

Evènements cardiovasculaires associés à l'arrêt prématuré de la double anti agrégation plaquettaire dans les suites d'un syndrome coronarien aigu : Résultats d'un centre Tunisien

Adverse events after premature discontinuation of clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: Insights from a Tunisian center

Imen Ben Ali¹, Ikram Chamtoury¹, Sonia Hamdi¹, Walid Jomaa¹, Aymen El Hraiech¹, Mohamed A. Azaiez¹, Christian Spaulding², Khaldoun Ben Hamda¹, Faouzi Maatouk¹

1 - Service de cardiologie B, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie.

2 - Département de Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France.

Résumé

But de l'étude. Etudier l'impact de l'arrêt prématuré de la double anti agrégation plaquettaire (DAP) sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs dans les suites d'un syndrome coronarienaigu (SCA) dans un centre hospitalier universitaire Tunisien.

Méthodes. Il s'agit d'une étude observationnelle mono-centrique incluant 396 patients admis pour SCA traités par DAP. Deux groupes ont été comparés, les patients ayant suivis 12 mois de DAP (DAP-L, n=206) et les patients ayant arrêté de façon prématurée cette bithérapie (DAP-C, n=190). Le critère de jugementprimaireest la mortalitécardiovasculaire.

Résultats. L'âge moyen de la population d'étude étaitde 60,6 ± 11 ans. Les patients dans le groupe DAP-Cétaientplus fréquemment tabagiques, non diabétiques et traités médicalement ou par angioplastie avec des stents nus par rapport aux patients du groupe DAP-L. La duréemoyenne de DAP étaitde 3,6 ± 3 mois dans le groupe DAP-C et de 13,2 ± 3 mois dans le groupe DAP-L. Après un suivi moyen de 33,6 ± 6 mois, la survie dans le groupe DAP-Létaitmeilleure que celle du groupe DAP-C (Log Rank= 0.0002). En analyse multi variée, l'arrêt prématuré de la DAP étaitidentifié comme un facteur prédictif indépendant de mortalité (HR=10.42 ; IC 95% : 2.22 – 48.83 ; p=0.0029). La cause la plus fréquente d'arrêt du traitement était économique. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes en termes de survenue d'infarctus du myocarde, de récides ischémiqueset de nouvelles revascularisations.

Conclusion. Chez des patients traités dans un centre hospitalo-universitaire tunisien on a noté un taux élevé d'arrêt prématuré de la DAP après un SCA avec une augmentation significative de la mortalité chez les patients ayant une durée de DAP inférieure à 12 mois. Par ailleurs, l'arrêt prématuré de DAP n'était pas associé à une augmentation du risque de survenue d'infarctus de myocarde, de nouvelles revascularisations et de récides ischémiques.

Mots-clés

Syndrome coronarien aigu; Antiagrégants plaquettaires;Observance ; Mortalité; Infarctus du myocarde

Summary

Aims. We sought to determine the risk of ischemic eventassociated with premature discontinuation of dual antiplatelet therapy (DAPT) in post-acute coronary syndrome (ACS)patients from a single center cohort in Tunisia.

Methods. A consecutive series of 396 ACS patients were treated either medically or with percutaneous coronary intervention. Two groups were analyzed, patients who stopped DAPT before 12 months (S-DAPT, n=190), and those who continued DAPT for 12 months (L-DAPT, n=206). The primary endpoint was the occurrence of cardiovascular death.

Results. Mean age of the overall population was 60.6 ± 11years. Patients in the S-DAPT group were more often smokers, non-diabetics and received baremetal stents more often than the patients in the L-DAPT group. Mean duration of DAPT was 3.6 ± 3 months in the S-DAPT group and 13.2 ± 3 months in the L-DAPT group. After a mean follow-up of 33.6 ± 6 months, the death rate was higher in the S-DAPT group than in the L-DAPT group (Log rank= 0.0002). There was no difference between groups in the occurrence of other ischemic events such as myocardial infarction, recurrent ischemia or stent thrombosis. After adjustment for other variables, premature discontinuation of DAPT was a predictive factor for mortality (HR: 10.42, 95% CI: 2.22- 48.83; p = 0.002).

Conclusion. Premature discontinuation of DAPT after ACS is common in Tunisian patients. It was significantly related to mortality, but not related to myocardial infarction, recurrent ischemia or repeat revascularization.

Keywords

Acute coronary syndrome; Antiplatelet therapy; Clopidogrel; Compliance;Mortality

Correspondance

Dr Walid Jomaa

Service de cardiologie B, CHU Fattouma Bourguiba, Avenue 1er juin – 5000 Monastir, TUNISIE.

Tel: +216 98317980

E-mail: jomaa_w@hotmail.fr

INTRODUCTION

Les études randomisées ont établi l'efficacité de la double anti-agrégation plaquettaire (DAP) associant de l'aspirine et un inhibiteur de la P2Y12, dans les suites d'un syndrome coronarien aigu (SCA) chez les patients traités médicalement ou par angioplastie coronaire percutanée (ATL).[1-3] En se basant sur les données de deux grandes études ; Clopidogrel in UnstableAngina to PreventRecurrent Events (CURE)[2] et Clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO)[3] , les sociétés savantes internationales ont recommandé une durée minimale de 12 mois de DAP dans les suites d'un SCA quel que soit la stratégie de revascularisation adopté et indépendamment du type de stent implanté.[4-5]

En pratique, les patients sont loin de recevoir le traitement antiagrégant plaquettaire adéquat surtout en d'ATL. Par ailleurs le pourcentage de non observance au traitement peut atteindre 40% chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire.[6]

Peu d'études se sont intéressées à l'observance au traitement antiagrégant chez les patients coronariens dans les pays en voie de développement où les problèmes économiques et le manque d'éducation thérapeutique pourraient augmenter le risque de non observance au traitement.

Nous avons donc étudié le taux d'arrêt prématuré de la DAP et son impact sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant un SCA, traités dans un centre hospitalo-universitaire tunisien.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique menée dans le service de «Cardiologie B» du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir entre Janvier 2010 et Septembre 2014. Ont été inclus les patients admis pour SCA en rapport avec une atteinte coronaire nécessitant ou pas une revascularisation et mis sous DAP par aspirine et clopidogrel.

Le suivi des patients a été réalisé soit à la consultation externe soit par entretien téléphonique pour les patients qui ne se sont pas présentés à leur consultation de contrôle. Nous avons déterminé la durée de la bithérapie prise et l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes.

Parmi les 431 patients inclus dans l'étude, 35 patients ont été exclus (8 décédés en intra hospitalier et 27 perdus de vue). Au total 396 patients ont été retenus et divisés en deux groupes en fonction de la durée de traitement par DAP :le premier groupe inclut les patients ayant arrêté la DAP avant 12 mois (DAP court ou DAP-C, n=190) et le groupe des patients qui ont reçu au moins 12 mois de DAP (DAP long ou DAP-L, n=206).

Ces groupes ont été comparés selon le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs pendant un suivi moyen de 33,6 ±16 mois (médiane de 31mois). (Figure 1)

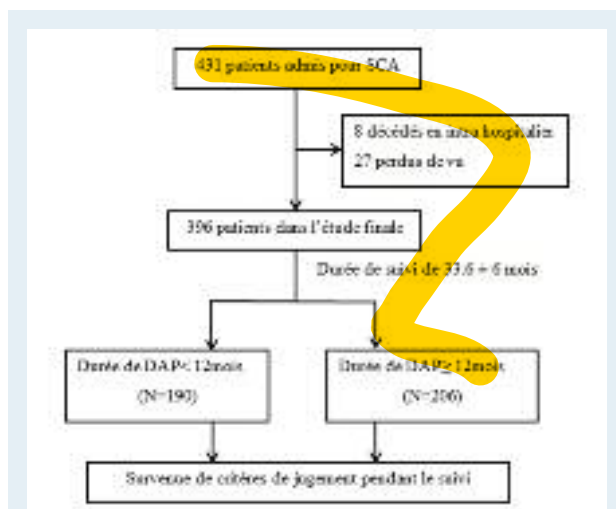


Figure 1 : Schéma de l'étude ; DAP : double anti agrégation plaquettaire, SCA : syndrome coronarien aigu.

Critères de jugement

Le critère de jugement primaire était la mortalité cardiovasculaire : tout décès est considéré comme un décès cardiovasculaire en absence d'étiologie non cardiovasculaire documentée.[2]

Les critères de jugement secondaires étaient:

-Infarctus de myocarde (IDM) : défini par l'association de signes cliniques et/ ou électriques d'ischémie avec une augmentation de marqueurs biologiques de nécrose myocardique.[7]

-Nouvelle revascularisation: nécessité d'une revascularisation soit par ATL soit par un pontage de la lésion cible ou d'une nouvelle lésion indiquée sur la base d'une sténose angiographique ≥ 50% et sur la présence de signes cliniques d'ischémie myocardique.[8]

-Récidive angineuse : nécessité d'une hospitalisation pendant plus de 24 heures pour un angor instable associé à des modifications électriques.[2]

-Thrombose de stent (TS) certaine : définie selon la classification de l'Academic Research Consortium (ARC) par la présence à la coronarographie d'un thrombus intra stent ou à 5mm du segment proximal ou distal du stent.[8]

-Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique : déficit neurologique focal ou généralisé, supérieur à 24 heures et causé par un dommage cérébral irréversible d'origine vasculaire mis en évidence par une IRM cérébrale ou un scanner cérébral injecté.[2]



Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, et en médiane \pm intervalles interquartiles [25^{ème} -75^{ème}] et sont comparées en utilisant respectivement le test t de Student et le test de Mann Whitney.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages et sont comparées par le test de chi-deux de Pearson.

L'estimation des données de survie est réalisée par une courbe d'estimation de Kaplan-Meier pour la survie. La comparaison de la survie entre les deux groupes est effectuée au moyen du test Log Rank.

La date d'origine est la date d'inclusion dans l'étude, l'évènement d'intérêt est le critère de jugement, et le délai considéré est le délai entre l'inclusion et la survenue de l'évènement.

En raison de la nature longitudinale de notre étude et des différences retrouvées entre les deux groupes, nous avons opté pour le modèle de Cox. Un ajustement a été effectué en tenant compte des différences dans les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomiques et procédurales entre les deux groupes de l'étude ainsi que des données de la littérature.[9-13]

Les variables retenus dans le modèle de régression selon lesquelles nous avons fait l'ajustement sont l'âge supérieur à 65 ans, l'antécédent de coronaropathie, le diabète, l'insuffisance rénale, le statut tri-tronculaire et la présence et le type de stent.

Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

La saisie et l'analyse des données sont réalisées au moyen du logiciel SPSS version 21.0 pour Windows et le logiciel Epi info version 3.5.

RÉSULTATS

Prévalence et causes de l'arrêt prématuré de DAP

Tous les patients ont poursuivi le traitement par l'aspirine. Cent quatre-vingt-dix patients (48%) ont arrêté le clopidogrel avant 12 mois, dont 135 patients (34.1%) avant 6 mois.

Les taux d'arrêt prématuré de DAP étaient de 63.28% et de 40.67% respectivement chez les patients traités médicalement (sans stent) et par ATL.

La duréemoyenne de DAP était de 3.6 ± 3 mois dans le groupe DAP-C et de 13.2 ± 3 mois dans le groupe DAP-L. Les causes d'interruption de DAP étaient surtout d'ordre économique (61%) en rapport avec le cout élevé du traitement et l'absence de couverture sociale. La 2^{ème} cause de non adhésion au traitement était une incompréhension liée probablement à une absence de suivi et d'éducation thérapeutique à long terme.

L'arrêt de la DAP était recommandé par un médecin dans 3.6% des cas pour une chirurgie urgente ou suite à une

complication hémorragique.

Etude de la population

Les caractéristiques cliniques, angiographiques et de prise en charge des deux groupes sont représentés par le tableau 1.

Comparativement aux patients du groupe DAP-L, ceux appartenant au groupe DAP-C étaient plus fréquemment tabagiques, non diabétiques et traités médicalement ou par des stents nus.

Le traitement médical à la sortie autre que les antiagrégants plaquettaires était comparable entre les deux groupes. (Tableau 2)

Impact de l'arrêt prématuré de DAP sur les critères de jugement

Dix-neuf décès étaient survenus, dont 17 dans le groupe DAP-C. Les causes de décès étaient un IDM (7 cas), un SCA sans sus-décalage persistant du segment ST (2 cas) et aucune étiologie n'a été trouvée dans 3 cas.

La comparaison de la survie montre une différence significative entre les deux groupes en faveur du groupe DAP-L (Log Rank= 0.0002). (Figure 2)

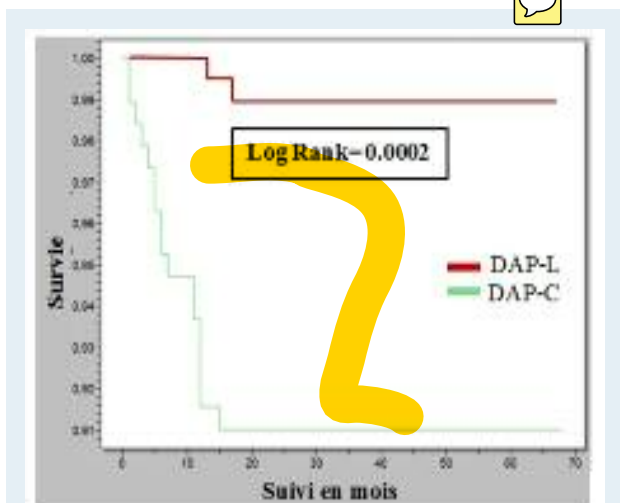


Figure 2 : Comparaison de courbes de survie entre les deux groupes ; la survie est supérieure chez les patients ayant eu 12 mois de double anti agrégation plaquettaire (DAP-L) par rapport à ceux qui ont arrêté précocement le traitement (DAP-C) (Log Rank= 0.0002).

Après ajustement sur les facteurs cités dans l'analyse statistique, l'arrêt prématuré de DAP représentait un facteur prédictif indépendant de mortalité (HR=10.42; IC à 95% : 2.22- 46.83; $p=0.0029$). (Tableau 3)

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, angiographiques et de prise en charge des deux groupes

	DAP-C (N= 190)	DAP-L (N=206)	P Durée de DAP, mois
Durée de DAP, mois			
Moyenne ± ET	3.6± 3	13.2± 3	<0.001
Médiane (IIQ)	3 (1-6)	12 (12-12)	
Caractéristiques cliniques			
Age, ans, moyenne ± ET	60.9 ± 11	60.2 ± 11	0.57
Hommes, n (%)	163 (85.8)	165 (80.1)	0.13
IMC, kg/m ² , moyenne ± ET	27.4± 9	27.3± 4	0.89
Hypertension, n (%)	73 (38.4)	92 (44.7)	0.20
Diabète, n (%)	73 (38.4)	105 (51)	0.01
Dyslipidémie, n (%)	29 (15.3)	48 (23.3)	0.04
Tabagisme actif, n (%)	127 (66.8)	113 (54.9)	0.01
Antécédent de coronaropathie, n (%)	49 (25.8)	39 (18.9)	0.10
Antécédent de revascularisation coronaire, n (%)	26 (13.7)	20 (9.7)	0.21
Présentation Clinique			
SCA ST (+), n (%)	106 (55.8)	100 (48.5)	0.14
SCA ST (-), n (%)	84 (44.2)	106 (51.5)	
Score de GRACE, moyenne ± ET	109 ±27	107 ± 26	0.34
Fraction d'éjection du VG, %, moyenne ± ET	54.3± 12	55.9± 12	0.34
Clairance de la créatinine < 60ml/min, n (%)	52 (27.5)	56 (27.2)	0.94
Statut coronaire			
Mono tronculaire, n (%)	76 (40.2)	89 (43.4)	0.52
Bi tronculaire, n (%)	44 (23.3)	56 (27.3)	0.35
Tri tronculaire, n (%)	45 (23.8)	51 (24.9)	0.80
Stratégie de revascularisation myocardique			
Angioplastie, n (%)	109 (57.4)	160 (77.2)	<0.001
Traitement médical, n (%)	81 (42.6)	47 (22.8)	<0.001
Caractéristiques angiographiques et procédurales			
No. de lésions par patient, médiane (IIQ)	1 (1-2)	1.5 (1-2)	0.23
Longueur totale de stent per patient, mm, médiane (IIQ)	16 (13-24)	19 (14.25-28)	0.02
Stents nus, n (%)	85 (78)	66 (41.5)	<0.001
Stents actifs, n (%)	24 (22)	93 (58.5)	<0.001
Usage d'anti GPIIb/IIIa, n (%)	10 (5.3)	12 (5.8)	0.80
Dose de charge de 300mg de clopidogrel, n (%)	145 (76.3)	171 (83)	0.003

DAP : double anti agrégation plaquettaire DAP-C : durée courte (<12 mois) DAP-L : durée longue (= ou > 12 mois) ET : écart type IIQ : intervalle interquartile IMC : indice de masse corporelle SCA ST(+) : syndrome coronarien aigu avec sus décalage persistant du segment st SCA ST(-) : syndrome coronarien aigu sans sus décalage persistant du segment

les deux groupes en termes de survenue de critères de jugement secondaires à l'exception de nouvelles revascularisations qui étaient plus fréquemment observées dans le groupe DAP-L. (Figure 3)
En analyse multi variée, l'arrêt prématuré de DAP n'était pas associé à une augmentation de risque d'IDM,

de nouvelle revascularisation ou de récurrence ischémique. (Tableau 4)

Compte tenu de la rareté de survenue des événements TS et AVC, nous ne les avons pas inclus dans le modèle de régression.

Tableau 2 : Traitement médical à la sortie

Médicaments, n (%)	DAP-C (N= 190)	DAP-L (N=206)	p
Statines	187 (98.4)	206 (100)	0.07
Bétabloquants	169 (88.9)	196 (95.1)	0.02
IEC	175 (92.1)	183 (88.8)	0.27
ARA II	5 (2.6)	14 (6.8)	0.05
AVK	4 (2.1)	2 (1)	0.43

ARA II : antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II AVK : anti-vitamine k DAP : double anti agrégation plaquettaire DAP-C : durée courte (<12 mois) DAP-L : durée longue (= ou > 12 mois) IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Tableau 3 : Régression logistique de Cox : Facteurs indépendants prédictifs de décès

	HR	IC 95%	p
DAP-C	10,4239	2,2251- 48,8333	0,0029
Age supérieur à 65 ans	1,1336	0,3868- 3,3221	0,8192
Antécédent de coronaropathie	0,6451	0,2027-2,0531	0,458
Diabète	2,5531	0,9316- 6,997	0,0684
Insuffisance rénale	1,834	0,6157- 5,4627	0,2761
Statut tri tronculaire	0,9651	0,3238- 2,8764	0,9492
Stents nus/ Pas de stent	0,9315	0,3145- 2,7588	0,898
Stents actifs/ Pas de stent	0,9283	0,229- 3,763	0,917

IC: intervalle de confiance HR: hasard ratio DAP-C : durée de double anti agrégation plaquettaire<12 mois

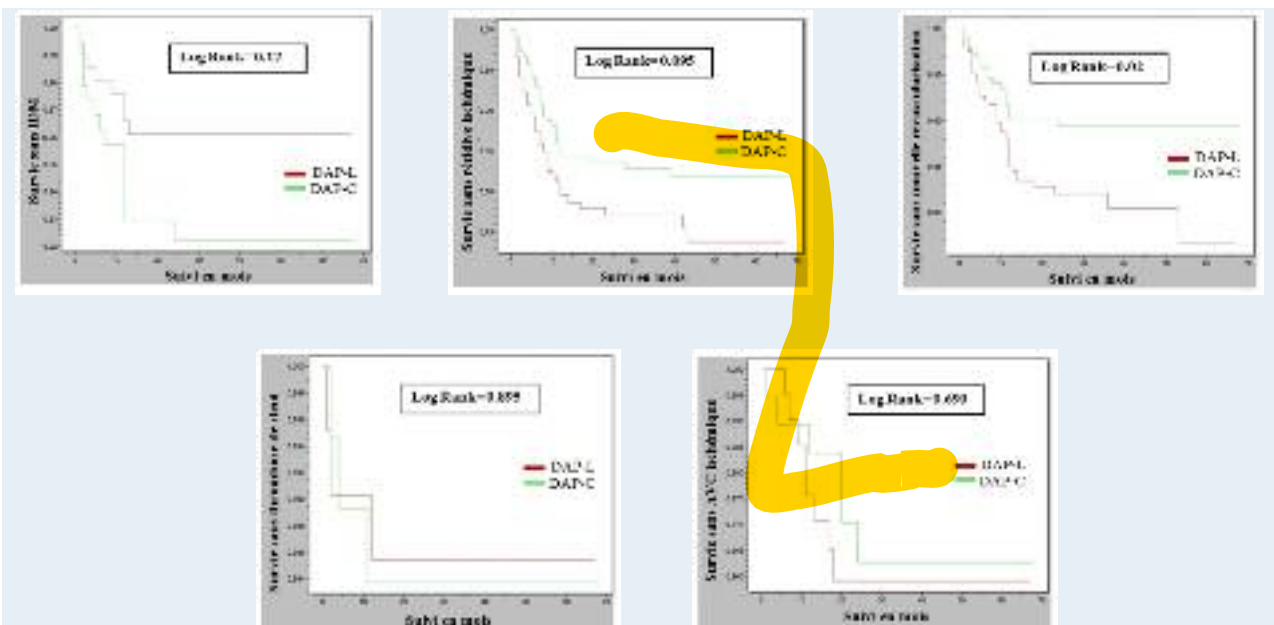


Figure 3 : Comparaison entre les deux groupes des courbes de survie sans infarctus du myocarde (3a), sans récides ischémiques (3b), sans nouvelles revascularisations (3c), sans thrombose de stent (3d) et sans AVC ischémique (3e). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes pour les différents critères de jugement secondaires sauf pour les nouvelles revascularisations, la différence étant en faveur du groupe DAP-C (Log Rank= 0.12 ; 0.095 ; 0.02 ; 0.895 et 0.690 respectivement).

Tableau 4 : Relation entre l'arrêt prématuré de la double anti agrégation plaquettaire et la survenue des critères de jugement après ajustement

	HR	IC 95%	p
Mortalité cardiovasculaire	10,42	2,22- 48,83	0,0029
IDM	1,49	0,58- 3,77	0,40
Nouvelle revascularisation	0,58	0,32- 1,07	0,08
Récidive ischémique	0,83	0,51- 1,37	0,47

IDM: infarctus de myocarde
HR: hasard ratio

Impact de l'arrêt de DAP sur la survenue d'événements ischémiques

Douze décès (63.2%) étaient survenus après l'arrêt de DAP contre 7 (36.8%) durant la période du traitement. Les taux d'IDM, de nouvelles revascularisations, de récurrences ischémiques et d'AVC survenant après arrêt de DAP étaient de 86.4%, 96.5%, 92.5% et 85.7% respectivement. Tous les cas de TS étaient survenus après l'arrêt du clopidogrel (6 cas dont 2 cas de TS tardives).

DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte mono-centrique réalisée dans un centre hospitalo-universitaire Tunisien, on a noté un taux élevé d'arrêt prématuré de DAP (48%) ce qui est supérieur aux données publiées (20% dans l'étude CHARISMA [14] et 18.7% dans l'étude PARIS [15]). L'interruption de DAP dans les premiers 30 jours suivant le diagnostic de SCA était de 33,2% contre 13,6% dans le registre PREMIER [16].

Les causes d'interruption de DAP étaient dominées par les conditions socioéconomiques de notre population caractérisées par la prévalence du chômage et l'absence de couverture sociale adéquate. Le manque d'éducation thérapeutique chez des patients peu informés sur leur maladie et recevant plusieurs traitements était la deuxième cause d'arrêt prématuré de DAP.

Ce problème d'éducation thérapeutique n'est pas unique aux pays en voie de développement. En effet, 36% des patients aux USA ont des connaissances limitées sur leur état de santé ce qui conduit à l'inobservance thérapeutique. [17]

Conformément aux résultats de registres à grande échelle [14-16, 18-19], une durée de DAP inférieure à 12 mois était associée à une surmortalité. Dans notre étude, l'association entre arrêt prématuré de DAP et décès était retrouvée chez les patients traités médicalement et par ATL permettant ainsi de reproduire les résultats des études pivots qui ont démontré le bénéfice d'une durée de DAP de 12 mois dans la réduction de la mortalité après SCA. [2,3,20]

L'absence d'association entre la durée de DAP et la survenue des autres événements ischémiques peut être expliquée par le nombre restreint d'événements et par le nombre limité de patients inclus dans l'étude.

Dans notre étude, comme rapporté par d'autres études cliniques [21-23], nous avons remarqué une recrudescence des événements cardiovasculaires suite à l'arrêt de clopidogrel. La fréquence de survenue d'événements ischémiques suivant l'arrêt de la DAP même si celle-ci est prescrite de façon prolongée, laisse à penser que quelle que soit la durée de DAP, l'arrêt de la bithérapie est un moment à haut risque d'événements cardiovasculaires. Si la notion de "rebond" est confirmée par des études prospectives randomisées, des stratégies d'arrêt du traitement par clopidogrel mériteraient d'être reconsidérées. [23]

Les résultats de notre étude confirment le bénéfice clinique d'une DAP de 12 mois dans les suites d'un SCA chez les patients traités médicalement ou par ATL avec une réduction de la mortalité. Cependant le coût d'une DAP, notamment dans le contexte économique que vit actuellement notre pays, représente une contrainte. Ainsi, des efforts doivent être réalisés par les autorités sanitaires pour améliorer la qualité de l'éducation thérapeutique en permettant des consultations régulières et en rendant le traitement par clopidogrel à la portée des patients par une prise en charge adéquate par les caisses d'assurance maladie.

Limites de l'étude

Plusieurs limites de notre étude doivent être mentionnées. La principale limite est liée à son type. En effet la survenue d'événements cardiovasculaires, peut être due au fait que les groupes ne sont pas comparables plutôt qu'à l'effet de l'arrêt prématuré de DAP. Malgré l'utilisation d'un ajustement, des facteurs résiduels potentiellement confondant peuvent persister. On n'a pas évalué l'observance des patients aux traitements autres que les antiagrégants plaquettaires dont l'interruption peut influencer la survenue d'événements cardiovasculaires. Le risque hémorragique n'a pas été évalué en raison du manque de données cliniques et biologiques complets ne permettant ainsi de détecter que les accidents hémorragiques majeurs. Le suivi des patients n'est pas uniforme. Nous avons cessé l'inclusion des patients 15 mois avant l'élaboration de ce travail afin d'avoir un suivi minimal des patients. Le suivi est par contre, très long pour un certain nombre de patients.

Enfin la taille de la population est petite.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons observé un taux élevé d'arrêt prématuré de la DAP après un SCA et une augmentation significative de la mortalité chez les

patients ayant une durée de DAP inférieure à 12 mois. Cette étude s'intègre parmi les différents registres rapportés dans la littérature évaluant la durée de DAP dans les suites d'un SCA. Elle permet néanmoins, de mettre l'accent sur les différentes particularités locales

de la population et des pratiques médicales en Tunisie .

Conflit d'intérêt : aucun.

REFERENCES

1. S. R. Mehta, S. Yusuf, R. J. Peters, M. E. Bertrand, B. S. Lewis, M. K. Natarajan et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
2. S. Yusuf, K.A.A. Fox, G. Tognoni, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, S. Anand et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-502.
3. S. R. Steinhubl, P. B. Berger, J. Tift Mann, E. T. a Fry, A. Delago, C. Wilmer et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: The CREDO Randomized Controlled Trial. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2002; 288: 2411-2420.
4. P. T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim, D. E. Casey, M. K. Chung, J. A. de Lemos et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 78-140.
5. M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2015; p. ehv320.
6. D. Legrand and V. Legrand. Adhésion thérapeutique aux antiagrégants chez le patient coronarien. *Rev Med Liège* 2010; 65: 304-310.
7. K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, H. D. White et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33; 2551-2567.
8. D. E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran, A. Boam, D. J. Cohen, G.-A. van Es et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
9. D. J. Angiolillo, A. Fernandez-Ortiz, E. Bernardo, C. Ramirez, M. Sabate, P. Jimenez-Quevedo et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55: 780-784.
10. C. L. Grines, R. O. Bonow, D. E. Casey, T. J. Gardner, P. B. Lockhart, D. J. Moliterno et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
11. D. E. Kandzari, D. J. Angiolillo, M. J. Price, and P. S. Teirstein, Identifying the ' Optimal ' Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Revascularization. *JCIN* 2009; 2:1279-1285.
12. R. Mehran, S. J. Pocock, G. W. Stone, T. C. Clayton, G. D. Dangas, F. Feit et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1457-66.
13. G. Montalescot, D. Brieger, A. J. Dalby, S.-J. Park, and R. Mehran. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 832-47.
14. J.-P. Collet, G. Montalescot, P. G. Steg, S. R. Steinhubl, K. a a Fox, T. F. Hu et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009; 102: 485-96.
15. R. Mehran, U. Baber, P. G. Steg, C. Ariti, G. Weisz, B. Witzenbichler et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714-1722.
16. J. A. Spertus, R. Kettelkamp, C. Vance, C. Decker, P. G. Jones, J. S. Rumsfeld et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: Results From the PREMIER Registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
17. D. J. Oates and M. K. Paasche-Orlow. Health Literacy; Communication Strategies to Improve Patient Comprehension of Cardiovascular Health. *Circulation* 2009; 119:1049-1051.
18. P. M. Ho, E. D. Peterson, L. Wang, D. J. Magid, S. D. Fihn, G. C. Larsen et al. Incidence of Death and Acute Myocardial Infarction Associated With Stopping Clopidogrel After Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532-539.
19. P. M. Ho, T. T. Tsai, T. Y. Wang, S. M. Shetterly, C. L. Clarke, A. S. Go et al. Adverse Events After Stopping Clopidogrel in Post-Acute Coronary Syndrome Patients: Insights From a Large Integrated Healthcare Delivery System. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2010; 3: 303-308.
20. S. Yusuf, S. R. Mehta, F. Zhao, B. J. Gersh, and P. J. Commerford. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 966-972.
21. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, and et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005; 293: 2126-2130.
22. E. P. McFadden, E. Stabile, E. Regar, E. Cheneau, A. T. L. Ong, T. Kinnaird et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
23. M. Valgimigli, G. Campo, C. Arcozzi, P. Malagutti, R. Carletti, F. Ferrari et al. Two-Year Clinical Follow-Up After Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stent Implantation Assisted by Systematic Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in Patients With Myocardial Infarction. Results From the STRATEGY Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 138-145.