





Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement le vendredi 17 juin 2022 à Poitiers **par Sophia EL HARROUCHI**

Description des malappositions de stent en FD-OCT, à partir de l'analyse de trois études françaises (PESTO, DOCTORS, PERFECTO)

Composition du Jury

<u>Président</u> : Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS (PU-PH)

<u>Membres</u> : Madame la Professeure Claire BOULETI (PU-PH) Monsieur le Docteur Stéphane VELASCO (PH)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien LEVESQUE (PH)

<u>RESUME</u>: Description des malappositions de stent en FD-OCT, à partir de l'analyse de trois études françaises (PESTO, DOCTORS, PERFECTO).

<u>Introduction</u> : La malapposition de stent ou apposition incomplète de stent (ISA) est un phénomène fréquent mais encore trop peu décrit. En effet, l'ISA est pour l'heure présentée uniquement comme un phénomène binaire (présente ou absente), sans grade de gravité. Le diagnostic d'ISA nécessité une imagerie endo-coronaire telle que l'IVUS ou l'OCT.

L'objectif de notre étude, est d'identifier et de caractériser les malappositions en FD-OCT, puis d'isoler les facteurs associés au pronostic afin de proposer une classification ISA facilement applicable et avec une hiérarchie dans la gravité des lésions.

Matériels et Méthodes : Analyse de trois études françaises (PESTO, DOCTORS et PERFECTO), et de ses malappositions par FD-OCT. L'étude PESTO a inclus 120 patients entre 2013 et 2014, DOCTORS 240 patients entre 2012 et 2015 puis PERFECTO 101 patients entre 2018 et 2020. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi dans le cadre de leur étude respective et les évènements cliniques (décès, thrombose de stent, revascularisation coronaire) ont été recueillis au cours du suivi. Nous avons analysé les caractéristiques des patients avec malapposition, les caractéristiques des malappositions en elles-mêmes, puis nous avons évalué la relation entre les malappositions, le détail de leurs caractéristiques, et le pronostic des patients sur le critère composite « décès et revascularisation coronaire ».

<u>**Résultats**</u>: Au total, 339 patients ont été inclus, avec une lecture de 11569,64 mm de stents et 4634 mailles. Un total de 388 ISA a été diagnostiqué. La présence d'une malapposition diminuait significativement la survie toute cause $(93,1 \pm 2,7 \%$ versus $97,5 \pm 2,5 \%)$ et était liée à la survenue du critère composite « décès et revascularisation coronaire » sur un suivi moyen de 4,29 années. Les critères de malapposition, indépendamment associés au pronostic, étaient le nombre de quadrants et la distance maximale maille/artère, avec respectivement un HR (IC 95 %) à 1,11 (1-1,24) et à 2,72 (1,03-7,17). Ces deux facteurs pronostiques ont été combinés afin de proposer une classification ISA en 5 grades de gravité croissante.

<u>Conclusion</u> : Nous montrons pour la première fois un lien entre l'ISA et le pronostic (décès et revascularisation coronaire) sur une large cohorte de patients ayant bénéficié d'une FD-OCT. Nous proposons une classification ISA quantitative et non plus uniquement binaire, à partir de deux paramètres pronostiques facilement réalisables que sont : la distance maximale maille/artère et le nombre de quadrants.

<u>Mots clés</u>: ISA, malapposition de stent, FD-OCT, décès et revascularisation coronaire, quadrants, distance maximale.

Remerciements,

A Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de votre soutien tout au long de cet internat. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Claire BOULETI,

Merci Claire pour tout ce que tu as pu apporter à ce travail et pour ta gentillesse. Merci évidemment pour tous les calculs réalisés et pour tes remarques qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Stéphane VELASCO,

Merci de me faire l'honneur d'apporter votre expérience professionnelle à la critique de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Sébastien LEVESQUE,

Sébastien, je pourrais écrire des pages pour t'exprimer ma plus profonde gratitude pour tout ce que tu m'as apporté. Merci pour ta confiance dans ce travail, tes encouragements et tes bons conseils. Tu as toujours été présent lorsque j'en exprimais la demande, merci encore. Merci d'avoir participé à me faire découvrir cette belle spécialité qu'est la cardiologie, et plus particulièrement les soins intensifs cardiologiques, mon coup de cœur. Encore merci.

A Pierre, Alexandre, Nicolas, Matthieu, Basile et Arthur, pour tout ce que vous m'avez apporté dans ma formation, depuis le premier jour de l'internat jusqu'à aujourd'hui. Merci à tous les autres praticiens rencontrés durant mon internat, merci pour votre partage.

Remerciements personnels,

A Mamounette, merci de m'avoir fait confiance, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue dans ces longues études de médecine. Je t'aime.

A Laura, merci d'être la grande sœur que tu es.

A Danièle, ma deuxième maman, merci de m'avoir également épaulée dans les moments difficiles et d'avoir pris soin de moi durant toutes ces années. Encore merci.

A Michel & Josiane, merci pour votre accueil toujours chaleureux et pour ces repas divins.

A la famille Lefebvre, à mes cousins, cousines, c'est toujours avec un grand plaisir que je vous retrouve.

A ma moitié, merci pour ton incontestable patience (et ce n'est pas fini ...), ta disponibilité, ton humour, et surtout pour m'avoir stimulée à écrire cette thèse. Merci de partager ma vie et d'être qui tu es.

Merci à la famille Hochart et Verschoore de m'avoir acceptée parmi vous. Merci pour tous ces moments partagés et surtout tous ces fous rires. Quelle famille !

A ma meilleure amie, merci d'avoir toujours été présente pour moi. Malgré la distance tu restes et resteras toujours ma petite blonde estropiée préférée.

A la bande de Ch'Nord, merci pour tous ces moments partagés, depuis l'intégration jusque maintenant.

Aux bruns de l'U1 pour ce début d'internat riche en émotion et pour tous ces petits potins. Merci à la team des USIC, je n'aurai pas pu rêver mieux !

Merci à tous mes co-internes, à mes amis, pour tous ces moments partagés.

Aux super-nanas, merci pour ce magnifique semestre passé à Angoulême.

Merci aux infirmiers, aides-soignants et manipulateurs radios que j'ai croisés tout au long de ma formation, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, et croyez-moi c'est beaucoup !

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont fait un bout de chemin avec moi, merci.

A mon Papounet, même si tu n'es plus là, tu es partout là où je suis.

LISTE DES ABREVIATIONS:

AHA : American Heart Association

ARC : Academic Research Consortium

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AUC : Aire sous la courbe

BMS : Bare-metal stent = stents nus

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK-MB : fraction MB de la créatine kinase

CPP : Comité de Protection des Personnes

DES : Drug-eluting stent = stents actifs

- 1^{ère} génération : TAXUS / PEC (Paclitaxel-eluting stent) / SES (Sirolimus-eluting stent)
- 2^{ème} génération : EES (Everolimus-eluting stent) / ZES (Zotarolimus-eluting stent)

EAPCI : Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions

FD-OCT = OFDI + OCT

FFR : « Fractional Flow Reserve », mesure de la réserve coronaire

IDM : Infarctus du myocarde

ISA : « Incomplete Stent Apposition », apposition incomplète du stent

IMC : Indice de masse corporelle

IVUS : « Intravascular Ultrasound », échographie intra-vasculaire

MACE : « major adverse cardiac events », critère composite de décès toute cause, revascularisation coronaire, réhospitalisation pour cause cardiovasculaire et thrombose de stent

OFDI : « Optical Frequency Domain Imaging »

OCT : « Optical Coherence Tomography », tomographie par cohérence optique

POT : « Proximal Optimisation Technique », optimisation proximale du stent

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

ST+ : sus décalage du segment ST

TC : Tronc Commun

TIMI : « Thrombolysis In Myocardial Infarction", le score TIMI se classe en 4 stades, décrit en annexe.

Table des matières

INTRODUCTION :	9
La malapposition :	9
Termes et définitions :	9
Épidémiologie :	
Physiopathologie :	
Diagnostic : intérêts et limites des techniques	
Conséquences :	16
Situations cliniques à risque :	
Les recommandations actuelles :	21
Description quantitative :	21
Objectifs de l'etude :	22
MATERIELS & METHODES :	23
Design de l'etude :	23
Population de l'etude :	23
PESTO :	23
DOCTORS :	24
PERFECTO :	25
OCT (Optical Coherence Tomography) :	25
CRITERES DESCRIPTIFS :	26
DEFINITIONS DES VARIABLES :	31
Suivi des patients :	31
Analyses statistiques :	32
Aspects ethiques et reglementaires :	32
RESULTATS :	
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :	35
PREMIERS RESULTATS DESCRIPTIFS DES MALAPPOSITIONS OBSERVEES :	
Courbes de survie et impact pronostique :	42
CRITERES COMPOSITES :	45
Analyse des variables pronostiques de la malapposition :	46
DISCUSSION :	55
RESULTATS PRINCIPAUX :	55
NOTRE POPULATION :	55
Points forts de notre analyse :	55
LIMITATIONS :	57

VERS DES PERSPECTIVES CLINIQUES :	58
CONCLUSION :	59
ANNEXES :	61
BIBLIOGRAPHIE :	67

INTRODUCTION:

La malapposition :

TERMES ET DEFINITIONS :

La malapposition de stent ou apposition incomplète de stent (ISA) correspond au défaut de contact entre au moins une maille du stent et la paroi de l'artère. Cette dernière peut survenir d'emblée, ce qui sous-entend un défaut de procédure (stent sous-dimensionné, artère ectasique ou anévrysmale, défaut d'optimisation de la portion proximale (POT) etc...). La malapposition peut persister dans le temps, on parlera alors de « late persistent ISA ». Elle peut être acquise tardivement (absente initialement mais identifiée dans le suivi), cela suppose une augmentation de calibre du vaisseau, une détersion d'hématome ou de thrombus après syndrome coronarien aigu (SCA) ou encore un spasme ou une reprise de calibre. Ce type de malapposition est plus difficile à prouver et suppose des images comparatives.

Ce phénomène d'ISA est un phénomène fréquent dans la littérature (1–5), mais il ne possède pas de classification consensuelle permettant d'en décrire ses différents stades. Actuellement, l'ISA est un phénomène uniquement binaire (présent ou absent). Le consensus d'experts de cardiologie interventionnelle classe une ISA comme sévère, et qui justifierait une intervention, si la distance entre la maille du stent et la paroi artérielle est de plus de 400 micromètres et si la longueur maximale de la malapposition est de plus d'un millimètre (6). La justification scientifique de ces choix de seuils est assez pauvre et plutôt empirique. Cette limite de 400 microns repose essentiellement sur l'observation d'une réendothélialisation en dessous de ce seuil. Une précédente étude utilisant l'analyse OCT a rapporté que les segments de stents malapposés avec une distance maximale < 300 μ m, étaient totalement recouverts dans 98 % et se sont spontanément résolus dans 93 % des cas ; alors que pour une distance > 750 μ m, la malapposition persistait dans 100 % des cas (7). D'après ces observations, N. Foin a proposé une évaluation quantitative de la malapposition, en quatre stades, selon la distance maximale entre le côté abluminal de la maille du stent mal-apposée et la paroi du vaisseau (8) (Figure 1).



Figure 1 : Définition et classification de l'apposition/malapposition de stent.

ÉPIDEMIOLOGIE :

Ce phénomène de malapposition ou d'ISA est un phénomène fréquent dans la littérature. La table 1 ci-dessous résume les principales études évaluant l'incidence des malappositions de stent. En moyenne, on passe de 8 % d'ISA en IVUS à 30 % en OCT, soit une nette sous-estimation de l'ISA en IVUS comparativement à l'OCT.

Étude	Population	Imagerie	Incidence	Évènements cliniques
		utilisée		
Shah et al. Étude	206 BMS	IVUS	4-5 % d'ISA tardives	Aucun à 6 mois
observationnelle	Hors SCA, lésion de novo			
Hong et al. 2004	881 BMS	IVUS	5 % d'ISA tardives	Aucun à 3 ans
	Toute lésion de novo			
Tanabe et al.	BMS : 240	IVUS	ISA tardive : 5,4%	Aucun à 6 mois
TAXUS II	TAXUS : 229		ISA tardive : 9,5%	
	Lésion de novo,			
	monotronculaire < 12 mm			
	avec un diamètre de 3 à 3,5			
	mm			
Ako et al.	BMS : 61	IVUS	ISA tardive : 0%	Aucun à 12 mois
SIRUS	SES: 80		ISA tardive : 8,7%	
	Lésion de novo entre 15 et 30			
	mm de longueur et 2,5 et 3,5			
	mm de diamètre			
Hong et al. 2006	BMS : 538	IVUS	ISA tardive : 13,2 %	Aucun à 10 mois
	PES : 167		ISA tardive : 8,4 %	
	Toute lésion de novo			
Weissman et al.	BMS : 482	IVUS	ISA aigue : 6%	Aucun à 2 ans
TAXUS IV, V et VI			ISA tardive : 8,4 %	
	TAXUS :474		ISA aigue : 8,4 %	
	Toute lésion de novo		ISA tardive : 3,5 %	
Siquiera et al.	SESs : 175	IVUS	ISA tardive : 4 %	29 +/- 15 mois
	PESs:20		ISA tardive : 15 %	2/10 (20%) thrombose
	Hors SCA, lésion de greffon			de stent et IDM
	saphène et lésion du TC			
Hoffmann et al.	BMS : 145	IVUS	ISA tardive : 8,3%	4 ans. Davantage
RAVEL/E-	SES :180		ISA tardive : 25 %	d'IDM pour les deux
SIRIUS/SIRUIS	Toute lésion de novo < 32 mm			groupes (BMS : 25 % ;
	de longueur et entre 2,5 et 3,5			SES : 11,1 %) avec p à
	mm de diamètre			0,04
Kawamori et al.	40 DES	OCT	ISA aigue : 65 %	Aucun à 8 mois
	Angor stable et instable		ISA tardive : 32,5 %	
Soeda et al.	1001 (DES et BMS)	OCT	ISA : 39,1 %	Aucun à 1 an
	Toute lésion			

Souteyrand et al	120 (47 BMS, 71 DES, 2	OCT	ISA : 34 %	
PESTO	BVS)			
	Thrombose de stent dans un			
	contexte de SCA			
Romagnoli et al.	1020 stents (DES et BMS)	OCT	ISA : 72,3 %	Aucun à 302 jours
CLI-OPCI	Toute lésion			
Meneveau et al.	120 stents	OCT	ISA : 32 %	Aucun à 6 mois
DOCTORS	SCA non ST+			
Im et al.	356 DES	OCT	ISA aigue : 62 %	Aucun à 28,6 +/- 10
	Toute lésion de novo		ISA persistante : 31 %	mois
Tanigawa et al	36 DES	OCT	ISA : 9,1 +/-7,4%	Aucun à 12 mois
	Lésions > 20 mm, calcifiées			
	ou zone de bifurcation			

Table 1 : Résumé des principales études évaluant l'incidence des malappositions de stent.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la méthodologie permettant de classer les différentes causes sous-jacentes à la malapposition (9). Elles sont cependant multiples et très hétérogènes, pouvant être d'ordre technique (sous-expansion du stent) ou anatomique (liée à la plaque elle-même).

Attizzani et al résument dans leur revue de 2014 cinq facteurs responsables de malapposition et ses différentes présentations (10):

- L'implantation inadéquate du stent peut être liée à un mismatch entre la taille du stent (trop petite) et la dimension de la lumière (plus importante), ou encore à une sousexpansion du stent, liée quant à elle à une pression d'implantation inadéquate et/ou à des facteurs secondaires à la plaque en elle-même
- « Chronic stent recoil » démontré par Fujino et al ainsi que Hong et al. (11,12)
- Une dissolution du thrombus après l'angioplastie primaire peut être un facteur responsable de malapposition
- Le phénomène de remodelage positif (13–15)
- L'hyperplasie néointimale inadéquate (insuffisante ou retardée) (13,14)

Shah et al, ont mis en avant deux mécanismes récurrents de la malapposition de stent que sont la réduction de l'hyperplasie néointimale et le remodelage positif (16). Dans son étude, l'augmentation du remodelage positif a été la principale explication des cas de malapposition tardive. En effet le vaisseau grandit, créant alors un gap entre le stent et la paroi de l'artère, responsable de malapposition.

Hong et al ont comparé les stents de 1^{ère} génération avec ceux de seconde génération. Avec les stents de 1^{ère} génération, le mécanisme de malapposition reposait principalement sur une plus grande suppression de l'hyperplasie néointimale autour du stent, alors que pour les stents de seconde génération, cela reposait principalement sur le phénomène de remodelage positif (17).

DIAGNOSTIC : INTERETS ET LIMITES DES TECHNIQUES

L'apposition incomplète de stent est évoquée pour la première fois en 1999. C'est dans une étude prospective regroupant 22 patients et présentant une maladie occlusive des artères rénales avec indication à une première angioplastie rénale que cette dernière est définie comme présente lorsque du flux circule derrière une maille du stent. Elle est révélée par IVUS et un seul cas d'apposition incomplète de stent est décrit (18).

Dans une série autopsique, l'apposition incomplète de stent a été décrite par Nakano et al, à travers une étude rétrospective, analysant les caractéristiques histopathologiques de la thrombose précoce de stent chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu avec décès dans les 30 jours suivant l'implantation du stent (19). Sur les 124 portions de stents analysées avec présence de thrombus, 34 % d'ISA étaient présentes contre 18 % d'ISA sur les sections sans thrombus (p à 0,008). Dans cette étude, l'apposition incomplète de stent apparait comme étant un facteur indépendant de thrombose de stent.

L'angioscopie coronaire évalue la composition de la plaque athéroscléreuse par un examen direct de la paroi artérielle. Anciennement utilisée, elle n'est désormais plus pratiquée, et aucun cas de malapposition de stent par angioscopie n'a été décrit dans la littérature.

Le scanner coronaire, en plein essor quant à lui, est un excellent examen pour l'anatomie des artères coronaires. Contrairement à la coronarographie qui ne montre que la lumière vasculaire, le coroscanner montre le vaisseau dans son environnement, la lumière artérielle (occlusion, sténose) mais aussi les calcifications ou encore les anomalies de naissance des coronaires. En

ce qui concerne le contrôle des stents, la résolution spatiale est pour le moment insuffisante, notamment à cause de l'effet « blooming » (éblouissement) ou de l'effet « dark beam hardening » (durcissement), qui empêchent la bonne visualisation de la lumière intra-stent et donc de juger de sa perméabilité ou encore d'analyser les mailles du stent afin de déceler une éventuelle malapposition.



Illustration 1 : Effet « blooming » à gauche et « dark beam hardening » à droite

L'angiographie coronaire, réalisée seule, présente plusieurs limites. En effet il s'agit d'un luminogramme avec une représentation bidimensionnelle d'une structure complexe, sans donner d'informations supplémentaires quant à la morphologie de la plaque par exemple, et cela reste un examen avec une grande variabilité inter-observateur.

L'imagerie endo-coronaire (IVUS ou OCT) montre son intérêt en pré-angioplastie afin d'évaluer la lésion, de guider la prise de décision clinique et de modifier la stratégie de l'angioplastie (6). Elle possède également un réel intérêt en post-angioplastie, permettant de déceler une complication avérée ou potentielle (sous-expansion, dissection des bords ou encore malapposition, illustrées en figure 2) et ainsi d'apporter la ou les mesures correctives. En effet, ces outils fournissent des informations supplémentaires précieuses qui peuvent être utilisées en clinique pour optimiser l'implantation du stent et minimiser les problèmes secondaires à son implantation (6). Dans l'essai OCTACS, 100 patients présentant un syndrome coronarien aigu étaient randomisés dans le groupe angioplastie « guidée par l'angiographie seule » ou le groupe angioplastie « guidée par l'OCT ». Dans le groupe OCT, 4,3 % des mailles n'étaient pas recouvertes, contre 9 % dans le groupe angiographie seule (p < 0,01) (20). L'OCT permet d'identifier jusqu'à 50 % des mailles mal-apposées, alors que l'IVUS ne permet d'en détecter que 15 % (21).

Avec son développement en 1971 dans les travaux de N. Bom puis son application en intracoronaire en 1988 (22), l'échographie endo-coronaire (IVUS), à travers ses ultrasons, est un examen de choix pour l'analyse des plaques athéromateuses stables ou instables, mais sa résolution reste insuffisante pour l'analyse fine de l'épaisseur néo-intimale et de la couverture des mailles. L'OCT, apparue à la fin des années 2000, utilise une fibre optique qui émet un rayonnement proche de l'infrarouge. L'acquisition hélicoïdale du segment étudié est réalisée à partir d'un retrait automatique de la fibre associé à un mouvement de rotation. L'OCT possède une résolution latérale fine (20-90 μ m) ainsi qu'une résolution axiale dix fois plus importante que l'IVUS (10-15 μ m et 100-200 μ m, respectivement), avec la possibilité de détecter des détails très fins qui ne sont pas révélés par l'angiographie seule (20). Depuis 3 ans sur le marché français, l'IVUS haute définition 60 MHz (IVUS HD) présente une résolution bien meilleure que l'IVUS standard, soit 22 μ m et semble apparaître comme une alternative très attractive. Cependant, pour la détection des malappositions de stent, l'OCT semble supérieure (1,8 % versus 3,9 % avec p < 0,001) (23).



Illustration 2 : Image de FD-OCT à gauche et d'IVUS HD à droite

L'acquisition d'une image par OCT est simple et rapide (environ 5 secondes), mais elle présente malgré tout quelques limites : elle nécessite la présence d'un dispositif d'angioplastie coronaire (Guiding Catheter et guide), ainsi qu'un milieu transparent, obtenu par l'injection de produit de contraste (15 ml), afin de « laver » la lumière artérielle des globules rouges pour éliminer les artéfacts. De plus, la pénétration tissulaire est moindre qu'avec l'IVUS (1-3 mm pour l'OCT versus 6-10 mm pour l'IVUS), ce qui empêche une quantification précise du remodelage positif des vaisseaux. Par ailleurs, la réalisation de l'imagerie nécessite l'utilisation d'un cathéter de 6 French minimum.



<u>Figure 2</u> : Résumé des objectifs d'optimisation après une intervention coronarienne percutanée.

CONSEQUENCES :

Historiquement, après la thrombose aigue de stent, l'une des craintes des cardiologues interventionnels sur les stents nus, portait sur la resténose. En 2006, l'étude Basket-Late, a comparé les stents actifs aux stents nus, et montrait paradoxalement un taux plus élevé de thrombose tardive de stent chez les patients porteurs de stent actif (2,6 % versus 1,3%) (24). Mais cette étude ne considérait pas alors le facteur délétère de la malapposition.

Dans une méta-analyse, Hassan et al ont montré un taux de malapposition 2,5 fois plus important sur des stents actifs que sur des stents nus (OR = 2,49, IC 95% 1,15-5,35, p = 0,02) (15). Dans cette même méta-analyse, à travers 5 études, le risque de thrombose tardive de stent était également plus important chez les patients présentant une malapposition, comparativement

aux patients sans malapposition (OR = 6,51, IC 95 % 1,34-34,91, p = 0,02). En effet, la présence d'une malapposition est rapportée dans la littérature comme un facteur causal essentiel de thrombose tardive de stent (15,25–28)

Les définitions de l'Academic Research Consortium (ARC) se fondent sur trois niveaux de certitude pour définir la thrombose de stent : thrombose certaine (prouvée à la coronarographie, à l'autopsie), thrombose probable (tout décès inexpliqué dans les 30 jours et quel que soit le délai après la procédure) ou thrombose possible (tout décès inexpliqué plus de 30 jours après l'implantation). Une thrombose est également définie comme aiguë si elle survient dans les 24 heures après l'implantation ; subaiguë entre 24 heures et 30 jours ; tardive entre 30 jours et 1 an et très tardive quand elle survient à plus d'un an de l'implantation du stent.

Le lien entre thrombose et ISA reste cependant encore controversé. Plusieurs études suggèrent un lien fort entre la présence d'une malapposition et la thrombose tardive de stent (29–31) alors que d'autres études utilisant l'IVUS, n'ont pas réussi jusqu'à présent à identifier la malapposition comme un facteur prédicteur d'événements cliniques indésirables (32,33). Dans l'étude de Lee et al., l'ISA n'était pas retrouvée comme étant un facteur isolé de thrombose de stent (26 % des patients n'avaient pas d'ISA mais avaient une thrombose de stent) (34).

D'un point de vue physiopathologique, la présence d'une malapposition favorise la thrombogénicité par l'adhésion plaquettaire et la formation du caillot. Le détachement des mailles du stent de la paroi du vaisseau crée des perturbations du flux coronaire, entrainant des taux de cisaillement plus élevés autour des mailles mal-apposées, et favorisant la thrombose. Le retard de cicatrisation néointimale est lié au degré de sévérité de l'ISA. Plus la maille est détachée de la paroi, plus la contrainte de cisaillement sur la paroi est élevée et plus la réaction néointimale est délabrée (8). L'ISA aiguë affecte négativement la réponse vasculaire globale, entrainant un retard dans la couverture incomplète de l'endoprothèse, et pouvant être responsable de thrombose (7,27).

Décrit du temps des stents nus, mais plus rare depuis l'arrivée des stents actifs, la resténose de stent a été décrite dans un cas clinique de Chen et al (35), sept ans après l'implantation d'un stent nu. L'altération hémodynamique créée par une malapposition entraîne un dysfonctionnement de l'endothélium, ce qui conduirait à une hyperplasie néo-intimale et par conséquent à une resténose de stent (35). Un second cas clinique objective, par OCT, une resténose de stent à 3 ans de l'implantation d'un SES (36).

SITUATIONS CLINIQUES A RISQUE :

Ce phénomène d'ISA survient préférentiellement dans certaines situations :

- Dans le contexte aigu d'un syndrome coronarien aigu (SCA), Nakazawa et al ont démontré qu'avec une inflammation importante, la cicatrisation vasculaire était retardée et la prolifération néo-intimale moindre, pouvant alors être à l'origine d'une zone de malapposition (37). D'autre part, l'implantation d'un stent lors d'une angioplastie primaire dans le contexte de SCA, est lié à davantage d'ISA, d'après l'étude de Gonzalo et al, à 9 mois de suivi (75 % contre 25,8 % respectivement avec p = 0,001) (38). La vasoconstriction adrénergique entraîne une sous-estimation de la taille du vaisseau de référence et conduit alors à un choix de stent plus petit que les dimensions du vaisseau, à l'origine d'une malapposition (39). La détersion thrombotique ou du core lipidique peut également être un autre mécanisme à l'origine d'une malapposition dans le contexte aigu (40).
- Les zones d'overlap (chevauchement de deux ou plusieurs stents) sont des situations propices à une malapposition de stent. En effet, une plus grande quantité de métal et des concentrations plus importantes de polymères augmentent la perturbation du flux coronaire, l'inflammation et le dépôt de fibrine, pouvant favoriser les événements thrombotiques (41). Ces données histopathologiques ont été amplifiées par l'évaluation OCT in vivo réalisée par Tanigawa et al (42). Cette étude a montré des taux d'ISA aiguës significativement plus élevés dans les régions d'overlap, et ce malgré une optimisation technique de l'angioplastie.
- Après une occlusion chronique totale, différents mécanismes peuvent être impliqués dans la malapposition. En effet l'artère occluse peut sembler plus petite que sa taille réelle en raison d'une hypoperfusion chronique et peut être responsable d'une ISA aiguë. Les lésions de la couche adventitielle, causées par le guide, la création d'une fausse lumière ou encore la pose d'une endoprothèse subintimale peuvent quant à eux, contribuer à l'ISA acquise. Hong et al ont identifié l'angioplastie d'une occlusion chronique comme un facteur prédicteur indépendant de la malapposition, avec une incidence dans cette étude de 27,5 % (17).

- Les zones anévrysmales sont inévitablement propices au développement de malapposition devant une irrégularité importante du calibre de l'artère.
- Le tronc commun, possède une anatomie évasée et ovalaire très particulière avec une stratégie d'angioplastie à deux stents le plus souvent, voire à trois stents. Ces éléments favorisent le développement des zones de malapposition. Dans l'étude LEMON, 24 % de malappositions résiduelles du tronc commun étaient notées, malgré une angioplastie guidée par OCT (43).
- La bifurcation, est également décrite comme une situation à risque de malapposition.
 En effet c'est une structure complexe où l'interaction entre le stent et le vaisseau est dépendante de plusieurs variables : l'emplacement du stent, l'angulation, la distribution de la plaque ou encore l'absence ou la mauvaise réalisation du POT (44).
 Volontairement parfois, certaines techniques à deux stents (SKS) aboutissent à la création d'une néo carène et laissent obligatoirement des mailles mal-apposées au centre de l'artère.
- Des calcifications excentriques peuvent limiter le déploiement complet et circulaire du stent, générant un défaut d'apposition contigu (illustration 3 par FD-OCT).



Illustration 3 : ISA en regard de calcifications excentriques

Chez nos confrères chirurgiens vasculaires, le phénomène d'apposition incomplète de stent est également évoqué et prend toute son importance. Un cas clinique rapporte l'histoire d'une patiente de 81 ans, ayant bénéficié de l'implantation d'un stent actif PES dans l'artère fémorale superficielle gauche. Mais à 21 mois, devant une récidive d'ischémie du membre inférieur, un contrôle angiographique a été réalisé. L'angiographie objectivait un passage de produit de contraste autour du stent. De l'OCT est alors réalisée, retrouvant une apposition incomplète de stent ainsi que du remodelage vasculaire positif significatif (45). Une autre étude, sur 17 patients, traités par un stent auto-expansible Memotherm sur une sténose d'au moins 75 % ou une occlusion de l'artère iliaque commune ou externe, présentaient jusqu'à 10 % d'ISA (46).

En radiologie interventionnelle, l'ISA semble également être un phénomène fréquent et inquiétant. Dans une étude rétrospective sur le traitement des anévrismes cérébraux, on notait 18,7 % de malappositions après déploiement initial de stents à support intra-luminal. Après traitement, seulement 2,5 % d'ISA persistaient. Ces dernières sont d'ailleurs plus souvent visualisées dans des vaisseaux tortueux. L'angle de l'arc des mailles du stent (>90°) et la taille du stent (4.5*20 mm) sont retrouvés comme des facteurs indépendants d'ISA (47).

Les stents entièrement biorésorbables offrent quant à eux plusieurs avantages sur les BMS et DES. La disparition du stent limiterait la durée de libération des substances actives pour éliminer les défauts d'endothélialisation des mailles ou la persistance du polymère, qui sont autant de facteurs de risque de thrombose de stent. Le stent Bioresorbable vascular scaffold (BVS ou ABSORB) est recouvert d'une couche d'éverolimus intégrée à une matrice d'acide polylactique. L'évolution technique de ce stent permet d'améliorer la force radiale et d'incorporer une matrice biorésorbable permettant la libération de substance active dans la paroi. Malgré son concept innovateur, plusieurs études dont le registre national français ABSORB, objective un nombre plus important d'évènements cardiovasculaires avec ce dispositif. En effet, on note 8,9 % de MACE et 3 % de thromboses définies ou probables à 3 ans (48). Ces dispositifs ont été retirés du marché suite à ce surrisque de thrombose tardive, possiblement secondaire à un effondrement de la plateforme et donc à une protrusion des mailles dans la lumière.

LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES :

La Société Européenne de Cardiologie (ESC), définit une malapposition sévère comme une lésion avec une distance maximale maille/artère $\geq 400 \ \mu\text{m}$ et une longueur maximale de la malapposition $\geq 1 \ \text{mm}$ (6). Ce seuil repose sur des études observationnelles par analyse OCT, démontrant qu'une malapposition de stent avec une distance maille/artère < 400 μm aboutissait à une résorption complète de l'ISA en 6 à 24 mois après l'implantation du stent (7,49). Ainsi, devant une malapposition aiguë avec une distance maille/artère < 400 μm , il n'y aurait pas lieu d'optimiser l'expansion du stent, et donc ces ISA ne nécessiteraient pas de correction par angioplastie complémentaire. Concernant les recommandations AHA et EAPCI, ils ne mentionnent pas ce phénomène.

DESCRIPTION QUANTITATIVE :

Comme expliqué précédemment, l'angiographie est un mauvais examen pour l'évaluation de la malapposition. L'OCT reste le gold-standard pour l'analyse fine de la malapposition. De cette analyse, plusieurs indices peuvent participer à l'évaluation quantitative de la malapposition, que sont :

- Nombre de mailles mal-apposées, en coupe axiale
- Ratio de mailles mal-apposées sur le nombre de mailles totales visualisées en coupe axiale
- Nombre de quadrants concernés en coupe axiale, sachant qu'un quadrant correspond à 90° de la circonférence de l'artère
- Distance maximale maille-artère, en coupe axiale, en tenant compte des caractéristiques du stent (annexe 5)
- Ratio de la surface du stent sur celle de l'artère, en coupe axiale
- Mesure de l'aire mal-apposée, en coupe axiale
- Présence d'une branche de bifurcation en regard de la zone mal-apposée

- Présence d'une zone d'overlapping (chevauchement de deux ou plusieurs stents)
- Intégrité de la média
- Longueur de la malapposition
- La position de la malapposition au sein du stent : extrémité proximale ou distale

Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est d'identifier et de caractériser les malappositions en FD-OCT puis d'isoler les facteurs associés au pronostic afin de proposer une classification ISA quantitative et non plus binaire, facilement applicable et avec une hiérarchie dans la gravité des lésions.

MATERIELS & METHODES :

Design de l'étude :

Il s'agit de l'analyse de trois essais français, prospectifs, multicentriques : les essais PESTO, DOCTORS et PERFECTO. Après obtention de l'accord auprès des investigateurs principaux des trois études, les bases de données anonymisées ont été récupérées afin de centraliser les analyses au centre hospitalo-universitaire de Poitiers sur une cohorte importante. Seules les données issues des bases de données constituées dans le cadre de l'étude ont été analysées.

Population de l'étude :

Trois études françaises, à travers une analyse par OCT, ont objectivé une fréquence importante de malappositions de stent dans leur cohorte respective.

PESTO:

PESTO (Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis assessed by OCT) est un registre français multicentrique prospectif regroupant 29 centres de cathétérisme cardiaque, publié en 2016 par G. Souteyrand et al (50). Tous les patients présentant un SCA entre janvier 2013 et octobre 2014 avec une thrombose de stent confirmée ont été inclus, soit un total de 120 patients. Le diagnostic de thrombose de stent était défini angiographiquement et conformément aux définitions de l'Academic Research Consortium (51). L'objectif de l'étude était d'évaluer, à travers une analyse par OCT, les caractéristiques et mécanismes de la thrombose de stent. L'imagerie par OCT était réalisée une fois la lésion coupable traitée avec obtention d'un flux TIMI 3 ou lors d'une coronarographie différée. L'OCT a ainsi été réalisée dans 69 % (85 patients) des cas de manière différée (délai médian de 4 jours [2-7]). Parmi les 120 patients de cette étude, 34 étaient porteurs de stent actif de 1^{ère} génération, 35 de seconde génération et 2 patients portaient des stents de troisième génération. L'anomalie mécanique associée à la thrombose de stent la plus fréquemment observée était la malapposition (34 % des cas). Les lésions de néoathérosclérose rompues arrivaient en deuxième position avec 23 %.

DOCTORS:

L'étude DOCTORS (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting), publiée en 2016 est une étude randomisée, multicentrique, prospective, réalisée dans 9 hôpitaux universitaires de France et regroupant un total de 240 patients, inclus entre septembre 2012 et novembre 2015 (52). Son objectif était de démontrer que l'angioplastie, guidée par FD-OCT, chez des patients avec SCA sans sus décalage du segment ST, améliorerait la valeur fonctionnelle de l'angioplastie, établie par la FFR (Fractional Flow Reserve), comparée à l'angioplastie guidée par angiographie seule. Les patients étaient randomisés dans le groupe angiographie et OCT (120 patients) ou angiographie seule (120 patients), et l'imagerie par OCT était réalisée juste après l'implantation du stent. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient âgé de 18 à 80 ans inclus, souffrant d'un SCA avec une douleur thoracique de repos pendant au moins 10 minutes et dans les dernières 72 heures, avec au moins un des deux critères suivants : (i) nouvelle dépression du segment $ST \ge 1$ mm ou élévation transitoire du segment ST dans au moins deux dérivations contiguës à l'électrocardiogramme ou (ii) élévation des enzymes cardiaques (CK-MB, troponine I ou T); et se présentant avec l'indication à une coronarographie et à l'implantation d'un stent sur la lésion coupable (lésion simple sur l'artère coupable sans maladie diffuse du même vaisseau). Les critères d'exclusion étaient les suivants : atteinte du tronc commun, resténose intra-stent, présence de pontage aorto-coronarien, choc cardiogénique ou instabilité hémodynamique, artères sévèrement calcifiées ou tortueuses, élévation persistante du segment ST, une ou plusieurs autres lésions angiographiquement significatives ou une maladie diffuse non significative sur le vaisseau cible, insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min, septicémie ou bactériémie, maladie sévère de la coagulation, grossesse ou encore refus de signer le consentement. Dès que la lésion coupable du SCA était objectivée, les patients étaient randomisés par centre et par bloc dans un des deux groupes. Dans le groupe OCT, celle-ci était réalisée après l'angiographie initiale puis de nouveau après l'implantation du stent. L'opérateur était libre de décider de sa stratégie procédurale selon les images OCT afin d'optimiser son résultat. Une malapposition de stent était présente chez 32 % des patients de cette cohorte, lors de l'analyse des images OCT du papier princeps.

PERFECTO:

PERFECTO (Post-stEnting assessment of Reendothelialization with optical Frequency domain imaging aftEr Chronic Total Occlusion procedure) est un essai multicentrique, prospectif et interventionnel, mené par l'hôpital universitaire de Poitiers, avec un total de 101 patients (53). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'évolution du stent et de l'artère 3 mois après la recanalisation d'une occlusion chronique totale de l'artère coronaire, à travers l'imagerie par FD-OCT. Le critère d'inclusion principal était : une occlusion chronique totale de plus de 20 mm de longueur. Les critères d'exclusion regroupaient : insuffisance rénale chronique avec une clairance < 30 ml/min, tortuosité coronaire ne permettant pas la réalisation d'une OCT, instabilité hémodynamique, grossesse, trouble sévère de la coagulation. Les patients ont été inclus de mars 2018 à janvier 2020. De l'imagerie OCT a été réalisée immédiatement lors de la désobstruction de l'occlusion chronique puis à 3 mois. Des analyses brèves immédiates des résultats de l'OCT étaient effectuées, et l'optimisation du résultat à travers différentes thérapies complémentaires était laissée à la discrétion du praticien. Dans cette étude, seulement des stents actifs de nouvelle génération Ultimaster® (Terumo, Tokyo, Japon) ont été utilisés, afin d'obtenir des données comparables sur le processus de ré-endothélialisation. Actuellement en cours d'écriture, cet essai a également observé un nombre important de malappositions sur l'ensemble de la population.

Le design des trois études est illustré dans les annexes.

OCT (Optical Coherence Tomography) :

Les images OCT de l'essai PESTO ont été réalisées à l'aide d'une console St Jude Medical (C7 System ; LightLab Imaging Inc./St Jude Medical, Wesford, MA). Elles étaient acquises directement après avoir restauré un flux TIMI 3 ou de manière différée, lors d'une angiographie de contrôle.

Dans l'essai DOCTORS, les images OCT ont été acquises à l'aide du système FD-OCT Optis (Lightlab Imaging Incorporated, Westford, MA). Plusieurs runs d'OCT pouvaient être réalisés, mais seulement celui présentant la meilleure qualité était retenu. La vitesse de retrait du cathéter était de 18 mm/seconde afin d'obtenir une vitesse d'acquisition de 10 images/mm.

Pour l'essai PERFECTO, l'OCT pouvait être réalisée à l'aide de deux cathéters différents. Le Fastview (Terumo, Tokyo, Japon) ou le cathéter Dragonfly (Abbott vascular, Europe). Les deux consoles possèdent la même résolution, mais diffèrent sur quelques points. Le Fastview Terumo permet un retrait jusque 150 mm en une fois, à une vitesse de 5 à 40 mm/s, soit une vitesse d'acquisition de 158 images/seconde. Le cathéter Dragonfly permet un retrait de 54 à 74 mm, à une vitesse de 20 mm/s soit une vitesse d'acquisition de 100 images/seconde.

Les bases de données anonymisées des trois essais ont été centralisées à Poitiers, avec une lecture et une analyse directe sur les consoles de la revue Abbott et Terumo. L'analyse des malappositions a été réalisée en aveugle de toute donnée clinique du patient et après avoir bénéficié d'une formation auprès d'un cardiologue expérimenté. Une double lecture des cas litigieux a été réalisée.

Critères descriptifs :

Toutes les images transversales ont été analysées à un intervalle de 0,2 mm. Pour chaque patient, plusieurs runs sont enregistrés, mais un seul est comptabilisé dans notre étude, celui présentant la meilleure qualité. Toute zone du stent présentant un défect avec la paroi de l'artère est considérée comme une malapposition potentielle. Lors de l'analyse du run, dès qu'une malapposition est visualisée, plusieurs mesures sont réalisées :

- Nombre de mailles totales visualisées (illustration 4)
- Nombre de mailles mal-apposées (illustration 4)



<u>Illustration 4</u> : Malapposition de stent avec 16 mailles visualisées dont 4 mailles malapposées (flèches rouges)

Nombre de quadrants concernés. La circonférence de l'artère est dichotomisée en quatre quadrants, chaque quadrant correspond à un angle de 90° (illustration 5). Par ailleurs, si la malapposition n'est pas contiguë et touche deux zones distantes l'une de l'autre, c'est la somme des quadrants atteints qui est retenue (illustration 6). Par exemple si l'ISA touche un quadrant puis un tiers d'un autre quadrant, l'ISA touche alors deux quadrants au total.



Illustration 5 : Illustration de 4 quadrants de 90° chacun



Illustration 6 : ISA (flèches) touchant l'équivalent de 2 quadrants

- Distance maximale maille-artère (en mm), mesurée à l'endroit le plus profond, séparant le stent de la paroi artérielle (illustration 7)



Illustration 7 : Mesure de la distance maximale artère-stent (0,85 mm soit 850 µm)

- Surface du stent (en mm²) (illustration 8)
- Surface de l'artère (en mm²) (illustration 8)



<u>Illustration 8</u> : Mesure des surfaces du stent (vert) et de l'artère (jaune).

 Mesure de l'aire mal-apposée (illustration 9). Deux méthodes sont possibles, soit par la soustraction de l'aire de surface de la lumière artérielle par celle du stent, soit en traçant directement l'aire mal-apposée, comme ci-dessous.



Illustration 9 : Mesure de l'aire mal-apposée en jaune (aire à 2,1 mm²)

- Longueur de la malapposition (en mm) (illustrations 10 et 11)
- Longueur totale du stent. Cette mesure peut être réalisée de deux manières différentes présentées ci-dessous, soit la mesure en long view (illustration 10), soit en nombre de coupes selon la vitesse d'acquisition (illustrations 11).



Illustration 10 : Long view



<u>Illustration 11</u> : La vitesse d'acquisition étant de 40 mm/sec, le passage d'une coupe à l'autre correspond à 0,2 mm, permettant alors de mesurer la longueur de la malapposition le cas échéant ou celle du stent.

La réalisation de ces différentes mesures, permet de notifier la présence d'une branche de bifurcation au sein de la zone mal-apposée, d'un overlapping (chevauchement de deux ou plusieurs stents), ou encore de la position de l'ISA au sein du stent (extrémité proximale ou distale). L'apposition incomplète du stent est définie comme proximale ou distale suivant qu'elle se situe à moins de 2 mm des extrémités concernées. Une branche de bifurcation doit quant à elle concerner l'équivalent d'un angle de 90° soit un quadrant afin d'être significative et être alors comptabilisée. L'illustration d'une ISA en zone d'overlap et en regard d'une bifurcation sont représentées respectivement en illustration 12 et 13.



Illustration 12 : ISA en regard d'une zone d'overlap



<u>Illustration 13</u> : ISA (flèches) en regard d'une bifurcation (cercle rouge)

Définitions des variables :

Dans cette analyse, différentes variables clinico-biologiques ont été utilisées, telles que l'insuffisance rénale chronique, définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min, ou encore l'insuffisance cardiaque, définie selon la classification New Yort Heart Association (NYHA, illustrée en annexe). L'hérédité coronarienne est définie par les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde d'un apparenté au premier degré, avant 55 ans pour l'homme et avant 65 ans pour la femme. L'obésité est définie par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m².

Suivi des patients :

Sont relevés, durant le suivi des patients, la survenue d'évènements cardiovasculaires suivants : décès toute cause, revascularisation coronaire de la lésion cible, thrombose de stent (conformément à l'Academic Research Consortium), MACE (critère composite de décès toute cause, revascularisation coronaire, hospitalisation pour cause cardiovasculaire et thrombose de stent).

Pour les analyses de survie sans évènements avec critères composites, les analyses étaient censurées au premier évènement.

Analyses statistiques :

Pour la description des populations, les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart-type ou médiane (25^{eme} - 75^{eme} percentile) selon la distribution normale ou non, et les variables qualitatives en nombres et pourcentages (%).

Les estimations de survie tardive ont été réalisées selon la méthode actuarielle de Kaplan-Meier et les comparaisons de survie entre les groupes avec un test du Log-rank.

L'analyse univariée des facteurs associés à la présence ou non d'une mallaposition a été réalisée selon une méthode de régression logistique binaire et les variables avec un p < 0,10 en analyse univariée ont été incluses dans un modèle multivarié.

L'analyse univariée des facteurs associés à la survenue tardive d'un événement (décès ou revascularisation coronaire) a été réalisée selon un modèle de Cox. Les variables avec un p < 0,05 en univariée étaient incluses dans une analyse multivariée par la méthode de Wald descendante avec un seuil de significativité de p = 0,05.

Pour étudier la discrimination des différents facteurs associés à la survenue du critère composite (décès ou revascularisation coronaire), nous avons réalisé des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et calculé les aires sous la courbe (AUC = Area Under the Curve). Plus l'aire sous la courbe était proche de 1, plus la capacité de discrimination du facteur étudié était élevée.

Un p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif pour les différentes analyses. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel informatique SPSS version 23.

Aspects éthiques et réglementaires :

L'essai PERFECTO a été mené conformément aux principes éthiques de la déclaration d'Helsinki, et a été approuvé par le comité d'éthique et le comité de protection des personnes (CPP) du CHU de Poitiers sous la référence 2016-A00867-44. L'étude est enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous l'identifiant NCT03209843.

L'essai PESTO est conforme à la déclaration d'Helsinki. Le protocole de recherche a été approuvé par l'hôpital universitaire Gabriel Montpied, il a également obtenu l'avis favorable du CPP ainsi que l'autorisation de l'ANSM.

Le protocole de l'étude DOCTORS a été approuvé par le comité d'examen institutionnel de l'hôpital universitaire de Besançon, après avis favorable du CPP Est II et autorisation de l'ANSM. Le protocole de l'étude est enregistré sous le numéro 2012-A00818-35. L'étude est également enregistrée sur le site internet ClinicalTrials.gov sous l'identifiant NCT01743274.

Tous les patients inclus dans ces trois essais ont signé un consentement écrit de participation après information éclairée.

RESULTATS:

Caractéristiques des patients :

A partir des trois études françaises, un total de 339 patients a été inclus. Le flow chart de l'étude est présenté en figure 3.

L'âge moyen des patients de l'étude était de $61,2 \pm 11,9$ ans, avec un âge minimum de 33 ans et maximum de 88 ans. Seuls 12 % de la population globale étaient des femmes. Les patients ont été séparés en deux groupes, un groupe de patients présentant au moins une malapposition et un second groupe de patients ne présentant aucune malapposition. Sur les 339 patients, 186 patients (55 %) étaient dans le groupe « ≥ 1 malappositions » et 153 patients (45 %) dans le groupe « absence de malapposition » (figure 4).

Les caractéristiques de la population sont présentées en table 2 ci-dessous. Au sein des deux groupes (malapposition versus absence de malapposition), il n'était pas observé de différence significative quant aux facteurs de risque cardiovasculaire, hormis le diabète, qui était présent chez 30 % des patients avec malappositions contre 20 % dans le groupe « absence de malapposition », avec p à 0,03.



Figure 3 : Flow-chart



<u>Figure 4</u> : Répartition des deux groupes (malapposition en rouge versus absence de malapposition en vert)
Variables	Population	Malapposition	Absence de	
	globale	n=186 (%)	malapposition	р
	N= 339 (%)		n=153 (%)	
Age (années)	$61,2 \pm 11,9$	$61,1 \pm 11,8$	$61,4 \pm 12$	0,78
Sexe féminin	42 (12)	22 (12)	20 (13)	0,74
Taille (cm)	171 ± 8	172 ± 8	171 ± 9	0,30
Poids (kg)	$81,7\pm17,0$	$83,3 \pm 18,4$	$80,0 \pm 15,3$	0,12
Indice de masse corporelle	$27{,}8\pm5{,}3$	$28,1 \pm 5,4$	$27,4 \pm 4,7$	0,29
(kg/m^2)				
Facteurs de risque				
cardiovasculaire				
Hypertension artérielle	189 (56)	111 (60)	78 (51)	0,10
Tabagisme actif	152 (45)	78 (42)	74 (48)	0,24
Diabète	88 (26)	57 (31)	31 (20)	0,03
Obésité	169 (50)	84 (45)	85 (56)	0,06
Hérédité coronarienne	89 (26)	48 (26)	41 (27)	0,83
Dyslipidémie	229 (68)	133 (71,5)	96 (63)	0,10
Antécédents				
Infarctus du myocarde	127 (37,5)	67 (36)	60 (39)	0,57
Pontage coronaire	7 (2)	6 (3)	1 (1)	0,10
Insuffisance cardiaque	21 (6)	15 (8)	6 (4)	0,17
Accident Vasculaire	15 (4)	8 (4)	7 (5)	0,90
Cérébral				
Insuffisance rénale	22 (6,5)	16 (9)	6 (4)	0,08

Les données sont présentées en moyenne \pm *écart-type ou n (%)*

Table 2 : Caractéristiques initiales des patients

A travers une analyse multivariée des facteurs associés à la malapposition sur les caractéristiques cliniques, avec un seuil de p < 0,10 en univarié, les six variables suivantes ont été analysées : hypertension artérielle, obésité, diabète, dyslipidémie, antécédent de pontage aorto-coronarien et insuffisance rénale. De ces six facteurs, trois ressortaient comme

indépendamment associés à la malapposition (table 2). Le diabète et la dyslipidémie ressortaient comme facteurs favorisants (OR > 1) alors que l'obésité ressortait comme facteur protecteur (Table 3).

Variables	Odd ratio	IC à 95%	р
	ajusté		
Diabète	1,83	1,10-3,05	0,02
Obésité	0,59	0,39-0,89	0,012
Dyslipidémie	1,58	1,11-2,26	0,03

Table 3 : Analyse multivariée des facteurs cliniques associés à l'ISA

Premiers résultats descriptifs des malappositions observées :

Dans cette analyse, 4 634 mailles et 11 569,6 mm de stents ont été analysés. Un total de 388 malappositions a été observé, avec 222 malappositions dans la population de PERFECTO, 92 dans celle de DOCTORS et 74 chez PESTO. Le détail du nombre de malappositions dans la population globale est illustré en Figure 5. Concernant les extrémités de stent, cela concernait 12,6 % des malappositions dans l'essai PERFECTO contre 48,9 % et 43 % dans les études DOCTORS et PESTO, respectivement. Au total, 27 % des malappositions se situaient aux extrémités de stent, dont 20,4 % en situation proximale et 6,7 % en situation distale. On note également qu'une malapposition se situait en regard d'une bifurcation dans 6,7 % des cas et en regard d'une zone d'overlap dans 4,6 % des cas.

Le détail des résultats est résumé dans la table 4 ci-dessous.



Figure 5: Détails du nombre de malappositions dans la population globale (339 patients)

	PERFECTO		DOCTORS		PESTO		Au total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mailles analysées	2712		1046		876		4634	
Mailles mal-apposées	863	31,8	410	39,20	345	39,38	1618	
Concernant le stent (mm)								
Longueur totale des stents analysés	6059,4		2590,24		2920		11569,64	
Longueur moy de stent avec 0 ISA	57,24		19,38		21,86		32,82	
Longueur moyenne de stent avec 1 ISA	61,69		24,32		24,73		36,91	
Longueur moy de stent avec ≥ 2 ISA	67,18		26,22		29,3		40,9	
Nombre d'ISA avec une distance max :								
< 300 µm	46	20,72	51	55,43	22	29,73	119	30,7 %
\geq 300 μ m	176	79,28	41	44,57	52	70,27	269	69,3 %
\geq 400 μ m	139	62,61	23	25	44	59,46	206	53 %
Nombre d'ISA avec :								
1 quadrant	111	50	54	58,70	38	51,35	203	52 %
2 quadrants	73	32,88	19	20,65	18	24,32	110	28 %
3 quadrants	33	14,86	19	20,65	14	18,92	66	17 %
4 quadrants	3	1,35	0	0	4	5,41	7	1,8 %
Concernant la zone mal-apposée :								
ISA et overlap	9	4,05	6	6,52	3	4,05	18	4,6 %
ISA et bifurcation	6	2,70	11	11,96	9	12,16	26	6,7 %
Extrémités du stent (dist + prox)	28	12,61	45	48,91	32	43,24	105	27 %
Distalité du stent	10	4,50	11	11,96	5	6,76	26	6,7 %
Proximalité du stent	18	8,11	34	36,96	27	36,49	79	20,4 %

<u>Table 4</u> : Principaux résultats descriptifs par malapposition observée

Cette première analyse descriptive relève une grande hétérogénéité entre les trois populations. La population de PERFECTO présente un nombre de malappositions et une longueur de la malapposition plus importants que la population des deux autres études. Ces résultats sont attendus compte-tenu de la population d'origine, à savoir des patients présentant des occlusions chroniques totales avec des longueurs de lésions ≥ 20 mm dans les critères d'inclusion.

Variables	Patients avec
	malapposition
	(n=186)
Longueur totale de l'ISA (mm)	$14,\!68 \pm 25,\!34$
Plus grande longueur d'ISA par segment analysé (mm)	$6,82 \pm 10,13$
Rapport total longueur mal-apposée/longueur de stent	$0,14 \pm 0,12$
Surface totale d'aire mal-apposée (mm ²)	$3,93 \pm 4,57$
Plus grande surface mal-apposée par segment (mm ²)	$2,50 \pm 2,54$
Distance totale mal-apposée (mm)	$1,\!02\pm0,\!99$
Plus grande distance mal-apposée par segment (mm)	$0,\!57\pm0,\!35$
Quadrants totaux mal-apposés	$3,44 \pm 2,76$
Nombre maximal de quadrants mal-apposés par	$1,\!98\pm0,\!90$
segment	
Nombre total de mailles mal-apposées	$8,\!55\pm7,\!07$
Rapport total M ₁ /M ₂	$0,\!74\pm0,\!58$
Plus grand rapport M_1/M_2 par segment	$0,\!45 \pm 0,\!22$
Rapport total surface artère/surface de stent	$2{,}58\pm2{,}0$
Plus grand rapport surface artère/stent par segment	$1,33 \pm 0,31$
Somme des classifications ISA (De 1 à 5)	$5,6 \pm 4,9$
Plus grande classification ISA par segment	$3,0 \pm 1,1$
Présence d'au moins 1 overlap	12 (6,5)
Présence d'au moins 1 bifurcation	23 (12)

L'analyse descriptive des malappositions au sein des 186 patients présentant au moins une malapposition est décrite en table 5.

Les données sont présentées en moyenne \pm *écart-type*

*: M_1 = nombre de mailles mal-apposées

** : M_2 = nombre de mailles visualisées (=apposées + mal-apposées)

<u>Table 5</u> : Description des malappositions chez les 186 patients avec au moins une malapposition décrite

Courbes de survie et impact pronostique :

Le suivi moyen de la population globale des 339 patients est de 4,29 années (4,0-4,58) avec 4,42 années (4,0-4,84) pour les patients sans malapposition et 4,11 années (3,71-4,50) pour les patients avec malapposition. Nous avons donc étudié les événements cardiovasculaires avec un suivi à 4 ans, sauf pour le critère de décès où le suivi moyen était de 5,4 années.

La figure 6 illustre la courbe de survie toute cause, avec une différence significative entre les deux groupes. En effet, la survie dans le groupe « absence de malapposition » était de 97,5 \pm 2,5 % contre 93,1 \pm 2,7 % dans le groupe « au moins une malapposition », avec p < 0,05.



<u>Figure 6</u> : *Courbe de survie toute cause*

La survie sans MACE (critère composite de décès toute cause, revascularisation coronaire, réhospitalisation pour cause cardiovasculaire, thrombose de stent) dans le groupe sans malapposition était de $80 \pm 4,5$ % à 4 ans versus $66 \pm 5,0$ % dans le groupe avec malapposition, avec p = 0,05, comme présentée en figure 7A.

La survie sans le critère de jugement composite « décès et/ou revascularisation » était de 75 \pm 5 % dans le groupe avec malapposition, versus 85 \pm 4 % dans le groupe sans malapposition, avec p = 0,035, comme illustrée en figure 7B.



Figure 7: *A)* Courbe de survie sans MACE. *B)* Courbe de survie sans évènements (décès + revascularisation)

La survie toute cause est le critère le plus robuste mais en raison du faible nombre de décès dans notre cohorte (seulement 9 décès), nous risquons d'être confronté à un manque de puissance pour les analyses ultérieures. Par ailleurs, sur des effectifs aussi restreints, on ne peut formellement éliminer un effet hasard dans la distribution des décès. Pour des raisons de puissance statistique, nous avons donc choisi un critère composite d'évènements.

Le critère de jugement MACE comprend une variable (les hospitalisations cardiovasculaires non programmées) qui n'est pas évaluée dans l'une des études (les hospitalisations ont été arbitrairement évaluées comme nulles dans cette étude). C'est pour cela que le critère composite « décès toute cause et/ou revascularisation coronaire » semble le plus pertinent et sera utilisé pour les analyses ultérieures concernant le pronostic des patients.

Afin d'analyser l'impact pronostique du nombre de malappositions, les effectifs ont été classés en trois groupes : un groupe « absence de malapposition » regroupant 153 patients, un second groupe « une malapposition » avec 101 patients et un troisième groupe « au moins deux malappositions » avec 85 patients. Le premier groupe présentait 14 évènements (décès et revascularisation) contre 16 évènements pour le second et 18 pour le troisième groupe. La figure 8 illustre la survie sans évènement dans les 3 sous-groupes de patients, avec une différence statistiquement significative entre ces sous-groupes. On note qu'au-delà de la simple présence d'au moins une malapposition, le nombre de malappositions a un impact pronostique. Le pronostic est d'ailleurs nettement plus défavorable dans le groupe des patients avec au moins deux malappositions.



<u>Figure 8</u> : Courbe de survie sans décès ni revascularisation selon 3 groupes

Critères composites :

Dans la table 6 représentée ci-dessous, les quatre évènements cardiovasculaires ressortant comme significativement plus élevés chez les patients présentant une ou des malappositions comparativement aux patients sans malapposition sont : décès toute cause, MACE, décès et/ou revascularisation. Pour l'évènement « thrombose de stent », seulement deux patients du groupe malapposition présentent cet évènement contre 1 patient dans le groupe absence de malapposition, sans être significatif, par manque de puissance.

Variables	Population	Malapposition	Absence de	
	globale	n=186	malapposition	р
	N= 339	(%)	n=153 (%)	
	(%)			
Décès toute cause	9 (2,6)	8 (4,3)	1 (0,6)	0,048
Revascularisation	40 (11,8)	27 (14,5)	13 (8,4)	0,11
coronaire				
Thrombose de stent	3 (0,9)	2 (1)	1 (0,6)	0,66
MACE (tous les	67 (19,7)	45 (24,1)	22 (14,3)	0,05
événements)				
Décès et/ou	48 (14,1)	34 (18,2)	14 (9,1)	0,03
revascularisation				

Table 6 : Survenue d'évènements cliniques durant le suivi des patients

Analyse des variables pronostiques de la malapposition :

Afin d'affiner les critères descriptifs de la malapposition, nous avons comparé les patients ayant présenté un évènement clinique (décès et/ou revascularisation coronaire) à ceux sans évènement clinique dans la population globale des 339 patients. L'analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'un évènement est présentée en annexe 8. Parmi les facteurs cliniques, seul l'antécédent d'infarctus du myocarde est associé à la survenue d'un décès et/ou d'une revascularisation coronaire. Cinq facteurs liés à la malapposition (l'existence, le nombre de malappositions, la distance maximale, le nombre de quadrants et le rapport des surfaces) le sont également. L'analyse de la performance discriminative de chacun de ces critères quant à la survenue du critère composite, est illustrée par les différentes courbes ROC en annexe 9.

Dans un modèle multivarié, les facteurs indépendamment associés à la survenue d'un évènement sont : l'antécédent d'infarctus du myocarde {HR à 2,1, IC 95 % (1,14-3,74) avec p à 0,02} et le nombre de malappositions {1,28 (1,11-1,48) avec p à 0,001}. Il semble logique que le nombre de malappositions soit un critère pronostique défavorable, mais l'intérêt de cette étude est de pouvoir quantifier la gravité de la malapposition afin d'adapter la prise en charge en fonction de cette dernière. Pour tenter d'y répondre, nous avons analysé les caractéristiques

des malappositions et leur impact pronostique dans la population des 186 patients porteurs de malappositions (table 7).

En analyse multivariée, seule la variable « distance maximale de l'ISA $\ge 300 \ \mu m$ » revient indépendamment associée à la survenue d'un décès et/ou d'une revascularisation coronaire {HR 2,72, IC 95 % (1,03-7,17) ; p = 0,04}.

Variables	Evènement	Absence	HR non ajusté et	
	(n=34)	d'évènement	IC 95%	р
		(n=152)		
Nombre de malappositions	2 (1-4)	1 (1-2)	1,22 (1,02-1,46)	0,03
Longueur maximale de l'ISA	3,45 (2,2-5,8)	4,20 (1,85-7,95)	1,00 (0,96-1,04)	0,85
Longueur totale de l'ISA	5,7 (3,0-13,3)	5,0 (2,2-13,4)	1,01 (1,00-1,02)	0,19
Surface totale d'aire mal-	2,80 (1,25-6,52)	2,03 (0,95-4,89)	1,02 (0,96-1,09)	0,50
apposée				
Surface max d'aire mal-	2,12 (0,95-3,73)	1,60 (0,86-3,14)	1,03 (0,90-1,17)	0,70
apposée				
Distance totale de l'ISA	0,87 (0,38-1,86)	0,60 (0,33-1,17)	1,36 (1,03-1,79)	0,03
Distance maximale de l'ISA	0,60 (0,37-0,85)	0,47 (0,28-0,76)	1,84 (0,77-4,39)	0,17
D max de l'ISA ≥ 300 µm	29 (85)	112 (74)	2,72 (1,03-7,17)	0,04
D max de l'ISA \ge 400 μ m	22 (65)	90 (59)	1,57 (0,76-3,21)	0,22
Rapport longueur totale de	0,09 (0,04-0,18)	0,12 (0,07-0,18)	0,32 (0,01-10,62)	0,52
l'ISA/longueur de stent				
Nombre total de quadrants	3,0 (1,75-5,5)	2,0 (1,0-4,0)	1,11 (1,00-1,24)	0,05
Nombre maximal de quadrants	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,12 (0,79-1,62)	0,54
Nombre total de mailles mal-	7,0 (3,0-12,3)	6,0 (3,0-11,0)	1,01 (0,96-1,06)	0,80
apposées				
Rapport total Segment M1/M2	0,68 (0,40-1,13)	0,52 (0,30-0,87)	1,25 (0,72-2,15)	0,43
Rapport maximal M ₁ /M ₂	0,43 (0,33-0,51)	0,42 (0,26-0,61)	0,81 (0,18-3,64)	0,79
Surface totale artère/surface	2,26 (1,18-4,68)	1,64 (1,14-3,28)	1,14 (0,99-1,32)	0,08
stent				
Surface artère/surface stent	1,27 (1,14-1,55)	1,21 (1,11-1,44)	1,07 (0,35-3,28)	0,91
maximale				
Présence d'au moins une	3 (9)	20 (13)	0,62 (0,19-2,03)	0,43
bifurcation				
Présence d'au moins un	1 (3)	11 (7)	0,39 (0,05-2,86)	0,36
overlap				

Les données sont présentées en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile) ou n (%) D max = distance maximale

<u>Table 7</u> : Analyse univariée des variables descriptives de la malapposition associées à la survenue d'un événement (décès et/ou revascularisation coronaire) chez les 186 patients avec malappositions

Nous avons cherché à élaborer une classification de la malapposition en prenant en compte les facteurs les plus pertinents statistiquement en analyse univariée (avec un seuil à p < 0,10), à savoir le nombre de quadrants, la distance maximale maille/artère et le rapport de surface artère/stent. Nous avons combiné les paramètres selon les résultats statistiques d'une part et la pertinence clinique de l'autre. L'objectif étant de définir la gravité d'une malapposition donnée, nous n'avons pas inclus le nombre de malappositions dans les analyses.

Le détail des seuils choisis dans la classification afin de discriminer la survenue d'un évènement sont détaillés ci-après :

Distance maximale maille/artère : AUC 0,619 (0,53-0,71)
Seuil de 200 μm : sensibilité à 91,2 % et spécificité à 11,2 %
Seuil de 300 μm : sensibilité à 85,3 % et spécificité à 26 %
Seuil de 350 μm : sensibilité à 79,4 % et spécificité à 33 %
Seuil de 400 μm : sensibilité à 64,7 % et spécificité à 43,4 %
Seuil de 450 μm : sensibilité à 64,7 % et spécificité à 49,3 %
Seuil de 500 μm : sensibilité à 61,8 % et spécificité à 53 %
La meilleure performance étant celle du seuil de 300 μm, qui est alors retenu.

- Le nombre de quadrants :

Nous n'avons pas utilisé la discrimination par la courbe ROC pour choisir le seuil car il n'y a que quatre classes, de 1 à 4 quadrants. Intuitivement, la gravité de la malapposition semble plus importante à partir de deux quadrants touchés et nous avons donc retenu ce seuil.

- Rapport de surface artère/stent : AUC 0,607 (0,52-0,69)

Rapport > 1,15 : sensibilité à 73,5 % et spécificité à 30,9 %

Rapport > 1,2 : sensibilité à 61,8 % et spécificité à 45,5 %

Rapport > 1,25 : sensibilité à 55,9 % et spécificité à 57,2 %

Rapport > 1,3 : sensibilité à 38,2 % et spécificité à 64,5 %

Rapport > 1,35 : sensibilité à 35,3 % et spécificité à 68,4 %

Rapport > 1,4 : sensibilité à 29,4 % et spécificité à 73 %

La meilleure performance est celle du rapport estimé à 1,25. Cependant, les performances discriminatives de ces critères sont mauvaises, que ce soit en termes de sensibilité ou de spécificité.

Les analyses réalisées pour la classification ISA avec les 3 critères, ou la classification ISA simplifiée avec uniquement les critères « nombre de quadrants » et « distance maximale maille/artère » confirment la très faible valeur ajoutée du paramètre « rapport de surface » qui ne reclasse que 2 patients sur les 186 patients, et ne change donc en rien la performance de la classification.

Nous retenons alors la classification ISA simplifiée, qui est détaillée ci-après en figure 9, suivie d'illustrations de chaque grade de sévérité.



Figure 9 : Classification ISA



- 1 quadrant
- Distance maximale à 280 μm
- Calcul de la longueur de l'ISA en dynamique (5,6 mm)
- Pas de zone d'overlap, de bifurcation ou d'extrémités de stent

Illustration 14 : ISA 1



- 2 quadrants
- Distance maximale à 110 µm
- Calcul de la longueur de l'ISA en dynamique (4 mm)
- Pas de zone d'overlap, de bifurcation mais extrémité proximale du stent (cercle rouge)



Illustration 15 : ISA 2



- 2 quadrants
- Distance maximale à 860 μm
- Calcul de la longueur de l'ISA en dynamique (3,8 mm)
- Pas de zone d'overlap, de bifurcation ou d'extrémités de stent

Illustration 16 : ISA 3



- 3 quadrants

- Distance maximale à 680 µm

- Calcul de la longueur de l'ISA en dynamique (5,6 mm)
- Pas de zone d'overlap mais zone de bifurcation (flèche rouge) et extrémité proximale du stent (cercle rouge).
 ISA allant de la bifurcation à l'extrémité proximale en long view



Illustration 17 : ISA 4



<u>Illustration 18</u> : ISA 5

<u>DISCUSSION</u> :

Résultats principaux :

Cette analyse sur 339 patients a permis de montrer une diminution significative de la survie toute cause en présence d'une malapposition, avec $93,1 \pm 2,7$ % versus $97,5 \pm 2,5$ % dans le groupe sans malapposition. La présence d'une malapposition était principalement liée à la survenue du critère composite « décès et revascularisation coronaire » sur un suivi moyen de 4,29 années.

Les critères de malapposition, indépendamment associés au pronostic, étaient le nombre de quadrants et la distance maximale maille/artère, avec respectivement un HR (IC 95 %) à 1,11 (1-1,24) et à 2,72 (1,03-7,17). Ces deux facteurs pronostiques ont été combinés, permettant de proposer une classification ISA en 5 grades de gravité croissante.

Notre population :

La population de notre étude présente quelques différences avec celles de la littérature. Bien que l'âge soit sensiblement le même, le pourcentage de femmes est plus faible dans notre étude, avec 12 % de femmes contre 20 à 30 % dans la littérature (8,34), ce qui semble davantage refléter la réalité quotidienne. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont quant à eux comparables d'une étude à l'autre.

Points forts de notre analyse :

Notre étude est la seule à démontrer que le diabète ressort comme un facteur favorisant indépendamment associé à la malapposition. Elle est également la première à prouver l'impact clinique de la malapposition sur le décès. En effet, Cook et al ont démontré que la présence d'une malapposition, évaluée par IVUS à 8 mois de l'implantation d'un stent, était associée à un taux plus élevé d'infarctus du myocarde et de thrombose de stent au cours du suivi à 5 ans (54). Mais il n'existait pas de différence significative sur le critère de décès. Ce résultat statistique sur le décès pourrait être expliqué par un faible nombre d'évènements (3 décès) dans cette cohorte de 194 patients, avec seulement 37 patients dans le groupe malapposition. Dans l'étude de Im et al, les taux cumulés d'évènements composites étaient similaires entre les deux groupes : 6,2 % dans le groupe avec ISA contre 11,7 % dans le groupe sans ISA (HR = 0,569, IC 95 % : 0,257-1,257, p = 0,163) (55). Notre analyse, permet, à plus grande échelle, de démontrer l'impact pronostique de la malapposition sur le décès.

Notre cohorte portait sur un total de 339 patients, l'une des cohortes les plus importantes dans la littérature, mais ce n'est pas la seule. En effet, l'étude de Lee et al, portait sur une cohorte de 436 patients. Cependant, elle n'a pas réussi à démontrer l'association entre la présence d'une ISA sévère et l'évènement clinique (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, revascularisation de la lésion cible, thrombose de stent) à 5 ans. On retrouvait un taux à 3,3 % dans le groupe « ISA \geq 400 µm de distance maximale » versus 3,1 % pour le groupe « sans ISA ou ISA < 400 µm » avec p = 0,89, et 1,2 % dans le groupe « ISA \geq 1 mm de longueur maximale » versus 4,6 % dans le groupe « sans ISA ou ISA < 1 mm » avec p = 0,06 (34). Cette étude ne prenait en compte que les malappositions sévères (distance maximale maille/artère \geq 400 µm ou longueur mal-apposée maximale \geq 1 mm). Compte tenu de la faible incidence des évènements cliniques indésirables (2 évènements dans le groupe \geq 1 mm et 2 évènements également dans le groupe \geq 400 µm), la puissance statistique de cette étude pourrait être trop faible pour détecter des différences entre les groupes et expliquerait l'absence de significativité malgré une cohorte importante de patients.

Le nombre de malappositions garde son importance clinique et semble prédire la survenue d'un évènement cardiovasculaire à type de décès ou de revascularisation coronaire, même s'il ne préjuge pas de la gravité de cette dernière et ne peut être intégré à une classification quantitative de l'ISA.

Afin de préjuger de la gravité d'une malapposition, la longueur maximale de l'ISA est un paramètre retenu dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. Il ne ressort pas comme une variable statistiquement significative dans notre analyse mais semble toutefois judicieux et logique de la mentionner lors de la quantification d'une ISA. A priori, l'impact d'une malapposition de 1 mm et d'une malapposition étendue sur la totalité du stent devrait être différent. Il semble également judicieux de noter la localisation de l'ISA par rapport à l'extrémité du stent et/ou par rapport à une bifurcation et/ou une zone d'overlap. Ne serait-ce que pour définir les modalités de traitement.

Quelques études ont essayé de décrire la malapposition de manière quantitative. Une petite étude de 29 patients (35 EES), avait calculé la meilleure valeur seuil de la distance maille/artère afin de prédire de la résolution de la malapposition à 8 mois, comme \leq 380 µm, avec une sensibilité à 93,5 % et une spécificité à 69,8 % (56). Une autre étude, portant sur 40 DES (35

patients), posait une valeur seuil $\leq 260 \ \mu m$ pour une résolution de la malapposition à 8 mois (sensitivité à 89,3 % et spécificité à 83,7 %) (3). Les deux populations étant sensiblement comparables, l'explication de cette différence de valeur cible peut être liée à des mailles plus fines, une charge médicamenteuse plus faible, un polymère davantage biocompatible pour les EES. Ce polymère de seconde génération, comparativement aux DES de 1^{ère} génération, favorise la réaction de cicatrisation artérielle. N. Foin a quant à lui proposé un système de classification à quatre niveaux pour l'évaluation de la gravité de la malapposition : ISA légère pour une distance maximale maille/artère < 100 μ m, modérée pour un seuil entre 100 et 300 μ m, intermédiaire avec un seuil entre 300 et 500 μ m, et sévère si la distance est > 500 μ m. Cette classification reposait principalement sur l'aspect physiopathologique de l'impact de la distance maille/artère sur les profils de vitesse du flux sanguin, sans s'intéresser au pronostic clinique. Notre étude est la seule à proposer une classification quantitative de la malapposition, basée sur le pronostic clinique des patients.

Limitations :

Notre étude comporte plusieurs limites. Une lecture unique pour la plupart des images d'OCT a été réalisée, ne permettant pas d'évaluer la reproductibilité des mesures interobservateur et pouvant laisser un doute quant à la fiabilité des analyses. Cependant, la même méthode de mesure a été gardée pour l'intégralité des runs, après formation auprès d'un spécialiste de l'OCT. En cas de doute, un coronarographiste expérimenté et spécialiste de l'OCT était disponible pour relecture et décision finale. Une double lecture sera réalisée pour la publication des résultats, afin d'évaluer la reproductibilité des mesures sur les paramètres de la classification ISA. Les populations, lésions et situations cliniques des trois études sont différentes les unes aux autres, avec alors une hétérogénéité potentiellement importante, qui peut diminuer la puissance statistique. On soulignera notamment le design de l'étude PERFECTO dans laquelle un contrôle OCT était systématiquement réalisé à 3 mois et à 1 an, avec une correction de la malapposition laissée au libre choix du coronarographiste. Un certain nombre de malappositions ont ainsi été potentiellement traitées par une nouvelle angioplastie, ce qui a pu augmenter le nombre de revascularisations coronaires. Cependant, la fusion de ces trois études était nécessaire malgré ces limites, afin d'obtenir une large population permettant d'étudier de manière détaillée les malappositions.

Vers des perspectives cliniques :

La thrombose de stent est la conséquence clinique redoutable d'une apposition incomplète de stent. Cependant, cet évènement clinique reste un phénomène rare avec une incidence de 0,6 % par an (57). La démonstration de l'impact clinique que pourrait avoir la malapposition de stent selon ses différents grades de sévérité impliquerait la réalisation d'un essai prospectif interventionnel avec pour population d'étude les patients ayant une angioplastie coronaire programmée. Tous les patients inclus bénéficieraient de la FD-OCT, en post-procédure immédiate. En partant de la probabilité de démasquer une malapposition dans 15 % des cas, les patients seraient ensuite randomisés en 1 pour 2 avec un groupe « correction de la malapposition » et un second groupe « absence de correction de la malapposition ». Les patients seraient ensuite suivis jusqu'à l'apparition d'évènements cliniques à type de thrombose de stent. Avec l'hypothèse que la correction d'une malapposition diminuerait le risque de thrombose de stent de 20 %, le nombre de patients nécessaires pour la réalisation de cette étude serait de 19 867 patients, avec un risque alpha de 0,05 % et une puissance de 80 %. La réalisation d'une telle étude est de ce fait irréalisable en pratique clinique. Nous sommes alors réduits à des conclusions logiques qui diffèrent de l'Evidence Based Medicine (EBM).

<u>CONCLUSION</u> :

Nous montrons alors pour la première fois un lien entre la malapposition et le pronostic clinique (décès et revascularisation coronaire) sur une large cohorte de patients ayant bénéficié d'une FD-OCT. Nous proposons une classification ISA quantitative et non plus uniquement binaire, à partir de deux paramètres pronostiques facilement réalisables que sont : la distance maximale maille/artère et le nombre de quadrants.

ANNEXES:

1- <u>Flux TIMI</u> :

TIMI 0 : occlusion complète

- TIMI 1 : absence de perfusion distale de l'artère coronaire
- TIMI 2 : perfusion distale de l'artère coronaire mais flux ralenti
- TIMI 3 : perfusion complète et flux normal

2- Design de l'essai PESTO :



3- Design de l'essai DOCTORS :



4- Design de l'essai PERFE-CTO :



5- Caractéristiques des différents stents :

	Xience	Οηγχ	Synergy	Ultimaster	Orsiro	Biomatrix
Stent material	CoCr	CoNi	PtCr	CoCr	CoCr	316L
Stent strut thickness	81 µm	89 µm	79 µm	80 µm	60 µm	120 µm
Polymer thickness	7-8 µm	4.8 µm	4 µm	15 µm	3.5/7.5 µm	16.6 µm
Drug	Evero-limus	Zotaro-limus	Evero-limus	Siro-limus	Siro-limus	Bio-limus
Polymer type	PVDF-HFP	Biolinx	PLGA	PDLLA-PCL	PLLA	PDLLA

6- Principaux constituants des différents stents :

	Principe actif	Polymère biodégradable	Plate-forme
BMS			
TITAN	Non	Non	Acier inox 316 L
DRIVER - INTEGRITY	Non	Non	Alliage cobalt-chrome
MULTI-LINK	Non	Non	Alliage cobalt-chrome
1 ^{re} génération DES			
CYPHER	Sirolimus	Non	Acier inox 316 L
TAXUS	Dealling	Num	
EXPRESS/LIBERTE	Paclitaxel	Non	Acier Inox 316 L
2 ^e génération DES			
ENDEAVOR	Zotarolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
RESOLUTE	Zotarolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
XIENCE V/PRIME	Everolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
3 ^e et 4 ^e génération DES			
PROMUS ELEMENT	Everolimus	Non	Alliage platine-chrome
SYNERGY	Everolimus	Oui	Alliage platine-chrome
NOBORI	Biolimus A9	Oui	Acier inox 316 L
BIOMATRIX FLEX	Biolimus A9	Oui	Acier inox 316 L
СОМВО	Sirolimus + anticorps anti- CD34	Oui	Acier inox 316 L
1 ^{re} génération BDS			
IGAKI-TAMAI	Non	Oui	Biorésorbable (PLLA)
REVA	Non	Oui (radio-opaque)	Biorésorbable (AA L-tyrosine)
ART	Non	Oui	Biorésorbable (PLLA)
2 ^e génération BDES			
BVS	Everolimus	Oui	Biorésorbable (PLLA)
AMS-3	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (magnésium)
DREAMS	Paclitaxel	Oui	Biorésorbable (magnésium)
IDEAL (2.0)	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (poly[anhydride- ester])
RESOLVE	Sirolimus	Oui (radio-opaque)	Biorésorbable (PLLA)
BIOMINE	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (PLLA + PLGA)

7- Classification New York Heart Association (NYHA)

Classe I : Absence de limitation de l'activité physique Classe II : Limitation modérée de l'activité physique pour des efforts importants

Classe III : Réduction marquée de l'activité avec des symptômes présents pour des activités faibles

Classe IV : Présence d'une dyspnée y compris au repos

8- <u>Analyse univariée des variables associées à la survenue d'un événement (décès ou</u> <u>revascularisation coronaire) dans la population globale</u>

Variables	Evènement	Absence	HR non ajusté et	
	(n = 48)	d'évènement	IC 95%	р
		(n = 291)		
Age (années)	61 (53-71)	61 (52-70)	1,00 (0,98-1,03)	0,93
Sexe féminin	4 (8)	38 (13)	0,67 (0,24-1,86)	0,44
Taille (cm)	172 (168-179)	172 (167-176)	1,01 (0,97-1,06)	0,52
Poids (kg)	85 (76-91)	79 (70-90)	1,01 (0,99-1,03)	0,40
IMC (kg/m ²)	27,4 (25,1-31,7)	26,5 (24,1-30,3)	1,02 (0,97-1,08)	0,44
Hypertension artérielle	28 (58)	161 (56)	1,08 (0,61-1,92)	0,79
Tabagisme actif	21 (44)	131 (45)	1,06 (0,60-1,87)	0,85
Diabète	14 (29)	74 (25)	1,28 (0,69-2,39)	0,44
Obésité	23 (48)	146 (50)	0,84 (0,48-1,49)	0,56
Hérédité coronaire	11 (23)	78 (27)	0,77 (0,39-1,50)	0,44
Dyslipidémie	33 (69)	196 (68)	1,29 (0,70-2,38)	0,42
Infarctus du myocarde	21 (44)	106 (36)	2,05 (1,12-3,73)	0,02
Pontage coronaire	1 (2)	6 (2)	1,09 (0,15-7,94)	0,93
Insuffisance cardiaque	4 (8)	17 (6)	1,74 (0,62-4,87)	0,29
AVC	4 (8)	11 (4)	1,93 (0,69-5,38)	0,21
Insuffisance rénale	5 (10)	17 (6)	1,91 (0,75-4,83)	0,17
ISA : oui/non (visuelle)	34 (71)	152 (52)	2,00 (1,07-3,72)	0,03
Nombre d'ISA	1,0 (0-2,75)	1,0 (0-1,0)	1,28 (1,11-1,47)	0,001
Longueur max de l'ISA	2,8 (0- 5,0)	0, 6 (0- 4,4)	1,01 (0,98- 1,04)	0,42
Surface max de l'ISA	1,12 (0- 2,75)	0,27 (0- 1,69)	1,09 (0,98- 1,20)	0,10
Distance max de l'ISA	0,39 (0-0,74)	0,16 (0- 0,49)	2,29 (1,20-4,37)	0,012
Nombre de quadrants	1 (0-3)	1 (0-2)	1,29 (1,03-1,62)	0,03
Nombre total de mailles	4 (0-10)	2 (0- 6)	1,03 (0,99- 1,07)	0,10
mal-apposées				
Rapport M ₁ /M ₂	0,33 (0- 0,50)	0,13 (0- 0,43)	2,10 (0,83- 5,35)	0,12
Surface artère/surface	1,17 (0- 1,36)	1,04 (0- 1,22)	1,58 (1,05-2,40)	0,03
stent				

9- Courbes ROC des variables significatives en analyse univariée :





<u>BIBLIOGRAPHIE</u> :

 Soeda T, Uemura S, Park SJ, Jang Y, Lee S, Cho JM, et al. Incidence and Clinical Significance of Poststent Optical Coherence Tomography Findings: One-Year Follow-Up Study From a Multicenter Registry. Circulation. 15 sept 2015;132(11):1020-9.
 Im E, Kim BK, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Choi D, et al. Incidences, predictors, and clinical outcomes of acute and late stent malapposition detected by optical coherence tomography after drug-eluting stent implantation. Circ Cardiovasc Interv. févr 2014;7(1):88-96.

3. Kawamori H, Shite J, Shinke T, Otake H, Matsumoto D, Nakagawa M, et al. Natural consequence of post-intervention stent malapposition, thrombus, tissue prolapse, and dissection assessed by optical coherence tomography at mid-term follow-up. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. sept 2013;14(9):865-75.

4. van der Hoeven BL, Liem SS, Dijkstra J, Bergheanu SC, Putter H, Antoni ML, et al. Stent malapposition after sirolimus-eluting and bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: acute and 9-month intravascular ultrasound results of the MISSION! intervention study. JACC Cardiovasc Interv. avr 2008;1(2):192-201.

5. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Dalby M, Moore P, Di Mario C. The influence of strut thickness and cell design on immediate apposition of drug-eluting stents assessed by optical coherence tomography. Int J Cardiol. 15 mai 2009;134(2):180-8.

6. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 14 sept 2018;39(35):3281-300.

7. Gutiérrez-Chico JL, Wykrzykowska J, Nüesch E, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, et al. Vascular tissue reaction to acute malapposition in human coronary arteries: sequential assessment with optical coherence tomography. Circ Cardiovasc Interv. 1 févr 2012;5(1):20-9, S1-8.

8. Foin N, Gutiérrez-Chico JL, Nakatani S, Torii R, Bourantas CV, Sen S, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. Circ Cardiovasc Interv. avr 2014;7(2):180-9.

9. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus

standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol. 20 mars 2012;59(12):1058-72.

 Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. J Am Coll Cardiol. 15 avr 2014;63(14):1355-67.

11. Fujino Y, Attizzani GF, Nakamura S, Costa MA, Bezerra HG. Frequency-domain optical coherence tomography assessment of stent constriction 9 months after sirolimuseluting stent implantation in a highly calcified plaque. JACC Cardiovasc Interv. févr 2013;6(2):204-5.

12. Hong MK, Park SW, Lee CW, Ko JY, Kang DH, Song JK, et al. Intravascular ultrasound comparison of chronic recoil among different stent designs. Am J Cardiol. 15 nov 1999;84(10):1247-50, A8.

 Nakamura M, Yock PG, Bonneau HN, Kitamura K, Aizawa T, Tamai H, et al. Impact of peri-stent remodeling on restenosis: a volumetric intravascular ultrasound study. Circulation. 1 mai 2001;103(17):2130-2.

14. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 1 nov 1996;28(5):1134-9.

15. Hassan AKM, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JWM, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. Eur Heart J. mai 2010;31(10):1172-80.

16. Shah VM, Mintz GS, Apple S, Weissman NJ. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. Circulation. 1 oct 2002;106(14):1753-5.

17. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. Circulation. 24 janv 2006;113(3):414-9.

Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, van Overhagen H, Man in 't Veld AJ, van Jaarsveld
 BC. Stent placement for treatment of renal artery stenosis guided by intravascular ultrasound.
 J Vasc Interv Radiol. déc 1998;9(6):945-52.

19. Nakano M, Yahagi K, Otsuka F, Sakakura K, Finn AV, Kutys R, et al. Causes of early

stent thrombosis in patients presenting with acute coronary syndrome: an ex vivo human autopsy study. J Am Coll Cardiol. 17 juin 2014;63(23):2510-20.

20. Antonsen L, Thayssen P, Maehara A, Hansen HS, Junker A, Veien KT, et al. Optical Coherence Tomography Guided Percutaneous Coronary Intervention With Nobori Stent Implantation in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (OCTACS) Trial: Difference in Strut Coverage and Dynamic Malapposition Patterns at 6 Months. Circ Cardiovasc Interv. août 2015;8(8):e002446.

21. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, Shlofmitz RA, Fabbiocchi F, Nazif TM, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. Lancet. 26 nov 2016;388(10060):2618-28.

22. Bom N, ten Hoff H, Lancée CT, Gussenhoven WJ, Bosch JG. Early and recent intraluminal ultrasound devices. Int J Card Imaging. 1989;4(2-4):79-88.

23. Garcia-Guimaraes M, Antuña P, De la Cuerda F, Maruri-Sanchez R, Cuesta J, Bastante T, et al. High-Definition IVUS Versus OCT to Assess Coronary Artery Disease and Results of Stent Implantation. JACC Cardiovasc Imaging. févr 2020;13(2 Pt 1):519-21.

24. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drugeluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 19 déc 2006;48(12):2584-91.

25. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). Circulation. 12 sept 2017;136(11):1007-21.

26. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, et al. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. Circulation. 16 févr 2016;133(7):650-60.

27. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Naruse H, Hattori K, Kan S, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. Eur Heart J. juin 2010;31(12):1470-6.

28. Karalis I, Ahmed TAHN, Jukema JW. Late acquired stent malapposition: why, when and how to handle? Heart. oct 2012;98(20):1529-36.

29. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete

stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. Circulation. 8 mai 2007;115(18):2426-34.

30. Feres F, Costa JR, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. Catheter Cardiovasc Interv. juill 2006;68(1):83-8.

31. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation. 17 févr 2004;109(6):701-5.

32. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol. 20 sept 2005;46(6):1002-5.

33. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Urbaszek W, et al.
Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents:
insights from the randomized TAXUS II trial. Circulation. 22 févr 2005;111(7):900-5.
34. Lee SY, Im E, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, et al. Severe Acute Stent
Malapposition After Drug-Eluting Stent Implantation: Effects on Long-Term Clinical

Outcomes. J Am Heart Assoc. 2 juill 2019;8(13):e012800.

35. Chen WX, Poon EKW, Thondapu V, Hutchins N, Barlis P, Ooi A. Haemodynamic effects of incomplete stent apposition in curved coronary arteries. J Biomech. 3 oct 2017;63:164-73.

36. Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S, Nakata S, Kataoka T, Ehara S, et al. Optical coherence tomography images of bell-shaped appearance in late sirolimus-eluting stent restenosis with extension of previous incomplete stent apposition. J Cardiol Cases. déc 2011;4(3):e152-5.

37. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. Circulation. 9 sept 2008;118(11):1138-45.

38. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Ligthart J, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. JACC Cardiovasc Interv. mai 2009;2(5):445-52.

39. Choi SY, Witzenbichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, et al.

Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy. Circ Cardiovasc Interv. juin 2011;4(3):239-47.

40. Guo N, Maehara A, Mintz GS, He Y, Xu K, Wu X, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. Circulation. 14 sept 2010;122(11):1077-84.

41. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. Circulation. 12 juill 2005;112(2):270-8.

42. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Di Mario C. Optical coherence tomography to assess malapposition in overlapping drug-eluting stents. EuroIntervention. mars 2008;3(5):580-3.

43. Amabile N, Rangé G, Souteyrand G, Godin M, Boussaada MM, Meneveau N, et al. Optical coherence tomography to guide percutaneous coronary intervention of the left main coronary artery: the LEMON study. EuroIntervention. 11 juin 2021;17(2):e124-31.

44. Tyczynski P, Ferrante G, Moreno-Ambroj C, Kukreja N, Barlis P, Pieri E, et al. Simple versus complex approaches to treating coronary bifurcation lesions: direct assessment of stent strut apposition by optical coherence tomography. Rev Esp Cardiol. août 2010;63(8):904-14.

45. Ikeoka K, Okayama K, Watanabe T, Nanto S, Sakata Y, Hoshida S. Refractory Vascular Wall Healing after Paclitaxel-Coated Nitinol Stent Implantation in the Femoropopliteal Artery: A High-Resolution Angioscopic Assessment. Ann Vasc Dis. 25 sept 2018;11(3):373-6.

46. Schwarzenberg H, Müller-Hülsbeck S, Glüer CC, Steffens JC, Heller M. Evaluation of maximum neointima proliferation and plaque morphology in iliac self-expanding nitinol stents with intravascular sonography. AJR Am J Roentgenol. déc 1998;171(6):1627-30.

47. Zhang H, Gao X, Liang H, Ren Y. Incomplete stent apposition of low-profile visualized intraluminal support stents in the treatment of cerebral aneurysms. J Neurointerv Surg. juin 2020;12(6):591-7.

48. Lhermusier T, Carrie D, Cayla G, Fajadet J, Sainsous J, Elhadad S, et al. Three-year clinical outcomes with the ABSORB bioresorbable vascular scaffold in real life: Insights from

the France ABSORB registry. Catheter Cardiovasc Interv. sept 2021;98(3):511-9.

49. Sotomi Y, Onuma Y, Dijkstra J, Miyazaki Y, Kozuma K, Tanabe K, et al. Fate of postprocedural malapposition of everolimus-eluting polymeric bioresorbable scaffold and everolimus-eluting cobalt chromium metallic stent in human coronary arteries: sequential assessment with optical coherence tomography in ABSORB Japan trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 1 janv 2018;19(1):59-66.

50. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. Eur Heart J. 14 avr 2016;37(15):1208-16.

51. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 1 mai 2007;115(17):2344-51.

52. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, et al. Optical Coherence Tomography to Optimize Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Results of the Multicenter, Randomized DOCTORS Study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). Circulation. 27 sept 2016;134(13):906-17.

53. Levesque S, Gamet A, Lattuca B, Lemoine J, Bressollette E, Avran A, et al. PoststEnting assessment of Re-endothelialization with optical Frequency domain imaging aftEr Chronic Total Occlusion procedure: The PERFE-CTO Study Design and Rationale. Cardiovasc Revasc Med. juin 2020;21(6):760-4.

54. Cook S, Eshtehardi P, Kalesan B, Räber L, Wenaweser P, Togni M, et al. Impact of incomplete stent apposition on long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J. juin 2012;33(11):1334-43.

55. Im E, Lee SY, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, et al. Impact of late stent malapposition after drug-eluting stent implantation on long-term clinical outcomes. Atherosclerosis. sept 2019;288:118-23.

56. Inoue T, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Hariki H, Osue T, et al. Impact of strutvessel distance and underlying plaque type on the resolution of acute strut malapposition: serial optimal coherence tomography analysis after everolimus-eluting stent implantation. Int J Cardiovasc Imaging. juin 2014;30(5):857-65.

57. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine
clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. 24 févr 2007;369(9562):667-78.

SERMENT

▓⇔▓⇔፠

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! **<u>RESUME</u>**: Description des malappositions de stent en FD-OCT, à partir de l'analyse de trois études françaises (PESTO, DOCTORS, PERFECTO).

Introduction : La malapposition de stent ou apposition incomplète de stent (ISA) est un phénomène fréquent mais encore trop peu décrit. En effet, l'ISA est pour l'heure présentée uniquement comme un phénomène binaire (présente ou absente), sans grade de gravité. Le diagnostic d'ISA nécessité une imagerie endo-coronaire telle que l'IVUS ou l'OCT.

L'objectif de notre étude, est d'identifier et de caractériser les malappositions en FD-OCT, puis d'isoler les facteurs associés au pronostic afin de proposer une classification ISA facilement applicable et avec une hiérarchie dans la gravité des lésions.

Matériels et Méthodes : Analyse de trois études françaises (PESTO, DOCTORS et PERFECTO), et de ses malappositions par FD-OCT. L'étude PESTO a inclus 120 patients entre 2013 et 2014, DOCTORS 240 patients entre 2012 et 2015 puis PERFECTO 101 patients entre 2018 et 2020. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi dans le cadre de leur étude respective et les évènements cliniques (décès, thrombose de stent, revascularisation coronaire) ont été recueillis au cours du suivi. Nous avons analysé les caractéristiques des patients avec malapposition, les caractéristiques des malappositions en elles-mêmes, puis nous avons évalué la relation entre les malappositions, le détail de leurs caractéristiques, et le pronostic des patients sur le critère composite « décès et revascularisation coronaire ».

<u>**Résultats**</u>: Au total, 339 patients ont été inclus, avec une lecture de 11569,64 mm de stents et 4634 mailles. Un total de 388 ISA a été diagnostiqué. La présence d'une malapposition diminuait significativement la survie toute cause $(93,1 \pm 2,7 \%$ versus $97,5 \pm 2,5 \%)$ et était liée à la survenue du critère composite « décès et revascularisation coronaire » sur un suivi moyen de 4,29 années. Les critères de malapposition, indépendamment associés au pronostic, étaient le nombre de quadrants et la distance maximale maille/artère, avec respectivement un HR (IC 95 %) à 1,11 (1-1,24) et à 2,72 (1,03-7,17). Ces deux facteurs pronostiques ont été combinés afin de proposer une classification ISA en 5 grades de gravité croissante.

<u>Conclusion</u> : Nous montrons pour la première fois un lien entre l'ISA et le pronostic (décès et revascularisation coronaire) sur une large cohorte de patients ayant bénéficié d'une FD-OCT. Nous proposons une classification ISA quantitative et non plus uniquement binaire, à partir de deux paramètres pronostiques facilement réalisables que sont : la distance maximale maille/artère et le nombre de quadrants.

<u>Mots clés</u>: ISA, malapposition de stent, FD-OCT, décès et revascularisation coronaire, quadrants, distance maximale.