

Caractéristiques et devenir des patients sous triple thérapie antithrombotique pour fibrillation/flutter auriculaire et coronaropathie stentée au CHU de Bordeaux de 2010 à 2016

Elisa Pierrard

▶ **To cite this version:**

Elisa Pierrard. Caractéristiques et devenir des patients sous triple thérapie antithrombotique pour fibrillation/flutter auriculaire et coronaropathie stentée au CHU de Bordeaux de 2010 à 2016. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02124725

HAL Id: dumas-02124725

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02124725

Submitted on 9 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse n° 45

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 12 avril 2019

par

Elisa PIERRARD

Née le 10 mars 1989 à Strasbourg (67)

Caractéristiques et devenir des patients sous triple thérapie antithrombotique pour fibrillation/flutter auriculaire et coronaropathie stentée au CHU de Bordeaux de 2010 à 2016

Directrice de thèse

Madame le Docteur Ludivine Cailleba

Membres du jury

M. le Professeur Hervé Douard	Président
M. le Professeur Frédéric Sacher	Rapporteur
M. le Professeur Jacques Bonnet	Juge
M. le Professeur William Durieux	Juge
M. le Docteur Christophe Magdeleine	Juge
Me le Docteur Ludivine Cailleba	Juge

A mes exceptionnels grand-parents, partis injustement : cette thèse est pour vous.

Mamie, merci pour ta bienveillance auprès de toutes tes « cocottes ». Tu auras espéré et attendu cette thèse beaucoup plus que moi. J'espère que de là-haut, elle te plaira.

Papi, tu nous auras appris l'importance de la constance et de la rigueur du travail. Merci pour ta droiture, ton indulgence et toutes ces valeurs que je tâcherai de faire miennes.

Je suis fière d'avoir eu des grand-parents comme vous et je mesure ma chance.

A mon Président du Jury, Monsieur le Professeur H. DOUARD,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre expérience en cardiologie et notamment en coronarographie est un exemple. Merci pour votre jugement, véritable atout pour évaluer ce travail. Merci pour votre disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect.

A mon rapporteur, Monsieur le Pr F. SACHER,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de rapporter mon travail. Merci pour votre réactivité et votre rapidité de relecture. Recevez ici tout mon respect.

A mes Juges

A Monsieur le Professeur J. BONNET,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Les six mois passés dans votre service ont été une grande source d'enseignement. Je vous remercie pour votre accessibilité et pour vos visites hebdomadaires enrichissantes, pour vos externes comme pour vos internes, toujours agrémentées d'anecdotes et de traits d'histoire passionnants. Veuillez recevoir le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur W. DURIEUX,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. C'est un plaisir de pouvoir partager ce moment avec toi et de profiter de ton œil de médecin généraliste. J'ai eu le privilège de travailler six mois à tes côtés au sein de votre maison de santé. Merci de m'avoir fait découvrir tout l'intérêt de ce fonctionnement, merci pour tes consultations filmées révélatrices, ta passion de l'enseignement et tes conseils avisés. Merci pour ton dynamisme et ta bienveillance si naturels. Reçois ici ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur C. MAGDELEINE,

Je te remercie grandement d'avoir accepté de juger mon travail. Ta présence est une évidence au sein de ce jury pour ce travail axé sur la iatrogénie. Merci pour ces six mois instructifs avec Jean-Marie. Merci pour ton enseignement à la vigilance vis-à-vis des médicaments, à l'indépendance envers les laboratoires pharmaceutiques, à la rédaction de prescriptions justes et efficaces, qui rendent belle la médecine générale. Sois assuré de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur L. CAILLEBA,

Je te remercie d'avoir accepté sans hésitation la direction de mon travail. Merci d'avoir aiguillé ma thèse, merci pour ta positive attitude qui te caractérise et ton soutien. Recois mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

A mes maîtres de stage

A *Dr Larrieu,* mon inoubliable premier maître de stage avec Dr Magdeleine! Merci pour ces 6 mois où j'ai pu profiter de ta prescription fondée sur les preuves, tes justes remises en questions, ta recherche permanente de la meilleur balance bénéfices-risques pour tes patients. Merci d'être venu voir ton patient à l'hôpital et d'avoir aiguisé ma curiosité sur tes bonnes valeurs médicales, qui m'ont amenées dans votre cabinet.

A *Dr Feuga, Dr Goujon* et *Dr Vandamme,* merci pour toutes ces séniorisations enrichissantes, cet exemple de travail d'équipe et ces 6 mois agréables dans votre belle maison de santé.

Aux médecins hospitaliers

A *Dr Darcy* et *Dr Pucheu* merci pour votre enseignement et votre patience avec les 4 drôles de dames que nous étions.

A toute l'équipe de gynécologie de Libourne pour leur bonne humeur, leur coaching, leur disponibilité avec une pensée particulière au *Dr Dabysing, Dr Briex, Dr Ling* et *Dr Inai,* ainsi qu'à *Anne-Marie*.

Aux différents médecins libéraux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

Merci au cabinet de Saint Sulpice et Cameyrac, où j'ai remplacé avec plaisir pendant 3 ans. Merci *aux Dr Huguenin, Dr Delcourt, Dr Chipi, Dr Bernard, Dr Biau* pour votre aide en cas de besoin et ses discussions intéressantes avant de courir en visites ou après de longues journées. Merci au Dr Dumonteil pour m'avoir fait confiance et bien sûr à *Mme Hélix* pour son travail et son écoute.

Merci aux Dr *Guilhon-Penaud* et *Dr Kinouani* ainsi qu'au reste de l'équipe targonnaise, pour ces 6 mois à vos côtés et les quelques remplacements après mon stage, qui m'ont permis de vous retrouver tous avec grand plaisir.

Aux médecins qui m'ont aidé dans ce travail

Merci aux médecins généralistes et cardiologues qui ont permis à ce travail d'aboutir en acceptant de répondre à mon questionnaire.

Merci à l'incroyable *Dr Perron,* pour ton aide précieuse dans le recueil de données des patients libournais, pour ton exubérance et ces soirées tranquilles que tu m'offres en kidnappant Thomas pour les soirées foot!

Merci à *Dr Aimable* qui aura partagé longtemps son bureau en raison de ce fastidieux recueil de données, merci également à *Grégoire* qui m'aura prêté son bureau pour le finaliser.

Merci à Dr *Frison E.* pour son avis fort utile.

A l'ensemble des patients de ce recueil

Aux patients rencontrés en remplacement

A ma famille,

A *Thomas*, mon grand amour, que j'admire tant. Merci pour ta patience, que je n'ai pas, avec une mention spéciale pour ces derniers mois difficiles, où tu m'as supportée avec mon humeur maussade, accrochée à mon ordinateur. Merci pour ton intelligence, ta culture, ton optimisme, ton soutien dans les moments difficiles, ta capacité à supporter mes hauts et surtout mes bas depuis plus de 11 ans, tes petites attentions et tes délires, qui nous réunissent si bien. Toutes ces choses qui font que nous nous complétons et que tu es mon homme idéal.

A *Léa*, mon petit amour et mon grand trésor, qui m'épate de jour en jour. Je suis fière d'être ta maman et tellement heureuse de savoir que nous allons pouvoir passer plus de temps ensemble, enfin ce travail passé !

A *Maman*, merci de m'avoir laissé croire que j'avais mes chances en médecine, manifestement tu avais raison ! Merci pour ton soutien indéfectible pendant ce long cursus ! A chaque examen, tu auras stressé autant que moi, avant, pendant et dans l'attente des résultats. Merci pour ta générosité qui te caractérise tant, merci pour ta persévérance, ton courage et ta solidité qui font de toi, réellement, une maman exemplaire et à toute épreuve.

A *Papa*, merci pour ta curiosité incessante, ton entêtement et tes remises en question permanentes à la recherche du pourquoi, du comment, dans un souci de rigueur. Merci également pour ton art du divertissement qui t'est propre.

A *Pauline*, qui a su être un exemple de réussite de l'école au lycée et qui m'a donné aussi envie de me surpasser.

A *Bernard*, merci pour ton soutien dans toutes les épreuves que tu as pu traverser avec nous. Ton optimisme est une bouffée d'air pour nous tous et ton calme d'une grande aide. Merci d'éclairer la vie de Maman.

A mes supers cousines les *"Schuckeles"*. A *Dr Eugénie*, qui aura osé passer sa thèse 2 ans avant moi mais que je pardonne complètement grâce à sa grande gentillesse. Merci de partager avec moi la délicate mission, imposée par les évènements, de médecin de sa propre famille. Merci à *Max*, le thérapeute, pour avoir dénoué mon corps de baleine enceinte et pour ta présence divertissante. *A Laurie*, merci pour tous ces petits conseils, astuces, recettes qui rendent mon quotidien nettement plus facile. *A Elodie*, merci de nous faire voyager par tes passions et tes voyages. *A Marie*, merci pour tes conseils de maman et merci à vous deux avec Richard d'avoir contribué à ces deux beaux petits loupiots qui nous passionnent tant.

A *Régine*, merci pour ta gentillesse et ta générosité forcément héréditaires, merci pour tout ce que tu as fait pour Papi et Mamie. Sans toi, ces moments auraient été encore plus difficiles qu'ils ne l'ont été.
A *Marc*, mon parrain, merci pour ton soutien et ta capacité à composer avec notre éternel pessimissme familial et notre hyperactivité, il faut l'avouer.

A *Charlotte* et *Thérèse* mes adorables grandes tantes.

A mes cousin(e)s *Emmanuel*, *Marie-Annaik*, *Matthieu*, *Patricia*, *Virginie*, *Valérie*, *Paul-Emile*, *Gustave* et *Louis*, tous différents mais tous passionnants! Merci pour ces tablées sympathiques, sous la protection du saucisson, et pour toutes les suivantes. Mention spéciale à *Matthieu*, son sourire narquois et sa capacité inimitable à me charrier. Merci à *Lucinda*, *Mathieu P.*, *Fadila* de partager nos réunions familialeS et pour tous ces beaux petits cousin(e)s si bien éduqués, *Esteban*, *Mila*, *Joachim*, *Solal-René*, *Suzanne* et *Clara*, qui seront assurément des exemples pour ma Léa.

A Michèle, merci pour ta curiosité et ta capacité inégalable à débattre de tout et parfois même de rien *!*
A *Jean-Yves* et *Fabienne*, ainsi que ma marraine *Isabelle*, merci pour vos conseils et votre présence.
A *Véronique*, que je n'ai pas assez connue, mais dont je garde de très beaux souvenirs. Je n'aurai pas percé dans la chanson et je pense qu'il est mieux ainsi pour tous.
A *Jean-François*, merci pour ton humour et ta bonne humeur.
A mes grand-parents paternels, *Marie-Suzanne* et *René* que je n'ai pas ou insuffisament connus.
A *Marie-Louise*, *Christophe*&*Christelle*, *Quentin*&*Thibaut* merci pour ces repas sympathiques lors de mes sauts en Lorraine.

A *Anne-Marie,* merci pour votre aide, pour mener cette thèse à terme malgré les contre-temps subits: ces pertes de questionnaires, ces relances à n'en plus finir, ce disque dur cassé puis perdu par un informaticien peu professionnel, n'auront finalement pas eu raison de la soutenance de cette thèse. Merci pour votre générosité spontanée qui vous caractérise.
A *Bernard,* merci pour vos blagues potaches, qui auront égayées notamment ces durs week-ends de thèse.
A *Nicolas,* l'esclave aux 1000 femmes, merci pour ta capacité à me terroriser autant qu'à me faire rire.
A *Géraldine*, merci pour tes attentions et ton instinct maternel inné envers ma petite chenille notamment.
A *Valentin*, l'artiste en devenir, merci pour ton imagination, ta sensibilité et ton entrain à pas d'heure pour un énième DIXIT.
A petite *Lucie*, la pétillante, merci pour ton sourire de coquinette, y'a pas à dire « t' es beeelle » !
A *Violaine* et *Charlotte,* merci pour votre capacité à vous amuser en toutes circonstances.
A *Fredéric*&*Christiane,* merci pour votre agréable présence aux réunions familiales.
A *Dominique, Françoise, Marie*&*Justine*, ainsi que *Monique* et le reste de la grande famille *Krebs,* merci pour votre gentillesse.

A mes amis du lycée

A *Sébastien,* la Flèche, toujours au rendez-vous et depuis le CP d'ailleurs! Merci pour tous ces moments, des Contamines, en passant par « Ben liebt Anna » et la dernière scène qu'on a réussi à gâcher malgré de véritables répétitions, ta traversée impressionnante de la porte fenêtre, notre virée en saut à l'élastique (merci d'avoir sauté en premier aves ces encadrants peu professionnels qui sentaient la marijuana, je n'aurai pas osé!) et la virée express à Barcelone. Merci pour ton humour (et tes bides aussi) et ton rire haletant contagieux.

A *Arnaud,* merci pour tes jeux de mots et calembours et toutes ces retrouvailles agréables. Heureuse de savoir que ton cœur s'ouvre grandement à la Germanie !

A *Catherine,* la « *Rarrine* », merci pour tous ces bons moments au lycée et ta belle présence 11 ans plus tard.

A *Xavier* et l'improbable *MikMik,* même si le temps et la distance ont eu raison de nos retrouvailles, je ne peux oublier tous ces forts souvenirs.

A mes amis de la faculté de médecine de Nancy

A *Azélia* et *Carine*, sans qui la P1 aurait été un affreux souvenir insurmontable. Merci pour votre aide et votre soutien pendant cette étape difficile, réussie grâce à vous. Zazou, merci pour ton intégrité et ton courage qui te caractérise. Quel bonheur de partager en même temps que toi, les joies (et parfois les déconvenues, restons honnêtes !) de la parentalité. Merci à Zombie et désormais petit Charles, les deux hommes de sa vie, qui savent rendrent heureuse ma Zazou qui le mérite tant

A *Clémence*, *Coline* et *Solveig*. Quelle année incroyable cet Erasmus à vos côtés, que de voyages et d'aventures depuis ! C'est un bonheur de réussir à vous voir régulièrement malgré la distance. Clem, merci pour ta fraîcheur (à la ballerine près!), ton dynamisme, ta grande gentillesse, tu rayonnes tout simplement ! Merci Thomass de rendre Clem heureuse, pour toutes tes attentions et tes railleries dont je ne me passe pas. Coco, merci pour ta douceur naturelle et ton écoute, qui te rendent unique, sans parler de tes expressions, bien à toi, qui me font tant et toujours rire ! Merci à tes parents, ton frère et ta sœur, pour leur gentillesse familiale. Merci Vincent d'embellir la vie de Coco, je te valide à 100%! Solveig, merci pour ta sensibilité d'artiste, ton perfectionnisme, ta culture et tes histoires incroyables qui ponctuent nos retrouvailles.

A l'équipe du Tutorat pour leur bonne humeur et leur folie pendant cette P2, réellement improbable. Avec une pensée notamment pour la belle et agréable *Tara,* la plus raisonnée de la bande ! Merci à vous deux, avec *Marc,* pour votre soutien et votre présence rassurante ensuite pendant cette D4 difficile. Plein de bonheur avec *Claire*.

A *Adeline*, l'élégante modeuse, « so Bassin », critique reconnue de tous les brunchs bordelais, merci pour toutes ces soirées (on oubliera juste celle où tu étais de garde le lendemain), ces flâneries en ville, ces squats improvisés dans tes diverses colocs, et toutes ces petites et grandes histoires qui nous ont réunies.

A *Anne-Sophie*, alias « *dents tranchantes* », merci pour ces danses endiablées en soirées internat où il valait mieux se tenir à 2 mètres de nous et avec des protections. Merci pour ta présence et ton soutien dans les moments difficiles, même à 15900 km ! J'ai tellement de hâte de libérer enfin mes week-ends pour venir vous revoir en Basquie toi et *Simon*.

A *Juliette*, la belle, l'aventurière, l'altruiste, qui s'oublie pour les autres et ne connaît pas la plainte pour elle-même. Merci pour ta spontaneité et ta bonne humeur permanente. Merci aussi de nous faire le grand plaisir de rester en Aquitaine avec nous ;-)

A *Florence*, la baroudeuse, merci pour ton optimisme en toutes circonstances, après tout pourquoi paniquer quand nous sommes 3 jeunes femmes perdues dans la nuit noire en pleine campagne péruvienne par 5 degrés, sans réseau et entourées de bruits inquiétants ? A postériori tu avais raison, j'aurais peut-être dû admirer ce beau ciel étoilé!

A *Hélène*, la wonder-mum aux mille casquettes et aux multiples talents, qui m'impressionne à chaque rencontre. Merci pour ces quelques retrouvailles chez toi, qui semble être un point de rendez-vous idéal pour les prochaines.

A *Jeanne*, la force tranquille, merci pour ce road trip péruvien tellement bien organisé et tellement ressourçant!

A *Camomille*, la super Mum' merci pour ta douceur, ton soutien et tes conseils dans les moments difficiles.

Aux amis Erasmus

A *Marie*, pour ta spontanéité et ton naturel tellement agréables, merci pour ta fidélité à chaque week-end de retrouvailles, c'est un plaisir de te revoir et de constater que nos conversations médicales plutôt sectaires ne t'ont jamais découragée.

A *Mathilde*, *Carole*, *Blandine* & *Vincent*, *Gabriel*, *Solène* et *Mélanie*, même si la distance et le temps ont eu raison des retrouvailles, je ne peux vous oublier dans cet Erasmus si festif. Mention spéciale à l'adorable Mathilde et sa famille pour leurs accueils chaleureux.

A mes amis de la faculté de médecine de Bordeaux

A *Claire* et *Jéjé*, les indissociables ! Claire, merci pour ta folie, ton humour, ta répartie, tes imitations en tout genre (d'hippopotame! mythique!), tes appréhensions improbables, ta gentillesse, et tes convictions qui font de toi quelqu'un d'incroyable. A Jérôme, qui m'a fait cet affront de passer sa thèse largement avant la mienne alors qu'il était à mille lieues d'en arriver là initialement! Merci pour ton écoute, ta capacité à me supporter (en crise au milieu des cafards, en virée shopping) et ta générosité, y'a pas à dire, tu le sais, t'es vraiment un bon Jéjé !!

A *Nicolas*, mon compagnon de galère marmandais, merci pour ta bonne humeur, ton rire contagieux, ta capacité à rigoler de tout et de tirer le meilleur des situations parfois pas les plus faciles. Eternel bosseur, merci pour ton dévouement et ta rigueur dans ton travail. J'espère que le DMG a saisi la chance de ta présence au sein de l'équipe.

A *Sophie* et *Marie-Lou* pour ces franches rigolades au 4ème Ouest qui ont contribué à mes sorties tardives de stage mais surtout à des supers souvenirs. Point-Point, toujours prête pour la fête, et capable d'aller en « after d'after », merci pour ta Rock&Roll attitude qui me fait tant rire. Marie-Lou, merci de partager avec moi cette parentalité pas toujours simple. Je nous espère de belles soirées encore malgré le travail, la trentaine et les marmots qui ont su nous ralentir considérablement.

A Capitaine *Julie M.*, merci pour ton franc parler, ton dynamisme et ta personnalité hors normes qui m'ont fait tant rire pendant ce semestre à Libourne. Je n'en connais pas deux comme toi, et heureusement peut-être ? ;-)

A toutes les autres belles rencontres…

…par l'intermédiaire de Thomas, avec qui j'ai passé de bien belles soirées.

A *Robert&Maud*, merci pour votre gentillesse et votre dynamisme, il nous est tellement agréable de vous voir!
A *Matthieu* et *Polo*, merci pour ces soirées et sessions ski où vous avez accepté mon incruste! Merci Kiff pour ta relecture!
A *Mumu&Alex&Juliette*, merci pour vos coups de pouces à tous les deux pour cette thèse.
A *Albane&Louis&Benjamin*, merci *Albane* pour ton coaching fort utile de la grossesse et de la maternité. Merci Louis pour ta bonne humeur contagieuse
A *JVG&Franques* les inimitables, les inégalables. JVG merci d'être en Martinique le jour où ma maman vient à Bordeaux, je suis plus tranquille! Au beau Dr Franques, merci pour tes avis gastros toujours plus utiles que ceux d'un généticien ;-)
A *Amandine&Vincent&Constance*, merci pour tous ces goûters sympathiques. Merci pour l'avis du chercheur, les saucissons et les bières sont prêt(e)s, ça nous changera du thé et des gâteaux !
A *Clem&Flo*, les hyperactifs et glamours Darwino-Canadiens, merci pour votre accueil à Montréal, c'était l'fun,

maintenant rendez-vous au Ferret ! Décidément ça promet, encore et toujours!
A *Flo*&Elsa, merci pour ce beau mariage et ces bon moments! Merci *Flo* pour l'ambiance aux soirées internats, cette lointaine escapade à Cauteret, tes conseils ;-)
A *Vévé&Rabia*, merci *Vévé* pour ta personnalité unique et merci *Rabia* de maitriser cet atypique Vévé! ;-)
A Daguy&*Soso, Arthur&Jeanne*, même loin vous restez pour nous un couple mythique, merci pour tous ces bons moments. En espérant vous revoir en Nouvelle Aquitaine!
A l'adorable *Audrey-Elodie*, concentré de gentillesse, merci pour ton accueil lors des passages à Pau, et pour les futurs, car maintenant que Léa a grandi, tu vas nous revoir en halte par chez toi ;-)
A *Arnaud*, l'unique en son genre, merci pour ta folie hors du commun. Plein de bonheur avec *Manon* et *Noé*.
A *Julien* et à *Justine* surtout, que j'admire pour sa patience avec ses 3 enfants ;-)
A *Clément*, et ses multiples facettes de "*Fiiilllls",* d'incroyable Géo, de fréro de la cardio, de Miguel, de vendeur de churros professionnel tellement hilarantes et à sa belle *Chloé*

…diverses et variées

A *Alix*, la voyageuse, la téméraire, merci pour ta force de caractère et ton dynamisme. C'est un plaisir de t'avoir rencontré sur le GR20 et de pouvoir te recroiser encore.

A mes cointernes, *Laura C., Julie F., Carole U., Margaux D., Mathilde L., Laura B.* avec qui j'ai pu partagé des bons moments pendant l'internat.

A mes nounous. Merci à *Anne-Marie* pour s'être occupée de la chipie que j'étais et merci à *Delphine* de s'occuper si bien de la mienne désormais, ce n'est pas une mince affaire !

A tout ceux que j'ai oublié, mais qui comptent, ils se reconnaîtront.

ABREVIATIONS

AAP : AntiAgrégant Plaquettaire

AAS : Acide AcétylSalicylique

ACO : Anticoagulant Oral

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : AntiVitamine K

BARC : Bleeding Academic Research Consortium

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CHA2DS2-VASc : Congestive heart failure (1), Hypertension (1), Age≥75years (2), Diabete mellitus (1), prior Stroke or transit ischemic attack or thromboembolism (2), Vascular disease(1), Age 65-74 years (1), female Sex (1) (score combiné d'évaluation du risque ischémique chez un patient en arythmie supra-ventriculaire)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ClCr : Clairance de la Créatinine

DAPT : Dual Anti Platelet Therapy (double antiagrégation plaquetttaire)

DE : Durée Effective

DR : Durée Recommandée

DS : Déviation Standard (Ecart type)

ECG : Electrocardiogramme

EI : Ecart Interquartile

ERC : Essais Randomisés Contrôlés

ESC : European Society of cardiology

FA : Fibrillation Auriculaire

FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

Fd : Faible dose

FEIBA® : Facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HAS-BLED : Hypertension (1), Abnormal renal function (1), Abnormal liver function (1),Stroke (1), Bleeding (1), labile INR(1), Elderly Age>65years (1), Drugs or alcohol usage history(1) or medication (1) usage predisposing to bleeding (score d'évaluation du risque hémorragique en cas de traitement anticoagulant)

HTA : HyperTension Artérielle

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

ICP : Intervention Coronaire Percutanée

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IR : Insuffisance Rénale

Max : Maximum

Min : Minimum

Pd : Pleine dose

PRECISE-DAPT : PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy (score de prédiction du risque hémorragique)

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCA ST- : Syndrome Coronarien Aigu sans sus-décalage du segment ST

SCA ST+ : Syndrome Coronarien Aigu avec sus-décalage du segment ST

SMR : Service Médical Rendu

TAT : Triple thérapie AntiThrombotique

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

TCG : Tronc Commun coronaire Gauche

UGD : Ulcère Gastro-Duodénal

VFN : VeriFy Now®

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : RAPPEL DE LA LITTERATURE 13
I. INTRODUCTION 14
II. FIBRILLATION/FLUTTER ATRIAL ET TRAITEMENT ANTICOAGULANT 16
A. Définitions 16
B. Classifications 17
C. Complications 19
D. Evaluation du risque thromboembolique 19
E. Evaluation du risque hémorragique 20
F. Etat des lieux des anticoagulants 21
1) Les antivitamines K 21
2) Les anticoagulants oraux directs 26
3) Comparaison des antivitamines K et anticoagulant oraux directs 31
G. Stratégies thérapeutiques d'anticoagulation selon les recommandations existantes 32
1) Recommandations françaises en vigueur 32
2) Recommandations européennes 32
III. CORONAROPATHIE 34
A. Définitions 34
B. Revascularisation myocardique : angioplastie percutanée et pontage aorto-coronarien 35
1) L' intervention coronaire percutanée (ICP) ou angioplastie percutanée 35
2) Le pontage aorto-coronarien 35
3) La stratégie décisionnelle 36
C. Thérapeutique médicamenteuse : état des lieux des antiagrégants plaquettaires 36
1) L'acide acétylsalicylique 36
2) Les thiénopyridines 37
3) Caractéristiques et durée de la DAPT après revascularisation myocardique 40
IV. FA ET CORONAROPATHIE STENTEE 43
A. Recommandations actuelles 43
B. Tendances actuelles 47
PARTIE II : ETUDE 50
I. INTRODUCTION 51
II. MATERIEL ET METHODES 52
A. Population étudiée 52
B. Identification des patients 52

C. Définitions 53
D. Recueil de données 55
E. Critères de jugement 57
F. Suivi 57
G. Analyse statistique 57
III. RESULTATS 58
A. Réponses aux questionnaires 58
B. Caractéristiques générales de la population 58
C. Triples thérapies prescrites 60
D. Durée de la triple thérapie 63
E. Suivi 67
1) Hémorragies 67
2) Evènements thromboemboliques artériels 71
3) Mortalité cardiovasculaire 72
4) Mortalité non cardiovasculaire 73
IV. DISCUSSION 75
A. Réponses aux questionnaires 75
B. Caractéristiques générales de la population 76
C. Caractéristiques des thérapeutiques médicamenteuses 77
D. Durée de la triple thérapie antithrombotique 78
E. Suivi 81
1) Hémorragies 81
2) Evènements thromboemboliques artériels 89
3) Mortalité cardiovasculaire 92
4) Mortalité non cardiovasculaire 93
F) Limites de l'étude 94
G) Perspectives d'avenir 95
V. CONCLUSION 98
BIBLIOGRAPHIE 100
ANNEXES 107
Annexe 1. Lettre de présentation de l'étude 107
Annexe 2. Questionnaire type envoyé 108
Annexe 3. Tableau 3 : Hémorragies sous TAT catégorisées selon la classification BARC 109

PARTIE I : RAPPEL DE LA LITTERATURE

I. INTRODUCTION

L'espérance de vie en France a augmenté de 14 ans en moyenne au cours des 60 dernières années, passant de 65 ans à 79 ans pour les hommes et de 72 ans à 85 ans pour les femmes (1). L'accroissement et le vieillissement de la population sont associés à une augmentation de la prévalence d'un certain nombre de pathologies dégénératives.

Sur le plan cardiovasculaire, la fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent. Sa prévalence est estimée entre 600 000 et un million de personnes dont deux tiers sont âgés de plus de 75 ans, et elle concerne entre 110 000 et 230 000 nouveaux patients chaque année en France (2). Concernant le flutter atrial, sa prévalence est plus difficile à évaluer car les séries épidémiologiques font souvent l'amalgame avec la FA, en raison de la similitude de prise en charge médicale et parce que ces deux troubles du rythme peuvent être parfois associés chez un même sujet. Il semble tout de même que le flutter atrial soit dix fois moins fréquent que la FA (3). La gravité de ces arythmies est liée au risque accru de thrombus intra-cardiaque (le plus souvent intra-auriculaire gauche) avec augmentation du risque thromboembolique et notamment d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Il existe également un risque d'insuffisance cardiaque, notamment en cas de cadence ventriculaire rapide. Les AVC sont la 2ème cause de mortalité dans le monde tant dans les pays à revenus élevés que dans les pays en développement (4,5). Ils sont également pourvoyeurs de séquelles majeures, motrices, sensitives, cognitives avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients survivants. L'impact sur le plan de la santé publique est majeur, avec notamment un coût estimé à 8.6 milliards d'euros pour la seule année 2007 en France (6). Afin de lutter contre ces évènements thromboemboliques et leurs conséquences, des traitements anticoagulants ont été développés et ont largement démontré leur intérêt. Inévitablement, le bénéfice thromboembolique lié à l'anticoagulation est contrebalancé par un risque hémorragique majoré, inhérent à cette thérapeutique. Ce risque est particulièrement important à prendre en compte chez le patient âgé, plus sujet aux chutes, aux chirurgies, et avec des comorbidités souvent associées potentialisant un éventuel saignement.

Par ailleurs, la cardiopathie ischémique est devenue, du fait d'un mode de vie de plus en plus sédentaire et avec une surconsommation de produits transformés, la première cause de mortalité dans le monde, tandis qu'elle occupe la 2ème place en France chez les hommes et la 3ème place chez les femmes (7). Cette problématique s'associe au développement d'infrastructures dédiées

comme les laboratoires d'hémodynamique. En effet, de plus en plus de patients sont quotidiennement traités par angioplastie percutanée ou intervention coronaire percutanée (ICP) et implantation d'endoprothèse(s) coronaire(s), se voyant prescrire ainsi une double antiagrégation plaquettaire (DAPT).

L'association d'une coronaropathie et d'une FA n'étant pas rare, le corps médical se retrouve ainsi de plus en plus confronté à la problématique de la triple thérapie antithrombotique (TAT), qui associe une anticoagulation et une DAPT. On estime actuellement que 5 à 8% des patients revascularisés par ICP sont en FA (8,9) et 25% des patients en FA sont porteurs d'une maladie coronaire, les exposant au risque potentiel d'angioplastie future (10). La TAT majoritairement admise associe un antivitamine K (AVK) à de l'acide acétylsalicylique (AAS) et le plus souvent du clopidogrel. Seulement, cette situation apporte son lot d'interrogations pour le praticien, amené à jongler entre d'une part, le risque thrombotique (thrombose de stent et risque thromboembolique général), et d'autre part le risque hémorragique conséquent. Actuellement, la légitimité de ce protocole standard est de plus en plus remise en question en raison du risque hémorragique, de l'arrivée récente des anticoagulants oraux directs (AOD) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) et de celles des nouveaux antiagrégants plaquettaires (AAP) (prasugrel, ticagrelor). L'intérêt d'une bithérapie antithrombotique seule (associant par exemple un anticoagulant oral de son choix avec un AAP autre que l'aspirine) émerge. Le manque de données cliniques solides dans les différentes zones d'ombres de cette situation si particulière, a abouti à des recommandations et des pratiques assez variables dans les six dernières années, essentiellement basées sur des avis d'experts en cardiologie. Le médecin généraliste ne participe en général pas à la décision initiale d'une TAT, classiquement débutée en milieu hospitalier, mais il reste le garant d'une prescription adaptée pour les patients, et est souvent confronté en première ligne aux risques hémorragiques de la TAT. Ce travail va dans un premier temps rappeler les différentes recommandations des sociétés savantes sur les sujets de la FA et du flutter atrial, de la coronaropathie et des deux pathologies associées, ainsi que l'arsenal thérapeutique à disposition. Dans un second temps, il s'attachera à présenter l'expérience du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux pour les patients sous TAT dans le cadre d'un(e) FA/flutter auriculaire et d'une coronaropathie stentée pris en charge à l'hôpital cardiologique Haut-Lévêque entre 2010 et 2016 : leurs caractéristiques, leurs combinaisons de TAT et leur devenir sur le plan hémorragique, thromboembolique et de la mortalité cardiovasculaire ou non, seront soumis à nos observations.

II. FIBRILLATION/FLUTTER ATRIAL ET TRAITEMENT ANTICOAGULANT

A. Définitions

La FA est une arythmie définie par une activité électrique rapide et désorganisée du myocarde auriculaire en raison de la présence de multiples foyers ectopiques, doués d'automatismes anormaux au sein des oreillettes et/ou des veines pulmonaires, ainsi que de nombreux circuits de micro-réentrée en lien avec des plages de fibrose. Elle est très majoritairement générée et entretenue dans l'oreillette gauche. Les critères diagnostiques de l'enregistrement de l'activité électrique du cœur comprennent des intervalles R-R irréguliers (sauf en cas de bloc atrio-ventriculaire complet associé), et des ondes P non distinctes. Cette activité atriale anarchique se révèle, lorsqu'elle est visible, par des ondes P de formes irrégulières et/ou une trémulation polymorphe de la ligne de base, plus discernables dans les dérivations DI–DII et V1.

Le flutter atrial commun, est défini par des contractions coordonnées et régulières des oreillettes à la fréquence de 300/min. Classiquement, l'ECG révèle ainsi des ondes « F » auriculaires régulières et identiques à 300/min, sans retour à la ligne isoélectrique, avec un aspect en « dent de scie » ou « en toit d'usine », bien visible dans les dérivations inférieures (DII, DIII, aVF) et éventuellement précordiales droites (V1, V2). Ces ondes s'accompagnent de complexes QRS fins (sauf en cas de bloc de branche associé) réguliers, à 150, 100 ou 75 par minute respectivement en fonction de la cadence atrio-ventriculaire, le plus souvent 2:1 quand les voies de conduction atrio-ventriculaire sont normales ou 3:1 voire 4:1, en cas d'imprégnation par des antiarythmiques ou altération des voies de conduction.

Le flutter et la FA peuvent être intriqués. D'une part, le flutter atrial peut être un facteur déclenchant d'une fibrillation auriculaire et d'autre part, les déclencheurs de la FA peuvent favoriser le flutter atrial.

En cas d'installation brutale d'un de ces troubles du rythme, différents symptômes sont régulièrement retrouvés :

-en cas de tachycardie, on relève souvent des palpitations, des malaises (parfois syncopaux), des douleurs thoraciques angineuses ;

-en cas d'insuffisance cardiaque : une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs, une prise de poids ;

-en cas d'embolie systémique, le diagnostic d'un accident vasculaire cérébral ou d'une ischémie aigue dans un autre territoire artériel.

Cependant, de nombreux patients demeurent asymptomatiques et c'est la découverte fortuite d'une irrégularité du rythme cardiaque (plus ou moins rapide) à l'auscultation ou à la palpation du pouls en cas de FA (ou d'un rythme régulier rapide, pour ce qui est du flutter), qui amène à la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) qui confirmera alors le diagnostic

B. Classifications

La FA et le flutter ont certes une physiopathologie différente mais partage les mêmes étiologies. Différentes classifications existent pour caractériser la FA.

La classification consensuelle de la FA, élaborée par l'*European Society of Cardiology* (ESC) en 2010 et toujours d'actualité en 2019, distingue 5 types de FA (11) par temporalité :

- la FA « inaugurale » dont le premier accès est diagnostiqué sans tenir compte de la durée de l'arythmie ou la présence et la sévérité des symptômes associés ;

-la FA « paroxystique » quand l'accès se termine spontanément en moins de sept jours (en général en moins de 48 heures) ;

-la FA « persistante » si l'accès perdure plus de sept jours et que l'arythmie qui ne se réduit pas spontanément nécessite une cardioversion électrique ou médicamenteuse ;

-la FA « persistante de longue durée » si l'accès perdure plus de 1 an et qu'une stratégie de contrôle du rythme est adoptée ;

-la FA « permanente » quand les interventions de contrôle du rythme ne sont pas poursuivies (en raison d'un échec ou si non proposées) et que la FA est ainsi acceptée par le patient et le médecin.

La FA paroxystique et la FA persistante récidivent souvent et sont ainsi entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal. On retrouve souvent des épisodes de FA paroxystiques espacés qui tendent à devenir plus fréquents, puis l'évolution se fait vers une FA persistante et/ou permanente.

La FA peut aussi être classée sur un versant anatomopathologique, qui différencie alors la FA « valvulaire », de la FA « non valvulaire ». Ces termes, progressivement apparus à partir des années 1980 dans le contexte des études ayant évalué des AVK comparativement à l'absence d'AVK chez des patients ayant une FA, ont le désavantage d'être imprécis car différencient à priori deux types de patients : ceux ayant une valvulopathie, ce qui implicitement signifierait toute forme de valvulopathie et ceux n'en ayant pas. Or la définition de FA « valvulaire » par les sociétés savantes ne considère en général qu'un certain type de valvulopathies, à savoir, le

rétrécissement valvulaire mitral modéré ou sévère (d'origine rhumatismale) et la présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique. On note cependant des variabilités dans les définitions employées dans leurs recommandations et dans les essais thérapeutiques : la plastie ou la réparation valvulaire, ainsi que la fuite mitrale étant des critères inconstamment retenus dans la FA valvulaire.

L'ESC mentionne une classification clinique sous tendue par une possible physiopathologie correspondante, à savoir :

-la FA secondaire à une anomalie structurelle du cœur : par exemple, en cas de dysfonction ventriculaire gauche systolique/diastolique ou en cas d'hypertension artérielle (HTA) source d'hypertrophie ventriculaire gauche, et ainsi d'une pression intra-auriculaire, d'un remodelage de l'auricule et de l'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, qui contribueraient à l'apparition de la FA ;

-la FA focale qui concerne des jeunes patients hautement symptomatiques sur de fréquents épisodes paroxystiques de FA, d'ectopie atriale ou de tachycardie atriale se détériorant en FA originaire des veines pulmonaires ou de circuits de réentrée ;

-la FA polygénique due à quelques gènes identifiés (en cours d'étude) ;

-la FA post-opératoire, classiquement post-chirurgie cardiaque chez des patients connus en rythme sinusal et sans antécédent de FA (pouvant s'expliquer par une inflammation, un stress atrial oxydatif, une surcharge volumique, des troubles hydroélectrolytiques) ;

-la FA chez les patients porteurs de rétrécissement mitral ou de prothèse valvulaire mécanique mitrale ou maladie mitrale autre, où la pression et le volume auriculaires sont sources d'un remodelage causal ;

-la FA de l'athlète, habituellement paroxystique et liée à la durée et l'intensité de l'effort, prédominant dans les sports en endurance de longue durée, pratiqués pendant de nombreuses années (course à pied, cyclisme etc.).

Le flutter peut être classé, par la classification de Puech et Grolleau, en fonction de son aspect électrocardiographique et du circuit endocavitaire. La forme la plus fréquente est le flutter dit « commun », avec onde F biphasique à négativité prédominante dans les dérivations inférieures et positivité en V1.

Désormais des systèmes de cartographie modernes permettent de typer le flutter avant éventuelle ablation.

C. Complications

Sur le plan des complications, la FA est un facteur de risque indépendant d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de mortalité globale. Sa gravité réside surtout dans les complications thromboemboliques qui découlent d'une stase du flux sanguin dans une oreillette à la contractilité anormale. L'AVC est la principale complication embolique et représenterait 85% de ces accidents. L'AVC a été reconnu deuxième cause de mortalité dans le monde en 2009. En France, il s'agit de la 3ème cause de décès chez les femmes et la 4ème chez les hommes en 2015 (7,12). Il a été démontré que les patients en FA présentent un risque 5 fois plus élevé de faire un AVC et que 20 à 30% des AVC ischémiques résultent d'une FA diagnostiquée avant/pendant/à postériori de l'évènement, (13–16). Ces AVC emboliques, généralement de type ischémique, parfois hémorragique, se révèlent souvent plus sévères que ceux dûs à un autre mécanisme. Parallèlement, l'AVC est responsable d'une morbidité importante en étant la première cause de handicap acquis et la deuxième cause de démence en France. La mortalité correspondante aux AVC par FA peut être largement atténuée par une anticoagulation efficace (11). Selon les études, le risque d'AVC du flutter n'est pas différent de celui conféré par la FA. C'est pourquoi il est communément admis que la prévention thromboembolique du flutter atrial est similaire, au moins jusqu'à ablation, à celle employée dans le cadre de la FA (11,17).

D. Evaluation du risque thromboembolique

Il est donc essentiel d'apprécier le risque embolique de chaque patient, qui varie en fonction de facteurs de risque thromboembolique personnels, pour déterminer l'indication d'un traitement anticoagulant oral (ACO). En effet, la décision d'anticoaguler est indépendante du type de FA (paroxystique, persistante, permanente…) mais se base désormais sur le résultat du score CHA2DS2-VASc, acronyme résumant les différents facteurs de risque d'AVC, proposé par Lip. *et al* en 2010 et adopté ensuite par l'ESC dans ses recommandations (11,18) (Figure 1).

Il identifie deux facteurs de risque majeurs, cotés par 2 points : un âge≥75 ans et un antécédent d'AVC/AIT (accident ischémique transitoire) ou une complication thromboembolique artérielle autre.

Les 6 autres facteurs de risques, cotés par 1 point, sont les suivants : l'insuffisance cardiaque clinique ou la dysfonction ventriculaire gauche objectivée en imagerie, l'HTA, le diabète, la

présence d'une maladie vasculaire (coronarienne ou une artériopathie des membres inférieurs ou présence de plaques aortiques), un âge compris entre 65 et 74 ans, le sexe féminin.
Le score varie ainsi de 0 à 9. Plus il est élevé, plus le risque annuel d'AVC est important.

CHA_2DS_2-VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

Figure 1. Calcul du score CHA2DS2-VASc. D'après Kirchhof *et al.* (11)

E. Evaluation du risque hémorragique

Les bénéfices de l'anticoagulation ne doivent pas faire oublier les effets secondaires hémorragiques prévisibles, liés au mécanisme d'action des ACO, d'où l'importance d'une évaluation systématique et complémentaire du risque hémorragique. Différents scores ont été développés pour apprécier au mieux ce risque dont les plus connus : le score « HEMORR(2)HAGE » en 2006, le score « HAS-BLED » en 2010, le score « ATRIA » en 2011 et plus récemment le score « ABC » en 2016 (19–22).
Le score HAS-BLED est celui majoritairement recommandé par les sociétés savantes (11,23–25). Il varie de 0 à 9 points, à raison de 9 critères tous côtés à 1 point (en cas de présence) (Figure 2).

Letter	Clinical characteristic[a]	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Figure 2. Calcul du score HAS-BLED. D'après Camm *et al.* (26)

Ce score HAS-BLED est considéré comme élevé en cas de total supérieur ou égal à 3. Ce résultat n'est pas une contre-indication au traitement anticoagulant mais ce score doit inciter le praticien à la plus grande prudence, et à un suivi clinique et éventuellement biologique attentif. La population traitée étant relativement âgée avec de nombreuses comorbidités, il est conseillé une réévaluation régulière de ce score étant donnée l'apparition fréquente de facteurs de risque supplémentaires au fil du temps.

F. Etat des lieux des anticoagulants

La prévention du risque thromboembolique artériel dans la FA doit être assurée soit par les AVK, soit par les AOD, soit par une héparine à dose curative. Nous ne développerons pas ce dernier dans cette thèse, qui est centrée sur l'anticoagulation orale et non parentérale (11).

L'aspirine seule a été conseillée en prévention du risque thromboembolique chez les patients à faible risque hémorragique, en cas de contre-indication ou de refus du patient, mais n'est désormais plus du tout indiquée (27).

1) Les antivitamines K

- *Produits disponibles*

Les AVK étaient le seul traitement antithrombotique oral disponible jusqu'à la fin des années 2000. Avant la réévaluation des autorités sanitaires françaises du bon usage des ACO, la Haute

autorité de santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) les considéraient comme le traitement de « référence » en termes d'anticoagulation (28,29).

On en compte trois sur le marché :

-l'acénocoumarol est un coumarinique commercialisé sous le nom de Sintrom® (comprimé quadrisécable de 4 mg) et de Minisintrom® (comprimé sécable de 1 mg). Ils ont obtenu respectivement leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1990 et en 1993 ;

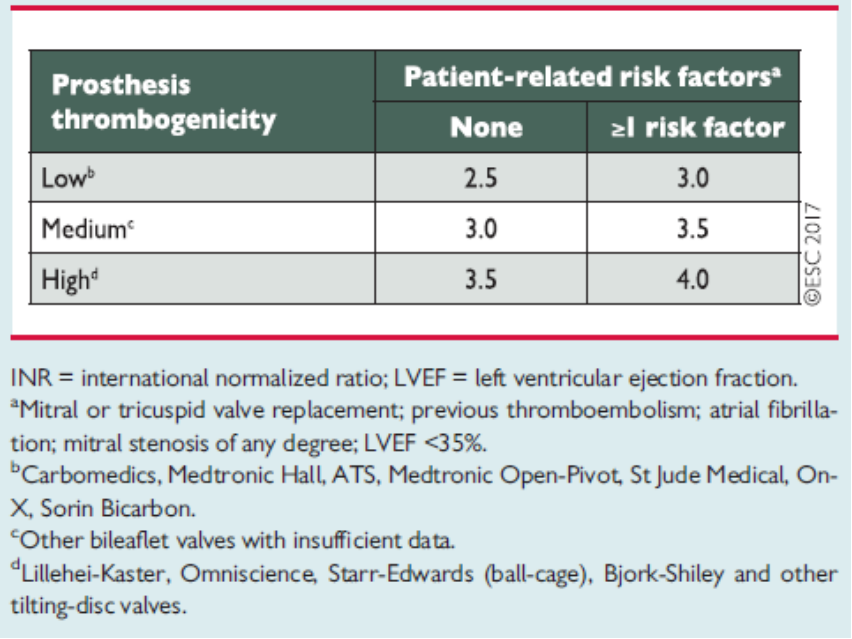
-la warfarine est également un coumarinique commercialisé sous le nom de Coumadine®. Le comprimé sécable de 2 mg dispose d'une AMM nationale depuis 1993 et celui de 5 mg depuis 2011 ;

-la fluindione est un dérivé de l'indanedione commercialisé sous le nom de Previscan® (comprimé sécable de 20 mg) et affiche une AMM française dans la FA depuis 1998. Il s'agit du traitement AVK le plus prescrit avec 80 % d'utilisateurs en 2013 (29). Cependant, depuis 2017, il est recommandé que sa prescription ne soit envisagée qu'en dernière intention au vu du risque augmenté d'atteintes immuno-allergiques, souvent sévères, pouvant apparaître dans les six premiers mois (30).

Ainsi, si la prescription d'un AVK est envisagée, un AVK de la famille des coumariniques (warfarine ou acenocoumarol) doit être privilégié, la warfarine étant le plus le mieux évalué.

- *Mécanisme d'action et surveillance*

Les AVK inhibent la synthèse hépatique d'un ensemble de facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants : les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S. Ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces. Ainsi ils ne peuvent être utilisés seuls en urgence mais en complément d'un traitement anticoagulant parentéral (héparine) dont ils prendront le relais. Ce temps combinant AVK et héparine généralement d'au moins 5 jours, se termine par l'obtention d'une anticoagulation efficace biologique, soutenue par l'INR (*International Normalized Ratio*) dosé dans le sang. Un patient naïf d'AVK présente généralement un INR inférieur ou égal à 1.2 alors que la cible thérapeutique d'un patient sous AVK se trouve classiquement entre 2 et 3. La présence de certaines prothèses mécaniques, de facteurs de risque de thrombogénicité supplémentaires concernant le patient ou l'atteinte valvulaire imposent parfois une anticoagulation plus forte résumée dans la figure 3.



Prosthesis thrombogenicity	Patient-related risk factors[a]	
	None	≥1 risk factor
Low[b]	2.5	3.0
Medium[c]	3.0	3.5
High[d]	3.5	4.0

©ESC 2017

INR = international normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.
[a]Mitral or tricuspid valve replacement; previous thromboembolism; atrial fibrillation; mitral stenosis of any degree; LVEF <35%.
[b]Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon.
[c]Other bileaflet valves with insufficient data.
[d]Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley and other tilting-disc valves.

Figure 3. INR cible pour les prothèses mécaniques. D'après Baumgartner *et al.* (31)

Le rythme des contrôles biologiques est protocolisé avec un bilan d'hémostase (TP, TCA) avant introduction du traitement pour détecter d'éventuels troubles de l'hémostase. Le premier dosage a lieu après la troisième prise d'AVK, afin d'éliminer une hypersensibilité individuelle qui se manifesterait par un INR déjà supérieur à 2, prédictif d'un surdosage qui doit faire réduire la posologie (27). Le contrôle suivant s'effectue en général entre 3 et 6 jours après le premier pour apprécier l'efficacité anticoagulante. Les contrôles ultérieurs s'espacent progressivement passant d'un dosage une à deux fois par semaine jusqu'à un dosage mensuel dès stabilisation de l'INR. Tout changement de posologie doit s'accompagner d'un nouveau contrôle de l'INR trois jours après, et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation certaine. Il est vivement recommandé de réaliser un contrôle biologique lors de situations susceptibles de déséquilibrer l'anticoagulation (déshydratation, décompensation cardiaque, ajout ou retrait de médicament source d'interaction médicamenteuse, infection…)

Cette surveillance biologique est primordiale du fait de l'index thérapeutique étroit et d'une grande variabilité de réponse inter- et intra-individuelle, liée à leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie.

Cette variabilité peut s'expliquer par une origine :
-génétique, par les mutations du gène codant pour le CYP2C9 et du gène codant pour l'enzyme VKORC1 ;
-iatrogène, par l'ajout ou le retrait d'un médicament, soit empruntant la même voie

métabolique hépatique que les AVK source d'inhibition ou induction enzymatique, soit en cas de compétition vis-à-vis des protéines plasmatiques entrainant une défixation protéique ;
-alimentaire, par un apport en vitamine K variable suivant la richesse des aliments consommés ;
-environnementale, avec la synthèse endogène de vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ;
-physiopathologique, avec certaines maladies (insuffisance hépatocellulaire ou thyroïdienne) capables de modifier la synthèse des facteurs de la coagulation ou de perturber la synthèse endogène de vitamine K (pathologie digestive).
C'est pourquoi la principale contre-indication des AVK est l'insuffisance hépatique sévère, en plus de l'hypersensibilité connue aux molécules ou aux excipients.

Dans le cadre d'un traitement anticoagulant « classique » (cible entre 2 et 3), un INR en deçà de 2 reflète une sous-anticoagulation et majore ainsi le risque embolique, alors qu'au contraire un INR au-delà de 3 correspond classiquement à une sur-anticoagulation, exposant à une augmentation du risque hémorragique. L'adaptation posologique se fera par moitié ou quart de comprimé en supplément ou soustraction, quotidiennement ou par jour ciblé, afin de tendre vers un meilleur équilibre. En cas de surdosage, des protocoles sont à disposition des médecins pour régulariser l'INR. Ils se basent sur l'ampleur du surdosage et sur la gravité clinique pour proposer le saut d'une prise voire l'arrêt transitoire du traitement jusqu'à l'administration de vitamine K à dose variable et éventuellement de concentré de complexe prothrombinique activé (CCP) (32).

Pour une efficacité et une sécurité optimale, il s'agit donc d'optimiser autant que possible le temps passé par le patient dans la fourchette thérapeutique cible (33). Seulement, il a été démontré que ce temps avoisine 63 % du temps sous traitement, soit que les patients passeraient un tiers du temps avec un INR hors de la cible (34).

- *Conduite à tenir en cas d'hémorragie sous antivitamine K*

Les recommandations émises en 2008 par la HAS sont toujours d'actualité sur ce sujet. La conduite à tenir dépend de la gravité du saignement.

Une hémorragie grave est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels, instabilité hémodynamique, nécessité de transfusion de culots de globules rouges ou d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie), localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémorragie digestive aiguë, etc.).

En dehors de ces critères, l'hémorragie est considérée comme non grave et la prise en charge sera ambulatoire, basée sur le contrôle de l'INR et sa correction en cas de surdosage, des mesures hémostatiques primaires et la recherche d'une cause potentielle.

La figure 4 résume la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave.

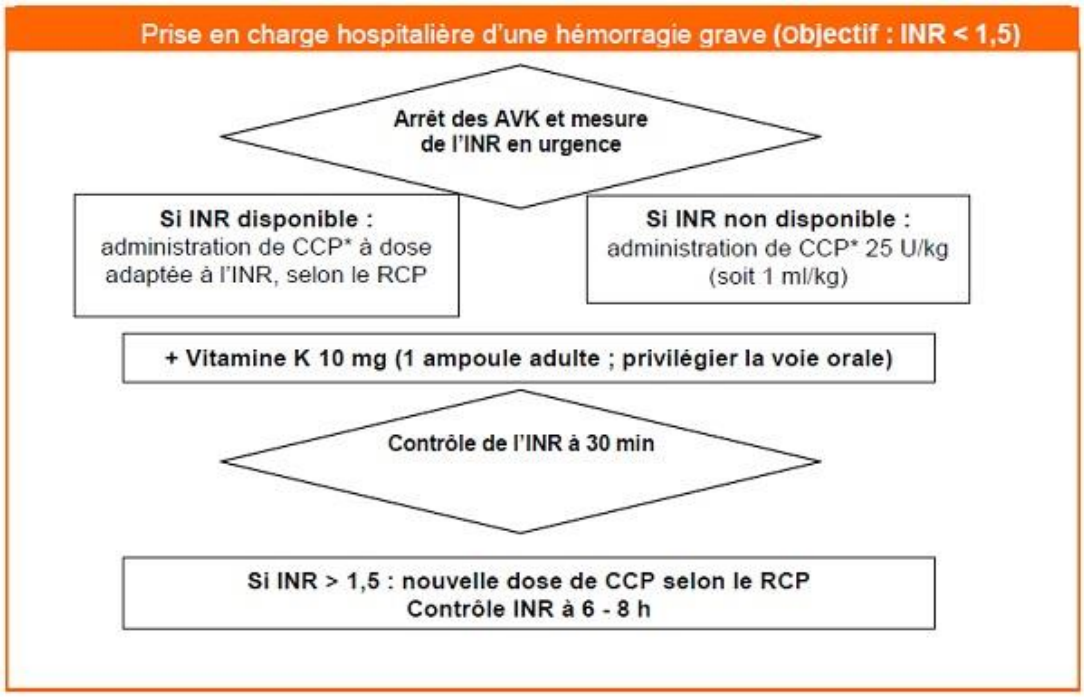


Figure 4. Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave. D'après la HAS (35).

Après pareille hémorragie, l'indication de l'anticoagulation doit toujours être réévaluée. En cas de maintien, elle est reprise par une héparine sous surveillance médicale clinique et biologique, après une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures modulable. La réalisation d'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) permettant une faible probabilité de récidive, la reprise de l'anticoagulation en est d'autant plus précoce.

A noter cependant qu'en cas d'hémorragie intracrânienne sous AVK pour une indication exclusive de FA non valvulaire, l'arrêt définitif du traitement anticoagulant est recommandé (grade A).

- *Légitimité des AVK dans le risque thromboembolique artériel*

De nombreux essais ont démontré l'efficacité de ces antithrombotiques par une baisse induite de la morbi-mortalité et du nombre d'AVC. Les études ont été dans l'immense majorité effectuées avec la warfarine.

Leur supériorité par rapport à une bithérapie antiplaquettaire a été démontrée notamment par l'étude ACTIVE-W (2006), arrêtée d'ailleurs prématurément en raison d'une différence évidente et significative d'efficacité : les AVK ont mieux réduit le risque d'AVC chez les patients souffrant de FA comparé à l'association aspirine et clopidogrel avec un risque annuel respectivement de 3.9% et de 5.6% (risque relatif 1.44, [1.18-1.76]) (36). Le bénéfice des AVK *versus* bithérapie antiplaquettaire est d'autant plus important que l'INR se trouve dans la fourchette thérapeutique anticoagulante visée.

Également, concernant la supériorité des AVK *versus* monothérapie antiplaquettaire, une méta-analyse de 16 essais en 2007 suggérait une réduction relative du risque d'AVC approximativement de 60 % par l'utilisation de la warfarine et de 20% par celle de l'aspirine comparativement à un placebo. La warfarine s'est ainsi révélée plus efficace que l'aspirine (37).

Cette différence était relevée aussi la même année par l'étude BAFTA menée dans une population de patients de plus de 75 ans (38). Elle retrouvait le bénéfice d'un traitement par warfarine en termes de diminution d'AVC (ischémique ou hémorragique), d'hémorragie intracrânienne ou accident embolique artériel cliniquement significatif en comparaison à un traitement par aspirine : le risque annuel était respectivement de 1.8 % *versus* 3.8 % (risque relatif 0.48, [0.28-0.80], p=0.003). Aucune différence significative sur la survenue de saignements majeurs n'a été relevée.

Longtemps seule classe pharmacologique à la place historique dans le domaine de l'anticoagulation orale, les AVK sont désormais concurrencés par l'arrivée d'une nouvelle famille d'anticoagulants.

2) Les anticoagulants oraux directs

- *Produits disponibles*

Ces dix dernières années, le marché de l'anticoagulation a vu apparaître de nouvelles molécules, les AOD, à la maniabilité plus avantageuse pour les médecins comme pour les patients. En effet,

leur principal avantage réside dans l'absence de monitoring sanguin de l'activité anticoagulante, ce qui rend l'instauration d'un traitement anticoagulant plus confortable.
En Europe, ils seraient désormais prescrits plus fréquemment que les AVK pour les patients en FA non valvulaire nouvellement diagnostiqués selon l'étude de phase 2 du registre GLORIA-AF (respectivement 52.3% de prescriptions contre 37.8%) (39).

Trois molécules sont actuellement disponibles sur le marché français, une molécule anti-IIa et deux molécules anti-Xa :
-le dabigatran étexilate, anti-IIa, commercialisé sous le nom de Pradaxa®, à la dose de 150 mg deux fois par jour (110 mg deux fois par jour en dose réduite si insuffisance rénale modérée, association au verapamil, amiodarone, quinidine) a obtenu une AMM dans la FANV en août 2011 ;
-le rivaroxaban, anti-Xa, commercialisé sous le nom de Xarelto® à la dose de 20 mg en une seule prise par jour (15 mg/jour en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, non recommandé en cas de ClCr⩽15 ml/min) a obtenu une AMM dans la FANV en décembre 2011 ;
-l'apixaban, anti-Xa, commercialisé sous le nom d'Eliquis®, à la posologie usuelle de 5 mg deux fois par jour (dose réduite à 2.5 mg deux fois par jour en présence d'au moins deux critères sur trois parmi les suivants : âge≥80ans, poids≤60 kg, créatinine sanguine≥133 µmol/l) a obtenu une AMM dans la FANV en novembre 2012.
Une quatrième molécule, l'edoxaban, existe sous deux noms commerciaux, LIXIANA® et ROTEAS®, mais n'est actuellement pas disponible en France. En effet, cette molécule à la dose de 60 mg en une seule prise par jour (30 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, poids⩽60 kg, inhibiteurs de la glycoprotéine P type ciclosporine, érythromycine, kétoconazole) a obtenu une AMM européenne en juin 2015 mais pas nationale dans cette indication et n'est donc pas encore commercialisée actuellement en France.

- *Mécanisme d'action et surveillance*

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont tous les trois des inhibiteurs directs du facteur Xa. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. L'INR n'est pas utilisable pour les AOD et ne doit être ni dosé ni interprété car il est spécifique aux AVK. Les tests d'hémostase conventionnels autres ont une sensibilité généralement faible et variable suivant l'AOD et le réactif utilisé, d'où l'impossibilité d'une standardisation et de leur utilisation. Du fait d'une dose-réponse prédictible, du peu d'interactions médicamenteuses et de l'absence d'intéraction

alimentaire, ils ne nécessitent pas de surveillance biologique spécifique d'efficacité en routine. Une mesure du degré d'anticoagulation peut néanmoins se réaliser via des tests quantitatifs (dosage de l'activité spécifique anti-IIa pour le dabigatran ou anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban) en cas de suspicion de surdosage, d'hémorragie ou d'intervention urgente ou invasive.

Par contre, pour une question de tolérance des AOD, la surveillance biologique de la clairance de la créatinine (ClCr), de la fonction hépatique et de l'hémoglobine est impérative annuellement au moins ou en cas de situations à risque. Une surveillance plus étroite de la fonction rénale doit être réalisée tous les 6 mois chez les patients âgés de plus de 75 ans , pesant moins de 60 kg ou connus avec une ClCr entre 30 et 60 ml/mn, et tous les 3 mois en cas de ClCr < 30 ml/mn. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère (ClCr inférieure à 30ml /min), le rivaroxaban et l'apixaban devant être utilisés avec précaution en cas d'IR sévère et évités en cas d'IR terminale (ClCr inférieure à 15 ml/min) (40).

- *Conduite à tenir en cas d'hémorragie sous anticoagulant oraux direct*

La prise en charge des saignements sous AOD a été codifiée par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) (41). Ont été différenciées trois situations : les hémorragies dans un organe critique (crâne, moelle épinière, œil, etc.) et les chocs hémorragiques, les autres hémorragies graves selon la définition de la HAS de 2008, les hémorragies sans les critères précédents, qualifiées de non graves. Dans tous les cas, un dosage de la créatinine et de la concentration plasmatique de l'AOD en question doit être fait, et un geste hémostatique sera privilégié, associé au traitement symptomatique de l'hémorragie et de ses conséquences. Les conduites à tenir actuelles sont résumées dans la figure 5.

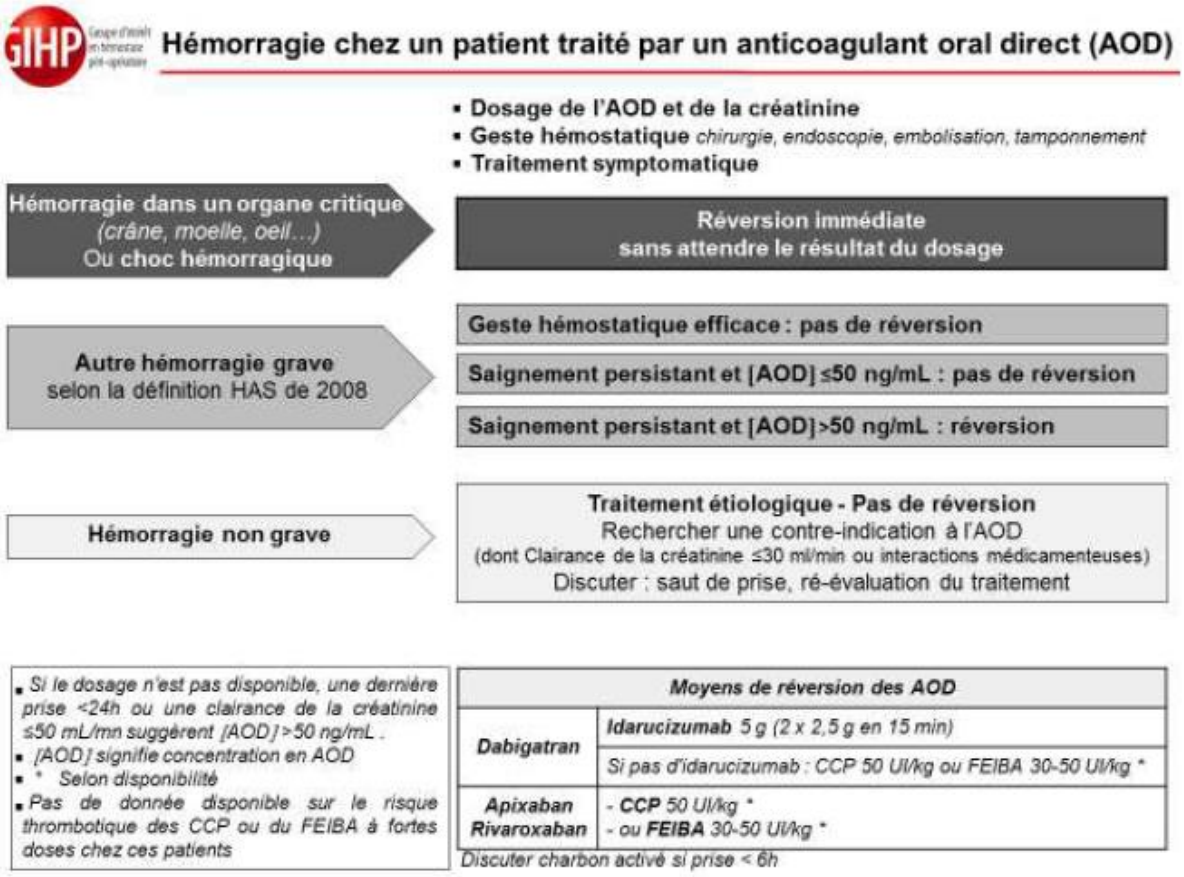


Figure 5. Prise en charge d'une hémorragie chez un patient traité par AOD. D'après Roullet *et al.* (41)

Hormis pour le dabigatran, il n'y a pour l'instant pas d'antidote disponible ayant l'AMM en France en cas de surdosage. En effet, fin 2015, l'idarucizumab (Praxbind®), fragment d'anticorps monoclonal humanisé en solution injectable pour perfusion à la posologie de 2.5g/50 ml, a été autorisé dans l'Union Européenne comme antidote du dabigatran. Il est actuellement envisagé par le GIHP en cas d'hémorragie dans un organe critique ou en cas de choc hémorragique, en cas d'hémorragie grave avec saignement persistant et une concentration de dabigatran estimée >50 ng/ml et en cas d'urgence chirurgicale ou de procédure urgente ne pouvant pas être différée de plus de 8 heures. Son évaluation repose cependant sur un essai de faible niveau méthodologique. Une analyse intermédiaire d'un essai non comparatif sur 123 patients présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie ou un acte invasif en urgence. Les résultats sont difficiles à interpréter en raison de cette absence de comparateur, de critères cliniques en partie subjectifs, dans un contexte de prise d'antidote connue par les évaluateurs et de la non prise en compte de la vitesse d'élimination naturelle du dabigatran (42). La commission de transparence de la HAS déclarait le 25 mai 2016 que le Praxbind® ne démontrait pas d'avantage clinique par rapport à la prise en charge actuelle symptomatique,

étant donné que les données disponibles ne permettaient pas d'estimer l'impact direct de la molécule en termes de morbi-mortalité par rapport aux traitements actuels (43). De surcroît, l'expérience de ce médicament hors essai est limitée. Son administration n'est ainsi pas systématique (40).

Les antidotes des autres molécules ne sont pas disponibles en France car en cours d'étude ou non encore validés au niveau national :

-l'andexanet alpha, est un inhibiteur compétitif des AOD inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) et injectables indirects (enoxaparine, fondaparinux), qui a reçu sa première approbation mondiale le 3 mai 2018 aux USA ;

-l'aripazine est une petite molécule synthétique avec un vaste pouvoir de neutralisation : elle se lie aux inhibiteurs oraux du facteur Xa et aux inhibiteurs directs de la thrombine, ainsi qu'à l'héparine non fractionnée (HNF) et à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour neutraliser l'effet anticoagulant et le saignement.

- *Légitimité des anticoagulants oraux directs dans le risque thromboembolique artériel*

Quatre essais cliniques de phase III ont été menés, comparant chaque molécule à la warfarine : l'étude RE-LY pour le dabigatran, ROCKET-AF pour le rivaroxaban, ARISTOTLE pour l'apixaban, ENGAGE AF-TIMI48 pour l'edoxaban (44–47).

La première évaluation de la commission de transparence de la HAS considérait qu'étant donné la survenue d'AVC hémorragiques, ischémiques ou embolies systémiques, estimés à 3 % pour les patients sous dabigatran 220 mg/j, 2.2 % sous dabigatran 300 mg/j et 3.3 % sous warfarine, la posologie de 150mgx2/j de Pradaxa® était à considérer comme plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une FANV, tout en sachant que la quantité d'effet reste modeste et biaisée par la réalisation en ouvert de l'étude. La posologie de 110 mgx2/j pour le Pradaxa® était *in fine* considérée comme non inférieure à la warfarine (48). L'apixaban (Eliquis®) a été considéré comme supérieur à la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC et des embolies systémiques (1.27 % *versus* 1.60 %, HR 0.79, [0.66-0.95], p=0.01) et le rivaroxaban (Xarelto®) a été considéré non inférieur à la warfarine (1.71/100 patient-année dans le groupe rivaroxaban contre 2.16/100 patient-année dans le groupe warfarine, HR 0.79, [0.66 – 0.96], p<0.001) (49,50). L'edoxaban a été considéré non inférieur à la warfarine suite à un taux annuel d'événements du critère primaire de 1.50% avec la warfarine, 1.18% avec la dose forte d'edoxaban (HR 0.79; [0.63-0.99]; p<0.001) et 1.61% avec la dose faible (HR 1.07; [0.87-1.31]; p=0.005) (51). Le « Service Médical Rendu » (SMR) a été reconnu important pour

toutes les molécules sauf pour le dabigatran (Pradaxa®) qui suite à une réévaluation en décembre 2014 dispose d'un SMR modéré (52). Cela dit, l'«Amélioration du Service Médical Rendu» (ASMR) par rapport aux AVK reste mineure avec une cotation à V (ASMR inexistante soit « absence de progrès thérapeutique ») pour tous, sauf pour l'apixaban (Eliquis®) qui se démarque légèrement avec une ASMR à IV (« mineure ») à la même période (49).

3) Comparaison des antivitamines K et anticoagulant oraux directs

Le tableau 1 résume les différentes caractéristiques des deux familles d'anticoagulants disponibles : AVK d'une part et AOD d'autre part.

Tableau 1. Caractéristiques résumées des AVK et des AOD

	AVK	AOD
Efficacité	Démontrée	Démontrée
Tolérance (53)	Moins de saignement gastro-intestinaux	Moins de saignements intra-crâniens Majoration du risque de syndrome coronarien aigu pour le dabigatran / warfarine
Expérience/recul	Importante/ancien (>60 ans)	Moins importante/récent (10 ans)
Surveillance biologique	Obligatoire régulièrement par mesure de l'INR (marge thérapeutique étroite) →observance contrôlable mais nécessité d'un suivi régulier par prise de sang	Dosage spécifique du facteur II ou X inutile (marge thérapeutique large, non recommandé en routine) →observance non contrôlable mais suivi non nécessaire
Antagonisation	Vitamine K et CCP (concentré de complexe prothrombinique)	Idarucizumab pour le dabigatran Aucun actuellement pour le rivaroxaban et apixaban, seulement protocole avec CCP et FEIBA (facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII)
Interactions alimentaires et médicamenteuses	Nombreuses	Pas d'interaction alimentaire et interactions médicamenteuses moindres et spécifiques à chaque AOD
Demi-vie	Longue en moyenne : • acénocoumarol : 8h • fluindione : 31h • warfarine : 40h →Avantageuse en cas de mauvaise observance mais risquée en cas de chirurgie urgente	Courte en moyenne : • apixaban : 8 à 15 h • dabigatran : 12 à 14 h • rivaroxaban : 9 à 13 h • edoxaban : 8 à 10 h →Avantageuse en cas de chirurgie urgente mais risquée si mauvaise observance
Coût (54)	Faible (10-15€/mois, surveillance par INR incluse)	Elevé (75€/mois = 5 à 7.5 fois celui des AVK)
Indications	FA non valvulaire et valvulaire, notamment valves mécaniques et sténose mitrale modérée à sévère	FA non valvulaire seulement
Contre-indications principales (hors allergie, grossesse, intéractions)	insuffisance hépatique sévère	IR (ClCr<15 ml/min pour rivaroxaban et apixaban et 30 ml/min pour le dabigatran)
Posologie	Variable, dépendante de l'INR	Fixe après prise en compte de l'indication, des caractéristiques du patient et du risque hémorragique

G. Stratégies thérapeutiques d'anticoagulation selon les recommandations existantes

1) Recommandations françaises en vigueur

Avant mai 2018, les AVK étaient qualifiés par la HAS comme « les anticoagulants oraux de référence » et les AOD étaient qualifiés d'« alternative » (55). Les AOD n'étaient ainsi proposés que pour les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'était pas suffisamment assuré malgré une bonne observance, et les patients chez qui les AVK étaient contre-indiqués, mal tolérés, ou qui acceptaient mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR (40).

Désormais, la HAS précise qu'en cas de score CHA2DS2-VASc ≥1 pour les hommes et ≥ 2 pour les femmes, un anticoagulant oral est indiqué, sachant qu'il est à « discuter » en cas de total =1 pour les hommes et = 2 pour les femmes. Un AOD peut être prescrit en première intention lors de l'instauration du traitement anticoagulant, au même titre que les AVK. Le choix du prescripteur se fondera notamment sur le risque hémorragique, l'âge et le poids, la fonction rénale, la qualité prévisible de l'observance, la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK et la préférence du patient. L'âge avancé, le petit poids et l'IR chronique étant des facteurs de risque de saignement, une anticoagulation avec les AVK est particulièrement indiquée, du fait d'un suivi possible du degré d'anticoagulation. La HAS fait un choix parmi les molécules disponibles : la warfarine est mise en avant dans les AVK et l'apixaban dans les AOD pour les raisons citées précédemment. Il y est notifié que le dabigatran peut exposer les patients à une majoration du risque d'infarctus par rapport à la warfarine et que la démonstration initiale de son efficacité repose seulement, contrairement aux autres, sur une étude ouverte (41).

2) Recommandations européennes

Les dernières recommandations européennes de l'ESC sur la FA datent de 2016 (11). La stratégie thérapeutique repose également sur le sexe et le score CHA2DS2-VASc. En effet, l'ESC recommande formellement qu'un traitement ACO soit prescrit chez les hommes qui ont un score de CHA2DS2-VASc ≥ 2 et chez les femmes si elles ont un score ≥3, sous réserve du score hémorragique (recommandation de classe I, niveau de preuve A). Pour les hommes avec un score de CHA2DS2-VASc à 1 et les femmes à 2, l'anticoagulation « devrait être considérée », en prenant en compte le risque hémorragique, l'activité et le choix du patient (IIa, B). La décision d'anticoaguler appartient donc au praticien et à son patient.

Les quatre AOD cités précédemment sont recommandés, et l'ESC recommande leur utilisation préférentielle en cas d'initiation d'un traitement ACO, plutôt que celle des AVK (I, A). Les AOD ne sont en revanche toujours pas recommandés en cas de valve prothétique (III, B) ou de sténose mitrale modérée à sévère (III, C).

L'ESC explique ses choix en se fondant sur une méta-analyse incluant 42411 patients sous AOD et 29272 sous warfarine qui retrouve une balance bénéfices-risques en faveur des AOD, avec une réduction significative des événements emboliques systémiques (réduction de 19 % en comparaison à la warfarine), principalement par une réduction du nombre d'AVC hémorragiques, de la mortalité (10 % plus bas parmi les patients randomisés dans le bras AOD) et de l'hémorragie intracrânienne (diminution de moitié). Cependant, les saignements gastro-intestinaux se sont révélés plus fréquents.

III. CORONAROPATHIE

A. Définitions

L'infarctus du myocarde (IDM) est défini par une élévation ou une chute de la troponine c avec au moins une valeur supérieure au 99ème percentile. A cette définition biologique s'associent obligatoirement des symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou l'apparition d'ondes Q pathologiques ou la preuve d'une perte de myocarde viable récente ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie, ou encore la mise en évidence d'un thrombus coronaire en angiographie ou à l'autopsie (56).

Le symptôme majeur des syndromes coronaires aigus (SCA) est la douleur thoracique. Selon l'aspect de l'ECG, on en distingue deux types :

-les SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) associant douleur thoracique et sus-décalage persistant (> 20 min) du segment ST en général lié à une occlusion coronaire totale aiguë, dont la reperfusion immédiate par ICP ou fibrinolyse s'impose comme l'élément principal du traitement dans cette situation ;

-les SCA sans sus-décalage de ST (SCA ST-) associant douleur thoracique aiguë mais pas de sus-décalage persistant du segment ST. L'ECG peut révéler un sus-décalage de ST transitoire, un sous-décalage de ST persistant ou transitoire, une inversion des ondes T, des ondes T plates ou une pseudo-normalisation des ondes T, ou bien encore un ECG normal. Cliniquement, le patient peut s'avérer asymptomatique, avoir une ischémie, une instabilité électrique ou hémodynamique voire un arrêt cardiaque.

Le mécanisme causal permet également de différencier l'IDM de type 1 et celui de type 2. L'IDM de type 1 ou spontané résulte d'une rupture de plaque athéroscléreuse, d'une ulcération, d'une fissure, d'une érosion ou d'une dissection, avec thrombus intraluminal dans au moins une artère coronaire, entraînant une baisse du flux sanguin myocardique et/ou une embolisation distale et une nécrose myocardique. Une maladie coronarienne sous-jacente (obstructive ou non) est habituellement présente. L'IDM de type 2 ou secondaire est la conséquence d'une nécrose myocardique liée à un déséquilibre entre la demande et l'apport d'oxygène au myocarde, sans rapport avec une instabilité de plaque coronaire. Différents mécanismes peuvent y contribuer : le spasme coronaire, la dysfonction endothéliale coronaire, les tachyarythmies, les bradyarythmies, l'anémie, l'insuffisance respiratoire, l'hypotension et

l'hypertension sévère, l'emploi d'agents pharmacologiques et de toxines en peropératoire ou chez des patients critiques.

B. Revascularisation myocardique : angioplastie percutanée et pontage aorto-coronarien

Il existe différents moyens de prise en charge de la maladie coronarienne, qui peuvent être décidés isolément ou en association suivant les caractéristiques de la (des) lésion(s) coupable(s) et le profil du patient : le traitement médical, l'ICP avec ou sans implantation de stent, le pontage aorto-coronarien.

1) L' intervention coronaire percutanée (ICP) ou angioplastie percutanée

L'ICP est une technique de cathétérisme interventionnel, consistant à traiter une ou plusieurs lésions endocoronaires à l'aide de ballons et/ou de stents pour désobstruer une artère coronaire ou ses branches. L'ICP a montré sa supériorité en termes de pronostic et de diminution du risque de récidive d'événement ischémique (57). Les stents utilisés sont de deux types : actifs si recouverts d'un composé antiprolifératif et nus dans le cas inverse. La majorité des endoprothèses implantées à l'heure actuelle sont des stents actifs ; les dernières recommandations de l'ESC les préfèrent quelle que soit la présentation clinique, le type de lésion, la durée anticipée de la DAPT, l'existence d'un traitement anticoagulant ou d'une chirurgie extra-cardiaque programmée. Il existe également des stents biorésorbables, d'utilisation marginale, qui ne devraient pas être utilisés en dehors des études cliniques selon les recommandations (III, C).

2) Le pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien consiste à placer un greffon artériel et/ou veineux entre l'aorte (et ses branches, notamment les artères mammaires internes) et l'artère coronaire pathologique. Le pontage était la thérapeutique de référence avant l'avènement des techniques percutanées. La revascularisation chirurgicale garde cependant toute sa place dans la prise en charge des lésions coronaires complexes, notamment proximales, tritronculaires et chez le patient diabétique. Elle est également justifiée en cas de chirurgie cardiaque autre (exemple : remplacement valvulaire).

3) La stratégie décisionnelle

L'ESC a récemment mis à jour ses recommandations sur la revascularisation myocardique (58). Une stratégie décisionnelle a été mise au point pour guider le choix de la revascularisation (ICP *versus* pontage) et se base sur trois paramètres : la topographie de l'atteinte, la présence ou non d'un diabète et le score SYNTAX, qui prend en compte le nombre de lésions, leurs caractéristiques angiographiques, les particularités du patient et catégorise en risque faible, modéré ou élevé les coronaropathies (59).

Le choix de la revascularisation se valide collégialement entre cardiologues cliniciens, angioplasticiens et chirurgiens cardiaques en staff pluridisciplinaire (« *Heart Team* ») et après prise en compte de l'avis du patient et de sa famille le cas échéant. En pratique, il n'est pas rare que l'ICP et le pontage soient décidés de façon conjointe en cas de plurifocalité des lésions (stratégie hybride).

C. Thérapeutique médicamenteuse : état des lieux des antiagrégants plaquettaires

Nous ne traiterons dans cette partie que des AAP ayant vocation à être maintenus à moyen et long termes. Ainsi le pré-traitement et le traitement antithrombotique péri-procédural, ainsi que les traitements autres de la maladie coronarienne (bêta-bloquant, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion etc.) ne seront pas abordés. De même, les particularités thérapeutiques liées aux stents résorbables et à l'ICP par ballon seul ne seront pas abordées.

1) L'acide acétylsalicylique

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (AAS) fait partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens et correspond à un inhibiteur irréversible de l'enzyme cyclo-oxygénase, hémoprotéine glycoprotéique qui, sous l'isoforme 1 libère du thromboxane, puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire.

L'effet de l'AAS sur les plaquettes est permanent durant toute leur durée de vie. Les doses d'AAS utilisées vont de 50 à 500 mg par jour mais 75 mg sont suffisants pour induire une inactivation complète de la cyclo-oxygénase 1, et des doses supérieures à 100 mg n'augmentent pas l'effet antithrombotique en clinique mais accroissent par contre l'incidence des troubles gastro-intestinaux. Il est ainsi disponible en pharmacie sous différentes formes pharmaceutiques et spécialités commerciales, mais les plus utilisées sont notamment Kardegic® en sachet de 75 mg, Aspirine Protect® en comprimé de 100mg, Resitune® en comprimés de 75 et 100mg.

En prévention secondaire, l'aspirine reste la pierre angulaire du traitement médicamenteux dans l'athérothrombose grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et antiagrégantes. Son indication s'appuie sur de nombreuses études, dont l'essai RISC qui retrouvait une réduction du risque combiné de décès et infarctus de 64 % au 3ème mois et 48 % à un an grâce à l'aspirine à la dose de 75 mg/j, par rapport au placebo (61–64).

2) Les thiénopyridines

a) Le clopidogrel (Plavix®)

Le clopidogrel est une prodrogue dont le métabolite actif a un effet antiagrégant inhibant l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate, en bloquant de façon spécifique le récepteur P2Y12. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale se fera à la période de renouvellement des plaquettes. Le clopidogrel est métabolisé au niveau hépatique et subit une biotransformation conséquente mettant en jeu plusieurs isoenzymes du cytochrome P450. Seulement 15% de la dose ingérée est métabolisé par le CYP 450 en métabolite actif. Le clopidogrel est habituellement administré à la dose de 75 mg/jour.

Dans le SCA ST +, l'étude CLARITY-TIMI 28 a démontré que le clopidogrel était associé à une réduction de 36 % du risque relatif de survenue du critère composite « occlusion de l'artère responsable, décès, récidive d'infarctus » (15% dans le groupe clopidogrel *versus* 21.7% dans le groupe placebo, réduction du risque absolu de 6.7%). Les taux d'hémorragies majeures ou intracérébrales étaient semblables dans les deux bras (65). Dans l'étude COMMIT, le clopidogrel était associé à 28 jours à une réduction significative du risque relatif de décès de 7% (7.5% dans le groupe clopidogrel *versus* 8.1% dans le groupe placebo), et du risque relatif « récidive d'infarctus/AVC/ décès » de 9% (66).

Dans le SCA ST-, l'étude CURE a démontré la supériorité de l'association clopidogrel et aspirine par rapport à celle du placebo et de l'aspirine, avec une diminution significative de 20% du taux combiné de décès cardiovasculaires, infarctus non mortels ou AVC avec un recul moyen de 9 mois. Chaque composant du paramètre combiné a été réduit par cette association, avec un effet plus marqué sur la prévention des infarctus. Cependant, une augmentation des hémorragies était notée (notamment des hémorragies mineures et de 1% des majeures, mais sans augmentation des hémorragies menaçant le pronostic vital). L'effet bénéfique du clopidogrel s'est manifesté dès l'initiation du traitement et la diminution relative du risque

vasculaire a été comparable durant le premier mois et du début du second jusqu'à la fin de l'étude, ce qui suggère l'intérêt de poursuivre ce traitement pendant plusieurs mois (67).

Dans le cadre d'un angor stable, parmi les patients ayant subi une ICP programmée, l'étude a retrouvé l'effet bénéfique du clopidogrel en association à l'aspirine après un an de suivi avec une réduction relative de 26.9% du risque combiné mortalité totale, SCA et AVC (68).

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la capacité du clopidogrel à inhiber l'agrégation plaquettaire, pouvant s'expliquer par différentes raisons : l'hyperactivation plaquettaire chez les patients souffrant de diabète, les interactions médicamenteuses (métabolisme du cytochrome P450), le polymorphisme génique du système des cytochromes P 450 et en particulier celui du cytochrome 450 2 C19, à l'origine d'un défaut de métabolisation du clopidogrel et donc d'une plus faible inhibition plaquettaire (60). Il n'est pas justifié en routine d'étudier la réponse pharmacologique au clopidogrel par des tests génétiques ou de fonction plaquettaire à titre préventif (exemples : le test *Verify Now*® ou le *Platelet Function analyzer* 100®) (69). C'est ce que suggère l'étude ARCTIC, qui retrouvait une fréquence à un an des événements cardiovasculaires (décès, IDM, AVC, revascularisation en urgence) identique en cas d'adaptation ou non du traitement selon la réalisation et le résultat du test VerifyNow® (VFN) (34.6% *versus* 31.1%, p=0.10) (70).

b) Le prasugrel (Efient®)

Le prasugrel a un mode d'action similaire au clopidogrel, mais se différencie par son absorption complète et plus rapide, avec une biotransformation hépatique en une seule étape qui aboutit au métabolite actif, pour bloquer le récepteur P2Y12 de manière irréversible. D'où une efficacité plus rapide et une variabilité moindre car moins dépendant d'un dysfonctionnement du cytochrome P450. Le polymorphisme génétique n'est pas associé in vitro ou en clinique à une modification de son efficacité ; le prasugrel représente donc une alternative à la « résistance » au clopidogrel.

L'essai de phase 3 TRITON-TIMI 38 a validé l'efficacité du prasugrel dans le SCA ST –, ST+ ou angor instable en retrouvant une efficacité supérieure à celle du clopidogrel, avec une réduction significative du critère primaire de jugement associant mortalité cardiovasculaire, infarctus et AVC de 12.1% à 9.9% sous prasugrel (71). Le bénéfice du prasugrel y est évident dans les 3 premiers jours et persiste jusqu'à la fin de l'étude, au prix d'une augmentation des saignements majeurs. Des analyses réalisées en post-hoc ont permis d'identifier trois sous-groupes de patients au rapport bénéfices-risques défavorable de par ces hémorragies : les

patients de plus de 75 ans, ceux pesant moins de 60 kg (pour qui si le rapport bénéfices-risques individuel est jugé en faveur malgré tout, une dose plus faible, de 5 mg est préconisée par l'AMM européenne, mais n'est actuellement pas commercialisé en France) et ceux aux antécédents d'AVC, pour qui il est contre-indiqué. En dehors de ces situations particulières, le traitement quotidien est de 10 mg/jour en une prise. A l'inverse, le prasugrel était particulièrement avantageux chez les patients admis pour SCA et les patients diabétiques.

c) Le ticagrelor (Brilique®)

Le ticagrelor se différencie des deux molécules précédentes par son mode d'action : c'est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12, absorbé en un temps bref d'où une inhibition plus rapide, intense, homogène rapidement et une réversion de son efficacité moins longue que les autres inhibiteurs du récepteur P2Y12.

L'étude PLATO, étude randomisée, multicentrique en double aveugle, a relevé dans le cadre des SCA ST + et ST - traités soit médicalement, soit par ICP, soit par chirurgie coronaire, une survenue du critère primaire de jugement (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) significativement plus faible dans le groupe de patients traités par ticagrelor (90mg x 2 cp/j), 9.8% *versus* 11.7% sous clopidogrel (72). En revanche, une augmentation des hémorragies était observée sous ticagrelor. Il n'y a cependant pas eu d'augmentation significative du nombre d'hémorragies graves ou mortelles mais cela semble avoir occasionné des arrêts de traitement secondaires. La nécessité d'une prise biquotidienne pourrait être un frein à une bonne observance. La dose d'entretien est de 90 mg deux fois par jour.

Un nouveau dosage à 60 mg a reçu l'AMM uniquement pour le traitement au long cours à plus d'un an de l'IDM pour les patients à haut risque de développer un événement athérothrombotique selon l'étude PEGASUS-TIMI 54, sans pour l'instant de prise en charge en France selon les dernières recommandations HAS. L'association de ticagrelor 60 mg à l'aspirine au long cours, au-delà d'un an après l'IDM, a montré un gain modeste en termes d'efficacité, au prix d'une augmentation du risque hémorragique et de dyspnée. Le bénéfice clinique net en faveur de cette stratégie n'est pas démontré.

3) Caractéristiques et durée de la DAPT après revascularisation myocardique

L'intérêt d'une DAPT après implantation d'un stent coronaire a été largement démontré. Les recommandations majoritairement suivies sur la durée de la DAPT sont les recommandations européennes émises par l'ESC et récemment mises à jour (73) (Figure 6).

Après ICP pour maladie coronaire stable, une DAPT par aspirine et clopidogrel est recommandée pour 6 mois. Si cette DAPT est bien tolérée (sans complication hémorragique) et que le patient est à risque thrombotique élevé et hémorragique faible, une prolongation de la DAPT de 6 à 30 mois peut être considérée (IIb, A). Par contre, en cas de risque hémorragique élevé, la DAPT peut être réduite à 3 mois (IIa, A). Si la DAPT de 3 mois pose des problèmes de sécurité, elle peut être envisagée pour 1 mois (IIb, C).

Concernant les SCA ST- ou SCA ST+, le mot d'ordre de ces recommandations est que la durée de la DAPT est de 12 mois indépendemment du type de stent implanté (IA). Mais cette prescription est modulable, car en cas de risque hémorragique très élevé ou de chirurgie urgente, la durée peut être diminuée à 6 mois (IIa, B). A l'opposé, pour les patients à haut risque ischémique sans risque de saignement majeur, la DAPT peut être poursuivie au-delà de 12 mois (IIA). Pour exemple, une DAPT peut être prescrite jusqu'à 36 mois chez le patient à haut risque ischémique comme le patient pluritronculaire, stenté sur le tronc commun, avec un diabète déséquilibré ou ayant présenté plusieurs récidives coronariennes.

Sur le plan des inhibiteurs de P2Y12 dans le SCA, ces recommandations demandent à ce que:

-le clopidogrel ne soit utilisé que si les patients ne sont pas éligibles à un traitement par prasugrel ou ticagrelor (ou à une désescalade secondaire du traitement des inhibiteurs P2Y12, soit un passage du prasugrel ou du ticagrelor au clopidogrel) ;

-le prasugrel ne soit pas utilisé en cas de risque hémorragique élevé ;

-le ticagrelor soit préféré (au clopidogrel et au prasugrel) pour plus de 12 mois (IIb, B) pour les patients à risque ischémique élevé ayant bien toléré la DAPT après un IDM.

Dans tous les cas, après un SCA comme une ICP avec pose de stent programmée, un traitement AAP simple, habituellement par aspirine doit être maintenu à vie (I, A).

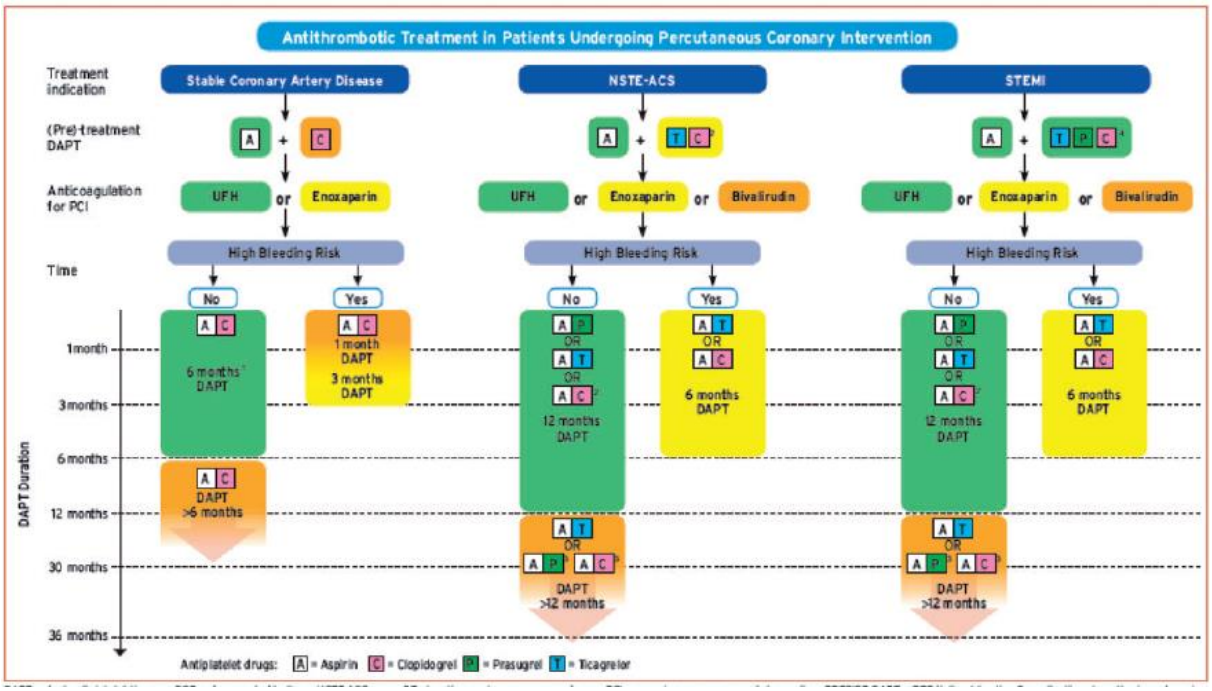


Figure 6. Traitement antithrombotique chez les patients subissant une angioplastie. D'après Valgimigli *et al.* (73)

Deux scores de risque ont été élaborés de manière à guider les professionnels de santé dans leur choix.

D'une part, le score hémorragique PRECISE-DAPT (figure 7), qui en fonction du taux d'hémoglobine, de globules blancs, de l'âge, de la ClCr et des antécédents de saignement, indique le niveau de risque hémorragique du patient et incite alors à une adaptation de la durée à la baisse en cas de score trop important. Il s'étale de 0 à 100 points et c'est à partir d'un total ≥25 qu'une réduction de la durée de la DAPT est recommandée. A l'inverse, en cas de total strictement inférieur, la durée de la DAPT peut être standard ou plus longue. D'autre part, le score ischémique DAPT (figure 7) estime quant à lui la nécessité de poursuivre une DAPT plus de 12 mois en fonction de l'âge du patient, de l'existence d'un tabagisme actif, d'un diabète, d'un IDM, d'un antécédent d'IDM ou d'angioplastie, de stent actif au paclitaxel, d'un diamètre de stent <3mm, d'une FEVG<30% ou d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un pontage veineux. Il s'échelonne de -2 à 10 points et en cas de total ≥ 2, il est en faveur d'une poursuite de la DAPT, alors qu'un score strictement inférieur incite aux recommandations standards.

	PRECISE-DAPT score[18]	DAPT score[15]	
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation[a]	HB ≥12 11-5 11 10-5 ≤10 WBC ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 Age ≤50 60 70 80 ≥90 CrCl ≥100 80 60 40 20 0 Prior Bleeding No Yes Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Age ≥75 65 to <75 <65 Cigarette smoking Diabetes mellitus MI at presentation Prior PCI or prior MI Paclitaxel-eluting stent Stent diameter <3 mm CHF or LVEF <30% Vein graft stent	 –2 pt –1 pt 0 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +2 pt +2 pt
Score range	0 to 100 points	–2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score ≥25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT	
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

Figure 7. Scores PRECISE-DAPT et DAPT. D'après Neumann *et al.* (58)

IV. FA ET CORONAROPATHIE STENTEE

Il n'est pas rare que maladie coronaire et FA coexistent chez un même individu, puisque la maladie coronaire partage plusieurs facteurs de risque avec la fibrillation auriculaire (HTA, diabète, génétique) (74,75). Pour rappel, 25% des patients en FA sont porteurs d'une maladie coronaire et approximativement 8-10% des patients hospitalisés pour un SCA présentent une FA dans la phase précoce (8–10,76). Etant donné que la DAPT en prévention des événements thromboemboliques liés à une FA et/ou un flutter atrial fait moins bien qu'un traitement ACO, et que le traitement ACO seul ne permet pas de prévenir suffisamment la thrombose de stent, les patients cumulant une FA et une coronaropathie nécessitant un stent doivent en théorie être traités par une TAT.

A. Recommandations actuelles

Les recommandations de la société européenne de cardiologie sont les recommandations majoritairement suivies. Elles ont contribué à un changement des stratégies thérapeutiques pour cette situation complexe en évoluant plusieurs fois ces dix dernières années (11,24,58,57) . Elles insistent désormais sur l'individualisation du traitement. Les recommandations françaises sur le sujet étant anciennes, brèves et insuffisamment détaillées, elles ne seront pas abordées dans cette thèse.

Selon l'ESC, même si l'ajout d'une DAPT aux patients en FA à risque embolique augmente de 2 à 3 fois le risque hémorragique, un ACO doit être poursuivi après angioplastie pour les patients avec un CHA2DS2-VASc≥1 pour les hommes, ≥2 pour les femmes et pour les FA valvulaires. Une période la plus courte possible de TAT est recommandée, suivie d'une période de bithérapie (ACO+AAP). L'aspirine y est recommandée à une posologie faible de 75-100 mg par jour dans toutes les situations cliniques la première année. Le clopidogrel y est recommandé à une posologie de 75 mg par jour et est le seul inhibiteur de P2Y12 recommandé dans le cadre d'une anticoagulation concomitante à une DAPT (III, C). En effet, l'utilisation de prasugrel ou de ticagrelor dans le cadre d'une TAT devrait être évitée à moins qu'il n'y ait un besoin clair de ces agents (ex : allergie ou thrombose de stent sous aspirine et clopidogrel), étant donné le manque de preuve et le risque plus grand de saignement comparé avec celui du clopidogrel.

Concernant les ACO, les dernières recommandations encouragent l'utilisation des AOD *versus* AVK, en l'absence de contre-indication, puisqu'ils semblent être au moins autant efficaces et encore plus sûrs (moins d'hémorragies intracrâniennes notamment) (IIa, A).
Quand les AVK sont utilisés, il s'agit de fixer un INR cible dans la partie inférieure de la gamme cible recommandée, soit entre 2 et 2.5, et maximiser le temps (>70%) dans cette fourchette thérapeutique (I, A).

Quand les AOD sont utilisés, l'ESC dans son document de 2018 sur la revascularisation myocardique, ne fixait pas clairement les posologies à employer dans une TAT (58). En effet, à travers une recommandation de classe IIa et niveau C, il est précisé que « la plus faible dose d'AOD efficace et approuvée pour éviter un événement thromboembolique, par les études pivots dans le cadre de la FA, est à considérer », avec un renvoi aux informations posologiques suivantes :
-apixaban 5 mg x 2/jour ou apixaban 2.5 mg x 2/j, en cas de cumuls de 2 éléments comme l'âge≥80ans, le poids≤60kg ou le taux de créatinine≥1.5 mg/dl (133µmol/l) ;
-rivaroxaban 20mg ou 15mg/jour si la ClCr se situe entre 30-49ml/min ;
-dabigatran 150 mg ou 110 mg x 2/jour, edoxaban 60 mg ou 30 mg/jour en cas de ClCr entre 30–50 ml/min, poids≤60kg, utilisation concomitante de verapamil, quinidine, dronedarone.
Ce renvoi semble sous-entendre que l'utilisation de la faible dose s'applique comme dans la situation standard, soit seulement en cas de critères indicatifs présents. On retrouve néanmoins une recommandation de classe IIb et niveau B, qui notifie que le rivaroxaban 15mg/j pourrait être utilisé à la place du 20mg/j. Il n'y a pas d'autre notification de ce type disponible pour les autres AOD dans le cadre précis de la TAT.

Cependant, un document de consensus d'experts réalisé par différentes associations cardiologiques européennes mais aussi asiatiques, africaines et d'Amérique latine, est un peu plus précis sur le sujet. En effet, il y est expliqué que (77) :
-le dabigatran à faible dose (110 mg) devrait être choisi dans le cadre d'une TAT ;
-le rivaroxaban à faible dose (15mg) peut être considérée dans une TAT pour diminuer le risque de saignement ;
-l'apixaban et l'edoxaban devraient être choisis à pleine dose en l'absence de critère indicatifs d'une faible dose (cf. ci-dessus), puisque les résultats d'essais cliniques les évaluant dans cette situation ne sont pas disponibles.

Concernant la durée des associations thérapeutiques, l'ESC distingue en 2018, trois conduites à tenir, indépendamment du type de stent, en fonction de l'évaluation du risque ischémique (stenting dans un contexte de SCA, caractéristiques anatomiques ou procédurales qui pourraient accroître le risque d'IDM) et hémorragique par l'utilisation de scores de risque validés (score ABC ou HAS-BLED) (Figure 8) (58).

En cas de risque thromboembolique prédominant, la TAT doit être poursuivie pendant 6 mois si possible (IIa, B), puis être suivie d'une bithérapie pendant 6 mois supplémentaires, en utilisant l'ACO et l'aspirine ou le clopidogrel (IIa, A). Au bout du 12ème mois, une monothérapie par ACO à vie est recommandée (IIa, B). Cette période initiale de TAT peut s'étaler de 1 à 6 mois en fonction du risque ischémique et de la tolérance hémorragique pendant la TAT.

A l'inverse, en cas de risque de saignement estimé important (HAS-BLED≥3) en comparaison au risque ischémique coronarien, une TAT doit être prescrite pendant 1 mois (grade IIa, B), suivie d'une bithérapie pendant 11 mois supplémentaire (M1-M12) (IIa, A) et enfin d'une monothérapie anticoagulante au bout du 12ème mois (IIa, B). L'ESC cite la bithérapie associant un ACO et du clopidogrel, comme alternative à considérer dans cette situation (IIa, A).

L'utilisation en routine des inhibiteurs de pompe à protons (IPP) fait partie des stratégies proposées pour diminuer le risque de complications hémorragiques. Il n'existe pas beaucoup de données disponibles sur l'efficacité de la protection gastrique des IPP dans le cadre d'une TAT mais des données probantes concernant les patients sous DAPT ont montré que les IPP diminueraient le risque de saignements du tractus gastro-intestinal supérieur d'au moins 50% (78).

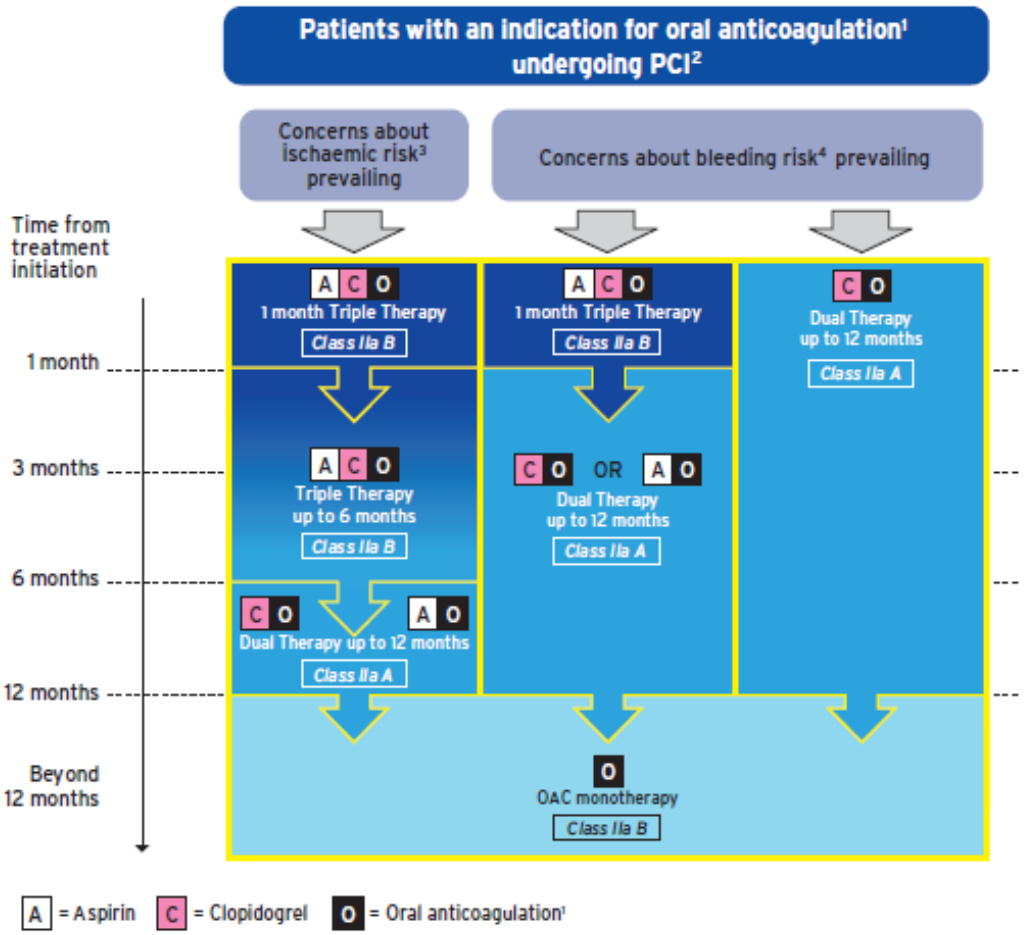


Figure 8. Stratégie thérapeutique pour les patients en FA avec angioplastie. D'après Neumann *et al.* (58)

Afin de personnaliser au mieux la balance du risque ischémique-hémorragique ultérieur, l'ESC a listé :

-des facteurs de risques d'évènement ischémique récurrent : antécédent de thrombose de stent sous traitement adéquat, une implantation de stent au niveau de la dernière coronaire significative sténosée, atteinte pluritronculaire (notamment chez les diabétiques), une maladie rénale chronique, au moins trois stents implantés/trois lésions traitées, l'implantation de 2 stents au niveau d'une bifurcation, une longueur totale de stent >60 mm, le traitement d'une occlusion totale chronique, antécédent de SCA ST+ ;

-des caractéristiques de profils de patients non favorables pour une combinaison ACO et AAP, en raison du risque hémorragique : âge avancé, espérance de vie limitée, IR terminale, éthylisme chronique, anémie, cancer en cours, mauvaise observance prévisible, troubles cognitifs, antécédent de saignement majeur ou d'AVC hémorragique, saignements cliniquement significatifs sous DAPT.

B. Tendances actuelles

Malgré des recommandations majoritairement en faveur d'une TAT, les prescriptions de patients atteints de FA et ayant subi une ICP seraient variables. Une étude canadienne a retrouvé que moins de la moitié des patients dans cette situation recoivent une TAT et environ 20 % d'entre eux se voient prescrire des thérapies non fondées sur des données probantes (79). En effet, l'épée de Damoclès que représente le risque hémorragique induit par une TAT, a mené des praticiens à préférer, parfois empiriquement, des schémas thérapeutiques actuellement moins évalués. Différentes études se sont attachées dans ces dernières années à évaluer si l'association d'un ACO et d'un inhibiteur de P2Y12, omettant ainsi volontairement l'aspirine, pouvait être suffisante en termes d'efficacité et de risque hémorragique. Parallèlement, ces études cherchent à savoir si l'utilisation préférentielle des AOD dans la cadre de ce type de bithérapie serait plus avantageuse par rapport au schéma traditionnel sur le plan bénéfices-risques puisque les AOD seraient moins pourvoyeurs de saignement que les AVK.

On compte actuellement trois essais randomisés contrôlés (ERC) disponibles sur ce sujet avec une population similaire (FA et ICP).

La première, l'étude randomisée multicentrique, contrôlée, ouverte, WOEST (2013), a cherché à démontrer que chez les patients sous warfarine, l'ajout de clopidogrel seul sans aspirine occasionnerait moins de saignements qu'en cas de TAT avec de l'aspirine, tout en conférant une protection similaire sur le plan du risque thromboembolique (80). Les résultats ont révélé en effet une sécurité qui semblerait avantageuse mais uniquement sur le plan des saignements mineurs, puisqu'aucune différence n'a été démontrée en ce qui concerne le risque de saignement majeur. Seul a été relevé un nombre de décès plus important dans le groupe sous TAT de façon significative sans que la mortalité cardiovasculaire ne diffère et les causes de décès autres ne sont pas précisées dans l'étude. Sur le plan de l'efficacité, la non infériorité de la bithérapie ne peut être affirmée puisque l'étude, construite avec un objectif secondaire concernant le risque de thrombose de stent/AVC/IDM, souffrait d'un manque de puissance à ce sujet.

Deux études similaires ont inclus des AOD : les études PIONEER et RE-DUAL.

L'étude PIONEER (2015) est la première à avoir comparé les AVK et les AOD dans le cadre de la TAT sous différentes combinaisons (81). Cette étude interventionnelle randomisée, ouverte, multicentrique, a cherché à comparer la sécurité d'une TAT avec une DAPT et un AVK (INR 2-3), à deux stratégies différentes à base de rivaroxaban : la première à la dose de 15mg/j

(ou 10mg/j si IR modérée) en bithérapie avec un inhibiteur de P2Y12 (sans aspirine) et la deuxième à la dose de 2.5 mg en 2 prises quotidiennes en TAT avec un inhibiteur de P2Y12 et de l'aspirine. Il a été constaté une nette réduction des saignements dans les 2 groupes sous rivaroxaban par rapport aux patients du troisième groupe sous AVK : 16.8% pour le groupe 1, 18% pour le groupe 2 *versus* 26.7% pour le groupe 3. Cependant, cette étude est limitée par le fait qu'une dose complète de rivaroxaban (20mg/j) n'a pas été testée. En effet, les 2 doses utilisées n'ont pas été testées précédemment dans la FA dans de grandes études : la dose de 15 mg est inférieure aux doses recommandées habituellement dans la FA puisqu'actuellement prévue pour les patients insuffisants rénaux modérés, tandis que celle de 2.5mg x 2/j a été testée dans une autre situation (prévention secondaire de la maladie coronaire) et n'a donc pas été validée par l'ESC en trithérapie dans la prévention de la FA.

L'étude RE-DUAL, prospective, randomisée, ouverte, a évalué en termes de non infériorité le profil de sécurité d'une bithérapie antithrombotique avec dabigatran (2 bras : 110 ou 150 mg x 2 par jour) et un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel ou ticagrelor) à une TAT associant warfarine, un inhibiteur de P2Y12 et de l'aspirine à faible dose. L'incidence du critère principal, la survenue d'événements hémorragiques majeurs ou pertinents cliniquement selon l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), a été estimée à 15.4 % des cas dans le groupe dabigatran à 110 mg *versus* 26.9 % dans le groupe trithérapie et 20.2 % des cas dans le groupe dabigatran à 150 mg *versus* 25.7 % dans le groupe trithérapie. Concernant les événements thromboemboliques ou les revascularisations non programmées, les auteurs ont conclu à la non infériorité des deux groupes bithérapie par rapport à la trithérapie classique (13.7 % *versus* 13.4 %, HR 1.04, IC à 95 % 0.84-1.29, p = 0.005 pour la non infériorité). Toutefois, une augmentation non significative du risque thromboembolique a été constatée dans le groupe recevant le dabigatran à 110 mg car on observe une augmentation de 50% des IDM et de 30% des AVC. Bien qu'il n'y ait pas eu de significativité, cette possible moindre efficacité est inquiétante et la prudence serait de préférer l'utilisation de 150mg de dabigatran au sein d'une bithérapie, si jamais elle est envisagée.

Deux études concernant l'apixaban sont en cours.

L'étude AUGUSTUS ACS/PCI compare le risque de saignement sous apixaban (5 ou 2.5 mg x 2/j) et inhibiteur de P2Y12, avec et sans aspirine, contre celui sous warfarine et inhibiteur de P2Y12, avec et sans aspirine (82). Cette étude a la particularité de s'intéresser également aux patients ayant subi un SCA récemment, et non pas que à ceux ayant eu une ICP programmée

comme dans les études précédentes, ce qui peut être intéressant pour les patients chez qui la coronarographie n'est pas faisable (refus, comorbidités) ou pas disponible. De plus, cette étude évaluera la warfarine dans une bithérapie à son tour et un AOD pleine dose dans une TAT, ce que ne proposaient pas les autres études. Enfin, l'administration d'aspirine est prévue en double aveugle, ce qui faisait défaut dans les essais WOEST, PIONEER et RE-DUAL. Les résultats sont attendus pour 2019.

L'étude APPROACH-ACS-AF va, quant à elle, comparer le risque de saignement des patients sous apixaban (5mg ou 2.5 mg x 2/j) et clopidogrel pendant 6 mois à ceux sous un coumarinique avec du clopidogrel et de l'aspirine (83) .

Concernant l'edoxaban, l'étude interventionnelle randomisée, ouverte, ENTRUST-AF-PCI compare l'edoxaban 60 ou 30 mg en bithérapie avec un inhibiteur de P2Y12, à uneik TAT classique à base de warfarine (84).

Les différentes études réalisées et en cours témoignent de l'intérêt scientifique actuel concernant les thérapies antithrombotiques. L'émergence de nouvelles molécules et les différentes posologies disponibles doivent nous amener à analyser nos pratiques et leurs conséquences pour les patients.

PARTIE II : ETUDE

I. INTRODUCTION

La triple thérapie antithrombotique est un véritable casse-tête, engendrant plus de questions que de réponses. Indication de triple *versus* bithérapie, choix des molécules entre AVK et AOD, choix de la posologie, durée, sont des points de recherche qui méritent un intérêt considérable, puisque des incertitudes existent à certains niveaux par manque de recul. Cette association puissante concerne de plus en plus de patients, et la iatrogénie peut avoir un impact sur leur survie et la qualité de vie. Il nous a donc semblé utile de rapporter cette expérience de « vraie vie » à notre échelle. Notre travail avait pour but d'étudier les caractéristiques et le devenir des patients sous TAT au CHU de Bordeaux.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Population étudiée

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationelle, rétrospective, parmi les patients ayant séjourné à l'hôpital cardiologique du Haut-Lévêque (CHU de Bordeaux). Les patients inclus dans l'étude ont été hospitalisés entre le 01/01/2010 et le 30/11/2016. Ils cumulaient une FA et/ou un flutter atrial en plus d'une cardiopathie ischémique, aboutissant lors de leur prise en charge à la prescription d'une TAT. Cette association comportait deux AAP (aspirine et clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) et un anticoagulant oral de type AVK (warfarine, fluindione ou acénocoumarol) ou un anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban). Ont été exclus les patients sous TAT ayant bénéficié d'une ICP au ballon seul (sans implantation de stent), les patients sous TAT comprenant une héparine (ou ses dérivés) comme unique anticoagulant, les patients gréffés, les patients de passage en France avec suivi difficile.

B. Identification des patients

Une requête informatique auprès de l'UCAIM (Unité de Coordination et Analyse de l'Information Médicale) a permis d'identifier 966 séjours pour 904 patients sur une période de 7 ans.

L'analyse des dossiers médicaux correspondants via le logiciel « DxCare » du CHU de Bordeaux a permis de sélectionner les séjours et patients, selon les critères d'inclusion et d'exclusion suscités (Figure 9).

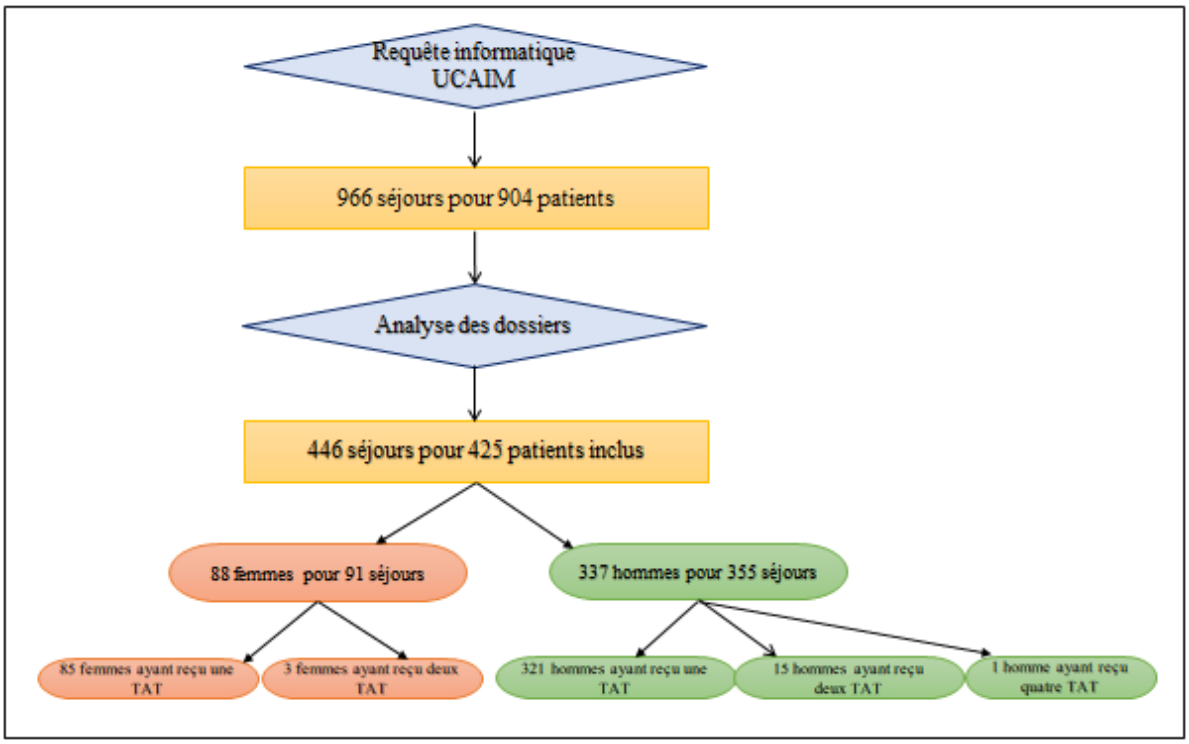


Figure 9. Diagramme de flux

C. Définitions

Le séjour hospitalier de chaque patient nous a permis d'identifier l'événement initial coronarien ayant conduit à une TAT. Les séjours ont ainsi été classés en SCA ST+, SCA ST- ou coronarographie programmée. La sécurité et les effets indésirables de la TAT ont été définis selon les critères consensuels (85).

La mortalité d'origine cardiaque regroupe tout décès dû à un infarctus du myocarde, à une insuffisance cardiaque, à une arythmie fatale, mais aussi les décès sans témoin, de cause inconnue, et per-procéduraux d'une revascularisation myocardique, percutanée comme chirurgicale.

La mortalité d'origine vasculaire rassemble les décès de causes vasculaires non-coronaires, comme l'AVC, l'embolie pulmonaire, la dissection ou rupture d'anevrisme aortique, ou d'autres maladies vasculaires.

La mortalité d'origine non-cardiovasculaire concerne les décès non couverts par la définition du décès d'origine cardiaque et d'origine vasculaire, comme ceux causés par une infection, un sepsis, un cancer, une pathologie pulmonaire, des accidents, des suicides, ou des causes traumatiques.

L'IDM est défini selon la quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde de 2018, cité précédemment (cf. Partie I paragraphe III.A) (56).

La thrombose de stent est jugée certaine en cas de confirmation angiographique du thrombus dans le stent ou 5mm en amont ou en aval de ce dernier. Le thrombus peut être occlusif ou non et doit être associé à un début aigu de symptômes ischémiques au repos, à un changement électrocardiographique suggérant une ischémie aigue, à une élévation et une diminution typique des biomarqueurs cardiaques. La thrombose de stent est jugée probable pour tout décès inexpliqué dans les 30 jours suivant l'implantation de stent(s) ou indépendamment du temps pour tout infarctus du myocarde documenté correspondant au territoire du stent implanté au niveau du vaisseau cible en l'absence de confirmation angiographique (56).

L'AVC est défini par une mort cellulaire cérébrale attribuable à une ischémie mise en évidence par des symptômes cliniques compatibles persistants plus de 24 heures, avec imagerie pathologique dans un territoire vasculaire défini, et exclusion des autres étiologies (86).

L'AIT consiste en des épisodes de dysfonctions cérébrales temporaires et focales d'origine vasculaire, de durée variable, généralement 2 à 15 minutes, pouvant parfois aller jusqu'à 24 heures, sans déficit neurologique persistant (86).

L'embolie artérielle systémique correspond à une migration d'un embole dans la grande circulation (circulation dite gauche ou générale), entraînant un arrêt circulatoire sur le tissu vascularisé pouvant mener à une ischémie voire une hypoxie, qui peut être aiguë ou chronique, totale ou relative. Une embolie peut être cérébrale, coronaire, rénale, splénique ou encore des membres inférieurs mais, dans le cadre de cette thèse, nous n'engloberons pas les deux premières, définies à part sous la notion d'AVC/ AIT et IDM.

Les événements hémorragiques ont été classés selon les recommandations BARC (Bleeding Academic Research Consortium) en 6 grands groupes et 5 sous-groupes pour les type 3 et 5, de la façon suivante (87):

-BARC 0 : pas de saignement ;

-BARC 1 : saignement qui ne modifie pas la prise en charge médicale et sur lequel aucune action médicale n'est entreprise (pas de consultation d'un professionnel de santé, pas d'hospitalisation en rapport). Des épisodes d'arrêts de la thérapie par le patient sans consultation d'un professionnel de santé sont possibles ;

-BARC 2 : saignement extériorisé qui conduit à une évaluation médicale par un professionnel de santé ou entraîne un traitement non chirurgical ou mène à une hospitalisation ;

-BARC 3 : saignements plus sévères :

BARC 3a : saignement extériorisé associé à une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 points (g/dl) ou nécessitant une transfusion de globules rouges (quels que soient le degré et l'importance de la transfusion) ;

BARC 3b : saignement extériorisé associé à une chute de l'hémoglobine d'au moins 5 points, ou à une tamponnade ou nécessitant une hémostase chirurgicale (hormis saignement dentaire, cutané, nasal et hémorroïdaire) ou l'emploi d'amines vasoconstrictrices ;

BARC 3c : hémorragie intracrânienne (n'incluant pas les microsaignements ou les transformations hémorragiques) ou intraoculaire affectant la vision ;

-BARC 4 **:** saignements concernant la chirurgie de pontage aorto-coronaire. Saignement intracrânien dans les 48 heures, ré-intervention dans le but de contrôler l'hémorragie, transfusion d'au moins 5 unités de sang total ou de concentrés de globules rouges dans les 48 heures, drainage thoracique d'au moins 2 litres dans les 24 heures ;

-BARC 5 : saignements mortels :

BARC 5a : suspicion clinique de saignement mortel (en l'absence d'autopsie ou de confirmation par imagerie) ;

BARC 5b : saignement mortel certain confirmé par autopsie ou imagerie.

Concernant les stratégies thérapeutiques ayant potentiellement suivi la TAT initiale, émaillée de complication hémorragique ou thromboembolique, nous avons considéré que:

-une TAT poursuivie était définie par la poursuite des trois agents la constituant ou une interruption transitoire d'un ou plusieurs agents de la TAT de moins de 72h;

-une TAT modifiée était définie par le changement sans arrêt d'un ou plusieurs des trois agents;

-une TAT arrêtée était définie par l'arrêt définitif d'un ou plusieurs des trois agents de la TAT ;

-une TAT suspendue était définie par l'interruption transitoire d'un ou plusieurs des trois agents pendant plus de 72 heures (compte tenu des demi-vies parfois longues de certains agents pouvant être utilisés)

D. Recueil de données

Pour cette étude monocentrique, observationnelle, descriptive et rétrospective, le recueil des données s'est fait en deux temps.

Un premier temps dédié au recueil informatique de janvier à avril 2016, via le logiciel « DxCare », qui a permis de relever les caractéristiques de la population où les différents paramètres suivants ont été notés: sexe, âge, poids, indice de masse corporelle (IMC), score CHA2DS2-VASc, score HAS-BLED, antécédents hémorragiques avant la TAT, date de l'angioplastie avec implantation de stent, indication de l'angioplastie (SCA ST+/ST- ou angioplastie programmée), type de stent(s) implanté(s) (nu(s) ou actif(s)), existence de stent(s) dans le tronc commun gauche (TCG), traitement anticoagulant per os prescrit, DAPT prescrite et durée préconisée de la TAT en sortie d'hospitalisation.

Un deuxième temps consacré uniquement à la recherche du devenir des patients sous TAT, réalisé de deux manières :

-un questionnaire a été envoyé au médecin traitant et/ou au cardiologue renseigné(s) dans le dossier médical de chaque patient inclus. Les questionnaires ont été envoyés par voie postale entre mai et octobre 2017. Les retours ont été effectués par voie postale au moyen d'une enveloppe préaffranchie glissée dans le courrier initial ou par fax. Des relances ont été effectuées en l'absence de réponse, jusqu'à totaliser 3 envois postaux par médecin ;

-en cas de suivi cardiologique exclusif au CHU, le recueil du devenir sur l'efficacité, la tolérance et la durée des traitements s'est fait par le biais des courriers ultérieurs accessibles via le logiciel DxCare. Dans la grande majorité des cas, le suivi qui était très détaillé et donc estimé suffisament informatif, a permis de ne pas interroger le médecin traitant. Dans les rares cas contraires, un questionnaire a été envoyé au médecin traitant.

Nous avons décidé de ne pas contacter directement les patients et/ou leur familles en raison du risque important de biais dans la collecte d'information. En effet, la moyenne d'âge dans cette population souvent polypathologique, et l'ancienneté de certains événements par rapport à la période de recherche, nous ont fait préférer un recueil sans faire appel au patient ou sa famille. Aussi, nous voulions éviter de créer des situations délicates par notre questionnaire en cas de décès du patient.

Les questionnaires à destination du médecin traitant et du cardiologue étaient identiques et envoyés simultanément, dans le souci d'un recueil de données le plus complet possible. Ce questionnaire était accompagné d'une lettre de présentation de notre étude et de nos motivations, ainsi que d'un bref rappel de l'histoire cardiologique du patient l'ayant conduit à une TAT (Annexes 1 et 2). Les réponses aux questionnaires ont été traitées au fur et à mesure de leur retour.

E. Critères de jugement

Notre objectif principal était d'estimer la prévalence des événements hémorragiques et thromboemboliques, ainsi que la mortalité cardiovasculaire et non-cardiovasculaire, en fonction de l'association anticoagulant et DAPT.

Nos objectifs secondaires étaient :

-étude des caractéristiques des patients recevant une TAT ;

-études des habitudes prescriptionnelles de TAT au sein de l'établissement ;

-étude de la durée effective de la TAT par rapport à la durée recommandée (si disponible) à la sortie d'hospitalisation ;

-évaluation de la satisfaction des médecins généralistes et cardiologues de « ville » sur la communication claire de la stratégie thérapeutique par le centre hospitalier.

F. Suivi

Le suivi des patients était limité à la période passée sous TAT. Ainsi, en cas d'arrêt d'un des deux AAP ou de l'anticoagulant, les éventuels évènements ultérieurs (décès, accidents thromboemboliques ou hémorragiques) n'étaient pas recensés.

G. Analyse statistique

Les valeurs numériques sont exprimées en médiane ± écart inter-quartile (EI) pour les variables continues, et nombre (pourcentage) pour les variables discontinues. Les variables quantitatives étaient comparées avec un test *t* de Student. Une différence statistiquement significative était déterminée par $p < 0.05$.

III. RESULTATS

A. Réponses aux questionnaires

Sur l'ensemble des 407 médecins sollicités, 202 ont répondu au questionnaire (49.6% de réponses) dont 69 cardiologues sur 125 (55.2%) et 133 médecins généralistes sur 282 (47.2%). Ce taux de réponse a été obtenu en relançant systématiquement deux fois les médecins n'ayant pas répondu après 3 mois, au 1er puis au 2ème envoi. Les questionnaires étaient identiques aux précédents à l'exception d'une courte note qui insistait surtout sur le caractère de thèse de cette étude.

B. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 2. Au total dans notre étude, 446 séjours correspondant à 425 patients ont été identifiés entre le 1er janvier 2010 et le 30 novembre 2016. La population avait un âge médian de 77 ans (EI : 70-83) et était composée d'une majorité d'hommes (79%). Parmi les 12% de patients avec antécédents hémorragiques, plus de la moitié avaient eu une hémorragie digestive (6.6%). Le risque embolique (CHA2DS2-VASc) médian était estimé à 4 (EI : 3-5) (Figure 10) et le risque hémorragique (HAS-BLED) médian était estimé à 3 (EI : 3-3.75) (Figure 11). Plus de la moitié des patients ont eu une angioplastie dans un contexte aigu (55% de SCA). Après fin d'une première TAT, dix-huit patients en ont reçu une seconde, suite à une nouvelle angioplastie. Un homme s'est vu prescrire une TAT à quatre reprises pour ce motif.

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée (n=425, séjours=446)	
Age médian (années)	77 (EI : 70-83)
Sexe masculin, n (%)	337 (79%)
Poids (kg)	78 (EI : 69-87)
IMC (kg/m²)	26,8 (EI : 24.2-29.6)
Créatinémie (µmol/l)	95 (EI : 80.2-119)
Score CHA2DS2-VASc (9 points maximum)	4 (EI : 3-5)
Score HAS-BLED (9 points maximum)	3 (EI : 3-3.75)
SCA ST+, n (%)	74 (17%)
SCA ST-, n (%)	172 (38%)
Coronarographie programmée, n (%)	201 (45%)
Stent(s) actif(s) uniquement	252 (56.5%)
Stent(s) nu(s) uniquement	174 (39%)
Stent actifs et nus	20 (4.5%)
Stents TCG	59 (13.2%)
Antécédents hémorragiques, n (patients) (%)	51 (12%)
Neurologiques	6 (11.7%)
Digestifs	28 (55%)
ORL/Respiratoires	8 (15.6%)
Cardiovasculaires	2 (4%)
Urologiques	4 (7.8%)
Musculaires	3 (5.9%)

EI : Ecart Interquartile, IMC : Indice de Masse Corporelle, SCA : Syndrome Coronaire Aigu, TCG : Tronc Commun coronaire Gauche, ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

Les scores CHA2DS2-VASc les plus représentés étaient ceux à 4/9 puis 5/9 et 3/9 (Figure 10), tandis que les scores HAS-BLED les plus observés étaient ceux à 3/9, puis 4/9 et 2/9 (Figure 11).

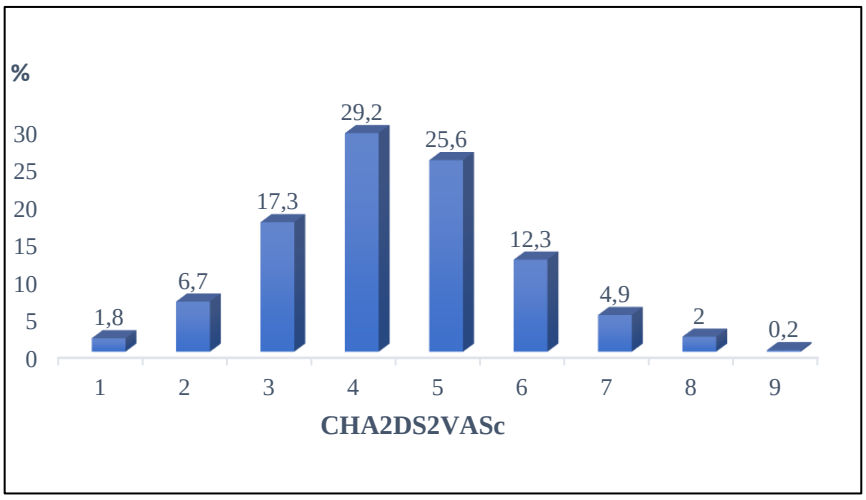


Figure 10. Pourcentage de patients en fonction du score CHA2DS2-VASc

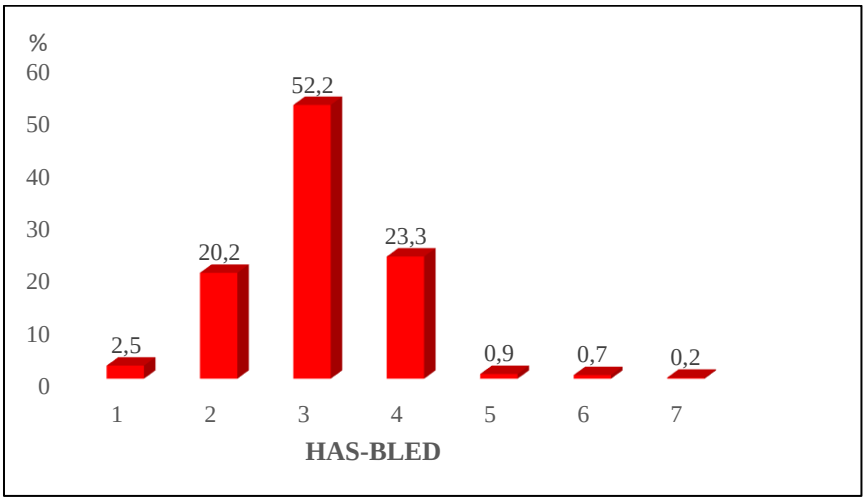


Figure 11. Pourcentage de patients en fonction du score HAS-BLED

C. Triples thérapies prescrites

Sur l'ensemble des TAT, 79% comprenaient un AVK, dont la grande majorité de la fluindione. Parmi les 21 % de TAT avec AOD, on comptait 18% prescrites en faible dose (fd) et 3% en pleine dose (pd), avec l'apixaban comme AOD le plus utilisé (43% des AOD prescrits) (Figure 12). Les TAT comportaient majoritairement l'association aspirine-clopidogrel en sus de

l'anticoagulant, rarement aspirine-ticagrelor et exceptionellement aspirine-prasugrel (Figure 13). La DAPT aspirine-clopidogrel était associée majoritairement à trois anticoagulants : la fluindione dans 67% des TAT, la warfarine dans 10% et à l'apixaban dans 9 % (Figure 14). La DAPT aspirine-ticagrelor était associée à la fluindione dans 53% des TAT, à l'apixaban dans 33% (20% en fd) et à la warfarine ou à l'acénocoumarol dans 7% (Figure 15). La DAPT aspirine-prasugrel était anecdotique au sein des TAT et était toujours associée à de la fluindione. (Figure 13). Les répartitions des thérapeutiques médicamenteuses utilisées sont résumées dans les figures suivantes (Figure 12-15).

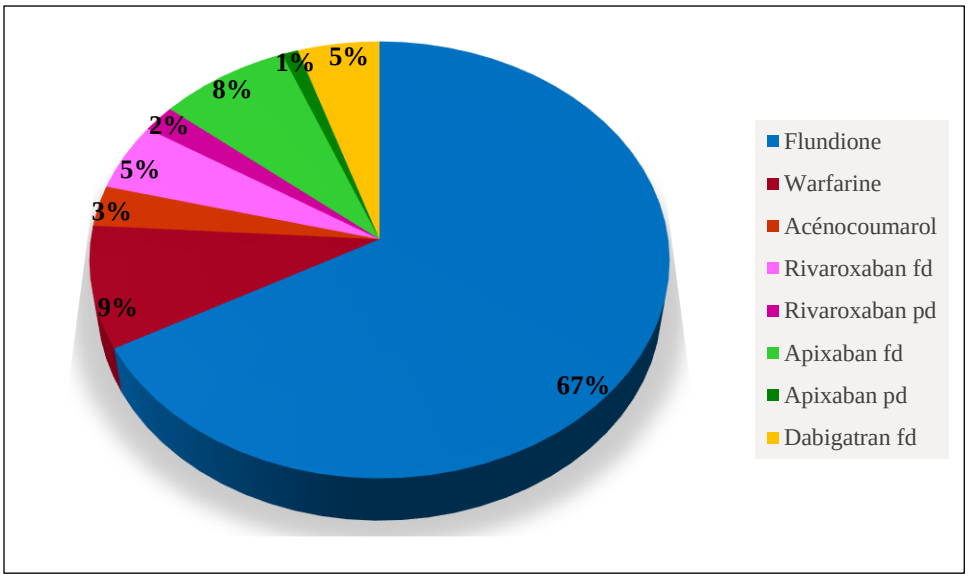


Figure 12. Répartition des anticoagulants prescrits (fd : faible dose, pd : pleine dose)

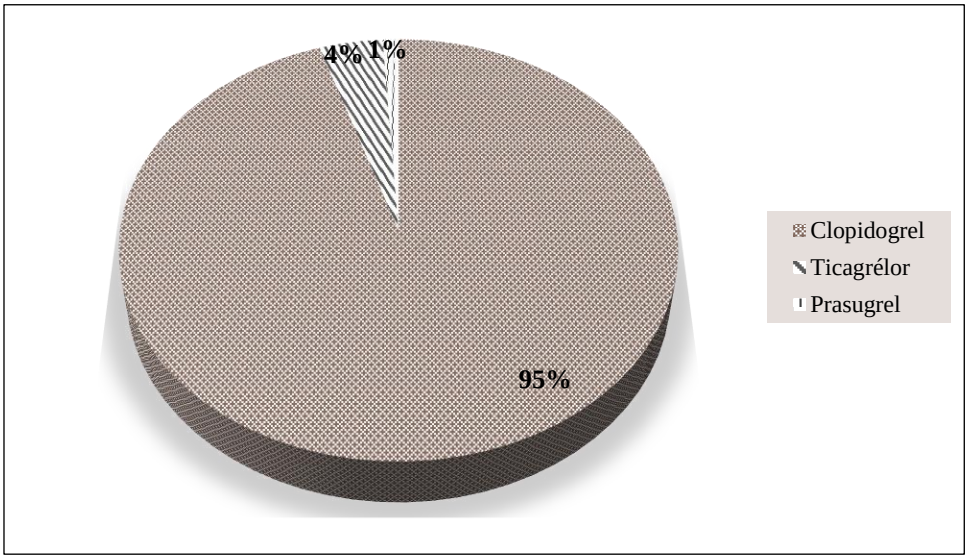


Figure 13. Répartition des antiagrégants plaquettaires prescrits en plus de l'aspirine

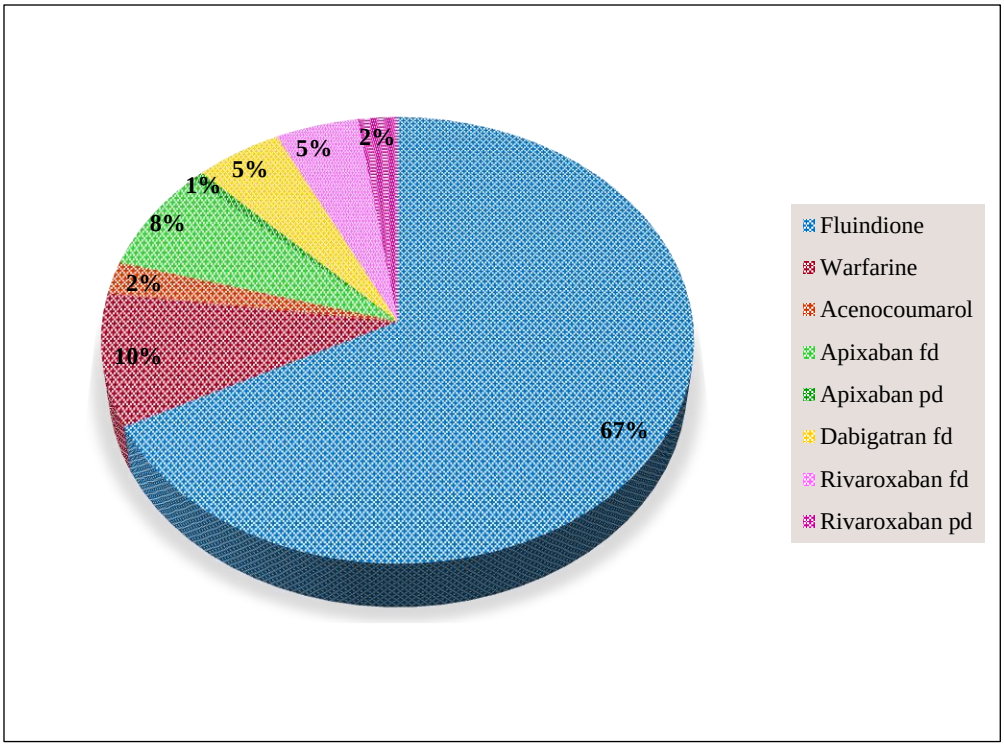


Figure 14. Répartition des anticoagulants sous l'association aspirine et clopidogrel (fd : faible dose, pd : pleine dose)

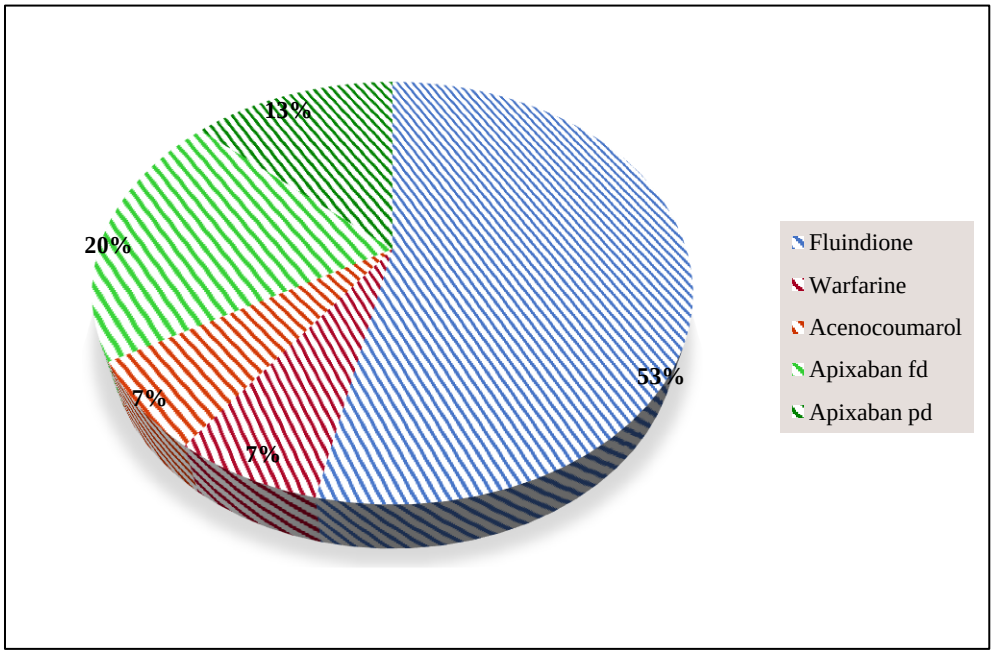


Figure 15. Répartition des anticoagulants sous l'association aspirine et ticagrelor (fd : faible dose, pd : pleine dose)

D. Durée de la triple thérapie

Séjours disposant d'une durée recommandée de TAT avec ou sans durée effective (DR+/DE+ou-)

Notre analyse des courriers de sortie d'hospitalisation a retrouvé une préconisation relative à la durée de la TAT à réaliser pour 268 séjours (60%). La durée médiane recommandée pour ces séjours était de 3 mois (espace interquartile [EI] 1-3 mois). Nous avons pu constater 4 types de recommandations de durée : 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois par les services hospitaliers (Figure 16).

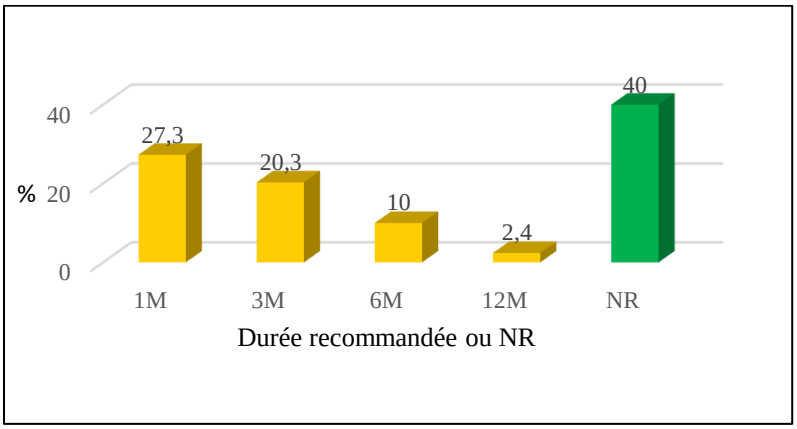


Figure 16. Pourcentage de TAT en fonction des durées recommandées (M : Mois ; NR : non recommandé)

Concernant la satisfaction des médecins libéraux à propos de l'information transmise sur la durée de la TAT recommandée par l'équipe hospitalière : 65% des médecins généralistes et 64% des cardiologues ont jugé les consignes claires.

Séjours disposant d'une durée effective de TAT avec ou sans durée recommandée (DR+et-/DE+)

Nous avons récupéré une durée effective de TAT pour 318 séjours (71.3%).

La durée médiane effective de TAT de ces séjours était de 3 mois (EI 1-6 mois).

Séjours disposant d'une durée recommandée et d'une durée effective (DR+/DE+)

Les séjours qui disposaient d'une durée de TAT recommandée et pour lesquels nous avons réussi à récupérer également une durée de TAT effective étaient au nombre de 188 (42.1%). La durée médiane de TAT effective était de 3 mois (EI 1-6 mois) comme la durée recommandée (EI 1-3

mois). La répartition des durées recommandées et des durées effectives sont visibles dans les figures 17-18.

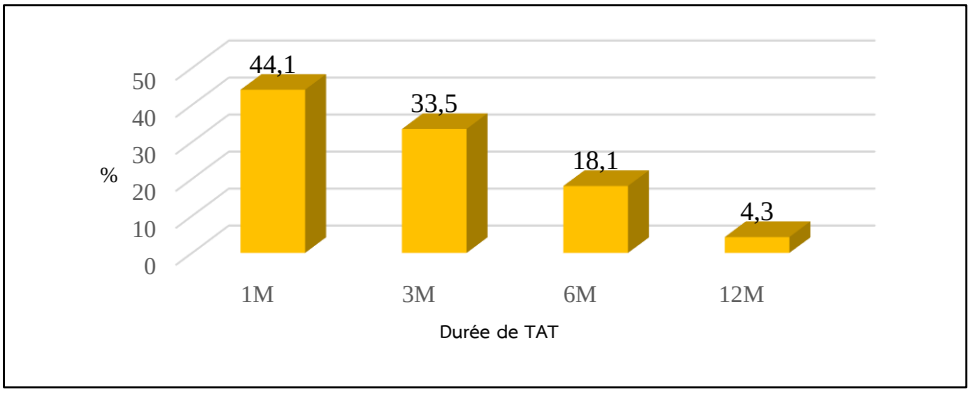


Figure 17. Répartition des durées recommandées parmi les séjours DR+/DE+ (M : Mois)

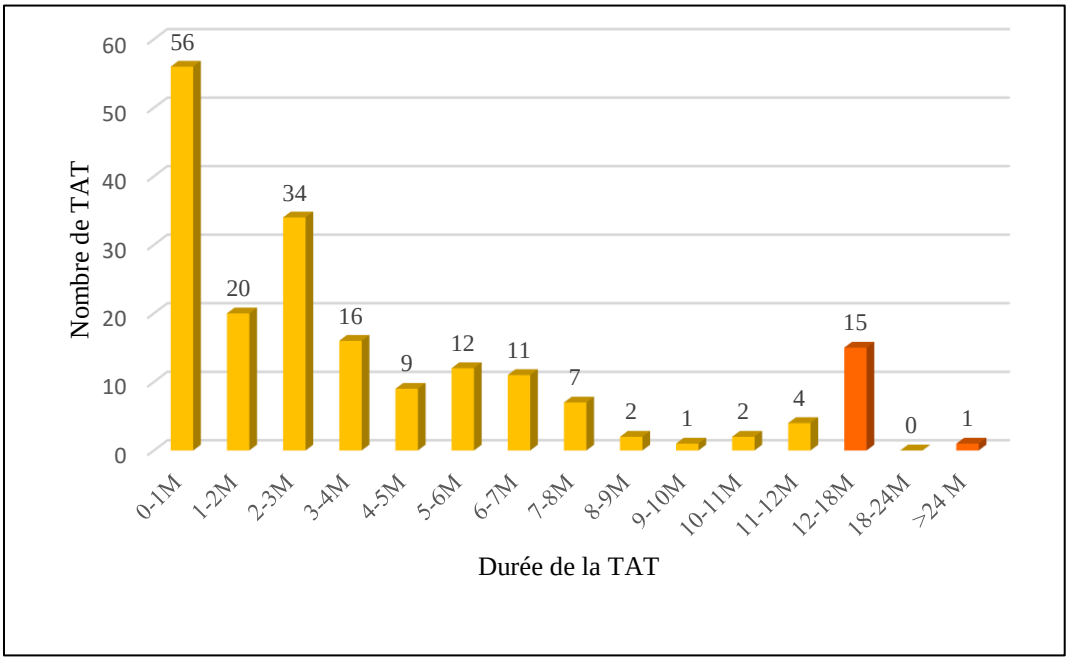


Figure 18. Répartition des durées effectives pour les séjours DR+/DE+ (M : Mois)

Entre 12 et 18 mois, on constatait encore 15 patients sous TAT et 1 patient a atteint 35 mois de TAT.

Pour 118 séjours (63%), il existait un delta positif (42%) ou négatif (20%) de durée entre la durée recommandée par le service et la durée effective pour la TAT

Nous avons représenté ci-contre la répartition des raccourcissements et des prolongations de durée de TAT par rapport à la durée recommandée initiale. Pour seulement 37% des séjours, la TAT a été arrêtée à la date prévue.

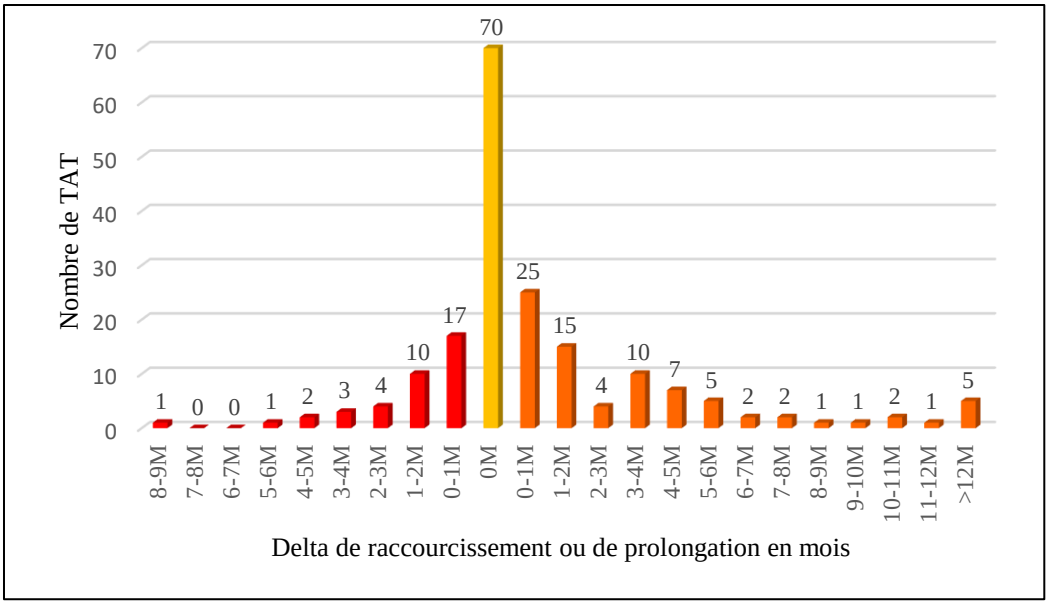


Figure 19. Répartition des TAT arrêtées précocément ou prolongées par nombre de mois rétranchés ou rajoutés pour les séjours DR+/DE+ (M : Mois)

Concernant les TAT prolongées, 54% l'étaient de 0 à 3 mois supplémentaires par rapport à la durée recommandée, 28% de 3 à 6 mois, 6% de 6 à 9 mois, 5% de 9 à 12 mois et 6% de plus de 12 mois. Dix patients ont eu une TAT prolongée de 3 mois en raison de la pose d'un TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) dans les semaines ou mois suivant l'angioplastie.

Au sein des TAT raccourcies, 81% l'étaient de 3 mois ou moins, 16% d'une durée de 3 à 6 mois et 3% d'une période entre 6 et 9 mois. Les raisons de cet arrêt plus précoce ont pu être relevées : 52.6% pour hémorragie, 26.3% suite à un avis cardiologique différant de l'avis initial, 10.5% car la TAT était jugée nettement trop risquée sur le plan du risque hémorragique (exemple : apparition d'un syndrome de Dressler imposant de l'aspirine à fortes doses, chutes à répétitions, chirurgie digestive programmée), 5% sur décision du médecin traitant et 5% sur décision du patient.

Séjours disposant d'une durée effective sans durée recommandée (DE+/DR-)

Les séjours qui n'avaient pas reçu de recommandation de durée étaient au nombre de 130 et avaient une durée effective médiane de TAT de 3.5 mois (EI 1.5-6.5 mois). Parmi ces dernières, 5 TAT ont été poursuivies pendant de très longues périodes (20 mois, 22 mois, 27 mois, 54 mois, 68 mois)

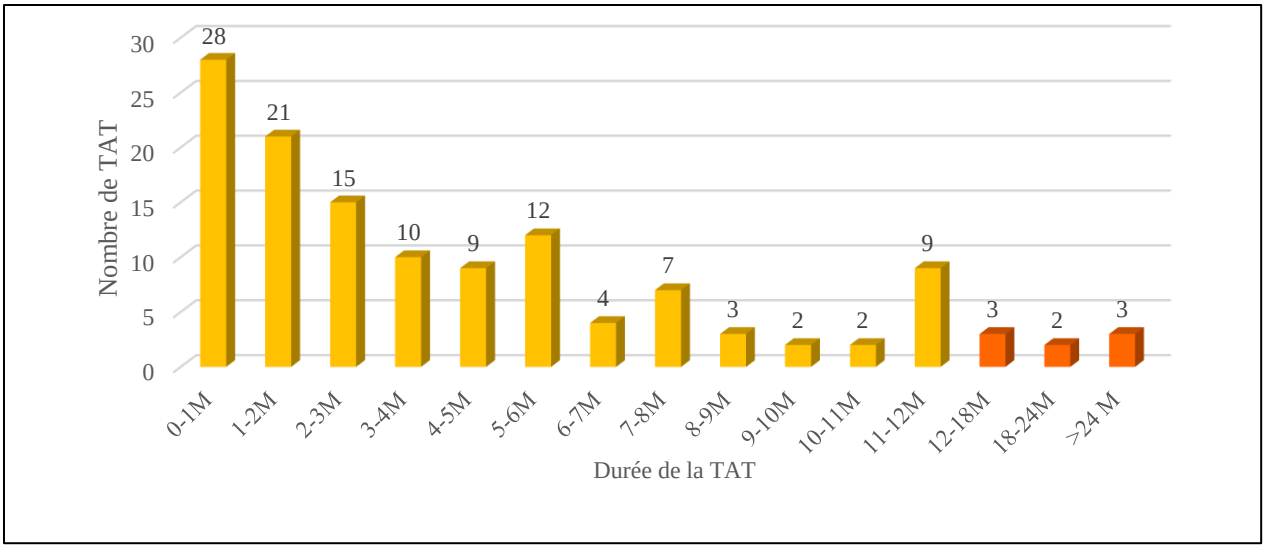


Figure 20. Répartition des TAT par durée effective pour les séjours DR-/DE+ (M : Mois)

Comparaison du groupe DR+/DE+ à celui DR-/DE+

La comparaison des DE du groupe DR+/DE+et du groupe DR-/DE+ retrouve une différence significative en faveur d'une prolongation plus importante des DE du groupe DR-/DE+ (p=0.03). La médiane du groupe DR-/DE+ est supérieure de deux semaines à celle de la médiane du groupe DR+/DE+.

En rapprochant de manière détaillée, les durées effectives du groupe disposant de DR à celles du groupe qui n'en disposait pas, on compte (figure 21) :

-entre 0 et 3 mois, 58.5% d'arrêt de TAT dans le groupe avec DR contre 49.2% sans DR ;

-entre 3 et 12 mois, 33.9% d'arrêt de TAT dans le groupe avec DR contre 44.6 % sans DR ;

-entre 12 et 18 mois, 6.9% d'arrêt de TAT dans le groupe avec DR contre 2.3% sans DR ;

-après 18 mois, 0.5% d'arrêt de TAT dans le groupe avec DR contre 2.3% sans DR.

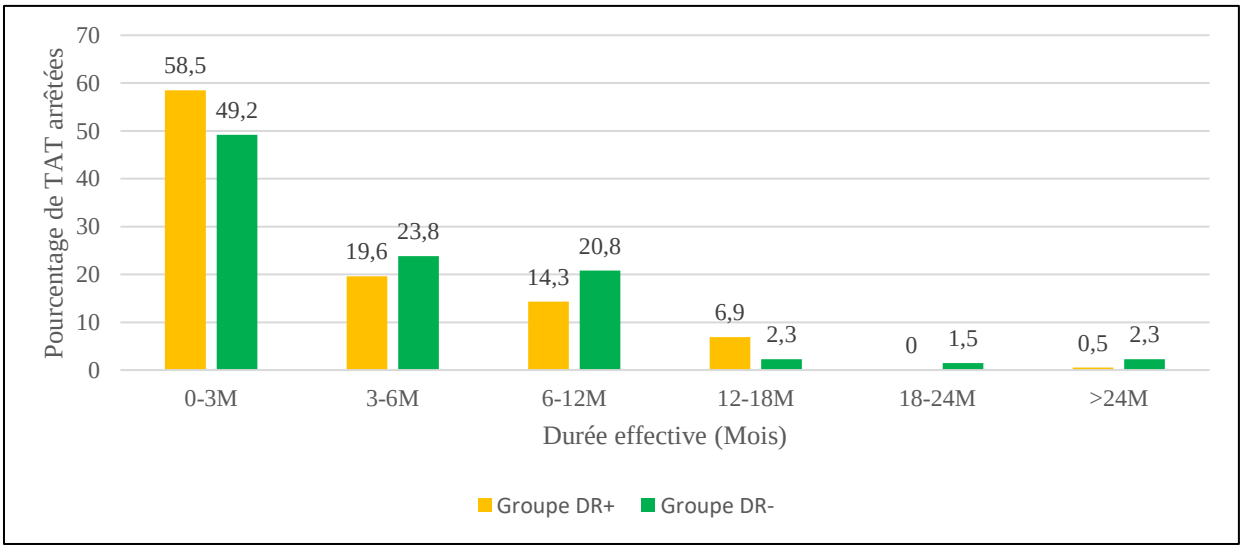


Figure 21. Comparaison des durées effectives de TAT des groupes DR+/DE+ *versus* DR-/DE+ (M : Mois)

E. Suivi

Le suivi correspondait à la durée passée sous TAT. Le suivi médian était donc de 3 mois dans la population générale (EI 1-6 mois), dans celle avec durée effective et recommandée, tandis qu'elle était de 3.5 mois pour la population avec durée effective (DE) sans durée recommandée (DR). Les événements présentés au cours du suivi sont détaillés ci-dessous et résumés en annexe.

1) Hémorragies

a) Profil des patients

L'âge médian des patients ayant saigné était de 78 ans (EI 72-82 ans). Toutes catégories BARC confondues, le score HAS-BLED médian des patients ayant eu des complications hémorragiques était à 3 (EI=3-4) pour un score CHA2DS2-VASc à 4 (EI=4-5). La répartition des patients en fonction du score HAS-BLED est schématisé par la figure 22.

Le délai médian de survenue d'une complication hémorragique était de 2 mois (EI 0.5-4 mois)

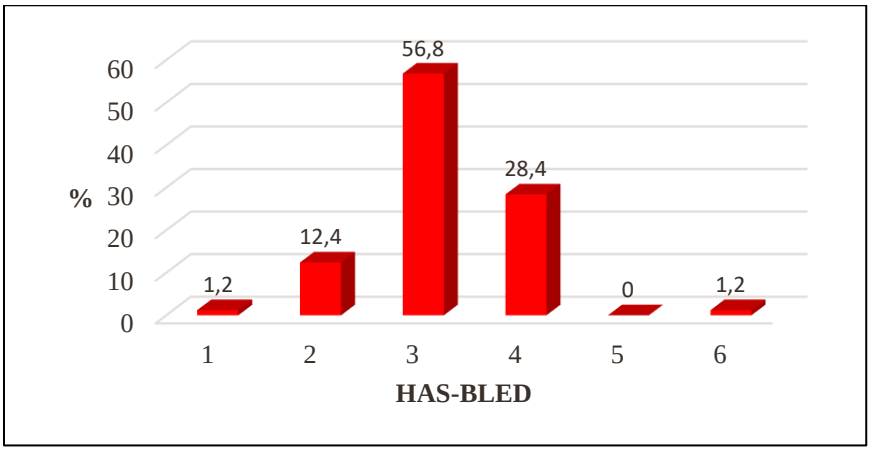


Figure 22. Pourcentages de patients ayant saigné en fonction du score HAS-BLED

b) Evènements hémorragiques

- Classification BARC

Selon la classification BARC, 81 patients ont présenté des hémorragies, soit 18% de saignement parmi les 446 TAT. On notait :

-8 BARC 1 (env 1.7% des TAT) ;

-37 BARC 2 (env. 8.3%) ;

-33 BARC 3 (env. 7.4%) dont 15 BARC 3a (3.4%), 15 BARC 3b (3.4%) et 3 BARC 3c (0.6%) ;

-2 BARC 4 (0.4%) ;

-1 BARC 5b (0.2%).

Les détails de ces saignements sont visibles dans le tableau 3 (Annexe 3) ; nous détaillerons ici les 3 plus graves (BARC 5 et 4) :
-le décès (BARC 5b) concernait une femme de 89 ans ayant subi un choc hémorragique sur hématome intrapéritoneal spontané à la fin de la première semaine de TAT (aspirine, clopidogrel, fluindione [INR<2]). Son HAS-BLED était à 6/9 et son CHA2DS2-VASc à 3/9 ;
-les 2 saignements BARC 4 correspondaient à deux hommes en état de choc hémorragique transfusés chacun de 7 culots de globules rouges avec une prise en charge réanimatoire. Leurs risques étaient similaires : HAS-BLED à 3 et CHA2DS2-VASc à 4. Un des deux patients a subi une triple thérapie pendant 10 jours seulement tandis que l'autre l'a suivi pendant 54 mois.

- Contextualisation

Parmi les 81 saignements, 14 survenaient chez des patients avec des antécédents hémorragiques connus, en dehors d'une TAT. Huit patients ont présenté le même type de saignement : 1 patient a été victime d'un 2ème hématome sous dural post traumatique, 5 patients ont subi à nouveau une hémorragie digestive pour des causes semblables, 1 patient a récidivé un problème d'hématurie et 1 patiente a aggravé son problème d'épistaxis récurrentes.

Concernant la nature des hémorragies, nous avons compté notamment :

-31 hémorragies digestives (38% des patients ayant saigné) dont 4 ulcères gastro-duodénaux (UGD) confirmés et 15 sans étiologie retrouvée (refus du bilan par le patient, explorations non réalisées car jugées invasives pour le patient ou pas d'étiologie retrouvée après bilan) ;

-19 hémorragies liées à des hématomes (intra-viscéraux, musculaires et cutanéo-muqueux) ;

-16 problématiques d'épistaxis, souvent récurrentes ;

-10 hématuries ;

-3 hémorragies cérébrales (BARC 3c) ;

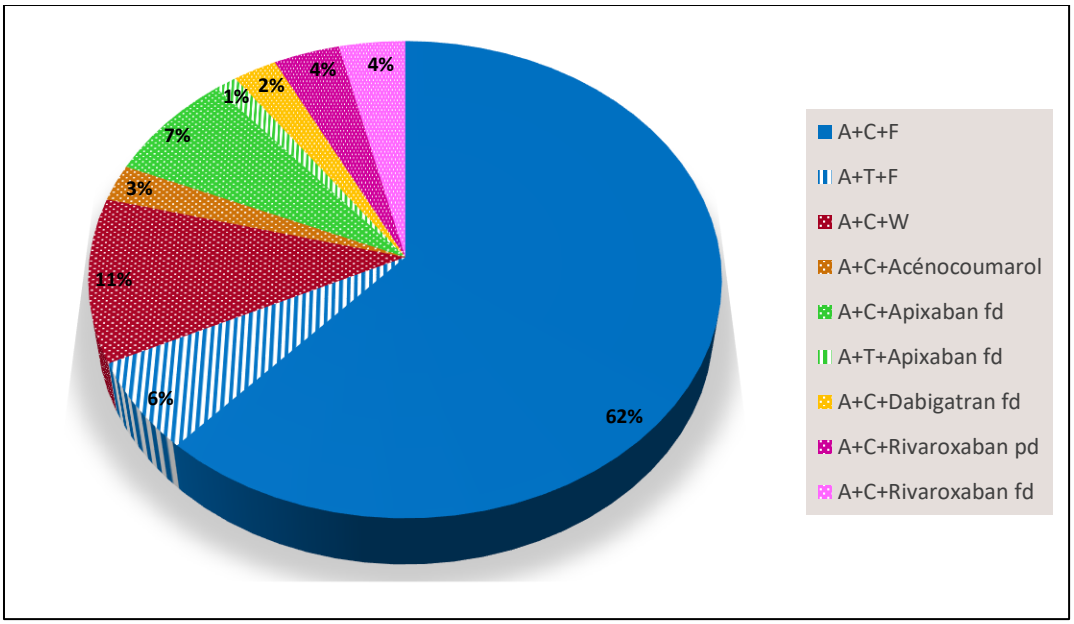
-1 hémoptysie et 1 saignement non identifié (BARC 1 : arrêt par le patient lui-même).

Huit saignements (BARC≥2) sont intervenus dans le cadre de gestes médicaux plus ou moins invasifs sous TAT (sondage urinaire, biopsie gastrique, ponction de fistule artério-veineuse, injection d'héparine sous-cutanée, cathétérisme fémoral) et trois étaient liés à des traumatismes personnels évidents.

Sur les 66 patients ayant saigné sous AVK, nous avons relevé 10 sous-dosages (15.1%), 12 surdosages (18.2%) et 38 INR considérés comme normaux (57.6 % entre 2 et 3) au moment des hémorragies, en partant du principe que dans un contexte de triple thérapie le surdosage commençait à partir d'un INR supérieur à 3. Pour 6 patients, l'INR au moment de l'hémorragie n'a pas pu être récupéré (9.1%). Sur les 15 patients ayant saigné sous AOD, 12 étaient sous faible dose et 3 sous pleine dose.

c) Combinaisons de TAT

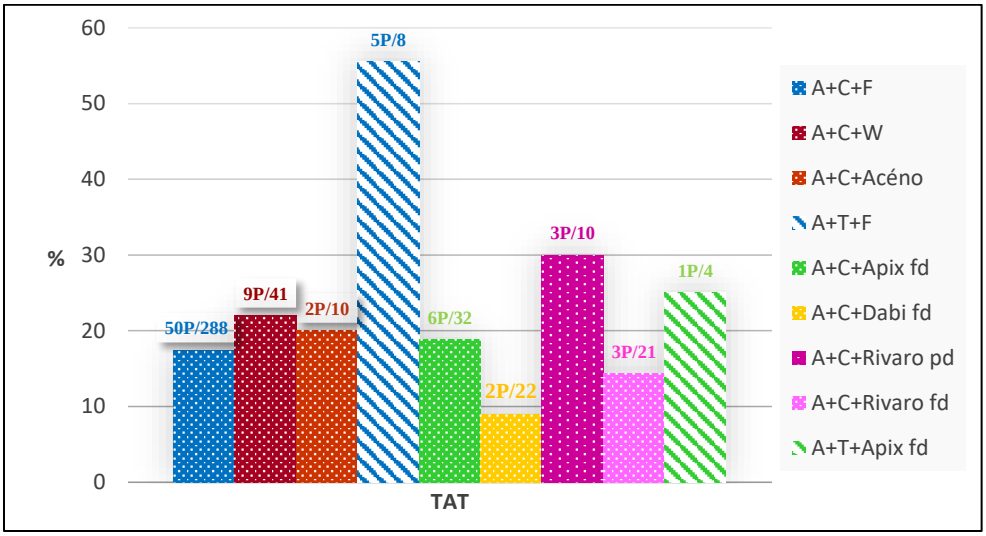
Parmi les patients ayant saigné, les TAT majoritairement prescrites comprenaient un AVK avec les AAP classiques : 62% des patients ayant saigné étaient sous l'association aspirine-clopidogrel-fluindione et 11% sous aspirine-clopidogrel-warfarine (Figure 23). En 3ème position, on retrouvait 8% de patients sous l'association aspirine-clopidogrel-rivaroxaban et autant sous l'association aspirine-clopidogrel-apixaban. Les autres associations étaient anecdotiques. Nous n'avons pas relevé de problème de saignement chez les rares patients sous prasugrel.



A : Aspirine, C : Clopidogrel, T : Ticagrelor, F : Fluindione, W : Warfarine, fd : faible dose, pd : pleine dose

Figure 23. Combinaisons de TAT dans la population de patients ayant saigné

En représentant chaque TAT s'étant soldée par une hémorragie, à son propre groupe de TAT au niveau de la population générale, nous obtenons le graphique ci-dessous (Figure 24) :

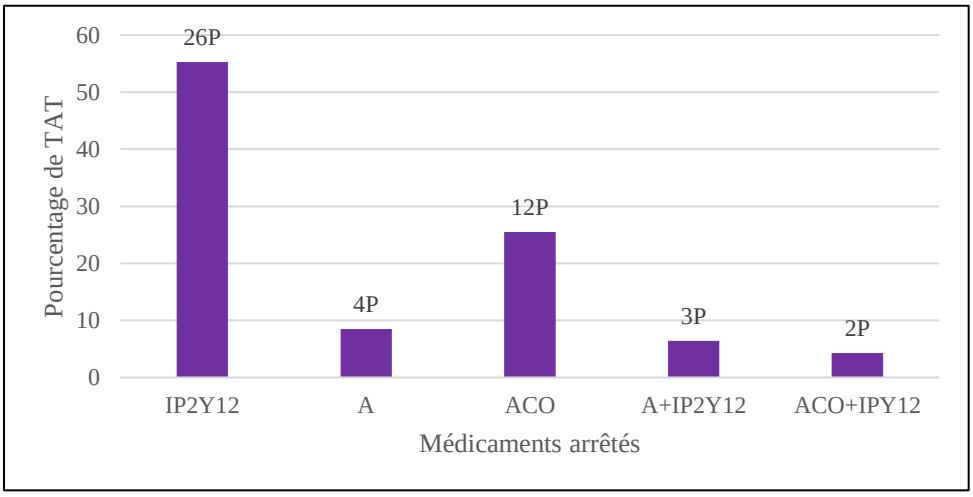


P : Patient(s), A : Aspirine, C : Clopidogrel, T : Ticagrelor, F : Fluindione, W : Warfarine, Aceno : Acenocoumarol, Apix : Apixaban, Rivaro : Rivaroxaban, Dabi : Dabigatran, fd : faible dose, pd : pleine dose

Figure 24. Proportions de TAT sources de saignements rapportées au taux de prescription initial

d) Thérapeutiques ultérieures

Suite à ces hémorragies, 47 TAT ont été arrêtées (58.8%), 28 poursuivies à l'identique (35%), 4 modifiées (5 %), 1 suspendue (1.2%). Parmi les TAT arrêtées, 30 l'ont été par la supression d'un seul de leur AAP (63.8%), 12 par leur anticoagulant seul (25.5%), 3 par la supression de leurs deux AAP (6.4%) et 2 par celle de leur anticoagulant et un inhibiteur de P2Y12 en même temps (4.3%) (Figure 25). Ces décisions thérapeutiques sont visibles dans l'annexe 3.



IP2Y12 : Inhibiteur du P2Y12, A : Aspirine, ACO : Anticoagulant oral, P : Patients

Figure 25. Pourcentage de TAT soldées par un arrêt de traitement après hémorragie

2) Evènements thromboemboliques artériels

a) Profil des patients

L'âge médian était de 78 ans (EI=72-82). Le CHA2DS2-VASc médian était à 5 (EI=4-5) avant événement (figure 26) et le HAS-BLED médian de ces patients était à 3 (EI=2-3).

Le délai médian de survenue de la complication thromboembolique était de 3 mois (minimum au 4ème jour et maximum au 14ème mois).

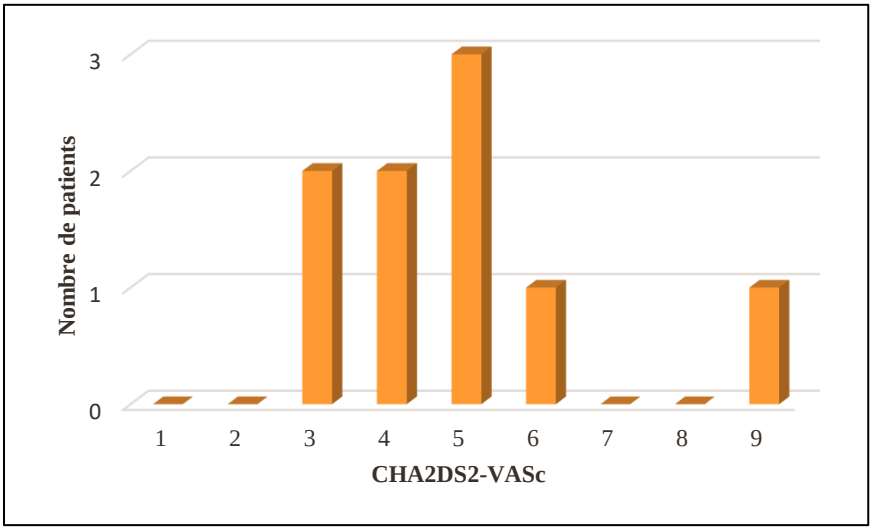


Figure 26. Nombre de patients ayant eu une complication thromboembolique en fonction du score CHA2DS2-VASc

b) Evènements thromboemboliques artériels

Au cours du suivi, 4 évènements cardiaques (0.9% de la population générale) ont été relevés et 5 évènements neurologiques (1.1%). La DAPT comportait principalement aspirine et clopidogrel (90% des cas). L'anticoagulant était un AVK dans 80% des cas.

Sur le plan cardiaque, les quatre évènements étaient des SCA dont un ST+, et impliquaient tous le site revascularisé en urgence initialement, par stent nu à chaque fois (Tableau 4). Un évènement impliquait le TCG. Ces évènements ont conduit au changement de 2 TAT sur les 4 (dont une posologie doublée de clopidogrel suite à un test VFN révélant une résistance partielle), à l'arrêt d'un AAP au sein d'une TAT et à une poursuite identique au traitement avant l'épisode.

Tableau 4. Complications thromboemboliques cardiaques

Age	Délai	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED	Evènement initial	TAT	Nature	Traitement poursuivi
90	M3	5	2	SCA ST- (stent nu)	A+C+F	SCA ST+ (thrombose de stent) Pas de VFN	Identique
72	M14	3	3	SCA ST- (stent nu TCG)	A+T+W	SCA ST- (resténose intra-stent) Pas de VFN	A+C+W
63	M2	3	2	SCA ST- (stent nu)	A+C+F	SCA ST- (resténose intra-stent) VFN :50%	A+Cx2+F
77	M4	4	3	SCA ST- (stent nu TCG)	A+C+F	SCA ST- (resténose intra-stent) VFN : 0%	T+F

M : mois, SCA : Syndrome coronaire aigu, TCG : Tronc commun gauche,VFN : Verifynow, A : Aspirine, C : Clopidogrel, F : Flundione, T : Ticagrelor, W : Warfarine

Sur le plan neurologique, on notait 2 AVC ischémiques (dont un avec remaniement hémorragique) et 3 AIT (Tableau 5). Un sous-dosage en anticoagulant au moment de l'évènement neurologique était retrouvé chez 3 patients (deux sous AVK avec INR<1.5, un sous apixaban à faible dose sans indication justifiée (âge>80 ans mais poids>60kg et créatininémie<133µmol/l). Ces événements ont abouti pour la majorité (4/5) à l'arrêt d'un des AAP.

Tableau 5. Complications thromboemboliques neurologiques

Age	Délai	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED	TAT en place	Nature	Traitement AT poursuivi après évènement
90	M3	5	2	A+C+Apixaban fd	AVC ischémique	A+Apixaban pd
78	J4	4	3	A+C+F+HBPM	AVC ischémique	A+C+HBPM→M1 puis reprise TAT
68	M14	5	3	A+C+Acenocoumarol	AIT	C+W
81	M1	9	4	A+C+F	AIT	A+F
84	M12	6	3	A+C+Rivaroxaban fd	AIT	A+Rivaroxaban fd

AVC : Accident vasculaire cérébral, AIT : Accident ischémique transitoire, AT : Antithrombotique, HBPM : Héparine de bas poid moléculaire, M : Mois, J : Jour, A : Aspirine, C : Clopidogrel, F : Fluindione, W : Warfarine, fd : faible dose, pd : pleine dose.

3) Mortalité cardiovasculaire

Les décès d'origine cardiaque sont au nombre de huit (1.79%): cinq morts subites, un arrêt cardio-respiratoire sur IDM, un choc cardiogénique et une insuffisance cardiaque terminale (Tableau 6). Tous ces patients étaient sous AVK (7 sous fluindione et 1 sous warfarine) et sous

l'association aspirine et clopidogrel. L'âge médian sous TAT était de 78 ans (min. 66 ans, max. 91 ans) et le délai médian entre l'initiation de la TAT et le décès était de 2 mois (min. 18ème jour et max. 5ème mois). Le score CHA2DS2-VASc médian était à 5/9 (min. 3/9 et max. 8/9) et le score HAS-BLED à 3.5/9 (min.2 et max.6). Nous n'avons pas eu connaissance de décès d'origine vasculaire.

Tableau 6. Mortalité cardiovasculaire des patients sous TAT

	Age	HAS-BLED	CHA2DS2-VASc	Evènement initial	TAT	Durée de la TAT au décès	Nature du décès
Mortalité cardiaque	66	3	4	SCA ST+ (1 SA dans le TCG)	A+C+F	M4	Mort subite
	84	3	7	SCA ST- (2 SA)	A+C+F	M2.25	Choc cardiogénique
	91	2	3	CP (1SA)	A+C+F	M3.75	Mort subite en post effort
	77	4	8	CP(1 SA)	A+C+W	M2	Insuffisance cardiaque terminale
	60	3	6	SCA ST+ (1 SA)	A+C+F	M5	ACR sur IDM
	79	4	7	CP (1 SA TCG)	A+C+F	J20	Mort subite
	86	6	3	SCA ST- (2 SA 1SN)	A+C+F	M1	Mort subite
	77	5	4	CP (2 SA TCG)	A+C+F	J18	Mort subite

A : Aspirine, C : Clopidogrel, F : Fluindione, W : Warfarine, M : Mois, J : Jour, SA : Stent actif; SN : Stent nu, ACR : Arrêt cardio-respiratoire, IDM : Infarctus du myocarde, CP : Coronarographie programmée.

4) Mortalité non cardiovasculaire

Nous avons relevé 5 décès (1.1%) non cardiovasculaires dont un d'ordre hémorragique, en lien avec la TAT (cf. paragraphe III.E.1.b). Les quatre autres décès comptés étaient dûs à deux chocs septiques, un choc hypovolémique et un cancer ORL.

L'âge médian au décès sous TAT était de 84 ans (min. 68 ans et max. 89 ans) et le délai médian jusqu'au décès de 22 jours (min. 8ème jour, max. 4 mois et demi). Le score CHA2DS2-VASc médian était à 4/9 (min. 3, max. 5) et le HAS-BLED médian était à 4/9 également (min 2, max. 6).

Tableau 7. Mortalité non cardiovasculaire des patients sous TAT

	Age	HAS-BLED	CHA2DS2-VASc	Evènement initial	TAT	Durée de la TAT au décès	Nature du décès
Mortalité non cardiovasculaire	89	6	3	SCA ST-	A+C+F	J8	Choc hémorragique (hématome intrapéritoneal spontané)
	77	4	5	CP (2 stents actifs dont 1 dans le TCG)	A+C+W	M4,5	Choc septique
	84	2	4	SCA ST- (3 stents actifs dont 1 dans le TCG)	A+C+F	J22	Choc hypovolémique
	68	4	4	SCA ST -	A+C+F	J11	Cancer ORL
	85	4	5	SCA ST +	A+C+Apixaban fd	M3	Choc septique sur pleurésie

CP : Coronarographie programmée , A : Aspirine, C : Clopidogrel, F : Fluindione, W : Warfarine, fd : faible dose, M : Mois, J : Jour, ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

IV. DISCUSSION

Dans cette étude réalisée sur une population de 425 patients entre janvier 2010 et novembre 2016, nous avons décrit les TAT prescrites aux patients additionnant un problème de FA/flutter et une coronaropathie avec implantation d'au moins un stent.

Bien que nos observations s'étalent sur une longue période, durant laquelle les recommandations ont évolué et de nouveaux médicaments sont apparus, plusieurs résultats méritent d'être soulignés. Nous avons relevé par ailleurs des essais randomisés controlés et différentes études de cohorte auxquels nous confronter.

A. Réponses aux questionnaires

La recherche du devenir des patients par questionnaire a atteint un taux de réponse de 50%, ce qui pourrait paraître satisfaisant au vu de notre grand effectif de patients inclus mais ne nous permet pas de connaître exactement toutes ou certaines composantes du devenir de la moitié de nos patients. Ce manque de participation pourrait laisser la porte ouverte à de nombreuses imprécisions dans nos résultats ultérieurs, dans le sens de la sous-estimation.

Le taux de réponse des cardiologues était plus élevé de 8% par rapport à celui des médecins généralistes, ce qui pourrait refléter un intérêt légérement plus prononcé pour la thématique en lien avec leur spécialité.

Plusieurs éléments ont probablement influencé négativement notre taux de retour :

- le contact par courrier a été choisi mais il apparaît dans l'étude de Morice *et al.* que le contact téléphonique direct serait associé à un meilleur taux de participation (88). Nous ne l'avons pas envisagé car nous avons estimé qu'il serait difficile de joindre les médecins au bon moment (visites à domicile, dérangement en consultation, etc.), et qu'il était préférable que le médecin puisse prendre le temps de réouvrir le dossier médical concerné. En outre, il apparaît également que les enveloppes retours et les relances que nous avons réalisées seraient des modes de recueil paradoxalement associés à une diminution du taux de réponse (88) ;

-la période du recueil de données s'est étalée de mai à octobre 2017, avec une majorité d'envoi pendant la période estivale, moins propice aux retours ;

-le long intervalle de temps entre le passage au CHU de certains patients (par exemple entre 2010 et 2012) et notre recueil de donnée (débuté en 2017) a été inévitablement émaillé d'arrêts d'exercices, sans que nous puissions toujours identifier le médecin ayant poursuivi la prise en charge de nos patients ;

-si le patient avait été pris en charge il y a longtemps, la recherche d'un ancien dossier médical (souvent non informatisé) et de nos informations ont pu décourager certains médecins ;

-le sujet traité étant spécialisé et la TAT relativement peu fréquente en consultation de médecine libérale, certains médecins n'y ont peut-être vu que peu d'intérêt ;

-le recueil d'informations multiples et *in fine* le temps passé à répondre au questionnaire ont pu décourager certains médecins, notamment ceux qui suivaient plusieurs patients inclus dans l'étude ou ceux avec un patient ayant suivi une longue TAT ;

-si le patient avait suivi une TAT sans encombre, il est possible que son médecin se soit senti moins concerné par notre problématique principale d'efficacité et de sécurité de la TAT ;

-l'absence d'anonymat, impossible à réaliser pour ce questionnaire personnalisé par l'histoire de chaque patient, a pu entraîner une crainte d'être jugé sur la prise en charge du patient, par exemple en cas de délai de TAT supérieur à celui préconisé (appréhension ou oubli d'arrêt d'un des trois agents).

L'apport de ce taux de réponse est à pondérer. A la baisse, car certains questionnaires étaient renvoyés incomplets (patient perdu de vue, nouveau médecin n'ayant pas eu accès au dossier médical antérieur) et à la hausse car le devenir de nombreux patients était visible via DxCare en cas de nouvelle venue au CHU, programmée ou non.

Nous aurions probablement pu augmenter l'exhaustivité du recueil en téléphonant aux patients et/ou leurs familles. Cependant, la moyenne d'âge, le caractère polypathologique des patients et l'ancienneté de certains événements auraient pu générer des informations biaisées ou des situations délicates, notamment en cas de décès survenu dans l'intervalle.

B. Caractéristiques générales de la population

Notre étude incluait plus de ¾ d'hommes, ce qui est concordant avec la littérature portant sur cette thématique. Cependant, nous avons constaté un âge médian plus élevé de 7 années que dans les essais randomisés contrôlés à ce sujet (80,81,89,90). Ces derniers comportaient fréquemment des critères d'exclusion ayant tendance à exclure les patients avec comorbidités et ainsi les plus âgés. Par exemple, contrairement à ces études, nous n'avons pas exclu les patients avec des antécédents hémorragiques récents, ni ceux dont l'espérance de vie était estimée limitée, ni les anémiques ou insuffisants rénaux sévère.

Sur le plan du profil thromboembolique, le score CHA2DS2-VASc médian était de 4 (EI : 3-5), comparable notamment à celui d'autres études (81,89,90). A l'instar de l'étude Wustrow *et al* , plus de 95% des patients avaient un CHA2DS2-VASc significatif (≥2) (91). A noter qu'il y

avait 8 hommes avec score CHA2DS2-VASc faible, à 1/9, qui ont reçu une anticoagulation associée à leur DAPT. Même si pour la majorité d'entre eux, le HAS-BLED était également faible (1/9 pour 7 patients et 4/9 pour un seul patient), on peut se poser la question de la balance bénéfices-risques de son maintien pendant le laps de temps sous DAPT. Les recommandations de l'ESC en 2018 sur la revascularisation myocardique ne discutent pas de la conduite à tenir en cas de CHA2DS2-VASc inférieur ou égal à 1. Par contre, la question d'une DAPT seule dans cette situation semble être une des perspectives à travailler dans le dernier document de consensus d'experts (77).

Dans notre étude, 55% des événements initiaux étaient des SCA, ce qui est deux fois plus élevé que les taux retrouvés dans les ERC (80,81,90), exception faite de l'essai REDUAL, qui s'en approche avec son taux de 48% de SCA (89). Notre population a donc subi plus d'angioplasties urgentes et nous pourrions nous attendre à ce qu'il y ait plus de thromboses de stents par la suite (58). Parmi les études comparables sur le plan de la population, l'étude de Lamberts *et al.* ainsi que l'étude ORBIT-AF, ont un taux de SCA proche de 50%, et étaient observationnelles également (92,93). Il serait ainsi intéressant de comparer à ces dernières, nos résultats sur le plan des évènements thromboemboliques.

Une majorité de stents actifs a été implantée dans notre étude, ainsi que dans les études similaires, ce qui correspond aux recommandations et habitudes actuelles dans les centres d'angioplastie. Quasiment un patient sur sept s'est vu implanter un stent dans le TCG, comme retrouvé dans le registre de Wustrow *et al* (14.9%) (91).

Concernant le profil hémorragique, nous n'avons pas retrouvé d'étude relevant avec détails les antécédents hémorragiques des patients. Nous avons néanmoins constaté que notre population présentait un taux d'antécédents hémorragiques gastro-intestinaux tout à fait comparable aux populations sous TAT des études WOEST et ORBIT-AF (80,93). Aussi, notre score HAS-BLED médian pendant le séjour hospitalier était proche de celui des patients inclus dans l'étude RE-DUAL. Plus de trois patients sur quatre étaient à risque hémorragique estimé élevé (≥3) comme dans l'étude de Wustrow *et al.* (91).

C. Caractéristiques des thérapeutiques médicamenteuses

Dans notre étude, plus des trois-quarts des TAT comprenaient un AVK, ce qui est cohérent avec les études de registres faites dans les huit dernières années (91,93–95). Ce résultat n'est pas surprenant puisque l'utilisation des AVK en prévention du risque thromboembolique dans la FA non valvulaire est plus ancienne que celle des AOD en France. A noter que la fluindione est

singulièrement plus prescrite en France que dans les autres pays, qui lui préfèrent la warfarine (30). Cet engouement n'est cependant pas justifié puisque la fluindione présente des risques immuno-allergiques, cutanés et rénaux graves, avérés, exposant à des séquelles même après arrêt du traitement, et que la warfarine est l'AVK le plus évalué. Ce paradoxe français devrait s'estomper désormais progressivement avec la restriction de prescription de fluindione émise par l'ANSM en décembre 2018 et avec l'essor parallèle des AOD (96).

Par contre, l'utilisation majoritaire d'apixaban dans notre étude est cohérente avec les recommandations à son sujet, qui en fait un des AOD les plus sûrs, avec un service médical rendu légèrement supérieur aux autres. On constate pour les trois AOD une prescription majoritaire de faible dose. Les recommandations actuelles l'envisagent dans la TAT pour les critères indicatifs habituels, ou même en leur absence pour le dabigatran et le rivaroxaban. Cela signifie que l'apixaban faible dose ne devrait être retrouvé désormais que pour des patients dont l'âge, le poids et/ou la créatinémie l'imposent.

La très large prescription de clopidogrel et la faible prescription de ticagrelor ou prasugrel sont cohérentes avec les recommandations européennes sur la TAT. En raison d'un sur-risque hémorragique et d'un manque de preuves, il est expressément recommandé de ne pas utiliser ces deux derniers, sauf situation particulière. Parmi celles-ci, nous avons relevé 6 patients dans notre étude pour qui la prescription était motivée : ils étaient résistants au clopidogrel et parmi eux 4 avaient fait une thrombose de stent antérieurement. Aucun des 13 autres patients sous prasugrel ou ticagrelor ne présentait d'allergie ou de résistance au clopidogrel imposant ce choix. Le point commun de ces 13 patients reste une atteinte athéromateuse pluritronculaire et étagée ou des resténoses de stent, qui ont pu motiver les équipes vers ces choix prescriptionnels. Ces éléments interpellent et doivent nous conduire à une évaluation systématique et individualisée du rapport bénéfices-risques dans le choix de la stratégie antithrombotique.

D. Durée de la triple thérapie antithrombotique

Le taux de proposition d'une durée de TAT dans le courrier de sortie d'hospitalisation était du même ordre que celui de la satisfaction des médecins généralistes et cardiologues ambulatoires à ce sujet. Cela souligne le fait que la communication a été bonne sur ce point pour 6 patients sur 10. Cependant, le fait que 4 patients sur 10 soient sortis sans préconisation de durée de TAT traduit une communication insuffisante entre le service hospitalier responsable et les médecins ambulatoires. Ceci pourrait être responsable de prolongations indues des TAT, exposant les patients à un risque hémorragique important pour un bénéfice moindre ou nul. En effet, le

médecin traitant aurait plutôt tendance à ne pas modifier le traitement mis en place à l'hôpital, a fortiori dans ces situations rares et complexes, avant un nouvel avis cardiologique, survenant souvent à distance du fait des délais de consultation actuels.

La durée la plus recommandée en sortie d'hospitalisation, aussi bien dans la population générale que dans la population avec DR et DE, était de 1 mois, suivie de celle de 3 mois, puis 6 mois et anecdotiquement de 12 mois. Cette dégressivité est en cohérence avec la nécessité de fixer une durée de TAT la plus courte possible, dans l'intérêt du patient. Les dernières recommandations ne font pas état d'une prolongation possible jusqu'à 12 mois de TAT (11,58). Par contre, cela était encore le cas en 2015, quand l'ESC signalait que la TAT pouvait atteindre 12 mois pour des patients particulièrement à risque d'évènement thromboembolique (antécédent de thrombose de stent sous traitement AAP adéquat, stent dans le TCG ou existence d'une dernière artère coronaire viable, stentings multiples dans les segments coronariens proximaux, présence de deux stents sur une bifurcation, atteinte pluritronculaire notamment chez les diabétiques). Ces anciennes recommandations pourraient expliquer ces prescriptions de longues TAT en sortie d'hospitalisation.

Ensuite, en constatant que la médiane de la durée effective de TAT est à 3 mois comme celle de la durée recommandée, nous pourrions imaginer que les TAT ont été majoritairement suivies comme prévu. Cependant, on s'aperçoit en analysant en détails les DE des patients ayant bénéficié d'une DR, que ce résultat est faussement rassurant. Il semble être la conséquence d'un pseudo-équilibre entre des TAT interrompues précocément pour 20% des patients, des TAT prises comme recommandées pour 37% et prolongées au-delà des recommandations initiales pour 42%. Concernant les TAT interrompues précocément, nous retenons qu'elles étaient, sans surprise, majoritairement liées à des hémorragies, et dans un second temps à une divergence des avis cardiologiques concernant la balance bénéfices-risques pour le patient dans 25% des cas. Nous avons en effet pu constater une grande hétérogénéité des pratiques pour les recommandations de durée des TAT. Pour un même patient, de passage ou hospitalisé au CHU après son événement initial pour des raisons n'influençant pas le traitement antithrombotique, on pouvait constater des recommandations variables d'un cardiologue hospitalier à un autre. Même constatation entre cardiologues hospitaliers et ambulatoires. Ainsi, les TAT pouvaient être soumises à des raccourcissements ou des prolongations, sans nécessairement d'élément déclencheur pouvant expliquer ces prises de décision. Cela pourrait être en lien avec la parution de nouvelles recommandations au fil du temps mais souligne à priori surtout la difficulté à prendre de manière homogène une décision pour un patient sous TAT. Concernant les TAT prolongées, en dehors des avis variables et la pose de dix TAVI impliquant en général 3 mois

supplémentaires de DAPT (cinq dans le groupe avec DR et cinq sans DR), nous ne pouvons en estimer justement les raisons puisque notre questionnaire n'avait pas été prévu pour les rechercher. Toutefois, pour une grande partie, elles sembleraient surtout en lien avec un défaut d'arrêt du traitement au bon moment. Différentes hypothèses à ces prolongations à priori non justifiées nous sembleraient possibles : une durée recommandée de TAT non relevée dans un long courrier d'hospitalisation, une lettre d'hospitalisation reçue en retard par rapport à la date d'arrêt en cas de TAT courte, l'absence de consultation à temps d'un patient mal informé, la remise d'une ordonnance renouvelable n'amenant pas le patient à revoir son médecin assez tôt, un oubli d'arrêt de la part du généraliste ou du cardiologue, un délai de consultation long pour les cardiologues de « ville » ou hospitaliers.

Le relevé des DE des groupes avec et sans DR semble corroborer le risque d'une prolongation injustifiée de TAT en l'absence de DR. En effet, la médiane de la DE des séjours sans DR est supérieure de 2 semaines à celle des séjours avec DR. La comparaison des durées de ces deux groupes retrouve une différence statistiquement significative. Nous n'avons cependant pas étudié la comparabilité de ces groupes. L'absence de durée recommandée en sortie d'hospitalisation nous paraîtrait plus tenir d'une rigueur de travail, c'est pourquoi nous estimons que ce manquement ne devrait pas rendre les groupes non comparables. Néanmoins, nous ne pouvons éliminer la possibilité que parmi ceux ayant eu des DR, il existait peut-être des patients plus « fragiles », ni que ceux n'ayant pas eu de DR, étaient suivi de près au CHU avec une consultation ou une hospitalisation de jour à court terme où la DR aurait été précisée. Les détails des DE de ces deux groupes nous révèlent également que le taux de DE $\leq$ 6 mois est plus important pour le groupe avec DR que pour le groupe sans DR, qui quant à lui présente un taux supérieur de TAT entre 6 et 12 mois. Ces constatations pourraient soutenir le risque de TAT plus longues qu'elles ne devraient l'être, chez les patients sans durée recommandée en fin de séjour hospitalier. On note une inversion de tendance très ponctuelle entre 12 et 18 mois, pour le groupe avec DR, qui comptent plus de DE longues dans cette période. Cela s'explique à postériori pour 2/3 d'entres elles, par le retard à quelques semaines près, d'arrêt d'une TAT recommandée pour une longue durée de 12 mois. L'observation de ce pic ponctuel de longues DE dans le groupe avec DR ne s'oppose pas à nos constatations antérieures puisqu'il semble principalement lié à une DR longue, désormais non suggérée par les dernières recommandations.

E. Suivi

1) Hémorragies

a) Profil des patients

Le profil (âge, HAS-BLED, CHA2DS2-VASc) des patients ayant saigné était similaire à celui de la population générale avec notamment un risque hémorragique médian estimé à 3/9. Nous aurions pu nous attendre à un résultat plus élevé, qui nous aurait amené en pratique à redoubler d'attention auprès des patients avec un score dans ce sens. Mais le fait de constater que les patients qui ont eu des hémorragies n'avaient à priori pas de risque supplémentaire de saigner, doit nous faire considérer que tout patient sous TAT dans ces conditions est à haut risque de saignement, quel que soit son HAS-BLED, et doit être surveillé étroitement. Dans des études similaires, nous n'avons pas trouvé de score HAS-BLED pour ce type de population, auquel nous aurions pu nous confronter.

Le délai médian de survenue d'une complication hémorragique de 2 mois, souligne l'importance de rester vigilant même après 1 mois de TAT sans hémorragie, et l'importance de réevaluer le bienfondé de cette TAT à la fin du premier mois et mensuellement. Chaque consultation doit être l'occasion de réevaluer le rapport bénéfices-risques de la TAT. Il est primordial d'interroger de manière policière le patient sur sa tolérance et de l'examiner régulièrement pour vérifier l'absence de signe d'anémie. Nous avons en effet pu remarquer que plusieurs patients se sont retrouvés progressivement anémiques sous TAT, en raison d'une hémorragie digestive souvent discrète. En effet, de rares épisodes d'extériorisation de sang ont amené des médecins traitants à contrôler l'hémoglobine de leur patient qui s'est avérée diminuée. Certains ont découvert fortuitement une hémoglobine abaissée, ce qui leur a permis de dévoiler des épisodes hémorragiques discrets non relatés antérieurement par le patient.

b) Evènements hémorragiques

- *Classification* BARC

Les résultats de notre classification BARC peuvent être rapprochés de ceux d'autres travaux étudiant la sécurité de différentes TAT. Les études WOEST, ISAR-TRIPLE et le travail de Wustrow *et al.* ont, comme nous, utilisé la classification BARC (80,90,91). Cette classification internationale est reconnue comme consensuelle (97). Cependant, les études RE-DUAL et PIONEER ont évalué le risque hémorragique par des classifications différentes (81,89), comme la classification TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) et ISTH (International Society

on Thrombosis and Haemostasis). Afin de pouvoir nous identifier à leurs résultats, nous nous sommes permis de proposer une équivalence entre les définitions respectives de ces classifications. Le stade BARC 1 correspondrait à la catégorie TIMI « saignements minimes », le BARC 2 à la catégorie TIMI « saignements nécessitant une attention médicale », le BARC 3a à la catégorie TIMI « saignements mineurs », les stades BARC 3b, 3c et 4 regroupés à la catégorie TIMI « saignements majeurs », tandis que les BARC≥2 correspondraient aux « saignements majeurs et saignements non-majeurs cliniquement significatifs » de la classification ISTH.

Sur ces principes, nos résultats sembleraient correspondrent aux autres estimations retrouvées dans la littérature, hormis pour les saignements les moins graves. En effet, notre taux de BARC 1 de 1.7%, est largement inférieur aux taux mentionnés dans les autres études (entre 15 et 21%) (80,89–91). Cela s'explique facilement par notre mode de recueil de données : nous avons mené un travail rétrospectif et interrogé les médecins, et non les patients. Ainsi, il est probable que pour ces saignements minimes, qui par définition n'occasionnent pas de consultation ni d'hospitalisation, les patients n'aient pas toujours fait part à leur(s) médecin(s) de leur existence. Si ces derniers l'apprenaient secondairement, ils ne les auraient possiblement pas mentionnés dans leurs observations, les jugeant peu significatifs. Ces évènements étaient ainsi forcément moins rapportés au moment du remplissage du questionnaire par le médecin. Une étude prospective avec participation du patient au relevé de ces saignements, aurait permis de mieux les appréhender. Cependant, ces saignements étant non graves et n'ayant que peu d'impact dans la poursuite du traitement, ce manquement nous semble moins essentiel pour l'appréciation du pronostic des patients sous TAT. Ensuite, notre taux de BARC≥2 à 16.3%, se rapproche des taux des autres études à notre disposition, qui varient entre 18.4 et 33.5% (81,89–91). Dans ce large regroupement de saignements « cliniquement significatifs », il semblerait à nouveau que les moins bien estimés soient les saignements les moins graves, autrement dit, surtout ceux appartenant au stade BARC 2. Effectivement, notre estimation de saignements BARC 2 (8.3%) fait partie des moins importantes, entre les deux estimations de l'étude ISAR-TRIPLE dont les groupes étaient sous aspirine-clopidogrel-warfarine 6 semaines ou 6 mois (respectivement 7.3% et 10.9% de saignement BARC 2). L'étude de Wustrow *et al.* en comptait 12.2%, tandis que PIONEER et WOEST les estimaient entre 2 et 3 fois plus élevés que nous (respectivement 15.8%, 22.6% et 20.8%). Quant à l'estimation de nos saignements BARC 3, comptés à 7.4%, elle est plus proche de celle des autres études (10.2% pour le groupe de 6 semaines dans ISAR-TRIPLE et 9.9% pour celui de 6 mois, 11.5% dans l'étude de Wustrow *et al* et 12.7% dans WOEST). Les saignements « majeurs » dans PIONEER à 1.9 et 3.3% et à

3.8% dans RE-DUAL, qui ne comprenaient pas la possibilité de décès liés aux saignements, s'apparentent à nos taux rassemblés de BARC 3b, 3c et 4 à 4.4%.

Les BARC 4 et 5 ont concerné au total 0.6% des TAT dans notre étude, contre 0.03% et 1% dans ISAR-TRIPLE. L'étude WOEST et le travail de Wustrow *et al*. n'ont pas recensé de saignements aussi graves.

Les taux proches de saignements BARC 3, 4 et 5, de notre étude et de celles disponibles, pourraient soutenir l'hypothèse que plus l'hémorragie était grave, plus la personne aurait été hospitalisée au CHU, ou plus nous aurions eu un retour des médecins, marqués par les expériences négatives de leur(s) patient(s). Ceci aurait ainsi pu permettre une meilleure estimation de ces saignements.

En plus du caractère rétrospectif de notre étude et donc de notre taux de réponse moyen, d'autres éléments pourraient expliquer le fait que nos taux de saignements soient majoritairement moins élevés que ceux disponibles dans la littérature. La durée de TAT était de 3 mois alors que celle des autres études était plus longue : 6 mois pour un des groupes de l'essai ISAR-TRIPLE, 6.4 mois de durée médiane dans l'étude de Wustrow *et al.*, 6 à 12 mois pour la majeure partie des patients sous TAT dans PIONEER et quasiment 12 mois dans WOEST. Aussi, nous n'avons pas raisonné par une analyse en intention de traiter, contrairement aux études WOEST, PIONEER, ISAR-TRIPLE. L'analyse en intention de traiter aurait donc pu comptabiliser des hémorragies liées secondairement à des bithérapies, dans les groupes étiquetés TAT, majorant ainsi le nombre de saignements.

Comme présenté dans les résultats, nous détaillerons ici les trois cas les plus graves de notre relevé de saignements, bien que chaque cas mérite une attention.

Concernant le décès sur choc hémorragique lié à la TAT, il ne peut être attribué à un surdosage en anticoagulant puisque l'AVK venait d'être introduit et l'INR était largement infra-thérapeutique. Il n'y a pas eu non plus de surdosage en héparine. Cette issue fatale semble être la conséquence spontanée de son profil à risque : patiente de 89 ans hypertendue, insuffisante rénale, avec des antécédents hémorragiques et un antécédent d'AVC ischémique, avec médicaments à risque hémorragique, soit un HAS-BLED à 6/9. Une bithérapie anticoagulant-AAP, alternative désormais recommandée par l'ESC en cas de risque hémorragique estimé prévalent, semble prendre tout son sens chez ce profil de patient à haut risque hémorragique. Bien qu'il n'y ait pas forcément de solution idéale, vu le risque thromboembolique significatif existant en parallèle, il convient de toujours bien expliquer au patient et à sa famille que dès

lors que l'on entre dans la maladie coronaire ou rythmique et qu'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant s'impose(nt), il existera systématiquement un risque thrombotique opposé à un risque hémorragique. Les bénéfices et les risques attendus pour chaque situation doivent être exposés et il semble utile de les impliquer éventuellement dans le choix pour définir la meilleure stratégie pour leur profil.

Ensuite, le patient de 83 ans ayant subi un choc hémorragique précoce (BARC 4), suite à un sondage urinaire pendant son hospitalisation, présentait un HAS-BLED équivalent au risque hémorragique médian et sa TAT comprenait un AVK sous-dosé (relayé par une héparine à bonne dose), de l'aspirine et du ticagrelor. L'origine de ce préjudice est bien sûr la iatrogénie du geste médical, mais nous pourrions nous demander si le ticagrelor n'en serait pas l'un des principaux moteurs, tout en ayant conscience du cumul des responsabilités. Le patient n'était pas résistant ou allergique au clopidogrel et l'a reçu ensuite pendant 1 mois au sein d'une TAT modifiée. Ce cas semble suggérer l'importance du respect des indications du ticagrelor et la mesure de chaque geste médical potentiellement traumatique.

Enfin, la deuxième hémorragie classée BARC 4 concerne un patient qui a suivi de manière surprenante pendant 4 ans et demi sa TAT, sans événement intercurrent le justifiant. Son hospitalisation en urgence pour hémorragie digestive a été à l'origine de l'arrêt de cette TAT injustifiée. Son histoire personnelle compliquée (pas de consultation spécialisée ultérieure et errance médicale en raison de déménagements, problèmes familiaux et professionnels) semble expliquer en grande partie le retard d'arrêt d'un des trois agents de sa TAT. Cependant, il reste très étonnant qu'aucun des généralistes rencontrés pour les renouvellements pendant ses 4 ans et demi n'aient remis en question cette TAT. Cela pourrait souligner un manque de connaissance des généralistes sur la problématique, responsable d'une certaine sous-estimation du risque associé et d'une crainte d'arrêt d'un des trois traitements en l'absence d'un avis cardiologique. L'absence de durée recommandée à la fin de son séjour a peut-être contribué à la prolongation infondée de cette TAT.

- *Contextualisation*

Dans notre étude, 17% des patients avaient des antécédents hémorragiques connus, signalés dans les dossiers médicaux avant la prescription de la TAT. Parmi eux, la moitié a récidivé le même type d'hémorragie. Ces mises en gardes sont donc à considérer grandement.

Les hémorragies digestives étaient les saignements les plus fréquents. Elles peuvent être prévenues pour certaines d'entres elles par l'administration d'IPP pour minimiser le risque

d'UGD, gastrite, ulcérations. Cette prescription doit être un réflexe en cas de TAT. Notons d'ailleurs qu'un patient a récidivé un UGD 4 mois après le traitement de son premier et ce dans le 1er mois de sa TAT, sur oubli de prescription conjointe de l'IPP, pourtant présent à l'admission. Dans notre étude, les hémorragies digestives ont été, tout comme dans de nombreuses autres, le principal foyer de saignement (80,92,93). Les fibroscopies réalisées ont retrouvé un UGD chez 4 patients sur 81, mais comme 15 patients n'ont pas été bilantés de leur hémorragie digestive, ce taux d'UGD pourrait être à considérer à la hausse, d'autant plus qu'un IPP faisait défaut à 12 de ces patients. Cette expérience nous conforte dans l'idée que la prévention de l'UGD est indispensable sous TAT. En deuxième position sur le plan de la fréquence des hémorragies, on retrouvait les hématomes (intra-viscéraux) et hémorragies cutanéo-muqueuses ou en jets. Cette catégorie n'est pas à prendre à la légère, puisqu'un hématome spontané a été la cause du seul décès hémorragique de ce registre et 8 saignements sur 20 on conduit à des anémies, circonstances dangereuses sur le plan ischémique pour des patients agés et coronariens, comme dans notre population.

Ensuite, nous avons observé que des gestes médicaux sous TAT ont été pourvoyeurs de saignements : ponction de fistule artério-veineuse, injection d'héparine sous-cutanée, cathétérisme fémoral, sondages urinaires et biopsies gastriques. Tous étaient nécessaires et réalisés dans de bonnes conditions, à l'exception, il semblerait, du dernier geste (biopsies gastriques sous INR à 3.4 malgré une fibroscopie normale) suivi d'une hémorragie sévère (BARC 3b), qui aurait pu être évitée. Cela souligne, l'importance de la communication constante entre professionnels de santé sur le risque hémorragique de ces patients et l'évaluation systématique de la balance bénéfices-risques pour chaque geste potentiellement traumatique.

Par ailleurs, la disponibilité de 91% des INR au moment du saignement pour les patients sous AVK, nous a permis de constater dans notre étude presque autant de sous-dosages que de surdosages, et une large majorité d'INR à l'objectif (2-3). Une éventuelle labilité de l'INR ne permettrait donc pas de justifier facilement tous ces saignements. Bien sûr, en considérant une fourchette thérapeutique plus étroite, de 2 à 2.5 d'INR, comme cela peut se voir désormais dans d'autres études (91,98) et dans les recommandations européennes (58), le relevé de « surdosages» augmenterait nécessairement. Cependant, comme les courriers de sortie d'hospitalisation des patients sous AVK mentionnaient rarement au médecin traitant la nécessité de viser cette tranche de résultats, nous n'avons pas jugé cohérent de considérer ici un INR entre 2.5 et 3 comme surdosé. L'ESC aborde ce point mais il semble important que ce message,

noyé au sein de recommandations très spécialisées, remonte aux médecins généralistes, garants de la surveillance biologique et de l'ajustement des AVK de leurs patients au quotidien (77).

Si l'on suit les recommandations actuelles, il suffit de juger du risque qui prévaut, pour décider de la stratégie thérapeutique à adopter (58). En pratique, nous avons constaté qu'il n'est souvent pas simple de prendre une décision. En effet, notre étude n'a pas été prévue pour relever le nombre de patients additionant un risque hémorragique et thromboembolique importants selon les derniers critères de l'ESC. Toutefois, on peut facilement s'apercevoir à travers cet échantillon de patients, regroupant ceux qui ont saigné (Annexe 3), qu'au moins la moitié avaient avant l'événement hémorragique, un risque thromboembolique significatif (CHA2DS2-VASc≥2 et stenting dans un contexte d'urgence) en plus d'un risque hémorragique élevé (HAS-BLED≥3). Bien que l'ESC ait énuméré d'autres conditions, antécédents ou co-morbidités pouvant aider à prendre parti, privilégier un risque revient souvent à sous-estimer l'autre. Il incombe alors au praticien la délicate décision d'un « pari médical » pour son patient, dans l'intérêt d'une stratégie thérapeutique la plus adaptée à son profil.

c) Combinaisons de TAT

Sans surprise, la TAT retrouvée en grand nombre chez les patients ayant saigné était l'association de TAT la plus prescrite dans notre population générale soit l'addition d'aspirine, de clopidogrel, et de fluindione (62%). En toute cohérence, suivaient l'association aspirine-clopidogrel-warfarine (11%) et la TAT composée d'aspirine-clopidogrel-apixaban faible dose (7%). Cependant, le rapport des taux de TAT ayant fait saigner aux taux généraux qui leur sont propres, semblent dégager trois associations de TAT qui pourraient être plus hémorragipares que les autres. Premièrement, l'association aspirine-ticagrelor-fluindione semblerait être la plus risquée avec 55.5% des ses prescriptions qui se sont soldées par des saignements. Ce taux est 3 fois plus élevé que le taux de saignements sous aspirine-clopidogrel-fluindione. Cela pourrait sous-entendre que le ticagrelor est responsable de ce delta de saignements supplémentaires. A nouveau, le fait que l'association aspirine-ticagrelor-apixaban faible dose (en 3ème position des TAT qui pourraient être plus hémorragiparres) présente plus de saignements (25%) que l'association aspirine-clopidogrel-apixaban faible dose (18.8%) appuie encore cette tendance. Ces constatations sont en adéquation avec les données de la littérature et les recommandations, qui déconseillent la prescription de ticagrelor au sein d'une TAT en raison d'un surrisque hémorragique. A l'exception des patients résistants au clopidogrel ou présentant une allergie,

ce qui était le cas de seulement 33% des patients sous cette TAT. Au vu de ces résultats, il paraît essentiel que les prescriptions de ticagrelor, comme de prasugrel concerné de la même manière, se limitent aux cas définis, de manière à ne pas exposer des patients sans indication à ce type d'AAP, à un surrisque hémorragique.

A la seconde place des TAT qui pourraient être plus pourvoyeuses de saignements, nous avons retrouvé la TAT aspirine-clopidogrel-rivaroxaban pleine dose (30%), qui a conduit à 2 fois plus de saignements qu'en cas de rivaroxaban faible dose, associé aux même AAP (14.3%). Cette information nous amène à penser que la posologie habituelle à 20 mg de rivaroxaban pourrait être deux fois plus pourvoyeuse d'hémorragies que la faible dose. Notre étude pourrait aussi révéler que l'association aspirine-clopidogrel-rivaroxaban pleine dose serait environ 1.5 fois plus à risque hémorragique que les association aspirine-clopidogrel-AVK. Il s'agit du seul AOD pleine dose retrouvé dans les traitements des patients ayant saigné. Aucun dabigatran pleine dose n'avait été prescrit parmi les 446 TAT, donc son absence dans les TAT ayant amené à des saignements ne peut en aucun cas soulever un meilleur profil de tolérance. Enfin, deux fois moins d'apixaban pleine dose avait été prescrit initialement, quel que soit l'AAP prescrit, ce qui pourrait diminuer la probabilité de retrouver des complications hémorragiques sous cette TAT.

Cependant, ces constatations sont à interpréter avec beaucoup de précautions puisque ces trois associations de TAT, à priori plus hémorragipares que les autres, ne concernaient qu'un nombre très réduit de patients par rapport aux autres TAT. En effet, pour ces TAT qui ont été initialement peu prescrites, un seul cas d'hémorragie peut contribuer à augmenter rapidement le pourcentage d'hémorragies du groupe. Ainsi, la probabilité que ce résultat soit dû au hasard est plus grande pour ces trois associations. Malgré tout, ces tendances mériteraient d'être confirmées par une étude prospective, randomisée, avec effectifs suffisants, dans l'idéal contrôlée et en aveugle.

d) Thérapeutiques ultérieures

Pour rappel, sur les 81 saignements recensés, un a conduit à un décès et parmi les 80 autres, on notait une majorité de TAT arrêtées (58.8%), un nombre assez important de TAT poursuivies (35%), peu de TAT modifiées (5%) et uniquement une TAT suspendue (1.2%). Ce dernier résultat peut paraître faible quand on connait l'utilité d'une suspension ponctuelle d'une partie de la TAT dans le cadre de la prise en charge d'une hémorragie. Le rapport bénéfices-risques thrombose-hémorragie se déséquilibre transitoirement mais l'on peut aisément imaginer, une fois la cause du saignement traitée, une reprise du traitement à l'identique. Ce chiffre est en

réalité certainement sous-estimé, car nous avons défini comme “suspendues” les TAT interrompues plus de 72 heures. Ce qui n’inclut pas les TAT dont un ou plusieurs des agents ont été suspendus brièvement (seulement dans les 72 premières heures). Les TAT de ce type ont donc été comptabilisées dans les TAT poursuivies. Nous avons raisonné ainsi en raison de la demi-vie longue d’une grande partie des agents pouvant constituer la TAT. Concernant les interruptions d’un ou plusieurs agents de la TAT, 68% (32/47) avaient lieu au-delà du premier mois, dont la majorité concernait l’arrêt d’un AAP (24/32). Ces arrêts, un minimum à distance de l’angioplastie, permettent de suspendre un AAP avec moins d’appréhension vis-à-vis du risque de thrombose de stent. Dans notre étude, l’AAP stoppé était principalement le clopidogrel. Ceci réflète les habitudes prescriptionnelles avec le maintien traditionnel de l’aspirine au long cours. Hors, en association à un anticoagulant pour les patients en FA, c’est le clopidogrel qui est recommandé par les sociétés savantes, notamment suite aux résultats de l’étude WOEST (80). Paradoxalement, pour les poursuites de TAT à l’identique, seulement 1/3 des cas étaient survenus dans le premier mois de TAT. La majorité des poursuites se sont donc faites malgré plus d’un mois de TAT et un évènement hémorragique. Même si la cause du saignement était éventuellement traitée, le risque hémorragique pourrait alors sembler plus important que le risque thrombotique, justifiant par exemple l’arrêt d’un AAP et le maintien d’une bithérapie AAP+ACO. Ce taux de poursuite après 1 mois de TAT, est peut-être lié aux durées plus longues des anciennes recommandations, mais doit désormais interpeller et remettre systématiquement en question le bien-fondé du traitement. Enfin parmi les 4 TAT modifiées, deux correspondaient à un switch AVK pour AOD en raison de déséquilibres fréquents de l’INR, tandis que les deux autres partageaient le changement logique d’inhibiteur du P2Y12 (ticagrelor pour clopidogrel, chez des patients ne présentant pas d‘indication justifiant le ticagrelor). Elles différaient néanmoins par leur changement d’anticoagulant : une passant de l’apixaban faible dose à la fluindione (probablement en raison du peu d’études étayant l’utilisation de l’apixaban au sein d’une TAT) et l’autre passant de la fluindione à l’acénocoumarol sans contexte d’INR labile (probablement pour tirer profit d’une demi-vie plus courte en cas de récidive hémorragique).

2) Evènements thromboemboliques artériels

a) Profil des patients

Le score CHA2DS2-VASc médian des neuf personnes ayant fait une complication thromboembolique (5/9) était plus élevé que le risque thromboembolique de la population générale (4/9), sans différence significative (p=0.15). Dans les études similaires, nous n'avons pas retrouvé de score CHA2DS2-VASc spécifique des patients ayant présenté des complications thombo-emboliques, ce qui aurait pu être un élément de comparaison intéressant. Ces patients n'étaient pas spécialement plus âgés que la population générale et présentaient un risque hémorragique similaire. Le délai médian de survenue des complications thromboemboliques cardiaques et cérébrales sous TAT était de 3 mois.

b) Evènements thromboemboliques artériels

Pour rappel, nous avons relevé 2% de complications thromboemboliques artérielles malgré la TAT.

Concernant les SCA, certaines circonstances pourraient en partie les expliquer. Tous ces patients pris en charge avant 2014 avaient subi l'implantation de stents nus, en conformité avec les recommandations en vigueur à cette période. Nous savons désormais que les stents actifs ont une efficacité et une innocuité plus importantes que les stents nus (58). Deux patients étaient résistants au clopidogrel, un totalement et un partiellement, ce qui a forcément pu compromettre l'efficacité de la DAPT. Cette hypothèse ne peut être écartée pour notre troisième patient sous TAT avec clopidogrel, qui a présenté un SCA ST+ sur thrombose de stent à 3 mois. En effet, aucune recherche de résistance n'a été faite. Par ailleurs, l'observance thérapeutique du traitement AAP n'est pas toujours recherchée à l'interrogatoire du patient. On peut par exemple s'interroger sur l'adhérence au traitement d'un patient qui a subi un second SCA ST- sur resténose d'un stent nu du TCG, malgré une longue TAT de 14 mois avec du ticagrelor comme inhibiteur de P2Y12, AAP considéré plus efficace que le clopidogrel et sans phénomène de résistance connu.

L'implantation d'un stent actif chez ces patients a induit une modification/prolongation de la TAT, à une exception près. En effet, un patient est sorti sous bithérapie antithrombotique (ticagrelor+fluindione) malgré le stenting récent. Il est possible que la résistance retrouvée au clopidogrel, qui a imposé du ticagrelor à ce patient, a fait préférer à l'équipe médicale une stratégie sans aspirine, par crainte d'un risque hémorragique déjà augmenté. Cela dit, le patient

n'avait pas d'antécédent hémorragique connu, présentait un HAS-BLED et un CHA2DS2-VASc élevés et le choix du ticagrelor, comme du prasugrel, ne fait pas partie des paramètres permettant en théorie de préferer une bithérapie antithrombotique à une TAT. Cependant, chaque situation est singulière et les recommandations, bien qu'applicables pour une majorité de patients et de cas, présentent certaines limites. La médecine n'est pas une science exacte et il est parfois délicat de transposer des schémas théoriques à des situations pratiques plus complexes. La suite nous l'a prouvé puisque ce patient, sans antécédent hémorragique, est revenu en urgence pour saignement digestif malgré l'absence volontaire de trithérapie. Dans ces situations, une discussion à la fois pluridisciplinaire et avec le patient est importante.

Parmi les événements emboliques neurologiques, une circonstance commune pourrait expliquer également 3 accidents cérébraux sur 5 : un sous-dosage médicamenteux concernant 2 AVK (INR infrathérapeutique) et un AOD jugé sous-dosé par les neurologues du CHU. La raison de ces sous-dosages en AVK n'a pas été retrouvée : problème d'observance, sous-dosage volontaire par crainte du risque de saignement, interaction médicamenteuse ou alimentaire sont différentes hypothèses envisageables. L'AOD prescrit à faible dose au patient ayant présenté un AVC ichémique était de l'apixaban. Il avait été prescrit à une posologie amoindrie malgré la présence d'un seul critère (âge) sur trois pouvant justifier cette limitation de dose. Selon les dernières recommandations, même dans le cadre d'une TAT, l'apixaban est à prescrire en pleine dose étant donné l'absence d'étude actuelle dans ce contexte révélant une efficacité similaire et/ou une sécurité meilleure avec la faible dose (77). Son CHA2DS2-VASc élevé, son HAS-BLED intermédiaire et l'absence d'antécédent hémorragique auraient peut-être dû conforter le prescripteur dans le sens de la posologie habituelle. Cela dit, le patient a été pris en charge au CHU en août 2016 soit après les recommandations de 2014, qui à travers une recommandation de classe IIb et niveau de preuve C, expliquaient que la dose testée la plus faible pour la prévention des AVC dans ce cadre pouvait être considérée, soit dabigatran 110mg, rivaroxaban 15mg et apixaban 2.5 mg. C'est après son hospitalisation que sont apparues les nouvelles recommandations de l'ESC sur la FA, qui statuaient sur la nécessité de ne pas utiliser les doses faibles des AOD utilisées dans les essais de phase 3, dans l'attente d'une évaluation dans le cadre d'essais contrôlés, à l'époque en cours.

Il aurait pu être intéressant de vérifier si les AOD, qui ont été prescrits à plus des ¾ en faible dose, l'étaient en tout état de cause au moment de la prescription. Ceci en raison de critères objectifs habituels (fonction rénale, âge, poids) ou liés aux recommandations en cours, ou bien

si les prescriptions pouvaient être soumises à un choix personnel du cardiologue par crainte d'un risque hémorragique.
Ensuite, on peut se poser des questions sur la nature de l'AVC au 4ème jour du patient sous TAT avec fluindione, non complètement efficace mais pourtant bien relayée par héparine le temps de l'équilibration selon le dossier médical. Les injections d'héparines ont-elles bien été réalisées comme prévu ? une surveillance biologique de l'héparine était-elle nécessaire ? quant au dernier AIT, l'INR était dans la fourchette thérapeutique, aucun thrombus cardiaque n'a été retrouvé et nous ne pouvons éliminer la rupture d'une plaque athéromateuse, pouvant mettre en defaut cette fois plutôt la DAPT que l'anticoagulant.

Notre taux de SCA sous TAT (0.9%) est inférieur à celui retrouvé dans les ERC, qui est environ 3 à 5 fois plus élevé (80,81,89,95), mais reste du même ordre que celui de deux études rétrospectives (91,99). Ce delta négatif au niveau des SCA sous TAT ne semble à priori pas expliqué par le fait que nous avions une population moins à risque. Paradoxalement, nous avions deux fois plus de patients avec angioplastie urgente et le pourcentage de stents actifs était plus élevé dans les autres études. Quant à notre taux d'AVC/AIT de 1.1%, il est comparable à celui de la majorité des études (80,81,89,90,95,98).

Une des hypothèses possibles à notre moindre taux de SCA concerne la démographie médicale et la répartition territoriale de l'offre de soins. En effet, sur la communauté urbaine de Bordeaux, on recensait sur la durée de l'étude cinq centres de cardiologie interventionnelle (CHU Hôpital Haut-Lévêque, clinique Saint-Martin, clinique Saint-Augustin, Polyclinique des Pins-Francs, Polyclinique Bordeaux-Nord Aquitaine), soit autant de centres pouvant potentiellement recevoir les patients dans le cadre d'un SCA. Or, il n'existe qu'un centre de référence avec soins intensifs neuro-vasculaires, situé au CHU (Hôpital Pellegrin). Une partie non négligeable du recueil de données s'est fondée sur le logiciel informatique commun du CHU. Il paraît donc tout à fait possible que les AVC aient été mieux recensés que les SCA dans l'étude, notamment pour les patients dont les médecins n'ont pas répondu au questionnaire. D'autant plus que chez ces patients à haute probabilité de saignement par leur traitement, un transfert d'un centre périphérique vers le CHU apparaît justifié du fait du risque important de remaniement hémorragique. Cette réflexion est applicable également aux saignements cérébraux, par la présence au CHU du seul service de neurochirurgie de la région, ainsi que la réanimation attenante, justifiant le rapatriement de patients avec hémorragies cérébrales dont le risque était majoré sous TAT.

Egalement, comme expliqué pour les événements hémorragiques, le caractère rétrospectif de notre étude, son taux de participation moyen et son délai médian de TAT probablement inférieur à celui des autres études pourraient jouer dans ces résultats légèrement plus faibles. Aussi, l'analyse en intention de traiter dans les autres études a pu augmenter leurs événements thromboemboliques.

Nous souhaitions précédemment (cf. paragraphe IV.B), en raison de la proportion similaire de SCA, nous comparer aux complications thromboemboliques des étude ORBIT-AF et de Lamberts *et al*. Les critères de jugement de ces registres concernant les complications thromboemboliques étaient composites avec des résultats globaux non détaillés pour chaque sous-type d'évènement. Par ailleurs, ORBIT-AF relevait également les revascularisations non urgentes, dernier élément que nous n'avons pas relevé dans notre étude. Nous sommes ainsi dans l'impossibilité de nous confronter à ces registres sur le plan des complications thromboemboliques.

3) Mortalité cardiovasculaire

C'est environ 2 mois après l'événement initial que 1.79% des patients sous TAT sont décédés d'une cause cardiaque. Les autres études rapportent un taux entre 1.7 et 5.4% (80,81,90,91,93). Dans l'étude ISAR-TRIPLE le résultat du groupe sous TAT pendant 6 semaines est similaire au notre. Il est possible qu'une TAT moins longue que dans les autres études contribue à cette cohérence de résultats.

Leur score CHA2DS2-VASc médian était à 5/9, soit supérieur à celui de la population générale, et de manière significative (p=0.04). Il pourrait donc s'agir donc le plus souvent de patients fragiles, avec comorbidités importantes. La surveillance de ces patients sous TAT doit donc être maximale. Il convient de les éduquer spécifiquement sur les signes devant amener à consulter précocément ou à contacter les secours. Sur les huits patients concernés, un décès était lié à une insuffisance cardiaque terminale sans rapport direct avec la TAT. Un décès était dû à un choc cardiogénique sur myocardiopathie mixte, ischémique et valvulaire avec insuffisance mitrale sévère, donc sans lien évident avec la TAT. Néanmoins, les six autres décès pourraient être en lien avec la thérapeutique médicamenteuse. En effet, ces six évènements étaient liés à des morts subites. La cause la plus probable chez ces patients aux lourds antécédents cardiovasculaires est soit une arythmie ventriculaire "primitive", sur tissu déjà cicatriciel, soit "secondaire " à un nouvel évènement ischémique coronaire. Dans le cas d'un nouvel évènement ischémique, la thérapeutique médicamenteuse pourrait jouer un rôle essentiel. Les six patients étaient tous sous

aspirine, clopidogrel et fluindione. Trois décès sont survenus à court terme, dans le mois après l'angioplastie, pour deux après l'implantation d'un stent actif du TCG et pour un après l'implantation de stents actifs et nus. Ces délais précoces posent la question de l'imputabilité des traitements, et notamment d'une éventuelle résistance au clopidogrel chez des patients possiblement sous-anticoagulés le jour de l'évènement, notamment en présence d'un stent du TCG. A moyen terme, entre la fin du 3ème mois et le 5ème mois, 3 autres morts subites ont été constatées. Un IDM a été authentifié après une autopsie chez un patient. Dans ces cas l'observance de la DAPT au sein de la TAT pourrait être remise en question.

4) Mortalité non cardiovasculaire

Notre taux de mortalité non cardiovasculaire est à 1.1%. D'autres études retrouvent des taux proches entre 0.7 et 3.9% (80,90,91). Nous ne parlerons pas ici du décès lié à la TAT, abordé précédemment (paragraphe E.1.b). Concernant le patient décédé au onzième jour de son cancer ORL, bien que sa TAT n'ait pas été source de saignement, sa balance bénéfices-risques paraît faible chez ce patient à l'espérance de vie limitée par son cancer en voie d'échappement et en situation palliative. Conformément aux dernières recommandations de l'ESC, ces circonstances doivent nous faire pencher pour une bithérapie antithombotique. Enfin deux patients n'ont pas survécu à un choc septique.

F) Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique, qui ne reflète ainsi que la population sous triple thérapie de l'hôpital Haut-Lévèque à Pessac de 2010 à 2016. Par son caractère rétrospectif et par le questionnement des médecins, et non des patients eux-même sous TAT, il en résulte forcément un recueil de données moins exhaustif et moins précis. La mésestimation importante des saignements les moins graves (BARC 1) en est une conséquence parlante. Quant à notre taux de réponses moyen, il entraine inévitablement une sous-estimation des événements hémorragiques, thromboemboliques et des mortalités. Une simplification de notre questionnaire, avec un envoi au patient et à son médecin traitant, pendant une période plus propice aux retours (hors saison estivale) et un appel téléphonique en l'absence de réponse, pour des patients passés réçemment au CHU (par exemple, dans les 3 dernières années) auraient peut-être permis d'optimiser notre collecte d'information.

Par ailleurs, il existe probablement différents biais d'information. En effet, un biais de classement peut exister si les médecins n'ont pas saisi que nous relevions uniquement les saignements sous TAT, et non par exemple, ceux sous une bithérapie antithrombotique lui faisant suite. Aussi, il se peut qu'un biais de mémorisation résulte de dossiers médicaux non ou mal tenus à jour, compliquant la collecte des informations recherchées par notre questionnaire. Un biais de non-réponse a bien sûr affecté la précision de nos estimations de manière générale mais pourrait aussi refléter une population de patients plus morbides, dont nous n'avons pas réussi à récupérer le devenir. En effet, on peut se demander si derrière les médecins ne nous ayant pas répondu, il existait des patients perdus de vue car décédés, entrés en maison de retraite ou ayant effectué un rapprochement familial pour un problème de santé ou d'autonomie, pouvant être en lien avec une complication sous TAT.

Concernant le rapprochement des durées effectives des patients sortis avec ou sans DR et la comparaison des saignements survenus au sein de chaque combinaison de TAT, nous n'avons pas étudié la comparabilité des groupes, ni réalisé de test statistique. Dans le cadre de notre étude descriptive, nous avions pour objectifs de constater les faits et tenter d'étayer des hypothèses.

G) Perspectives d'avenir

Sur le plan hospitalier, l'hétérogeneité des avis sur la durée de TAT à proposer nous amène à penser qu'une harmonisation des pratiques serait utile. Plusieurs éléments nous paraissent être des solutions pour des avis plus homogènes, et ainsi plus compréhensibles pour les médecins généralistes: une communication sur les recommandations de l'ESC, l'élaboration commune d'un protocole local plus détaillé sur les bases de ces dernières, la discussion régulière de cas complexes en réunion (à l'instar d'autres thématiques).

Par ailleurs, la communication avec les médecins ambulatoires de la durée préconisée de TAT et de la fourchette thérapeutique étroite d'INR à cibler (2-2.5) doit être améliorée dans l'intérêt des patients. Une grande partie des courriers étant rédigée par les internes de l'hôpital, un rappel de l'importance de ce type d'information doit leur être fait. Il est essentiel que celle-ci apparaisse de manière claire et évidente dans les courriers de sortie des patients, parfois longs de par la complexité médicale des séjours. Les courriers étant relus par les médecins séniors, ceux-ci doivent s'attacher à vérifier la présence de cette information, dont ils sont également responsables.

Dans ces situations complexes, un appel au médecin traitant la veille ou le jour de la sortie permet également de fluidifier la transition hôpital/domicile. Ceci en sensibilisant directement le médecin généraliste, qui peut ainsi prévoir une consultation systématique dans la semaine, si besoin à domicile pour les patients âgés et/ou fragilisés par leur hospitalisation.

Dans l'idéal, le patient serait donc dirigé systématiquement vers son médecin traitant dans la semaine de sortie, muni d'un bref courrier explicatif. L'attente d'un courrier d'hospitalisation détaillé peut parfois s'avérer longue pour le médecin traitant, qui reste dans l'ignorance de la prise en charge hospitalière si la compréhension du patient n'a pas été optimale (100).

Un numéro de téléphone direct ou un courriel dédié pourrait être joint au courrier, permettant au médecin traitant d'échanger avec le prescripteur initial sur la durée de TAT en fonction de l'évolution du patient. Le numéro du service n'est pas toujours inscrit sur les courriers transitoires (sans l'en-tête du service) et la nécessité d'intermédiaires téléphoniques complexifie l'accessibilité à l'information.

Par ailleurs, il serait utile que la prescription de sortie d'hospitalisation n'excède pas un mois, de manière à obliger le patient à reconsulter à court terme son médecin référent. Ainsi, ce dernier pourrait rappeler les informations principales au patient, vérifier leur compréhension et

organiser une surveillance clinique et biologique de cette TAT. En effet, le nombre d'anémies progressives en lien avec des saignements peu extériorisés, nous pousse à penser qu'une surveillance renforcée de l'hémoglobine le temps de la TAT serait légitime. Cela a notamment été le cas pour des patients avec des ordonnances hospitalières rédigées pour trois mois, qui ont consulté tardivement leur médecin alors que des problèmes d'anémie et/ou de saignements avérés auraient pu être dépistés plus tôt. Cette organisation permettrait probablement d'éviter la pérénisation ou l'aggravation d'un certain nombre d'hémorragies. Pour les patients sous AVK, cela ne reviendrait qu'à rajouter une hémoglobine à leur INR. Pour ceux sous AOD, il s'agirait d'organiser des prises de sang plus fréquentes, permettant par ailleurs de contrôler les fonctions rénale et hépatique, de manière à éviter des surdosages.

La communication avec le patient ne doit pas être négligée non plus. Dès l'hôpital, il s'agit de rendre les patients acteurs de leur traitement. Au médecin généraliste ensuite de vérifier la compréhension, reformuler, et réexpliquer si nécessaire. Les informer de l'objectif de chacun des traitements, leur expliquer le rapport bénéfices-risques, leur apprendre les symptômes devant les amener à consulter, leur faire comprendre l'arrêt dans un temps déterminé d'un des trois agents antithrombotiques, est essentiel pour l'adhésion thérapeutique. L'importance de l'observance devra être appuyée dans ce climat actuel de méfiance des patients vis-à-vis des médicaments, suite aux divers scandales sanitaires qui ont émaillé ces dernières années.

Pareillement, une consultation systématique à 1 mois avec le cardiologue ambulatoire nous semblerait utile pour réevaluer le bien-fondé de la TAT. En cas de problème de délai, il serait utile que le médecin traitant puisse au moins dans ce cas joindre le prescripteur initial en cas de doute, comme évoqué précedemment.

Une possibilité pour éviter aux médecins d'oublier l'arrêt d'un des 3 agents antithrombotiques, serait de créer une alerte sur le dossier médical partagé (DMP) du patient qui le lui rapellerai personnellement, ainsi qu'aux professionnels de santé par le biais d'une notification (courriel par exemple). Dans les recommandations de 2018, il n'est plus mentionné le fait qu'une TAT puisse éventuellement excéder 6 mois. Cette notion doit être connue des différents professionnels de santé. Les cardiologues, prescripteurs initiaux de cette TAT, sont probablement en 2019 tous informés de ces mises à jour. Par contre, il est probable que parmi les généralistes, dont la formation continue dépasse le champ de la cardiologie, peu soient au courant de cette durée maximale. Or, c'est le généraliste qui est amené à rencontrer plus fréquemment le patient et pourrait ainsi remettre en question plus précocément une TAT

courant depuis plus de 6 mois et ainsi éviter de possibles saignements. Il serait bon que les ateliers abordant la gestion des anticoagulants ou des AAP rentrant dans le cadre de la FMC des généralistes puissent transmettre ce message essentiel, parmi d'autres, à travers un résumé des dernières recommandations de l'ESC sur la TAT.

Enfin, une étude prospective au sein du CHU serait souhaitable, pour mesurer avec plus de précision la sécurité et l'efficacité de la TAT. Il est essentiel de surveiller l'impact de nos stratégies thérapeutiques en récupérant des données de "vraie vie" qui nous permetteraient d'adapter si besoin nos prescriptions, en accord avec la littérature sur le sujet.

Sur le plan international, la pertinence de la triple thérapie nécessite d'être étayée, notamment au niveau des AOD et leurs posologies. Le registre prospectif multicentrique AVIATOR-2, a inclus plus de 500 patients en FA non valvulaire admis pour angioplastie-stenting, quelle que soit la combinaison thérapeutique. D'autres travaux comparant triple thérapie *versus* bithérapie semblent également nécessaires (101). A cet effet, les résultats des études AUGUSTUS, APPROACH et ENTRUST sont particulièrement attendus (82–84).

V. CONCLUSION

La TAT est une association puissante dont la iatrogénie est connue. Les anticoagulants sont la base de la prévention du risque thromboembolique de la FA, et la DAPT le socle médicamenteux post-stenting dans la maladie coronaire. Leur association s'est imposée jusqu'à présent chez les patients cumulant les deux pathologies. Un des plus anciens dogmes médicaux, et le premier à être appris en tant que médecin, est cette locution latine du temps d'Hippocrate « primum non nocere », ou « en premier lieu, ne pas nuire ». C'est une évidence qui apelle chaque médecin à la prudence dans ses soins, de manière à ce que la médecine ne soit pas source de complications. En pratique, ce principe fondamental peut être ébranlé par les effets indésirables de certains traitements. La balance bénéfices-risques de nos prescriptions se doit donc d'être au cœur de notre exercice. La TAT en elle-même, sa durée et sa posologie sont un exemple de prescription risquée mais qui ne peut nous faire aboutir à un nihilisme thérapeutique. A notre échelle, nous avons voulu relever à travers cette étude rétrospective observationelle descriptive, le devenir des 425 patients concernés par 446 TAT entre 2010 et 2016 au CHU de Bordeaux. Nous avons relevé un taux de BARC≥2 de 16.3%, un taux d'évènements thromboemboliques de 2% (0.9% de SCA et 1.1% d'ischémies cérébrales). Nous avons déploré 1.79% de décès cardiovasculaires et 1.12% de décès non-cardiovasculaires survenus sous TAT. Nos résultats étaient en deçà de ceux constatés dans la littérature, notamment pour les saignements les moins graves, en raison d'une sous-estimation liée au profil de notre étude et à son taux de réponses. Néanmoins, cette étude a été l'objet d'observations intéressantes qui soulignent l'étendue et la complexité du sujet et, pour certaines, dégagent des améliorations à envisager. Notamment, bien que des recommandations européennes existent sur la problématique, il semble que le praticien soit fréquemment face à des patients aux risques hémorragique et thromboembolique tous deux élevés. Après stratification rigoureuse des différents risques, l'individualisation de la prise en charge prend tout son sens. Malgré tout, le choix peut rester délicat et subjectif. Une homogénéisation des pratiques semble essentielle, ainsi que des discussions régulières de ce type de cas complexes en réunion. Ceci dans l'intérêt des patients, potentiellement exposés à des complications graves sur les deux versants, comme des médecins, qui progressent dans une médecine en perpétuelle évolution et dans une ambiance de plus en plus procédurière. Parallèlement, notre étude met en évidence des axes d'amélioration afin de minimiser le risque hémorragique: prescription du prasugrel et du ticagrelor uniquement en cas d'allergie ou de résistance au clopidogrel (et thrombose de stent associée), prescription conjointe d'IPP, communication à la sortie de l'hôpital d'une durée de

TAT et de l'INR thérapeutique étroit à cibler (pour les patients sous AVK), remise d'un courrier dédié, réevaluation mensuelle de la tolérance clinique et biologique du patient par le généraliste et le cardiologue référent, remise en question systématique du bien-fondé d'une poursuite de la TAT, même en cas de bonne tolérance, mais aussi formation des médecins généralistes sur la question. Le risque thromboembolique ne doit pas être oublié, et les AOD doivent être prescrits selon les posologies en vigueur dans le cadre de la TAT. Il est nécessaire d'insister sur l'observance thérapeutique de chacun des trois agents de la TAT, en éduquant le patient à son traitement et en vérifiant sa compréhension.

La triple thérapie antithrombotique est un sujet d'actualité avec de nombreuses questions restant encoresans réponse claire. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique, de par l'augmentation de la population concernée mais également les conséquences des évènements ischémiques et hémorragiques en termes de morbimortalité. Des études prospectives de plus grande ampleur, sur le plan local et international, restent nécessaires pour poursuivre la recherche dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Espérance de vie - Mortalité − Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 2]. Available from: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2569330?sommaire=2587886#tableau-T17F036G1https://www.google.fr/?gws_rd=ssl

2. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévart F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Feb 1;104(2):115–24.

3. Bun S-S, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. Eur Heart J. 2015 Sep 14;36(35):2356–63.

4. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité, [Internet]. [cited 2018 Dec 3]. Available from: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

5. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2018 Dec 3]. Available from: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc

6. De Pouvourville G. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2016 Feb 1;8(2):161–8.

7. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Résultats de la requête : Effectifs de décès [Internet]. [cited 2018 Dec 3]. Available from: http://cepidc-data.inserm.fr/inserm/html/index2.htm

8. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. Coron Artery Dis. 2007 May;18(3):193–9.

9. Wang TY, Robinson LA, Ou F-S, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. Am Heart J. 2008 Feb;155(2):361–8.

10. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2004 Oct 19;44(8):1557–66.

11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2016 Nov;18(11):1609–78.

12. Ministère de la santé et des sports. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France, [Internet]. [cited 2018 Dec 3]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf

13. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983–8.

14. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2007 Nov;9(11):1006–23.

15. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J. 2008 Sep 1;29(17):2125–32.

16. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. Stroke. 2003 Jan;34(1):122–6.

17. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. Heart. 2015 Sep 15;101(18):1446–55.

18. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke. 2010 Dec;41(12):2731–8.

19. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage. Am Heart J. 2006 Mar;151(3):713–9.

20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093–100.

21. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 19;58(4):395–401.

22. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 May 21;37(20):1582–90.

23. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719–47.

24. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. Can J Cardiol. 2011 Feb;27(1):74–90.

25. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. Thromb Haemost. 2011 Dec;106(6):997–1011.

26. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct 1;31(19):2369–429.

27. Lip GYH, Halperin JL, Tse H-F. The 2010 European Society of Cardiology Guidelines on the Management of Atrial Fibrillation: An Evolution or Revolution? CHEST. 2011 Apr 1;139(4):738–41.

28. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire-Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Aug 30] p. 1–4. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

29. Agence nationale de sécurité du médicament. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Dec 3] p. 78. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

30. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Dec 20]. Available from:

https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information

31. Baumgartner H, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Aug 26;38(36):53.

32. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008 Apr p. 4. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf

33. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation. 2008 Nov 11;118(20):2029–37.

34. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest. 2006 May;129(5):1155–66.

35. HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008 Apr [cited 2015 Aug 28] p. 1–21. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf

36. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2006 Jun 10;367(9526):1903–12.

37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):857–67.

38. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2007 Aug 11;370(9586):493–503.

39. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2 [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109716373491?token=86442A1D91D7BC4758D0DD5368C30FD20A62E0480414D61D74E52AF057124784DEDDAD4A106BE2238553810C77056F12

40. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [Internet]. 2018 [cited 2016 Dec 1]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf

41. Roullet S. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés [Internet]. GIHP; 2015 Sep. Available from: http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/Reactualisation-GIHP_AOD_actes-programmes_Septembre-20151.pdf

42. Rev Prescrire. Idarucizumab (Praxbind°). Ne pas trop compter dessus comme antidote du dabigatran. 2016;36(393):494–9.

43. Haute Autorité de Santé. PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2016 May p. 25. Report No.: 3. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14918_PRAXBIND_PIC_INS_Avis3_CT14918.pdf

44. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981–92.

46. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

47. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

48. Haute Autorité de Santé. Pradaxa [Internet]. Commission de la transparence; 2012 fev p. 1–22. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf

49. Haute Autorité de Santé. Eliquis [Internet]. Commission de la transparence; 2014 Dec [cited 2015 Aug 30] p. 1–25. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf

50. Haute Autorité de Santé. Xarelto [Internet]. Commission de la transparence; 2012 Mar p. 1–24. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf

51. Haute Autorité de Santé. Edoxaban [Internet]. Commission de la transparence; 2016 Jul p. 1–31. Report No.: 2. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15006_LIXIANA_AVC_FANV_PIC_INS_Avis2_CT15006.pdf

52. Haute Autorité de Santé. Pradaxa [Internet]. Commission de la transparence; 2014 Dec p. 43. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf

53. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.

54. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 2]. Available from: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_11_13_DP_Etude_Cnam_NACO_def.pdf

55. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux antivitamine K restent la référence dans la fibrillation auriculaire non valvulaire [Internet]. 3013 [cited 2018 Dec 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626547/fr/les-anticoagulants-oraux-antivitamine-k-restent-la-reference-dans-la-fibrillation-auriculaire-non-valvulaire

56. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019 Jan 14;40(3):237–69.

57. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119–77.

58. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87–165.

59. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet Lond Engl. 2013 Feb 23;381(9867):629–38.

60. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. Diabetes. 2005 Aug;54(8):2430–5.

61. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet Lond Engl. 1990 Oct 6;336(8719):827–30.

62. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet Lond Engl. 1992 Dec 12;340(8833):1421–5.

63. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med. 1985 Nov 28;313(22):1369–75.

64. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1983 Aug 18;309(7):396–403.

65. Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. Am Heart J. 2005 Feb;149(2):227–33.

66. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 2005 Nov 5;366(9497):1607–21.

67. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001 Aug 16;345(7):494–502.

68. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Nov 20;288(19):2411–20.

69. European society of cardiology. Guidelines on myocardial revascularization - Supplementary Data. European Heart Journal; 2018.

70. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. N Engl J Med. 2012 Nov 29;367(22):2100–9.

71. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001–15.

72. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045–57.

73. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213–60.

74. Verweij N, Eppinga RN, Hagemeijer Y, van der Harst P. Identification of 15 novel risk loci for coronary artery disease and genetic risk of recurrent events, atrial fibrillation and heart failure. Sci Rep. 2017 05;7(1):2761.

75. Hohl M, Lau DH, Müller A, Elliott AD, Linz B, Mahajan R, et al. Concomitant Obesity and Metabolic Syndrome Add to the Atrial Arrhythmogenic Phenotype in Male Hypertensive Rats. J Am Heart Assoc. 2017 Sep 17;6(9).

76. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. EP Eur. 2014 Nov 1;16(11):1655–73.

77. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). EP Eur. 2019 Feb 1;21(2):192–3.

78. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost JTH. 2010 Dec;8(12):2624–41.

79. Woods EA, Ackman ML, Graham MM, Koshman SL, Boswell RM, Barry AR. Anticoagulant and Antiplatelet Prescribing Patterns for Patients with Atrial Fibrillation after Percutaneous Coronary Intervention. Can J Hosp Pharm. 2016 Aug;69(4):280–5.

80. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet Lond Engl. 2013 Mar 30;381(9872):1107–15.

81. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). Am Heart J. 2015 Apr;169(4):472-478.e5.

82. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. Am Heart J. 2018 Jun;200:17–23.

83. APixaban vs. PhenpRocoumon in Patients With ACS and AF: APPROACH-ACS-AF - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02789917

84. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P-E, Eckardt L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. Am Heart J. 2018;196:105–12.

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

86. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013 Jul;44(7):2064–89.

87. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011 Jun 14;123(23):2736–47.

88. Morice E LE. Existe-t-il des éléments prédictifs de l'implication des médecins généralistes dans les thèses de recherche en médecine générale ? Exercer. 2012;23(100):31–2.

89. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017 Oct 19;377(16):1513–24.

90. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 28;65(16):1619–29.

91. Wustrow I, Sarafoff N, Haller B, Rössner L, Sibbing D, Schüpke S, et al. Real clinical experiences of dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(7):1239–46.

92. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1185–93.

93. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, et al. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. Am J Med. 2016 Jun 1;129(6):592-599.e1.

94. Secemsky Eric A., Butala Neel M., Kartoun Uri, Mahmood Sadiqa, Wasfy Jason H., Kennedy Kevin F., et al. Use of Chronic Oral Anticoagulation and Associated Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Am Heart Assoc. 5(10):e004310.

95. Jackson LR, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Dec 21;8(14):1880–9.

96. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 12]. Available from: https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante

97. Enfin une définition internationale consensuelle des saignements [Internet]. Medscape. [cited 2019 Feb 9]. Available from: http://francais.medscape.com/viewarticle/3259879

98. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2013 May 21;61(20):2060–6.

99. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Sánchez-Payá J, Hurtado JA, Valencia-Martín J, Manzano-Fernández S, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2009 Apr 1;30(8):932–9.

100. Goerst A, Rondeau-Lutz M, Weber J-C. Ordonnance de sortie d'hospitalisation: Qu'en attendent les médecins généralistes? [Internet]. 2018. Available from: http://www.congresmg.fr/posters/pdf/83.pdf

101. Antithrombotic Strategy Variability In ATrial Fibrillation and Obstructive Coronary Disease Revascularized With PCI - The AVIATOR 2 Registry - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Feb 28]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362659

ANNEXES

Annexe 1. Lettre de présentation de l'étude

Cher Confrère,

Je m'appelle Elisa PIERRARD et je suis actuellement médecin généraliste remplaçant en Gironde. Dans le cadre de ma thèse, sous la direction du Dr CAILLEBA Ludivine, assistante chef de clinique dans le service de Professeur COUFFINHAL, je cherche à recueillir des données concernant des patients pris en charge à l'hôpital Haut-Lévêque de 2010 à 2016, traités par une triple thérapie anti-thrombotique, soit l'association d'une double anti-agrégation plaquettaire suite à la pose de stent(s) et d'une anticoagulation pour un problème de fibrillation auriculaire et/ou flutter.

Je m'attache tout particulièrement à réunir les informations suivantes :

-l'existence d'antécédent(s) de saignement(s) AVANT la mise en route de la triple thérapie par le service de cardiologie.

-la durée « effective » de l'association de ces trois traitements, parfois différente de la durée qui a pu être recommandée par le service de cardiologie à la sortie d'hospitalisation du patient.

-le devenir de ces patients sur le plan du risque hémorragique, thromboembolique et de la mortalité PENDANT cette triple thérapie.

M. / Mme X est inclus dans cette étude rétrospective.

X stent(s) nu(s)/actif(s) lui a/ont été implanté(s) le JJ/MM/AA lors d'un(e) syndrome coronarien aigu ST+/ST-/coronarographie programmée. Le patient qui présentait également un problème de FA/flutter est sorti d'hospitalisation avec un traitement associant :

aspirine et clopidogrel/ticagrelor/prasugrel à la **fluindione/la warfarine/l'acenocoumarol/l'apixaban/le rivaroxaban/le dabigatran**.

Pourriez-vous m'aider à recueillir des informations complémentaires qui me sont essentielles dans le cadre de cette étude en remplissant le questionnaire ci- joint (10 minutes)?

Vous pouvez me retourner le questionnaire, au choix :

-par *fax*, dans le service du Pr COUFFINHAL au 05-**-**-**-**

-par *voie postale* à: PIERRARD ELISA, **********, 33800 Bordeaux.

En cas de question(s), vous pouvez me contacter au 06-**-**-**-** ou à ******.*********@yahoo.fr.

En vous remerciant grandement par avance,

Cordialement,

Elisa PIERRARD.

Annexe 2. Questionnaire type envoyé

QUESTIONNAIRE concernant Mr ou Mme X

-Votre patient avait-t-il un/des antécédent(s) d'hémorragies(s) AVANT la mise en route de la triple thérapie par le service de cardiologie ? ❑ Oui ❑ Non

Si « Oui », préciser la nature de l'épisode et le diagnostic étiologique après investigation :

…….....

-A quelle date un des trois traitements de cette triple thérapie semble avoir été interrompu en premier selon vos ordonnances/ observations? (préciser si possible en JJ/MM/AA, sinon approximativement) .....

-Les recommandations données par les cardiologues du CHU concernant la durée de la triple thérapie pour votre patient vous ont-elles semblées claires? ❑ Oui ❑ Non

-Votre patient a-t-il consulté un médecin en raison de saignements PENDANT qu'il recevait cette triple thérapie ?

❑ Oui ❑ Non

Si «Oui », préciser la nature de l'/les épisode(s), la date et le lieu de prise en charge (si consultation ou hospitalisation), la notion de surdosage en AVK concomitant ou non :

……

-Votre patient a-t-il subi un événement thromboembolique malgré la triple thérapie en place ?

❑ Oui ❑ Non *Si « Oui », préciser la nature de l'épisode :*

❑ AVC(s) ischémique(s) ❑ Infarctus (SCA ST- ou ST+) ou Thrombose(s) de stent

❑ Embolie(s) "systémique(s)" autre(s) : rénale et/ou splénique et/ou des membres inférieurs.

Si « Oui », préciser la date, le lieu d'hospitalisation et s'il existait un sous dosage en AVK :

……

-Si un saignement ou un évènement thromboembolique a eu lieu, a-t-il conduit à une modification de la thérapeutique?

❑ Oui, mais seulement à une SUSPENSION courte de la triple thérapie, reprise ensuite à l'identique.

❑ Oui, à un ARRET définitif d'un ou de deux agent(s) constituant(s) la triple thérapie.

- ❑ Oui, à une MODIFICATION de la triple thérapie (ex : remplacement d'un antiagrégant par un autre), après une suspension courte ou non. Préciser le changement :
  …….....
- ❑ Non, la triple thérapie a été POURSUIVIE de façon IDENTIQUE, SANS interruption.

-Votre patient est-il décédé pendant ce traitement ? ❑ Oui ❑ Non

Si « Oui », quelle est la raison apparente du décès?

…….....

Annexe 3. Tableau 3 : Hémorragies sous TAT catégorisées selon la classification BARC

BARC	Age	Délai	AH	EvI	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED	TAT en place	Nature de l'hémorragie	Traitement AT poursuivi après l'évènement
5b	89	J8	O (épistaxis)	SCA ST-	3	6	A+C+F (INR 1.5)	Décès sur choc hémorragique (hématome intrapéritonéal spontané)	Décès
4	83	J10	N	SCA ST+	4	3	A+T+F (INR 1.7)	Choc hémorragique (hématurie post sondage traumatique)	A+C+Aceno →J30 puis A+Aceno
	57	M54	N	SCA ST+	4	3	A+C+Dabi fd	Choc hémorragique sur HD (syndrome d'Ogilvie compliqué)	C+D fd
3c	71	J3	N	SCA ST+	2	3	A+C+F (INR1.2)	Hématome cérébral spontané	A+HBPM : décès à J13 d'une TS
	78	J4	N	SCA ST+	4	3	A+C+F (INR 1.3)	AVC ischémique avec remaniement hémorragique et hématome cérébral	A+ Apix pd
	79	M5	O (HSD)	CP	4	3	A+C+F (INR 2.7)	Hématome cérébral post-traumatique	A+F
3b	78	J11	N	SCA ST-	7	4	A+C+F (INR 3.5)	HD haute (post-biopsies gastriques)	A+F
	86	J6	N	SCA ST-	4	3	A+C+F (INR 1.4)	HD haute (UGD)	A
	82	M1.25	O (UGD)	CP	5	4	A+C+F (INR 4.6)	HD basse (UGD)	A+C
	83	M1.5	N	CP (1 TCG)	4	4	A+C+F (INR 2.9)	HD avec anémie à 7.2 g/dl sur angiodysplasies gastriques	A+F
	68	M2	N	CP	5	3	A+C+F (INR 2.8)	HD basse (micro érosions coliques)	C+F
	68	M3	N	CP	3	3	A+C+F (INR 2.9)	HD basse (non explorée)	A+Rivaro fd
	83	J5	N	CP	5	4	A+C+F (INR 1.7)	HD basse (diverticulose sigmoidienne compliquée	A+C
	47	J13	N	CP	2	4	A+C+W (INR 2.3)	HD basse sur UGD	A+C+W DE NC
	60	J21	N	SCA ST-	1	4	A+C+W (INR 2.5)	Saignements répétés sur fistule artério-veineuse	A + W
	87	J18	N	SCA ST-	4	4	A+C+W (INR 2.4)	HD	A+C
	81	J6	N	CP	4	2	A+C+F (INR 2)	Hématome grand droit spontané	F
	75	M5	N	SCA ST-	7	4	A+C+F (INR stable)	HD (avec anémie à 6.9 g/dl non explorée :refus patient)	A+C
	57	M3	N	CP	5	2	A+C+F (INR stable)	HD (avec anémie à 7.6g/dl)	A+F
	73	M1.5	N	CP	4	3	A+C+F (INR stable)	HD (avec anémie à 7.3g/dl)	A+F
	75	M4	N	CP	4	3	A+C+F (INR 2.2)	HD	F
3a	84	M1	N	SCA ST-	6	3	A+C+F (INR stable)	HD (diverticulose compliquée)	A+C
	81	J7	N	CP	4	4	A+C+F (INR 1.6)	HD (refus d'exploration)	A+C
	73	M5	N	SCA ST-	5	4	A+C+F (INR stable)	Epistaxis récidivants (anémie à 7.9 g/dl)	A+F
	83	M6.25	N	CP	5	4	A+C+F (INR NC)	HD (anémie à 7 g/dl)	A+C
	82	J19	N	SCA ST- (1TCG)	5	3	A+C+Aceno (INR 2.1)	Hématome circulant scarpa droit	A+C →S1puis A+C+Aceno→M2
	88	M1	N	SCA ST-	5	3	A+C+F (INR stable)	Suspicion d'HD (anémie 9.5 g/dl)	A+C+F→M2

BARC	Age	Délai	AH	EvI	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED	TAT en place	Nature de l'hémorragie	Traitement AT poursuivi après l'évènement
3a	81	M5	N	SCA ST-	4	3	A+C+F (INR stable)	Suspicion d'HD (anémie 9.7 g/dl)	A+C+F→M12
	79	J9	N	CP	4	3	A+C+F (INR 2.3)	Hématurie (post sondage, anémie à 8 g/dl)	A+C+F DE NC
	73	M2	N	CP	3	3	A+C+F (INR 2.8)	HD (anémie à 5.9 d/dl)	A+F
	80	M6.5	O (Epistaxis)	SCA ST-	4	4	A+C+F (INR 3.7)	Hématome scarpa	A+F
	84	M3.25	O (HD)	SCA ST-	5	3	A+C+F (INR 2.9)	HD (diverticulose compliquée avec anémie ferriprive à 8.1 g/dl)	A+C
	81	M2	N	SCA ST-	6	3	A+C+F (INR 3.5)	Hématome hanche gauche (anémie à 8.1 g/dl)	A+C
	76	M4	N	SCA ST-	6	3	A+C+F (INR 3.5)	HD (anémie à 9.2 g/dl)	A+C+ Dabigatran fd DE NC
	75	M1.5	N	SCA ST-	6	4	A+C+W (INR NC)	HD (anémie à 8.5 g/dl)	A+C
	81	M3	N	SCA ST- (1 TCG)	4	3	A+T+F (INR surdosé plusieurs fois)	Suspicion d'HD (anémie non bilantée sur refus du patient)	A+T+F→M12
2	83	J22	O (HD)	CP	5	4	A+C+F (INR sous dosé)	Epistaxis récidivants (consultation aux urgences itératives)	A+F
	90	J17	N	SCA ST- (1 TCG)	5	2	A+C+F (INR 2.4)	HD (hémorroides internes)	A+F
	85	J4	N	SCA ST-	6	3	A+C+F (INR 1.6)	HD (UGD avec anémie à 8 g/dl)	A+C+F→J15 puis A+F
	77	M4	O (HD)	SCA ST- (1 TCG)	4	3	A+C+F (INR 2.7)	Suspicion HD (anémie à 9.9 g/dl non explorée)	A+F
	71	M1.5	N	SCA ST+	3	3	A+C+Apix fd	Epistaxis important	A+C+Apix fd→M6.75
	79	J10	N	SCA ST+	6	4	A+C+Apix fd	Hématurie (polypes vésicaux malins réséqués 15 jours avant)	A+C
	77	M7	O (AVC hémorragique)	CP	8	3	A+C+ Rivaro fd	Hématomes avec anémie 10g/dl (chutes)	A+Rivaro fd
	65	J8	N	SCA ST+	3	3	A+C+W (INR 3.4)	Hématurie (sans étiologie retrouvée)	A+C+W→M3
	78	M2	N	CP	8	4	A+C+Apix fd	Hématomes avec anémie à 9.8 g/dl (chutes à répétition)	A+Apix fd
	64	J9	N	SCA ST-	2	1	A+C+F (INR 2)	Hématurie (post sondage)	A+C+F→M1
	74	M7	N	SCA ST-	4	3	A+C+ Rivaro pd	Epistaxis	A+Rivaro pd
	77	M1	N	CP	4	3	A+C+F (INR 2.3)	Hémorragie conjonctivale	A+F
	75	M3	O (HD)	CP	3	2	A+C+F (INR stables)	Epistaxis récidivants (hospitalisation)	A+C+F→M4
	72	J15	O (Hématome profond)	SCA ST-	3	4	A+C+F (INR stables)	Hémorragie cutanée importante (point de ponction héparine)	A+C+F→M1 puis A+F
	85	M1	N	CP	5	3	A+C+Dabi fd	Saignements cutanées multiples en nappes	C+Dabi fd
	82	M1.25	N	SCA ST-	5	4	A+C+F (INR 4,7)	Epistaxis (hospitalisation)	A+F
	72	M2	N	SCA ST- (1 TCG)	4	3	A+C+F (INR stables)	Hématome cuisse	A+C+F→M6 puis A+F
	80	M2.5	N	CP	5	3	A+C+F (INR stables)	Hématome thoracique important	A+F
	87	M7.75	N	CP (1TCG)	4	3	A+C+Rivaro pd	Hématome collecté cuisse droite	A+Rivaro pd
	81	J10	N	CP	4	3	A+C+W (INR 4.3)	Epistaxis bilatérale	A+C+W

BARC	Age	Délai	AH	EvI	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED	TAT en place	Nature de l'hémorragie	Traitement AT poursuivi après l'évènement
	68	M6	N	CP	3	3	A+C+F (INR stables)	Epistaxis récidivants	A+F
	69	M8	O (Epistaxis)	CP	5	3	A+C+F (INR stables)	Epistaxis récidivants	A+F
	66	J16	N	SCA ST- (1 TCG)	4	4	A+C+Apix fd	HD (hémorroides)	A+C+Apix fd→M1
	68	M7	O (Rectorragies)	SCA ST-	2	2	A+C+F (INR NC)	HD (hémorroides internes actifs avec anémie a 9.2g/dl)	A+C+F→M16
	80	M2	N	CP	8	4	A+C+F (INR=3.3)	Hématurie avec hospitalisation, pas d'étiologie retrouvée	A+C
	72	M2.5	N	CP	4	2	A+T+Apix fd	Suspicion d'HD avec anémie ferriprive à 10.8 g/dl (refus du bilan par patient)	A+C+F
	67	M4	N	SCA ST+	3	3	A+C+Rivaro fd	Epistaxis récidivants	A+C+Rivaro fd→M6
	74	J6	N	CP	3	3	A+C+W (INR 2.1)	Hématuries (hémorragie d'un kyste rénal)	W
	76	M6	N	CP	5	3	A+C+F (INR stables)	Epistaxis sévères (hospitalisation)	A+F
	80	M5	N	CP	5	4	A+C+F (INR 4.1)	Epistaxis sévères	A+C+Rivaro fd→M9
	88	M12.5	O (Hématurie)	CP (1 TCG)	3	3	A+C+Aceno (INR NC)	Hémorragie en jet importante (point de ponction de la fistule de dialyse)	A+Aceno
	75	M3	N	CP	4	2	A+C+F (INR 2.6)	Epistaxis	A+C+F →M12
	80	M10	N	SCA ST-	4	4	A+C+F (INR stable)	Ecchymoses multiples	A+C+F→M17 puis A+F
	75	M3	N	CP	5	3	A+C+Rivaro pd	Hématurie	A+Rivaro pd
	59	M2	O (Hématurie)	SCA ST+	4	3	A+C+F (INR 2.6)	Hématurie	A+C+F→M10
	69	M1.5	N	SCA ST+	4	3	A+C+F (INR NC)	Hématurie	A+C+F→M2 puis A+F
	77	J21	O (Rectorragies diverticulaires)	SCA ST-	4	4	A+C+Apix fd	HD (diverticule compliqué)	A+C+Apix fd→M3 puis A+Apix fd
1	73	M1	N	SCA ST+	3	3	A+C+F (INR 2.9)	Epistaxis	A+C+F→M3
	83	J8	N	SCA ST+	4	3	A+T+F (INR 1.9)	Hémoptysie faible	A+T+F
	85	J15	N	CP	4	3	A+C+W (INR stable)	« Saignements » (pas de détails supplémentaires)	C+W (arrêt A par le patient)
	85	M3	N	CP (1 TCG)	3	2	A+C+Apix fd	Hémorragies sous-conjonctivales à répétition	A+C+Apix fd
	80	M2	N	CP	6	3	A+C+Rivaro fd	Ecchymoses sous-cutanées multiples	A+C+Rivaro fd
	64	M1	N	SCA ST-	4	2	A+T+F (INR NC)	Epistaxis	A+T+F
	81	M6	N	SCA ST- (1 TCG)	4	3	A+T+F (INR entre 3-5)	Hématomes multiples	A+T+F→M12 puis A+F
	87	M3	N	SCA ST-	3	2	A+C+W (INR stable)	Epistaxis récurrentes	A+C+W

AH : Antécédent hémorragique, EvI : Evenement Initial ayant conduit à la mise en place de la TAT, M : Xième Mois J : Xième Jour, A : Aspirine, C : Clopidogrel, T : Ticagrelor, F : Fluindione, W : Warfarine, Aceno : Acenocoumarol, Apix : Apixaban, Rivaro : Rivaroxaban, Dabi : Dabigatran, fd : faible dose, pd : pleine dose, NC : Non connu, INR : International Normalized Ratio, TCG : Tronc commun gauche, HD : Hémorragie digestive, CP : Coronarographie programmée, TS : Thrombose de stent.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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