)
8. Vernon ST, Coffey S, Bhindi R, Soo Hoo SY, Nelson GI, Ward MR, et al. Increasing proportion of ST elevation myocardial infarction patients with coronary atherosclerosis poorly explained by standard modifiable risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(17):1824-30. DOI: [10.1177/2047487317720287](https://doi.org/10.1177/2047487317720287)
9. Vernon ST, Coffey S, D'Souza M, Chow CK, Kilian J, Hyun K, et al. ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors —How Common Are They, and What Are Their Outcomes? *JAHA*. 2019;8(21):e013296. DOI: [10.1161/JAHA.119.013296](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013296)
10. Roe MT, Halabi AR, Mehta RH, Chen AY, Kristin Newby L, Harrington RA, et al. Documented traditional cardiovascular risk factors and mortality in non–ST-segment elevation myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2007;153(4):507-14. DOI: [10.1016/j.ahj.2006.12.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.12.018)
11. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011;306(19). DOI: [10.1001/jama.2011.1654](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1654)

12. Nauta ST, Deckers JW, van der Boon RM, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Risk factors for coronary heart disease and survival after myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(5):576-83. DOI: [10.1177/2047487312460514](https://doi.org/10.1177/2047487312460514)
13. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *The Lancet*. 2021;397(10279):1085-94. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00272-5)
14. Sia C-H, Ko J, Zheng H, Ho AF-W, Foo D, Foo L-L, et al. Comparison of Mortality Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients With or Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:876465. DOI: [10.3389/fcvm.2022.876465](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.876465)
15. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Nicholls SJ, et al. Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction Despite No Standard Modifiable Risk Factors: Results From the SWEDEHEART Registry. *JAHA*. 2022;11(15):e024818. DOI: [10.1161/JAHA.121.024818](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024818)
16. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of Risk Factors, Comorbidities, and Comedications with Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Preconditioning, Postconditioning, and Remote Conditioning. *Levy FO, directeur. Pharmacol Rev*. 2014;66(4):1142-74. DOI: [10.1124/pr.113.008300](https://doi.org/10.1124/pr.113.008300)
17. de Groot D, Pasterkamp G, Hoefer IE. Cardiovascular risk factors and collateral artery formation. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(12):1036-47. DOI: [10.1111/j.1365-2362.2009.02205.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02205.x)
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy462](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462)
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393)
20. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, et al. Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(3):343-8. DOI: [10.1016/j.amjcard.2004.09.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.031)
21. The TIMI Study Group*. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I Findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6. DOI: [10.1056/NEJM198504043121437](https://doi.org/10.1056/NEJM198504043121437)
22. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313)
23. Kong G, Chin YH, Chong B, Goh RSJ, Lim OZH, Ng CH, et al. Higher mortality in acute coronary syndrome patients without standard modifiable risk factors: Results from a global meta-analysis of 1,285,722 patients. *International Journal of Cardiology*. 2022;S0167527322014139. DOI: [10.1016/j.ijcard.2022.09.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.062)

24. Moledina SM, Rashid M, Nolan J, Nakao K, Sun LY, Velagapudi P, et al. Addressing disparities of care in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients without standard modifiable risk factors: insights from a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(7):1084-92. DOI: [10.1093/eurjpc/zwab200](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab200)
25. Roberts R, Chang CC, Hadley T. Genetic Risk Stratification. *JACC: Basic to Translational Science.* 2021;6(3):287-304. DOI: [10.1016/j.jacbts.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.09.004)
26. Kammler J, Kypta A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, et al. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(3):165-70. DOI: [10.1007/s00392-008-0735-9](https://doi.org/10.1007/s00392-008-0735-9)
27. Wong DTL, Puri R, Richardson JD, Worthley MI, Worthley SG. Myocardial 'no-reflow' — Diagnosis, pathophysiology and treatment. *International Journal of Cardiology.* 2013;167(5):1798-806. DOI: [10.1016/j.ijcard.2012.12.049](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.049)
28. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;36(4):1202-9. DOI: [10.1016/S0735-1097\(00\)00865-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00865-2)
29. Schröder R. Prognostic Impact of Early ST-Segment Resolution in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2004;110(21). DOI: [10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6)
30. van't Hof AW, Liem A, de Boer M-J, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *The Lancet.* 1997;350(9078):615-9. DOI: [10.1016/S0140-6736\(96\)07120-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07120-6)
31. Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, Nikolsky E, Parise H, Cristea E, et al. Relationship Between ST-Segment Recovery and Clinical Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention: The HORIZONS-AMI ECG Substudy Report. *Circ Cardiovascular Interventions.* 2013;6(3):216-23. DOI: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000142](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000142)
32. Stensj  en AL, Hommerstad A, Halvorsen S, Arheden H, Engblom H, Erlinge D, et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(6). DOI: [10.1111/anec.12784](https://doi.org/10.1111/anec.12784)
33. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, Herbert De Raedt, Vrints CJ. Determinants and Prognostic Implications of Persistent ST-Segment Elevation After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Importance of Microvascular Reperfusion Injury on Clinical Outcome. *Circulation.* 1999;99(15):1972-7. DOI: [10.1161/01.CIR.99.15.1972](https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.15.1972)
34. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(4):281-92. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.03.054](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.054)
35. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and

- glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):181-5. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042)
36. De Luca G, van't Hof AWJ, Huber K, Gibson CM, Bellandi F, Arntz H-R, et al. Impact of Hypertension on Distal Embolization, Myocardial Perfusion, and Mortality in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1083-6. DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.05.053](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.053)
 37. Ghaffari S, Kolahdouzan K, Rahimi M, Tajlil A. Predictors of ST Depression Resolution in STEMI Patients Undergoing Primary PCI and Its Clinical Significance. *IJGM*. 2020;Volume 13:271-9. DOI: [10.2147/IJGM.S258573](https://doi.org/10.2147/IJGM.S258573)
 38. Dobrzycki S, Kozuch M, Kamiński K, Korecki J, Ostasz A, Podgrudna E, et al. High cholesterol in patients with ECG signs of no-reflow after myocardial infarction. *Rocz Akad Med Białymst*. 2003;48:118-22.
 39. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):993-1003. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.022)
 40. Mazhar J, Ekström K, Kozor R, Grieve SM, Nepper-Christensen L, Ahtarovski KA, et al. Cardiovascular magnetic resonance characteristics and clinical outcomes of patients with ST-elevation myocardial infarction and no standard modifiable risk factors—A DANAMI-3 substudy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:945815. DOI: [10.3389/fcvm.2022.945815](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945815)
 41. Høfsten DE, Kelbæk H, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Clemmensen P, et al. The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only. *American Heart Journal*. 2015;169(5):613-21. DOI: [10.1016/j.ahj.2015.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.02.004)
 42. Diamov S, Bellahcene M, Ziegler A, Barbosa V, Traub D, Butz S, et al. Antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning during low-flow ischemia: The role of bradykinin and sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. *Basic Res Cardiol*. 2004;99(4). DOI: [10.1007/s00395-004-0468-5](https://doi.org/10.1007/s00395-004-0468-5)
 43. Ravingerová T, Pancza D, Ziegelhoffer A, Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart: the role of alpha-adrenergic stimulation and K(ATP) channels. *Physiol Res*. 2002;51(2):109-19.

VII. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Au cours de ce travail, nous avons étudié le pronostic de patients pris en charge pour syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST, en fonction de la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire modifiables standards (*SMuRFs*), et étudié pour la première fois la survenue de critères angiographiques et/ou électrocardiographiques de reperfusion en fonction du caractère *SMuRF-less*.

De façon similaire à ce rapporte la littérature, le pronostic à court terme des patients *SMuRF-less* apparaît moins bon, avec une mortalité toutes causes confondues à 30 jours significativement plus élevée que les patients présentant au moins 1 *SMuRF*.

Sur la base de nos critères de jugement, notre travail suggère que cette différence n'est pas en lien avec une moindre efficacité du traitement de référence de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant du segment ST : l'angioplastie primaire. Cette conclusion doit être tempérée par notre effectif relativement faible (619 patients) ainsi que par l'absence de recours à d'autres outils d'évaluation de la reperfusion, dont l'utilisation aurait pu mener à des conclusions différentes.

Lors d'un STEMI, les patients *SMuRF-less* se distinguent par une fréquence accrue d'arrêts cardiaques extra-hospitaliers et de leurs complications, notamment neurologiques, ainsi que par une fréquence plus élevée de chocs cardiogéniques. Ces présentations cliniques sont associées à un mauvais pronostic à court terme

dans le STEMI et pourraient expliquer la surmortalité précoce caractérisant ces patients ne présentant aucun facteur de risque modifiable standard.

Néanmoins, les mécanismes conduisant à cette observation restent incompris et de plus amples travaux sont nécessaires en vue de l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [En ligne]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité le 13 février 2022]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
2. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):274-80. DOI: [10.1177/2047487316679522](https://doi.org/10.1177/2047487316679522)
3. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-19. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798)
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010)
5. Khot UN. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2003;290(7):898. DOI: [10.1001/jama.290.7.898](https://doi.org/10.1001/jama.290.7.898)
6. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
7. Cannon B. Cardiovascular disease: Biochemistry to behaviour. *Nature*. 2013;493(7434):S2-3. DOI: [10.1038/493S2a](https://doi.org/10.1038/493S2a)
8. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439-54. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab309](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309)
9. Vernon ST, Coffey S, Bhindi R, Soo Hoo SY, Nelson GI, Ward MR, et al. Increasing proportion of ST elevation myocardial infarction patients with coronary atherosclerosis poorly explained by standard modifiable risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(17):1824-30. DOI: [10.1177/2047487317720287](https://doi.org/10.1177/2047487317720287)
10. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011;306(19). DOI: [10.1001/jama.2011.1654](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1654)
11. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *The Lancet*. 2021;397(10279):1085-94. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00272-5)

12. Vernon ST, Coffey S, D'Souza M, Chow CK, Kilian J, Hyun K, et al. ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors —How Common Are They, and What Are Their Outcomes? *JAHA*. 2019;8(21):e013296. DOI: [10.1161/JAHA.119.013296](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013296)
13. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Nicholls SJ, et al. Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients Presenting With Non–ST Elevation Myocardial Infarction Despite No Standard Modifiable Risk Factors: Results From the SWEDEHEART Registry. *JAHA*. 2022;11(15):e024818. DOI: [10.1161/JAHA.121.024818](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024818)
14. Papazoglou AS, Farmakis IT, Zafeiropoulos S, Moysidis DV, Karagiannidis E, Stalikas N, et al. Angiographic severity in acute coronary syndrome patients with and without standard modifiable risk factors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:934946. DOI: [10.3389/fcvm.2022.934946](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.934946)
15. Gonzalez Del Hoyo MI, Peiro Ibanez OM, Vaquez-Nunez K, Dominguez Benito F, Ferrero M, Romeu A, et al. The absence of standard modifiable cardiovascular risk factors does not predict better outcomes in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2020;41(Supplement_2):ehaa946.1341. DOI: [10.1093/ehjci/ehaa946.1341](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1341)
16. Avis SR, Vernon ST, Hagström E, Figtree GA. Coronary artery disease in the absence of traditional risk factors: a call for action. *European Heart Journal*. 2021;42(37):3822-4. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab474](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab474)
17. Sia C-H, Ko J, Zheng H, Ho AF-W, Foo D, Foo L-L, et al. Comparison of Mortality Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients With or Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:876465. DOI: [10.3389/fcvm.2022.876465](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.876465)
18. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of Risk Factors, Comorbidities, and Comedications with Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Preconditioning, Postconditioning, and Remote Conditioning. *Levy FO, directeur. Pharmacol Rev*. 2014;66(4):1142-74. DOI: [10.1124/pr.113.008300](https://doi.org/10.1124/pr.113.008300)
19. de Groot D, Pasterkamp G, Hoefer IE. Cardiovascular risk factors and collateral artery formation. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(12):1036-47. DOI: [10.1111/j.1365-2362.2009.02205.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02205.x)
20. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary Clinical Trials*. 2012;33(3):507-14. DOI: [10.1016/j.cct.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.01.001)
21. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Lionetti V, directeur. PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123215. DOI: [10.1371/journal.pone.0123215](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123215)
22. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk

- Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7. DOI: [10.1161/01.CIR.102.17.2031](https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.17.2031)
23. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345. DOI: [10.1001/archinte.163.19.2345](https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345)
 24. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI: [10.1136/bmjopen-2013-004425](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004425)
 25. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1397-405. DOI: [10.1016/j.jacc.2005.01.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.041)
 26. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The « smoker's paradox » in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9(1):97. DOI: [10.1186/1741-7015-9-97](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-97)
 27. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y. Smoking Status and Long-Term Survival After First Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(25):2382-7. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.020)
 28. Gupta T, Kolte D, Khera S, Hari Krishnan P, Mujib M, Aronow WS, et al. Smoker's Paradox in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAHA*. 2016;5(4):e003370. DOI: [10.1161/JAHA.116.003370](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003370)
 29. Weisz G, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—The smoker's paradox revisited. *American Heart Journal*. 2005;150(2):358-64. DOI: [10.1016/j.ahj.2004.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.032)
 30. White HD. Deconstructing the Paradox of Smoking and Improved Short-Term Cardiovascular Outcomes After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(15):1755-7. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.02.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.044)
 31. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):993-1003. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.022)
 32. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of Admission Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Short- and Long-Term Mortality After Acute Myocardial Infarction in the Coronary Intervention Era. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(12):1674-9. DOI: [10.1016/j.amjcard.2007.01.044](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.044)
 33. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):181-5. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042)
 34. Stalikas N, Papazoglou AS, Karagiannidis E, Panteris E, Moysidis D, Daios S, et al. Association of stress induced hyperglycemia with angiographic findings and clinical outcomes in patients with

- ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):140. DOI: [10.1186/s12933-022-01578-6](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01578-6)
35. De Luca G, van't Hof AWJ, Huber K, Gibson CM, Bellandi F, Arntz H-R, et al. Impact of Hypertension on Distal Embolization, Myocardial Perfusion, and Mortality in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1083-6. DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.05.053](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.053)
 36. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2018;72(3):720-30. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786)
 37. Rembek M, Goch A, Goch J. The clinical course of acute ST-elevation myocardial infarction in patients with hypertension. *Kardiol Pol*. 2010;68(2):157-63.
 38. Sia C-H, Zheng H, Ho AF-W, Bulluck H, Chong J, Foo D, et al. The Lipid Paradox is present in ST-elevation but not in non-ST-elevation myocardial infarction patients: Insights from the Singapore Myocardial Infarction Registry. *Sci Rep*. 2020;10(1):6799. DOI: [10.1038/s41598-020-63825-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63825-8)
 39. Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT, Sonel AF, et al. Hypercholesterolemia Paradox in Relation to Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):E22-8. DOI: [10.1002/clc.20518](https://doi.org/10.1002/clc.20518)
 40. Yousufuddin M, Takahashi PY, Major B, Ahmmad E, Al-Zubi H, Peters J, et al. Association between hyperlipidemia and mortality after incident acute myocardial infarction or acute decompensated heart failure: a propensity score matched cohort study and a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(12):e028638. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-028638](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028638)
 41. Marenzi G, Cosentino N, Cortinovis S, Milazzo V, Rubino M, Cabiati A, et al. Myocardial Infarct Size in Patients on Long-Term Statin Therapy Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(12):1791-7. DOI: [10.1016/j.amjcard.2015.09.016](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.016)
 42. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritzer H, Theurl M, Basic D, Eigler C, et al. Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Microvascular Injury and Clinical Outcome in Revascularized ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAHA*. 2017;6(10):e006957. DOI: [10.1161/JAHA.117.006957](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006957)
 43. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N Engl J Med*. 1985;313(16):1018-1018. DOI: [10.1056/NEJM198510173131611](https://doi.org/10.1056/NEJM198510173131611)
 44. Sarkar A, Grigg WS, Lee JJ. TIMI Grade Flow. Dans: StatPearls. [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité le 13 octobre 2022]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482412/>
 45. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angioli P, Ducci K. Epicardial and microvascular reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J*. 2005;6(6):447-52.
 46. Fernandes MR, Fish RD, Canales J, Aliota J, Silva GV, Perin EC, et al. Restoration of microcirculatory patency after myocardial infarction: results of current coronary interventional strategies and techniques. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(3):342-50.

47. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(10):1739-46. DOI: [10.1016/j.jacc.2003.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.012)
48. Kammler J, Kypka A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, et al. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(3):165-70. DOI: [10.1007/s00392-008-0735-9](https://doi.org/10.1007/s00392-008-0735-9)
49. Wong DTL, Puri R, Richardson JD, Worthley MI, Worthley SG. Myocardial 'no-reflow' — Diagnosis, pathophysiology and treatment. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1798-806. DOI: [10.1016/j.ijcard.2012.12.049](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.049)
50. Reffelmann T. The « no-reflow » phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002;87(2):162-8. DOI: [10.1136/heart.87.2.162](https://doi.org/10.1136/heart.87.2.162)
51. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial Perfusion Patterns Related to Thrombolysis in Myocardial Infarction Perfusion Grades After Coronary Angioplasty in Patients With Acute Anterior Wall Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;93(11):1993-9. DOI: [10.1161/01.CIR.93.11.1993](https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.11.1993)
52. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the Coronary Blood Flow Velocity Pattern in Patients With No Reflow and Reperfused Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;94(6):1269-75. DOI: [10.1161/01.CIR.94.6.1269](https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.6.1269)
53. Ito H, Iwakura K. Assessing the relation between coronary reflow and myocardial reflow. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(12):8G-12G. DOI: [10.1016/S0002-9149\(98\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00046-0)
54. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1202-9. DOI: [10.1016/S0735-1097\(00\)00865-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00865-2)
55. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Dambrink J-HE, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1363-7. DOI: [10.1016/j.jacc.2003.11.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.042)
56. Shaaban R, El Etriby A, Kamal D, Mostafa AE. Prognostic impact of pre-interventional culprit artery thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):52. DOI: [10.1186/s43044-022-00289-3](https://doi.org/10.1186/s43044-022-00289-3)
57. Schamroth Pravda N, Cohen T, Klempfner R, Kornowski R, Beigel R, Orvin K, et al. Temporal trends in the pre-procedural TIMI flow grade among patients with ST- segment elevation myocardial infarction – From the ACSIS registry. *IJC Heart & Vasculature*. 2021;36:100868. DOI: [10.1016/j.ijcha.2021.100868](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100868)
58. Maioli M, Zeymer U, van 't Hof AWJ, Gibson CM, Dudek D, Bellandi F, et al. Impact of preprocedural TIMI flow on myocardial perfusion, distal embolization and mortality in patients

- with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(7):324-7.
59. Schaaf MJ, Mewton N, Rioufol G, Angoulvant D, Cayla G, Delarche N, et al. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *Journal of Cardiology.* 2016;67(3):248-53. DOI: [10.1016/j.jjcc.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.008)
 60. Joost A, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, de Waha S, Desch S, et al. Impact of Initial Culprit Vessel Flow on Infarct Size, Microvascular Obstruction, and Myocardial Salvage in Acute Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology.* 2016;118(9):1316-22. DOI: [10.1016/j.amjcard.2016.07.056](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.056)
 61. Akoudad H, Benamer H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *EMC - Cardiologie-Angéiologie.* 2004;1(1):49-67. DOI: [10.1016/j.emcaa.2003.12.003](https://doi.org/10.1016/j.emcaa.2003.12.003)
 62. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal.* 2013;34(10):719-28. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411)
 63. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Sonia Petronio A, Camacci T, et al. Distal embolization during primary angioplasty: Histopathologic features and predictability. *American Heart Journal.* 2005;150(1):102-8. DOI: [10.1016/j.ahj.2005.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.01.016)
 64. Napodano M, Al Mamary AH, Zilio F, Dariol G, Frigo AC, Tarantini G, et al. Development and Validation of a Distal Embolization Risk Score During Primary Angioplasty in ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology.* 2015;116(8):1172-8. DOI: [10.1016/j.amjcard.2015.07.027](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.027)
 65. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and short-term prognosis of angiographically detected distal embolization after emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(12):773-9. DOI: [10.1007/s00392-009-0066-5](https://doi.org/10.1007/s00392-009-0066-5)
 66. Adnan G, Singh DP, Mahajan K. Coronary Artery Thrombus. Dans: StatPearls. [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité le 13 octobre 2022]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534808/>
 67. Koivula K, Nikus K, Viikilä J, Lilleberg J, Huhtala H, Birnbaum Y, et al. Comparison of the prognostic role of Q waves and inverted T waves in the presenting ECG of STEMI patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(1):e12585. DOI: [10.1111/anec.12585](https://doi.org/10.1111/anec.12585)
 68. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Mitsuba N, et al. Impact of the Magnitude of the Initial ST-Segment Elevation on Left Ventricular Function in Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Circ J.* 2004;68(10):903-8. DOI: [10.1253/circj.68.903](https://doi.org/10.1253/circj.68.903)
 69. Birnbaum GD, Birnbaum I, Birnbaum Y. Twenty years of ECG grading of the severity of ischemia. *Journal of Electrocardiology.* 2014;47(4):546-55. DOI: [10.1016/j.jelectrocard.2014.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.02.003)
 70. Lee CW, Hong M-K, Yang HS, Choi S-W, Kim J-J, Park S-W, et al. Determinants and prognostic implications of terminal QRS complex distortion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology.* 2001;88(3):210-3. DOI: [10.1016/S0002-9149\(01\)01627-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01627-7)

71. Yılmaz A, Demir K, Karataş R, Çelik M, Avcı A, Keleş F, et al. Long-term prognostic significance of terminal QRS distortion on patients with stemi and its correlation with the GRACE scoring system. *Journal of Electrocardiology*. 2019;52:17-21. DOI: [10.1016/j.jelectrocard.2018.10.095](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.10.095)
72. Mager A, Sclarovsky S, Herz I, Zlotikamien B, Strasberg B, Birnbaum Y. QRS complex distortion predicts no reflow after emergency angioplasty in patients with anterior wall acute myocardial infarction: *Coronary Artery Disease*. 1998;9(4):199-206. DOI: [10.1097/00019501-199809040-00005](https://doi.org/10.1097/00019501-199809040-00005)
73. López-Castillo M, Aceña Á, Pello-Lázaro AM, Viegas V, Merchán Muñoz B, Carda R, et al. Prognostic value of initial QRS analysis in anterior STEMI: Correlation with left ventricular systolic dysfunction, serum biomarkers, and cardiac outcomes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(1). DOI: [10.1111/anec.12791](https://doi.org/10.1111/anec.12791)
74. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-501. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892)
75. Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C, et al. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(12):1631-7. DOI: [10.1016/j.amjcard.2009.07.046](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.046)
76. Kewcharoen J, Trongtorsak A, Kittipibul V, Prasitlumkum N, Kanitsoraphan C, Putthapiban P, et al. Fragmented QRS predicts reperfusion failure and in-hospital mortality in ST-Elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiologica*. 2020;75(4):298-311. DOI: [10.1080/00015385.2019.1584696](https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1584696)
77. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Tan MK, Fox KAA, Gore JM, et al. Prognostic significance of low QRS voltage on the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2015;190:34-9. DOI: [10.1016/j.ijcard.2015.04.085](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.085)
78. Schröder R. Prognostic Impact of Early ST-Segment Resolution in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;110(21). DOI: [10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6)
79. Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, Todaro TG, Adams P, Westerhout CM, et al. ST-Segment Recovery and Outcome After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: Insights From the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) Trial. *Circulation*. 2008;118(13):1335-46. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767772](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767772)
80. van't Hof AW, Liem A, de Boer M-J, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1997;350(9078):615-9. DOI: [10.1016/S0140-6736\(96\)07120-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07120-6)
81. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(5):1283-94. DOI: [10.1016/S0735-1097\(01\)01550-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01550-9)
82. Spitaleri G, Brugaletta S, Scalone G, Moscarella E, Ortega-Paz L, Pernigotti A, et al. Role of ST-Segment Resolution in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the 5-Year Outcomes of the EXAMINATION

- [Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction] Trial). The American Journal of Cardiology. 2018;121(9):1039-45. DOI: [10.1016/j.amjcard.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.015)
83. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. Journal of the American College of Cardiology. 1999;34(7):1932-8. DOI: [10.1016/S0735-1097\(99\)00466-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00466-0)
 84. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, et al. Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 2005;95(3):343-8. DOI: [10.1016/j.amjcard.2004.09.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.031)
 85. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(6):1215-23. DOI: [10.1016/j.jacc.2004.06.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.053)
 86. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(4):532-8. DOI: [10.1016/S0735-1097\(02\)02870-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02870-X)
 87. Dong Q, Wen X, Chang G, Xia R, Wang S, Yang Y, et al. ST-segment resolution as a marker for severe myocardial fibrosis in ST-segment elevation myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):455. DOI: [10.1186/s12872-021-02269-y](https://doi.org/10.1186/s12872-021-02269-y)
 88. Stensj en AL, Hommerstad A, Halvorsen S, Arheden H, Engblom H, Erlinge D, et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020;25(6). DOI: [10.1111/anec.12784](https://doi.org/10.1111/anec.12784)
 89. Reinstadler SJ, Baum A, Rommel K-P, Eitel C, Desch S, Mende M, et al. ST-segment depression resolution predicts infarct size and reperfusion injury in ST-elevation myocardial infarction. Heart. 2015;101(22):1819-25. DOI: [10.1136/heartjnl-2015-307876](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307876)
 90. De Luca G, Maas AC, van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Impact of ST-segment depression resolution on mortality after successful mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 2005;95(2):234-6. DOI: [10.1016/j.amjcard.2004.09.008](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.008)
 91. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, White HD, Todaro TG, Van de Werf F, et al. Resolution of ST-segment depression: a new prognostic marker in ST-segment elevation myocardial infarction. European Heart Journal. 2010;31(5):573-81. DOI: [10.1093/eurheartj/ehp494](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp494)
 92. Shah A, Wagner GS, Califf RM, Boineau RE, Green CL, Wildermann NM, et al. Comparative Prognostic Significance of Simultaneous Versus Independent Resolution of ST Segment Depression Relative to ST Segment Elevation During Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(6):1478-83. DOI: [10.1016/S0735-1097\(97\)00331-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00331-8)

93. Refaat H, Tantawy A, Gamal AS, Radwan H. Novel predictors and adverse long-term outcomes of No-reflow phenomenon in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Indian Heart Journal*. 2021;73(1):35-43. DOI: [10.1016/j.ihj.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.12.008)
94. Hallén J, Buser P, Schwitter J, Petzelbauer P, Geudelin B, Fagerland MW, et al. Relation of Cardiac Troponin I Measurements at 24 and 48 Hours to Magnetic Resonance–Determined Infarct Size in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(11):1472-7. DOI: [10.1016/j.amjcard.2009.07.019](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.019)
95. Hallén J. Troponin for the Estimation of Infarct Size: What Have We Learned? *Cardiology*. 2012;121(3):204-12. DOI: [10.1159/000337113](https://doi.org/10.1159/000337113)
96. Lei Z, Li B, Li B, Peng W. Predictors and prognostic impact of left ventricular ejection fraction trajectories in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(6):1429-38. DOI: [10.1007/s40520-022-02087-y](https://doi.org/10.1007/s40520-022-02087-y)
97. Otero-García O, Cid-Álvarez AB, Juskova M, Álvarez-Álvarez B, Tasende-Rey P, Gude-Sampedro F, et al. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis of an 11-year all-comers registry. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(8):898-908. DOI: [10.1093/ehjacc/zuab058](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab058)
98. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-6. DOI: [10.1056/NEJM198308113090602](https://doi.org/10.1056/NEJM198308113090602)
99. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart Journal*. 2018;70:S406-18. DOI: [10.1016/j.ihj.2018.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.032)
100. Sytli N, Hautamäki M, Anttila K, Mahdiani S, Eskola M, Lehtimäki T, et al. Left ventricular ejection fraction adds value over the GRACE score in prediction of 6-month mortality after ACS: the MADDEC study. *Open Heart*. 2019;6(1):e001007. DOI: [10.1136/openhrt-2019-001007](https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001007)
101. Ghaffari S, Kolahdouzan K, Rahimi M, Tajlil A. Predictors of ST Depression Resolution in STEMI Patients Undergoing Primary PCI and Its Clinical Significance. *IJGM*. 2020;Volume 13:271-9. DOI: [10.2147/IJGM.S258573](https://doi.org/10.2147/IJGM.S258573)
102. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):181-5. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042)
103. Doherty DJ, Sykes R, Mangion K, Berry C. Predictors of Microvascular Reperfusion After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):21. DOI: [10.1007/s11886-021-01442-1](https://doi.org/10.1007/s11886-021-01442-1)
104. De Luca G, van't Hof AWJ, Huber K, Gibson CM, Bellandi F, Arntz H-R, et al. Impact of Hypertension on Distal Embolization, Myocardial Perfusion, and Mortality in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1083-6. DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.05.053](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.053)

105. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2018;72(3):720-30. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786)
106. Dobrzycki S, Kozuch M, Kamiński K, Korecki J, Ostasz A, Podgrudna E, et al. High cholesterol in patients with ECG signs of no-reflow after myocardial infarction. *Rocz Akad Med Białymst*. 2003;48:118-22.
107. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):993-1003. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.022)
108. Cour M, Argaud L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation*. 2010;19(2):185-90. DOI: [10.1016/j.reaurg.2010.01.008](https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.01.008)
109. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36. DOI: [10.1161/01.CIR.74.5.1124](https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124)
110. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(2):H579-88. DOI: [10.1152/ajpheart.01064.2002](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002)
111. Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Denaxas S, Hemingway H, Smeeth L. Association between clinical presentations before myocardial infarction and coronary mortality: a prospective population-based study using linked electronic records. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2363-71. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu286](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu286)
112. Gungor M, Yildirim E. The Impact of Chronic Repetitive Leg Ischemia on Left Ventricular Function and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Princ Pract*. 2017;26(5):447-50. DOI: [10.1159/000481866](https://doi.org/10.1159/000481866)
113. Vagal A, Aviv R, Sucharew H, Reddy M, Hou Q, Michel P, et al. Collateral Clock Is More Important Than Time Clock for Tissue Fate: A Natural History Study of Acute Ischemic Strokes. *Stroke*. 2018;49(9):2102-7. DOI: [10.1161/STROKEAHA.118.021484](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021484)
114. Kimmel ER, Al Kasab S, Harvey JB, Bathla G, Ortega-Gutierrez S, Toth G, et al. Absence of Collaterals is Associated with Larger Infarct Volume and Worse Outcome in Patients with Large Vessel Occlusion and Mild Symptoms. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(7):1987-92. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032)
115. McDermott MM, Carroll TJ, Kibbe M, Kramer CM, Liu K, Guralnik JM, et al. Proximal Superficial Femoral Artery Occlusion, Collateral Vessels, and Walking Performance in Peripheral Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):687-94. DOI: [10.1016/j.jcmg.2012.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.10.024)
116. Pérez-Castellano N, García EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elízaga J, et al. Influence of Collateral Circulation on In-Hospital Death From Anterior Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(3):512-8. DOI: [10.1016/S0735-1097\(97\)00521-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00521-4)
117. Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, Zwinderman AH, Ng S, Grobbee DE, et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2009;132(2):257-62. DOI: [10.1016/j.ijcard.2007.11.100](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.100)

- 118.Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Rev Cardiol.* 2004;1(2):96-102. DOI: [10.1038/ncpcardio0047](https://doi.org/10.1038/ncpcardio0047)
- 119.Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the Human Heart. *Circulation.* 2005;112(14):2143-8. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558122](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558122)
- 120.Boukhris M, Bousselmi R, Tomasello SD, Elhadj ZI, Azzarelli S, Marzà F, et al. Mechanical post-conditioning in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2015;27(3):192-200. DOI: [10.1016/j.jsha.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jsha.2014.11.001)
- 121.Hansen PR, Thibault H, Abdulla J. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: A review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2010;144(1):22-5. DOI: [10.1016/j.ijcard.2009.03.118](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.118)
- 122.Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2008;359(5):473-81. DOI: [10.1056/NEJMoa071142](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071142)
- 123.Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1021-31. DOI: [10.1056/NEJMoa1505489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505489)
- 124.Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(5):373-82. DOI: [10.1007/s00395-006-0616-1](https://doi.org/10.1007/s00395-006-0616-1)
- 125.Steiner I, Gotkine M, Wirguin I. The protective effect of risk factors against stroke severity. *Journal of the Neurological Sciences.* 2008;267(1-2):187-8. DOI: [10.1016/j.jns.2007.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.021)
- 126.Pollock JS, Hollenbeck RD, Wang L, Janz DR, Rice TW, McPherson JA. A history of smoking is associated with improved survival in patients treated with mild therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(1):99-103. DOI: [10.1016/j.resuscitation.2013.08.275](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.08.275)
- 127.Pipicz M, Demján V, Sárközy M, Csont T. Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cardiac STAT3. *IJMS.* 2018;19(11):3572. DOI: [10.3390/ijms19113572](https://doi.org/10.3390/ijms19113572)
- 128.Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2006;27(5):534-9. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi715](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi715)
- 129.Jamaiyar A, Juguilon C, Dong F, Cumpston D, Enrick M, Chilian WM, et al. Cardioprotection during ischemia by coronary collateral growth. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2019;316(1):H1-9. DOI: [10.1152/ajpheart.00145.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00145.2018)

VU

NANCY, le **20 septembre 2022**
Le Président de Thèse

NANCY, le **21 septembre 2022**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Batric POPOVIC

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12700C**

NANCY, le **04 octobre 2022**

LA PRESIDENTE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Madame Hélène BOULANGER

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : La proportion de patients dépourvus de facteurs de risque cardiovasculaire modifiables standards (ou *SMuRFs* pour *Standard Modifiable cardiovascular Risk Factors* comprenant l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, patients dits *SMuRFs-less*) semble en augmentation parmi les patients pris en charge pour syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (STEMI pour *ST-elevation myocardial infarction*). Or le pronostic de ces patients apparaît moins bon lorsqu'on les compare aux patients présentant au moins 1 *SMuRF*. L'efficacité de l'angioplastie primaire n'a jamais été étudiée chez ces patients.

OBJECTIF : Nous souhaitons réévaluer le pronostic des patients *SMuRFs-less* pris en charge pour un STEMI et étudier leur réponse à l'angioplastie primaire, en les comparant aux patients présentant ≥ 1 *SMuRF* à l'aide de critères de reperfusion électrocardiographiques et angiographiques validés.

ÉTUDE : Dans cette étude monocentrique rétrospective, nous avons systématiquement inclus tout patient pris en charge au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2018 pour un STEMI aigu (délai de présentation < 12h) traité par angioplastie primaire. Nous avons comparé les caractéristiques initiales des patients, leur évolution clinique, ainsi que la survenue de critères de reperfusion angiographiques (flux TIMI post-procédural) et électrocardiographiques (régression du sus-décalage du segment ST), en fonction de la présence ou non de *SMuRF*.

RÉSULTATS : 619 patients ont été inclus, dont 12,8% de patients *SMuRFs-less* et 87,2% de patients porteurs d'au moins 1 *SMuRF*. Le temps total d'ischémie était plus court chez les patients *SMuRFs-less* (232 ± 226 min vs. 308 ± 280 min, $p=0,011$). Ils étaient plus nombreux à avoir présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACR, 27,8% vs 13,3%, $p \leq 0,001$) ou un choc cardiogénique (19,0% vs 9,8%, $p=0,015$). Leurs taux de mortalité à 30 jours et à 1 an se sont avérés plus importants que ceux des patients porteurs d'au moins 1 *SMuRF* (15,2% vs. 7,4%, $p=0,02$ et 17,7% vs. 9,8%, $p=0,03$, respectivement) mais cette différence n'était plus significative après ajustement sur les principaux facteurs confondants, ou bien au-delà d'un an. Au décours de l'angioplastie primaire, et après ajustement sur l'âge, le sexe, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'ACR et le temps total d'ischémie, le caractère *SMuRF-less* n'était associé ni à la régression du sus-décalage du segment ST ni au flux TIMI post-procédural (OR=0,74, 95%IC [0,39 - 1,30], $p=0,27$ et OR=1,02, 95%IC [0,55-1,92], $p=0,93$, respectivement).

CONCLUSION : Dans notre étude les patients *SMuRFs-less* ont présenté une mortalité précoce plus importante que les patients porteurs d'au moins 1 *SMuRF*. Nos résultats suggèrent que cette différence n'est pas la conséquence d'une moindre réponse à l'angioplastie primaire. Le mauvais pronostic de ces patients semble plutôt lié à un taux plus élevé d'ACR et/ou de chocs cardiogéniques. D'autres investigations sont nécessaires pour mieux comprendre comment l'absence d'exposition préalable aux *SMuRFs* peut influencer la présentation clinique des patients pris en charge pour un STEMI.

TITRE EN ANGLAIS : Prognosis of patients presenting ST-elevation myocardial infarction according to the presence or the absence of Standard Modifiable cardiovascular Risk Factors

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE CARDIOVASCULAIRE - ANNÉE 2022

MOTS-CLÉS : infarctus du myocarde, facteurs de risque cardiovasculaire modifiable, pronostic, reperfusion, flux TIMI, régression du sus-décalage du segment ST

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX