



**HAL**  
open science

# Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique chez les patients sous triple thérapie antithrombotique après un syndrome coronarien aigu

Geoffrey Paris

► **To cite this version:**

Geoffrey Paris. Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique chez les patients sous triple thérapie antithrombotique après un syndrome coronarien aigu. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043401

**HAL Id: dumas-03043401**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043401>**

Submitted on 7 Dec 2020

**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.



**Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique  
chez les patients sous triple thérapie antithrombotique après un syndrome  
coronarien aigu**

**THESE**

Présentée à Marseille le 21 octobre 2020

Par Monsieur Geoffrey PARIS

Pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine d'Urgence (D.E.S de MÉDECINE  
D'URGENCE)

**Membre du Jury de Thèse :**

-Monsieur le Professeur Pierre MICHELET	Président du jury
-Monsieur le Professeur Franck PAGANELLI	Directeur de thèse
-Monsieur le Professeur Antoine ROCH	Assesseur
-Monsieur le Professeur Marc LEONE	Assesseur
-Monsieur le Professeur Yves COTTIN	Assesseur

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### Assesseurs :

<input type="checkbox"/> aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
<input type="checkbox"/> à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
<input type="checkbox"/> à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
<input type="checkbox"/> pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH Pr.
<input type="checkbox"/> Groupements Hospitaliers de territoire	:	Jean-Noël ARGENSON Pr.
<input type="checkbox"/> aux masters	:	Pascal ADALIAN

### Chargés de mission :

<input type="checkbox"/> sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
<input type="checkbox"/> relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
<input type="checkbox"/> DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
<input type="checkbox"/> DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
<input type="checkbox"/> DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

Etudiant

Directeur :

### Chargés de mission

<input type="checkbox"/> PACES - Post-PACES	:
<input type="checkbox"/> DFGSM	:
<input type="checkbox"/> DFASM	:
<input type="checkbox"/> DFASM	:
<input type="checkbox"/> Préparation aux ECN	:
<input type="checkbox"/> DES spécialités	:
<input type="checkbox"/> DES stages hospitaliers	:
<input type="checkbox"/> DES MG	:
<input type="checkbox"/> Démographie médicale	:

Pr. Jean-Michel VITON

Pr. Pierre-Edouard FOURNIER

Pr. Benjamin BLONDEL

Pr. Christophe BARTOLI

Dr. Noémie RESSEGUIER

Elise DOMINJON

Pr. Régis GUIEU

Pr. Anne-Laure PELISSIER Pr. Marie-Aleth

RICHARD Pr. Marc BARTHET

Cabinet du Doyen - 25.02. 2020 (GL/HB)

Dr Aurélie DAUMAS



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : Monsieur Philippe SAUVAGEON

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : Monsieur Sébastien COLSON

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI Rene  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxim  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT Andre  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gerard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
DORY Michel  
BOTTA Main  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMOND Georges  
BRICOT Rene  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI Francois  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT Andre  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervd  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER Andre  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA Andre  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sebastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN Francois  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI Francois  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-Francois  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUIN Pierre  
KAPHAN Gerard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER Rene  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS Rend  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean Francois  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA Francois  
MONFORT Gerard  
MONGES Andre  
MONGIN Maurice

## PROFESORES HONORARIOS

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI Rene  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pie=  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRI VAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Herve  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL Jose  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gerard  
SERMENT Gerard  
SOULAYROL Rene  
STAHL Andre  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irene

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irene	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	K AS RAMAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAM B OULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTE! Jean-Francois	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-Francois	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Pro fesseur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gerard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Profess=	MA GALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND Francois	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-Francois	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

## 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gerard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

## 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gerard	31/08/2018

## 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frederic	GUIEU Regis
ALIMI Yves	COSTELLO Regis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noé	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilite</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-Francois	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noemie
BAILEY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERISLAUL Francois detachment</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Daniele	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stephane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul ReThuile au 25/11/2019</i>	EBBO Mika0	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Regis
BERTUCCI Francois	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gerard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLAIBRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Lofc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frederic	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Leon Surnombre</i>	FUENTES Stdphe	<i>MATONTI Frederic Disponibilite</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Benedicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stephane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI \Rad	MICCALEF/ROLL Jodie
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gerard
BRUNET Philippe	GENTILE Stephanie	MICHEL Justin
BURTEY Stephane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA Rend	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frederic	GIORGI Roch	MOAL Valerie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Herve	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Renti	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sebastien Disponibilite</i>	ROSSI Pascal	VALERO Rene
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sebastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frederic	VITTON Veronique
POINSO Francois	SEITZ Jean-Francois	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stephan	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andreas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnes	

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valerie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON Francois  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

## PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaetan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A *MI-TEMPS*

ADNOT Sebastien  
GUIDA Pierre

## PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines riled icales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emtanoull ( <i>disponibilite</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilite</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sebastiert
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noernie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Vdronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irene
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frederique	SECQ Veronique ( <i>disponibilite</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphne	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurelie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthelemy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Herve	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVEER Corinne	VELY Frederic
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponihilite</i> )	ZATTARA/CANNONI Helene
DADOUN Frederic ( <i>dispanibilite</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurelie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joelle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stephane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA Andre	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanni	
DUBOURG Gregory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEL-I Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoit
BARIACARU/PERLES T. A.	DESNUES13enoll	RUEL Jertime
13ERLAND/BENIIAIM Caroline	MARANINCHII Marie	TI-IOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Francoise	MERTIEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Benedicte	VERNA Emeline
COLSON Sebastien	P0001 Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE it MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 BONNET Pierre-Andre  
 CALVET-MONTREDON Celine  
 JANCZEWSKI Aurelie  
 NUSSL1 Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaelle  
 '111ERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE to MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guil fame

MATT-LIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE  
CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphne (MCU-PH)  
*LAG/ER Aude (MCU-PH) disponibilite*

THOLLON Lionel (MCF) (60Orme section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLAIBRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stephane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA Andre (MCU-PH)  
*SECQ VOronique (MCU-PH) rhsponibillte*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN 15anne (PU-PI-1)  
KH1 uampus Timone

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoit (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE•VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Remi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilife*  
DUBOURG Gregory (MCU-PH)  
GOURIET Frederique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64eme section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64eme section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65eme section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87eme section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Regis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Enc (PU-PH)  
 GUYE Maximo (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69eme section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69Ome section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-Francois (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frederic (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Toodora Adriana (MCF) (69eme section)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
 ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

BERDAH Stephane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robed (PU-PH) Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frederic (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

CHAUDET Hervb (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ome section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5eme section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noel (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
*CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sebastien (PU-PH) Disponibilito*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

*GUYE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sebastien (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI Francois (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sebastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associe des Universites)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)



COLLART Frederic (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE WIC (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

## CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYERILACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE • VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDYIMARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sebastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES **METABOLIQUES** ;  
 GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frederic (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Regis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aultlie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA Rene (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-Francois (PU-PH)  
 VITTON Veronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

## GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Helene (MCU-PH)

GYNECOLOGIE•OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Leon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stephanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)  
 LAGOUANELLEISIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noemie (MCU-PH)  
 MINVIELLE/DEVICTOR Benedicte (MCF)(06eme section)  
 TANTI-HARDOLIN Nicolas (PRAG)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Regis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERTIALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)  
 DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Monique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

I IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)  
 FERON Francois (PR) (69eme section)  
 BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGESIVITTE Joefle (MCU-PH)  
 DESPLAT/J EGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frederic (MCU-PH)  
 BOUCAULT/GARROUSTE Frangoise (MCF) 65eme section)

POGGI Marjorie (MCF) (64eme section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)  
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)  
 BERLANDIBENHAIM Caroline (MCF) (1ere section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andreas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

KERBAUL Francois (PU-PH) detachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

LEHUCHERIMICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 ISARI/MINODIER Irene (MCU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEUREY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO lAktyktirdgilalP us Timone

GENTILE Gabtan (PR Med, Gen. Temps plein)

CASANOVA Ludovrc (MCF Med. Gen, Temps plein)

ADNOT Sebastien (PR associe Med. Gen. a mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associe Med. Gen. a mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associe Med. Gen. **A** mi-temps)

BONNET Pierre-Andre (MCF associe Med. Gen a mi-temps)

CALVET-MONTREDON Celine (MCF associe Med. Gen. a temps plein)

JANCZEWSKI Auralie (MCF associe Med. Gen. **A** mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associe Med. Gen. **A** mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaelle (MCF associe Med. Gen. **A** mi-temps)

THERY Didier (MCF associe Med Gen, **A** mi-temps) (nomination au 1/W/2019)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO Rene (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilite*

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66eme section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66eme section)

SOBOL Hagay (PR) (65eme section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Daniele (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilite*

*MA TON TI Frederic (PU-PH) Disponibi*

#### **OTO•RHINO•LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) Verne Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stepahne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noemie (PU PH)

MOAL Valerie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stephane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO Francois (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### **PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

*FAUGERE Gerard (PU-PH) Sumombre*

MICALLEHROLL Jolene (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stephane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

CHAMBOST Herve (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gerard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSfMARATOS Michel (PU-PH)

OOZE Carole (MCU-PH)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

TOSELLO Barthelemy (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17eme section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bertedicta (PU-PH)

MEYERIDUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnes (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN FrOderic (MCU-PH) (disponibilife)

DELLIAUX Stephane (MCU-PH)

RUEL Jereme (MCF) (69Orne section)

THIRION Sylvie (MCF) (66eme section)

I **PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**L PSYCHOLOGIE PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valerie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECHIDatHlarmis Timone

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUDIGAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurelie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

MAJ 01.09.2019



## **Remerciements aux membres du jury**

**À mon cher maître et directeur de thèse Monsieur le Professeur Franck Paganelli,**

Merci de m'avoir soutenu, épaulé et guidé. Sans votre dévouement et votre implication, ce travail n'aurait pas été possible. Merci par ailleurs pour votre implication auprès de vos internes au quotidien dont j'ai eu la chance de faire partie. Ce semestre passé au sein de votre service m'aura permis d'évoluer grandement à la fois sur le plan professionnel que personnel. Sachez Monsieur que je vous serai toujours profondément reconnaissant pour votre bienveillance a mon égard.

**À Monsieur le Professeur Pierre Michelet,**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. C'est avec plaisir que je vous témoigne ma gratitude pour votre profonde implication dans notre formation de médecin urgentiste. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie envers votre première promotion de DES de médecine d'urgence. Je vous témoigne tout mon respect et vous remercie sincèrement de votre présence aujourd'hui.

**À Monsieur le Professeur Antoine ROCH,**

C'est une fierté de vous avoir au sein de mon jury de thèse. J'ai eu le privilège d'évoluer dans votre service dès mes premiers semestres d'internat. Vous avez toujours su vous montrer présent et investi pour nous transmettre votre savoir. Votre professionnalisme et votre gentillesse ont toujours été un modèle d'exemple pour moi. C'est pour moi un honneur de vous avoir présent ce jour.

**À Monsieur le Professeur Marc LEONE,**

Ce fût un privilège de vous avoir eu comme professeur. Je vous témoigne un profond respect pour tout ce temps que vous avez consacré à ma formation de médecin. Je vous suis redevable de toute cette rigueur que vous vous êtes efforcé de me transmettre. Sachez que c'est avec peine que j'ai quitté votre service, mais bien plus riche de tout ce que vous avez su m'offrir. Je vous témoigne toute ma sympathie et toute ma reconnaissance.

**À Monsieur le Professeur Yves COTTIN,**

C'est un privilège de vous avoir présent en tant qu'expert pour ma thèse. Merci de votre implication et de votre participation, sans quoi cette étude n'aurait jamais pu être possible. Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir effectué ce trajet et de porter attention à ce travail. Soyez assuré de mon plus profond respect et de toute ma gratitude pour votre appréciation.

## **Remerciements personnels**

À ma maman, qui m'a toujours accompagné durant ce long parcours. Qui depuis mes premières années m'a permis de ne manquer de rien, qui a surmonté ces quelques 8 910km de distance pour me permettre d'en arriver là. Je sais que l'éloignement a toujours été compliqué, mais c'est une grande fierté pour moi de t'avoir eu à mes côtés chaque fois que j'en avais besoin. Je te serais éternellement reconnaissant pour ce que je suis devenu et pour tous tes sacrifices.

À mon papa, pour toute ta bienveillance, ton amour et tes enseignements si précieux. Sans toi rien n'aurait été possible. Pour toutes ces galères dont toi seul avait la solution, tous ces sacrifices et cette générosité dont toi seul a le secret, je ne te remercierai jamais assez. Ma plus grande récompense a été de t'avoir rendu fier de moi.

À ma grand-mère Simone sans qui mon enfance n'aurait jamais été si belle. Je te dois toute mon éducation, tous ces beaux souvenirs, toute la bienveillance dont tu as toujours fait preuve. Tu es, et seras toujours ma 2<sup>e</sup> maman. Merci d'avoir passé ta vie entière à contribuer à mon bonheur. Et à ma seconde grand-mère Mado qui j'en suis certain serait fière d'être présente aujourd'hui, je te réadresse tout l'amour que tu as su m'apporter dès mon plus jeune âge.

À mon frère, pour tout ton soutien et ta protection à mon égard. Je t'embrasse et te remercie d'avoir toujours su veiller sur moi, même à l'autre bout du monde. À ma petite Kataleya qui je l'espère un jour comprendra cette thèse ... mais d'ici là j'espère surtout qu'elle arrivera enfin à prononcer mon nom. On se retrouvera, je l'espère, bientôt.

À ma Marraine, qui m'a vu grandir, qui m'a martyrisé dès mon plus jeune âge (je n'ai pas oublié la photo ...), mais que j'aime quand même. Merci pour tout ce que tu as accompli jusqu'à présent.

À mon Parrain qui m'a beaucoup apporté, merci pour tous ces moments en ta compagnie et pour toute l'aide que tu as pu m'offrir.

À ma grande tante Micheline pour m'avoir autant gâté et supporté. Je te serais éternellement reconnaissant pour ton amour et ta douceur.

À mon oncle Daniel, dont je sais pertinemment que tu ne liras jamais la suite mais bon sache que je serais toujours là pour t'expliquer si besoin. Merci pour ton humour et ta joie de vivre que tu as su m'inculquer. J'espère que tu feras au moins l'effort de lire les titres ...

À ma tante Geneviève pour avoir été aussi présente à mes côtés sur Montpellier, chaque fois que j'en avais besoin. À René et Betty pour tous vos encouragements.

À Tiphane, merci de toutes tes attentions, de toutes tes concessions. Tu es devenue indispensable à mon quotidien. Merci de supporter mes humeurs et ma maladresse. Tu es la plus exceptionnelle (Eh oui je l'ai mis !); je t'aime énormément et bon courage pour la suite de ce très long chemin avec moi (et George !).

À Yidir ce coin interne de galère depuis les débuts, je suis ravi d'avoir passé 90% de mon semestre de cardio avec toi, dans notre bureau sous cette misérable lumière ; et petite parenthèse pour ne jamais oublier ceux qui nous auront tant fait vibrer (le fils du forgeron, Carl, Elie et ses mL de lidocaïne...). À Valentin a.k.a. « Le neurologue », j'ai toujours aimé ton style avec ton diapason et ton petit parasol, merci pour tous ces avis stroke. À William pour tous tes sondages urinaires, tu es vraiment le plus compétent dans ta spécialité (en vrai merci pour les matchs de foot et le tout le reste #allezl'OM).

À Alexis pour l'ouverture de la chasse, ce 16 septembre à l'aube, dans le pays du Bouchonois. Mais pas n'importe qu'elle chasse, celle de la Galinette cendrée une véritable passion pour ces hommes que nous avons suivis pendant... 24 heures ! (Merci bébère).

À mes ancien(ne)s colloques : Margaux pour tes soupes au céleri (en vrai je n'ai jamais vraiment aimé ...). À Fleur pour toutes les fois où j'ai eu le plaisir de te retrouver à dormir sur le canapé, et à Stacy de m'être fait suturer l'arcade grâce à toi. À Pocris que je ne remercie pas d'avoir tenté d'assassiner notre frigo a de multiples reprises... À charlotte pour m'avoir initié au wake bien que je sois bientôt meilleur que toi. À Mélou et pépé je que supporte depuis ce début d'internat. À Nico pour les feuilles en « F » (transpalette). À toi Arnaud, ce chatroux (juste pour tes guides oubliés dans les voies centrales), merci d'avoir partagé les mêmes galères que moi. À Anaïs, romain pour ce futur mariage que vous avez décalé afin que je sois le témoin.



A Alice, Eve, Sonia, Stéphane, Fred et David, merci de votre soutien.

À mes anciens amis de Montpellier : Lorenzo, promis un jour je récupère mon bordel dans ton garage, en attendant merci d'avoir été aussi assidu au Black Sheep. À JB pour tes burgers et pour m'avoir materné aussi longtemps. À King Yoyo pour toutes ces séances de fractionnés et pour m'avoir motivé à de maintes reprises le dimanche matin à réviser, à Alban et Léa pour nos rituels du vendredi soir. À Eva qui me suis depuis mes 8ans et à Sandrine pour ta bonne humeur au quotidien.

À mon ami le Pr Chane Teng, pour tes conseils avisés en hématologie et pour ta condition physique sans égal. En mémoire d' el cabaaaallo et de son asthme.

À Adrien, Shayane et Martin pour notre séjour à Tarnos ; j'attends toujours vos virements pour le loyer...

Et pour finir au Pr W. JACOT, au Dr. CAUTELLA, au Dr. DEMOUX, au Dr. BENABDELMOUMENE pour m'avoir chacun apporté chacun un peu de ce qui me fait tant aimer ce métier.

## Table des matières

Introduction .....	2
Physiopathologie.....	3
Matériels et méthodes.....	4
Conception de l'étude .....	4
Gestion antithrombotique péri procédurale et coronarographie.....	5
Rapport international normalisé et durée dans la plage thérapeutique.....	6
Schéma posologique d'un AOD pour une thérapie combinée dans la TAT .....	6
Mesures de la réactivité plaquettaire (PRI) .....	7
Résultats .....	8
La collecte de données.....	8
Analyses statistiques.....	9
Résultats .....	12
Discussion.....	29
TESTS VASP et TAT. ....	30
Hémorragie et TAT.....	32
MACCE et TAT. ....	33
Limites de l'étude.....	33
Conclusion .....	34
Bibliographie.....	35
Annexes .....	40
1. Score CHA2DS2-VASc.....	40
2. Score HAS BLED .....	40
3. Classification TIMI.....	41
Abréviations.....	42

## Introduction

La triple thérapie antithrombotique (TAT) (anticoagulation orale chronique associée à une bithérapie antiplaquettaire) dans le cadre du syndrome coronarien aigu (SCA) devient plus fréquente chez les patients en raison de comorbidités plus importantes (1). Ces patients ont besoin d'une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) pour prévenir des événements thrombotiques ou ischémiques (2) tandis que la thérapie anticoagulante orale est recommandée pour des patients souffrant de fibrillation atriale et/ ou porteur de valves cardiaques mécaniques et/ ou avec des antécédents de pathologies thromboemboliques veineuses (3-5)

Historiquement, les patients sous anticoagulants oraux étaient systématiquement exclus des études contrôlées randomisées. Dans les registres, la TAT prévient efficacement les événements vasculaires ischémiques avec un risque considérablement accru d'hémorragies (6). Chez ces patients, les recommandations les plus récentes de la Société européenne de cardiologie précisent que les anticoagulants oraux directs (AOD) doivent être préférés aux antagonistes de la vitamine K (AVK) (classe I) et que la durée de la trithérapie doit être réduite entre 1 et 6 mois (classe IIa) (7). En ce qui concerne la stratégie antiplaquettaire, le nouvel inhibiteur P2Y12 tel que le ticagrelor ou le prasugrel a récemment démontré une plus grande efficacité thérapeutique (8,9) par rapport au clopidogrel. Mais dans des études observationnelles, l'association de nouveaux inhibiteurs P2Y1 (ticagrelor, prasugrel) prescrits dans le cadre d'une TAT a été associée à un risque trois fois plus élevé de saignements sans aucune réduction des MACCE (Major adverse cardiovascular events) à 6 mois (10,11). L'utilisation de ces nouveaux P2Y12 a donc été reléguée comme une recommandation de classe III et le clopidogrel est donc la seule thiéno-pyridine recommandée dans les récentes recommandations de bonnes pratiques dans le cadre de la TAT.

Les tests plaquettaires ont démontré que le clopidogrel présentait une grande variabilité inter-individuelle et qu'une hyperréactivité plaquettaire sous traitement (HTPR) est associée à des événements ischémiques et qu'une faible réactivité plaquettaire sous traitement (LTPR) est associée aux hémorragies [12, 13].

On sait que la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire au clopidogrel varie entre 10 % et 40 % (14). On ne sait pas encore si l'utilisation du clopidogrel, par sa réponse et son efficacité variable (en particulier en combinaison avec les AOD) joue un rôle pertinent dans ce contexte. Il n'y a pas suffisamment de données d'essais cliniques précisant la place exacte des tests de fonction plaquettaire parmi les patients sous TAT subissant une intervention coronaire percutanée (ICP). Pour résoudre ce problème, nous avons cherché à étudier la variabilité interindividuelle de l'index de réactivité plaquettaire (PRI) après dose de charge de clopidogrel chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu subissant une ICP afin d'identifier ceux qui présentent un risque accru d'hémorragie ou d'événements ischémiques selon leur statut HTPR ou LTPR.

## Physiopathologie

Lors d'un syndrome coronarien aigu (SCA), l'érosion d'une plaque d'athérome entraîne une obstruction complète ou incomplète des artères coronaires. L'agrégation plaquettaire est un des éléments clé de ce processus faisant intervenir des mécanismes complexes de médiateurs cellulaires. L'activation plaquettaire entraîne une fixation du fibrinogène et une libération d'Adénosine diphosphate (ADP) conduisant à une agrégation en chaîne avec d'autres plaquettes par l'intermédiaire des récepteurs P2Y1 et P2Y12. On sait qu'antagoniser ce processus réactionnel est un des traitements principaux du SCA ; plusieurs médicaments actuellement sur le marché sont reconnus pour avoir un bénéfice sur la mortalité.

En situation physiologique, la fixation de l'ADP aux récepteurs P2Y12 permet une inhibition de l'adénylate cyclase (AC) par l'intermédiaire de protéines G, diminuant ainsi la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) principal médiateur cellulaire dans la cascade de phosphorylation ; conduisant ainsi à l'activation des récepteurs GpIIb-IIIa.

La protéine VASP (Vasodilatator-stimulated phosphoprotein) est une protéine intracellulaire impliquée dans la motilité cellulaire et l'adhésion des plaquettes au

fibrinogène par le récepteur GpIIb-IIIa. Sous sa forme non phosphorylée à l'état basal, elle permet l'activation du récepteur GpIIb-IIIa. La prostaglandine E1 via l'AMPc va phosphoryler la protéine VASP (VASP-P) inactivant les plaquettes et a contrario l'ADP en se fixant sur les récepteurs P2Y12 inhibe ce mécanisme de phosphorylation de la protéine VASP en diminuant la concentration d'AMPc traduisant ainsi un état d'activation des plaquettes. La mesure de la phosphorylation de cette protéine reflète donc l'état d'activation ou d'inactivation des plaquettes. Le clopidogrel et le prasugrel sont 2 thiényopyridines qui inhibent l'agrégation plaquettaire par un mécanisme de blocage irréversible et très spécifique de ces mêmes récepteurs P2Y12.

Par ailleurs l'adénosine est un nucléoside important concernant la régulation du système cardiovasculaire. C'est le résultat de la dégradation de l'ADP puis de l'AMPc par des ectonucléotidases. Une partie est relâchée dans l'espace extracellulaire, tandis qu'une autre partie est réabsorbée par les globules rouges par un transporteur nucléosidique (ENT). En situation d'ischémie et d'hypoxie il se lie à des récepteurs couplés aux protéines G : A2A et A2B augmentant la concentration intracellulaire en AMPc. Ces mêmes récepteurs concourent à une cardioprotection par vasodilatation coronaire et inhibition de l'agrégation plaquettaire (car les plaquettes expriment ces récepteurs en surface). Certains médicaments utilisent cette voie tels que le Ticagrelor et le Dypiramidol en inhibant le transporteur ENT, augmentant ainsi la concentration d'adénosine.

## Matériels et méthodes

### Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle multicentrique entre janvier 2016 et décembre 2019. Les critères d'inclusion étaient les patients subissant une ICP avec implantation de stent pour un SCA persistant avec ou sans sus-décalage du segment ST, tel que défini dans les recommandations de bonnes pratiques de la Société européenne de cardiologie [3], nécessitant une

anticoagulation orale chronique. Les patients étaient inclus s'ils 1) avaient plus de 18 ans et moins de 90 ans, 2) avaient une indication préexistante d'anticoagulation orale chronique (fibrillation atriale, valves cardiaques mécaniques et maladie thromboembolique veineuse). Les critères d'exclusion étaient les antécédents d'hémorragie intracrânienne au cours des 6 derniers mois, choc cardiogénique, contre-indication à l'aspirine ou au clopidogrel, ulcère gastro-duodéal au cours des 6 derniers mois, thrombocytopénie, hémorragie majeure (critères de la thrombolyse lors d'un infarctus du myocarde [TIMI]) au cours du dernier mois, grossesse, maladie grave concomitante avec survie attendue de <1 mois, chirurgie dans le mois qui suit, insuffisance hépatocellulaire. Les critères de non-inclusion étaient les patients sous TAT, y compris ceux sous clopidogrel durant les dernières 48 heures et sous ticagrelor ou prasugrel moins de 24 heures avant l'évaluation du PRI, ainsi que l'incapacité à effectuer l'évaluation du PRI (jours fériés, week-ends, etc.),

Tous les patients subissant une ICP et ayant donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude ont été inclus. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local et conformément à la déclaration d'Helsinki (réf 19.02.06.65433). Le nom du registre était "Prospective Real-world Registry Describing Treatment Regimens (PRAETORIAN) : Étude prospective observationnelle de la thérapie antiplaquettaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et subissant une intervention coronarienne percutanée". <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03942913>

## Gestion antithrombotique péri procédurale et coronarographie

Au cours de l'ICP, une anticoagulation parentérale supplémentaire à faible dose (bolus d'héparine, 100 UI kg<sup>-1</sup>) a été administrée à tous les patients traités par dabigatran, comme le suggèrent Vranckx et al. Pour les autres patients, l'ICP a été réalisée sans interruption de l'anticoagulant oral et sans anticoagulation supplémentaire, conformément aux recommandations de bonnes pratiques [16]. Une dose d'héparine non fractionnée supplémentaire devait être administrée selon les pratiques habituelles pour couvrir l'ICP, à la dose standard (70 à 100 U/Kg) en cas d'AOD et à une dose réduite (30 à 50 U/Kg) en cas d'AVK en cours (11).

Tous les patients ont reçu un bolus de 250 mg d'aspirine par voie intraveineuse et une dose de charge de 600 mg de clopidogrel, suivie de 75 mg d'aspirine + clopidogrel par jour. Chez les patients déjà sous anticoagulant (AVK ou AOD), la poursuite du même traitement après une ICP a été encouragée, en particulier si l'observance était bonne, si l'INR était bien contrôlé et si aucune complication ischémique ou hémorragique n'a été observée. Des inhibiteurs de la pompe à protons ont été administrés pour prévenir des hémorragies gastro-intestinales. Dans la mesure du possible, l'ICP a été réalisée par voie radiale pour réduire le risque d'hémorragie au point de ponction, et les stents à élution de médicaments (DES) ont été préférés aux stents en métal nu chez tous les patients (3).

### Rapport international normalisé et durée dans la plage thérapeutique

Pour tous les patients ayant reçu un AVK, le rapport international normalisé (INR) prévu a été fixé entre 2 et 2,5 (3). L'INR a été régulièrement contrôlé chaque jour durant l'hospitalisation. Après la sortie, des évaluations de l'INR ont été effectuées chaque semaine. Si l'INR atteignait la fourchette cible après trois contrôles consécutifs, la mesure était alors effectuée chaque mois. Ensuite, les mesures de l'INR étaient obtenues de manière conventionnelle, à la discrétion du praticien (au moins une fois par mois), et des ajustements de dose étaient effectués en conséquence.

### Schéma posologique d'un AOD pour une thérapie combinée dans la TAT

Conformément à la dernière State-of-the-Art Review (3), les AOD ont été prescrits à des doses complètes pour la fibrillation atriale (FA) en prévention des AVC (150 mg pour le dabigatran, 5 mg pour l'apixaban). Si le rivaroxaban a été utilisé, la dose de 15 mg (au lieu des 20 mg testés lors des essais réglementaires sur la FA) est considérée comme une option raisonnable (3). Les AOD, avec leurs demi-vies courtes, n'ont pas besoin d'être dosés en raison de leur large fenêtre thérapeutique et des interactions médicamenteuses limitées. La question de doser les AOD dans certaines situations cliniques est revenue au centre du débat, mais il existe un

consensus qui ne permet pas d'offrir des soins médicaux optimaux aux patients atteints sous TAT (3).

### Mesures de la réactivité plaquettaire (PRI)

Les échantillons de sang pour l'analyse de l'indice VASP ont été recueillis par ponction atraumatique de la veine ante cubitale dans les 24 heures suivant la prise du clopidogrel. Le sang initialement prélevé a été jeté pour éviter de mesurer l'activation plaquettaire induite par la ponction de l'aiguille. Le sang a été prélevé par un Vacutainer contenant 3,8 % de citrate trisodique et rempli à pleine capacité. Le Vacutainer a été renversé délicatement 3 à 5 fois afin de mélanger le sang puis envoyé immédiatement au laboratoire d'hémostase. L'analyse de phosphorylation de l'indice VASP a été effectuée dans les 24 heures suivant le prélèvement sanguin par un investigateur expérimenté utilisant des kits de plaquettes VASP (Diagnostica Stago, Asnières, France) [16]. En bref, un échantillon de sang citraté est incubé avec de la prostaglandine E1 (PGE1) ou avec de la PGE1 et de l'ADP (10  $\mu$ mol/l) pendant 10 minutes puis fixé dans du paraformaldéhyde, après quoi les plaquettes sont perméabilisées par un détergent non ionique. Les analyses ont été effectuées par un cytomètre de flux EPICS XL-MCL (Beckman Coultronics, Margency, France), la population de plaquettes est identifiée après marquage à partir de sa distribution de diffusion avant et latérale. Un indice PRI VASP a été calculé à partir de l'intensité moyenne de fluorescence (IMF) des échantillons incubés avec PGE1 ou PGE1 et ADP selon la formule :  $PRI\ VASP = [(IMF\ (PGE1) - IMF\ (PGE1\_ADP)) / IMF\ (PGE1)] \times 100$ . La réactivité plaquettaire élevée sous traitement (HTPR) a été définie comme un indice VASP  $\geq 50$  % et la réactivité plaquettaire faible après traitement (LTPR) comme un indice VASP de moins de 16 % selon la définition consensuelle [17, 18].



## Résultats

Le principal critère de jugement d'efficacité était le nombre d'événements indésirables cardiaques ou vasculaires cérébraux majeurs (MACCE) à six mois. Il s'agit d'un critère de jugement composite de mortalité toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde non provoqué, de toute revascularisation coronarienne urgente, d'accident vasculaire cérébral ischémique et accident thromboembolique extra crânien. Les décès de causes vasculaires ont été définis comme les décès de causes cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ou décès sans autre cause connue. Les nouveaux infarctus du myocarde ont été définis selon la définition universelle [19]. L'accident vasculaire cérébral a été défini comme tout déficit neurologique d'apparition brutale, qui a été classé en ischémique ou hémorragique et vérifié par scanner cérébral ou imagerie par résonance magnétique [20]. L'embolie systémique a été diagnostiquée comme une obstruction vasculaire aiguë des membres ou de tout autre organe et vérifiée par angiographie.

Le critère secondaire de sécurité à six mois était la survenue d'une hémorragie cliniquement significative (un composite d'hémorragie majeure, mineure ou minime selon les critères de la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde [TIMI] ou une hémorragie nécessitant des soins médicaux (21)).

Les risques d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie ont été évalués à l'aide de deux scores (3). Le score CHA2DS2-VASc qui reflète le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant de fibrillation atriale sans traitement anticoagulant ; le score va de 0 à 9, plus le score est élevé plus le risque est important. Le score HAS-BLED qui reflète le risque d'hémorragie chez les patients souffrant de fibrillation atriale qui suivent un traitement anticoagulant ; le score va de 0 à 9, plus le score est élevé plus le risque est important

## La collecte de données

Les données de suivi après la sortie ont été obtenues lors de visites de routine programmées en ambulatoire à 1 mois et lors d'appels téléphoniques aux patients tous les 3 mois en fonction de l'évolution clinique de chaque patient. Des questions

standardisées ont été utilisées pour évaluer les épisodes de saignement, les événements thrombotiques et l'utilisation de médicaments. Tous les événements thrombotiques et hémorragiques nécessitant des soins médicaux ont été vérifiés par un comité des événements qui n'avait pas connaissance du groupe d'étude du patient, à l'aide de dossiers médicaux obtenus auprès des médecins de famille et des hôpitaux référents. Tous les patients présentant des symptômes au cours de la visite et de l'entretien ont été évalués par au moins deux cardiologues. Les décès ou les infarctus du myocarde ont été enregistrés par le personnel d'admission de l'hôpital ou par le personnel du service. Tous les patients ont terminé la période de suivi.

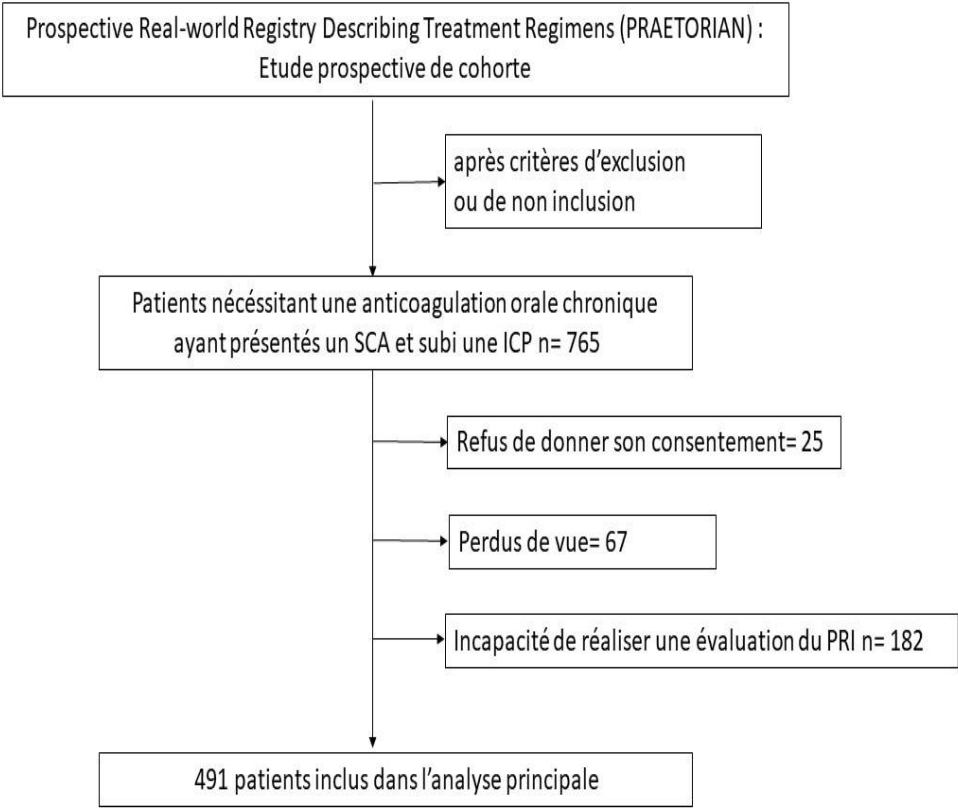
### Analyses statistiques

Les données continues sont exprimées sous forme de moyenne (fourchette ou écart-type) et les données catégorielles en valeur absolue et en pourcentage. Les analyses statistiques ont été effectuées en intention de traiter. Les caractéristiques cliniques et angiographiques des patients ont été décrites pour les deux groupes de traitement puis comparées. Pour les variables quantitatives, les tests t de Student ont été effectués lorsqu'ils étaient valides ; les tests de Mann-Whitney ont été effectués dans le cas contraire. Pour les variables qualitatives, les tests  $\chi^2$  ont été effectués lorsqu'ils étaient valides ; les tests exacts de Fisher ont été effectués autrement.

Les résultats ont été comparés entre les deux groupes de traitement à l'aide d'une analyse de survie. Pour les MACCE et les résultats des décès, des courbes de Kaplan-Meier ont été tracées et le modèle de régression de Cox a été utilisé, ce qui a permis d'estimer les rapports de risque avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Pour tous les autres résultats, leur survenue peut être exclue par le décès, créant un contexte de risque compétitif [22] ; l'analyse a donc tenu compte de ce biais potentiel [23]. L'analyse a été limitée au premier événement survenu dans le cadre des risques compétitifs en utilisant les quantités suivantes, couramment utilisées pour résumer les résultats par type d'événement : (i) rapports de taux instantanés spécifiques à l'événement d'intérêt, qui pour chaque occurrence d'un événement peut être considérée de manière heuristique comme la probabilité d'un événement

pendant un petit intervalle de temps, étant donné qu'aucun décès n'est survenu auparavant ; et (ii) la fonction d'incidence cumulative, qui pour chaque événement correspond à la probabilité d'un événement en présence d'événements compétitifs liés à des décès. Les courbes d'incidence cumulée ont été tracées et le modèle Fine and Gray a été utilisé, ce qui a permis d'estimer les rapports de risque de sous-distribution avec leurs intervalles de confiance à 95 % [24,25]. L'hypothèse de risques proportionnels a été évaluée en testant les interactions des covariables avec la fonction quadratique du temps et a été vérifiée graphiquement en utilisant des résidus de type Schoenfeld. Toutes les statistiques ont été calculées à l'aide du logiciel R. La librairie R `cmprsk` a été utilisée pour les analyses de risques compétitifs. Tous les tests ont été bilatéraux. Des valeurs  $P < 0,05$  ont été considérées comme significatives.

Figure 1 : flow chart



SCA : Syndrome coronarien aigu ; ICP: Intervention coronaire percutanée;

## Résultats

A partir du registre PRAETORIAN, 765 patients nécessitant une anticoagulation orale chronique et une ICP ont été évalués pour leur éligibilité. Le retrait du consentement éclairé a pu être constaté chez 25 patients, 67 patients ont été perdus de vue, l'évaluation du PRI n'a pu être effectuée chez 182 patients, et ont été exclus de l'analyse statistique.

Enfin, 491 patients ont été étudiés dans l'analyse principale avec un suivi à 6 mois (voir le diagramme de flux). Les caractéristiques de base des patients, les scores de risques thrombotiques moyens (CHA2DS2-VASc) et hémorragiques (HASBLED), et l'indice VASP sont détaillés dans le tableau 1. L'âge médian de tous les patients était de 78,3 ans, et 28% des patients étaient des femmes. Le score CHA2DS2-VASc était de 4,72 alors que le score HAS-BLED était de 2,52 respectivement, indiquant des profils de risque thrombotique et hémorragique élevés pour la fibrillation atriale. Tous les patients ont été admis à l'hôpital avec un SCA, la majorité pour un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (66 %) ; 99 % des patients ont subi une ICP avec pose de stent au moment de la coronarographie. L'indication de l'anticoagulation curative était principalement la fibrillation atriale (91,4%), dont 75,7% était connue avant l'hospitalisation et 15,7% était une FA d'apparition récente. L'anticoagulant oral associé était un AVK (warfarine ou fluindione) chez 201 patients (41%), un AOD chez 290 patients (22,8% le rivaroxaban 15mg, 22% l'apixaban 5mg deux fois par jour, 14,2% le dabigatran 150mg deux fois par jour). À 6 mois, 85 des 491 patients (17, 3%) recevant une trithérapie antithrombotique (TAT) ont eu un épisode hémorragique TIMI et 38 patients (7,7%) sont morts ou ont eu un épisode ischémique. Davantage d'événements ischémiques et hémorragiques sont survenus dans le groupe AVK. Les effets des différents anticoagulants oraux directs (AOD), à savoir le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, sur les événements ischémiques et hémorragiques sont détaillés dans le tableau 2.

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients avec au moins 6 mois de suivi (N=491).

<b>Variable</b>	<b>N = 491 (%)</b>
<b>Femme</b>	137 (28)
<b>Age, année</b>	78,3
<b>HTA</b>	353 (72)
<b>Dyslipidémie</b>	391 (79)
<b>Fumeur</b>	147 (30)
<b>Diabète</b>	
	Aucun 300 (61)
	Type 1 24 (4,8)
	Type 2 167 (34)
<b>Antécédents de pathologies vasculaires</b>	436 (89)
<b>Antécédents d'insuffisance cardiaque</b>	197 (40,1)
<b>Antécédents d'hémorragies</b>	
	Aucun 392 (80)
	ORL 17 (3,4)
	Cerebrales 16 (3,2)
	Digestives 37 (7,5)
	Urinaires 11 (2,2)
	Hématomes 19 (3,8)
	Vasculaires 11 (2,2)
<b>Antécédents de MACCE</b>	
	Aucun 284 (57,8)
	IDM 167 (34)
	AVC ischémique 34 (6,9)
	AVC ischémique + IDM 6 (1,2)
<b>SCA</b>	
	STEMI 129 (26,3)
	NSTEMI 324 (66)
	Angor instable 38 (7,7)
<b>FEVG, %</b>	43,62 (n=371)
<b>Indication d'anticoagulation</b>	
	ATCD de FA 372 (75,7)
	FA récente 77 (15,7)

	MTEV	24 (4,8)
	Thrombus intra cardiaque	4 (0,8)
	Embolie coronaire	3 (0,6)
	ATCD de FA et MTEV	6 (1,2)
	Valve mécanique	5 (1)
<b>Triple thérapie : aspirine + clopidogrel combinée avec</b>		
	AVK	201 (41)
	Rivaroxaban	112 (22,8)
	Apixaban	108 (22)
	Dabigatran	70 (14,2)
<b>VASP, %</b>		49 (25-73)
	<30%	155 (31,5)
	30-50%	86 (17,5)
	50-70%	115 (23,5)
	>70%	135 (27,5)
		n=201 (%)
<b>Mesure de l'INR</b>		
	INR sous dosé	111 (55)
	INR dans la cible	80 (40)
	Sur dosage INR	10 (5)
<b>Durée sous TAT, mois</b>		3,51 [1-6]
<b>IPP sous TAT</b>		455 (92,6)
<b>Revascularisation</b>		
	Pas d'ICP	2 (0,4)
	ICP + Stent	487 (99,18)
	ICP sans pose de stent	2 (0,4)
<b>Suivi, jours</b>		190
<b>MACCE sous TAT</b>		
	Aucun	38 (7, 7)
	Aucun	453 (92,2)
	IDM non fatal	16 (3,2)
	AVC ischémique	2 (0,4)
	Décès	18 (3,6)
	Revascularisation en urgence	2 (0,4)

**MACCE sous TAT selon l'anticoagulant**

AVK	18 (8,9)
Rivaroxaban	14 (12.5)
Apixaban	3 (2.7)
Dabigatran	3 (4.2)

**Type MACCE sous TAT selon l'anticoagulant****MACCE sous rivaroxaban**

	14
IDM non fatal	8
Décès	4
AVC ischémique	0
Revascularisation en urgence	2

**MACCE sous apixaban**

	3
IDM non fatal	3
Décès	0
AVC ischémique	0
Revascularisation en urgence	0

**MACCE sous dabigatran**

	3
IDM non fatal	3
Décès	0
AVC ischémique	0
Revascularisation en urgence	0

**MACCE sous AVK**

	18
IDM non fatal	2
Décès	14
AVC ischémique	2
Revascularisation en urgence	0

**Hémorragies sous TAT**

	85 (17,3)
Aucune	406 (82,6)
Cérébrales	4 (0,8)
AVK =2	
Rivaroxaban n= 1	
Dabigatran = 1	
Apixaban = 0	



	Digestives	38 (7,7)
		AVK= 14
		Rivaroxaban = 18
		Apixaban =4
		Dabigatran = 2
	Hémoptysis	7 (1,4)
		AVK = 3
		Rivaroxaban = 1
		Apixaban = 1
		Dabigatran = 2
	Urinaires	11 (2.2)
		AVK = 9
		Apixaban = 1
		Dabigatran = 1
	Hématomes	13 (2,6)
		AVK = 10
		Rivaroxaban 1
		Apixaban 1
		Dabigatran 1
	Vasculaires	10 (2)
		AVK = 4
		Rivaroxaban 1
		Dabigatran 5
	ORL	2 (0,4)
		Apixaban = 2
<b>Classification TIMI</b>		N =85
	Majeur	6 (7)
	Mineur	40 (47)
	Minime	39 (46)
<b>Hémorragies TIMI sous TAT selon l'anticoagulant</b>		85
	AVK	42
		Majeur = 4
		Mineur = 20
		Minime = 18

	Rivaroxaban	22
		Majeur = 4
		Mineur = 15
		Minime = 5
	Apixaban	9
		Majeur = 0
		Mineur = 3
		Minime = 6
	Dabigatran	12
		Majeur = 0
		Mineur = 2
		Minime = 10
<b>DFG, ml/Min</b>		61, 34 [21-96]
<b>CHADSVASC</b>		4,72 [4-6]
<b>HASBLED</b>		2,52 [2-3]
<b>Hémoglobine, mg/dL</b>		128,77 [120-142]

AVC : accident vasculaire cerebral ; SCA: syndrome coronarien aigue; FA: fibrillation atriale; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events; ORL: Oto-Rhino-Laryngologie; DFG: Débit de filtration glomérulaire; INR: international normalized ratio; HTA : hypertension artérielle; IDM: infarctus du myocarde; NSTEMI: Non ST elevation myocardial infarction; ICP: intervention coronaire percutanée; IPP: inhibiteurs de la pompe à proton; STEMI: ST elevation myocardial infarction; VASP: *vasodilator-stimulated phosphoprotein*; AVK: antagoniste de la vitamine K; MTEV: maladie thrombo embolique veineuse ; TAT : triple thérapie antithrombotique ; TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Sur la base de l'ensemble croissant de preuves montrant une association entre HTPR (VASP >50%) et les événements ischémiques, et LTPR (VASP<16%) avec les événements hémorragiques, nous étudions dans une analyse plus approfondie la survenue de MACCE et d'hémorragies concernant le statut HTPR ou LTPR. 250 patients (51%) étaient HTPR (VASP >50 %) et 39 (7,9 %) étaient LTPR, ce qui indique des profils de risque thrombotique et hémorragique respectivement élevés pour les patients atteints de SCA.

Le tableau 2 présente les caractéristiques initiales des patients répartis en 2 groupes selon le statut PRI (< 50 % et > 50 %). Nous avons observé une incidence moindre de MACCE et plus d'événements hémorragiques dans le groupe HTPR. Le tableau 3 présente les caractéristiques initiales des patients divisés en 2 groupes selon le PRI (< 16% et > 16%). Dans cette analyse, l'indice PRI < 16 % n'était pas indépendamment prédictif d'évènements hémorragiques. Il est intéressant de noter que la plupart des paramètres analysés se produisent au cours du premier mois, 45 % pour les saignements et 50 % pour les MACCE. (voir l'analyse de Kaplan-Meier des événements thrombotiques et hémorragiques au cours du suivi à un mois et à six mois.) sans aucun lien avec l'indice VASP (VASP>50% pour MACCE, VASP<16% pour les hémorragies). Voir tableau 4, 5, 6, 7

**Tableau 2:** Caractéristiques des patients avec au moins 6 mois de suivi en fonction du VASP >50%, ou ≤ 50% (N= 491).

Variable	VASP ≤ 50% N=241	VASP > 50% N=250	p
<b>Femme</b>	76 (32%)	61 (24%)	0.191
<b>Age, année</b>	79	78	0.431
<b>HTA</b>	170 (70%)	183 (73%)	0.188
<b>Dyslipidémie</b>	185 (76%)	206 (82%)	0.203
<b>Fumeur</b>	69 (28%)	78 (31%)	
<b>Diabète</b>			
Aucun	137 (56%)	163 (65%)	
Type 1	17 (7%)	7 (3%)	
Type 2	87 (36%)	80 (32%)	
<b>Antécédents de pathologies vasculaires</b>	210 (87%)	226 (90%)	0.517
<b>Antécédents d'insuffisance cardiaque</b>	85 (35%)	112 (44%)	0.717
<b>Antécédents d'hémorragies</b>			0.088
Épistaxis	6(2.4%)	11(4.4%)	
Cérébrales	8(3,3%)	8(3,2%)	
Digestives	20 (8%)	17 (6,8%)	
Urinaires	4 (1,6%)	7 (3%)	
Hématomes	8 (3,3%)	11 (4,4%)	
Vasculaires	4 (1,6%)	7 (3%)	
<b>Antécédents de MACCE</b>			0.211
Aucun	137 (56%)	147 (59%)	
IDM	90 (37%)	77 (30%)	
AVC ischémique	11 (4%)	23 (9%)	
AVC ischémique + IDM	3 (1%)	3 (1%)	
<b>SCA</b>			0.154
STEMI	79 (33%)	50 (20%)	
NSTEMI	152 (63%)	172 (68%)	
Angor instable	10 (4%)	28 (11%)	
<b>FEVG, %</b>	41 (35-59)	45 (35-60)	0.149
<b>Indication d'anticoagulation</b>			0.066

Antécédent de FA	195 (81%)	177 (70%)	
FA récente	45 (18)	32 (12%)	
MTEV	5 (2%)	19 (7%)	
Thrombus intracardiaque	1 (0,4%)	3 (1%)	
Embolie coronaire	1 (0,4%)	2 (0,8%)	
Antécédents de FA et MTEV	3 (1%)	3 (1%)	
Valve mécanique	3 (1%)	2 (0,8%)	
<b>Triple thérapie : aspirine + clopidogrel combinée avec</b>			0.002
AVK	96 (40%)	105 (43%)	
Rivaroxaban	57 (21%)	55 (30%)	
Apixaban	52 (20%)	56 (22%)	
Dabigatran	36 (13%)	34 (4%)	
<b>VASP, %</b>	27,5 (22-37)	75 (64-76)	<0.001
<b>Mesure de l'INR</b>	N=96	N=105	0.424
INR sous dosé	48 (50%)	62 (59%)	
INR dans la cible	40 (41%)	42 (40%)	
INR sur dosé	8 (8%)	1 (1%)	
<b>Durée de la TAT, en mois</b>	3,5 (1-6)	3,6 (1-6)	
<b>IPP sous TAT</b>	230 (95%)	225 (90%)	0.115
<b>Revascularisation</b>			0.082
Absence d'ICP	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
ICP + stent	241 (100%)	246 (98%)	
ICP sans pose de stent	0 (0%)	2 (0,8%)	
<b>Période de suivi, en jours</b>	190 (190-190)	190 (190-190)	0.002
<b>MACCE sous TAT n=38</b>	23	15	0.526
IDM non fatal	9 (3%)	7 (3%)	
AVC ischémique	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Décès	11 (4%)	7 (3%)	
Revascularisation en urgence	2 (0,8%)	0 (0%)	
<b>MACCE sous TAT selon anticoagulant</b>			
AVK	10	8	
Rivaroxaban	10	4	

	Apixaban	1	2	
	Dabigatran	2	1	
<b>Hémorragies sous TAT (n=85)</b>		n=33	n=52	
	Cérébrales	2 (0.8%)	2	
	Digestives	12 (4.8%)	26 (10.4%)	
	Hémoptysies	3 (1.2%)	4 (1.6%)	
	Urinaires	2 (0.8%)	9 (3,6%)	
	Hématomes	11 (4.6%)	2 (0,8%)	
	Vasculaires	1 (0.4%)	9 (3,6%)	
	ORL	2 (0.8%)	0 (0%)	
<b>Classification TIMI</b>		N=33	N=52	0.04
	Majeur	3 (9%)	3 (5,7%)	
	Mineur	15 (45%)	25 (48,7%)	
	Minime	15 (45%)	24 (46,1%)	
<b>Hémorragies sous TAT selon l'anticoagulant</b>				0.044
	AVK	20	22	
	Rivaroxaban	11	11	
	Apixaban	4	5	
	Dabigatran	2	10	
<b>DFG, mL/min</b>		56,88	62,09	0,016
<b>CHADSVASC</b>		5,3 (4-6)	4,4 (4-5)	0.076
<b>HASBLED</b>		2,6 (2-3)	2,45 (2-3)	0.053
<b>Hémoglobine, mg/dL</b>		123 (121-140)	135 (120-143)	0.07

AVC : accident vasculaire cerebral ; SCA: syndrome coronarien aigue; FA: fibrillation atriale; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events; ORL: Oto-Rhino-Laryngologie; DFG: Débit de filtration glomérulaire; INR: international normalized ratio; HTA : hypertension artérielle; IDM: infarctus du myocarde; NSTEMI: Non ST elevation myocardial infarction; ICP: intervention coronaire percutanée; IPP: inhibiteurs de la pompe à proton; STEMI: ST elevation myocardial infarction; VASP: *vasodilator-stimulated phosphoprotein*; AVK: antagoniste de la vitamine K; MTEV: maladie thrombo embolique veineuse ; TAT : triple thérapie antithrombotique ; TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

**Tableau 3:** Caractéristiques des patients avec au moins 6 mois de suivi en fonction du vasp  $\leq 16\%$  ou  $> 16\%$  (n=491).

Variable	VASP $\leq 16\%$ N=39	VASP $> 16\%$ N=452	p
<b>Femme</b>	12 (31%)	125 (27%)	0.781
<b>Age, année</b>	78,6	79,1	0.283
<b>HTA</b>	27 (70%)	326 (72%)	0.188
<b>Dyslipidémie</b>	28 (71%)	363 (80%)	0.203
<b>Fumeur</b>	11 (28%)	136 (30%)	
<b>Diabète</b>			
Aucun	20 (51%)	280 (61%)	
Type 1	3 (7%)	21 (4,6%)	
Type 2	16 (41%)	151 (33%)	
<b>Antécédents de pathologies vasculaires</b>	31 (79%)	405 (89%)	0.517
<b>Antécédents d'insuffisance cardiaque</b>	12 (31%)	185 (40%)	0.717
<b>Antécédents d'hémorragies</b>			0.088
Epistaxis	1 (2%)	16 (3,5%)	
Cérébrales	3 (7%)	13 (3%)	
Digestives	5 (12%)	32 (7%)	
Urinaires	2 (5%)	9 (2%)	
Hématomes	3 (7%)	16 (3,5%)	
Vasculaires	2 (1%)	9 (2%)	
<b>Antécédents de MACCE</b>			0.211
Aucun	16 (41%)	268 (59%)	
IDM	17 (43%)	150 (33%)	
AVC ischémique	6 (15%)	28 (6%)	
AVC ischémique + IDEM	1 (2%)	5 (1%)	
<b>SCA</b>			0.154
STEMI	15 (38%)	114 (25%)	
NSTEMI	22 (56%)	302 (66%)	
Angor instable	5 (12%)	33 (7%)	
<b>FEVG, %</b>	43,92 (35-59)	41,3 (35-60)	0.149
<b>Indication de l'anticoagulation</b>			0.066
Antécédents de FA	32 (82%)	340 (75%)	

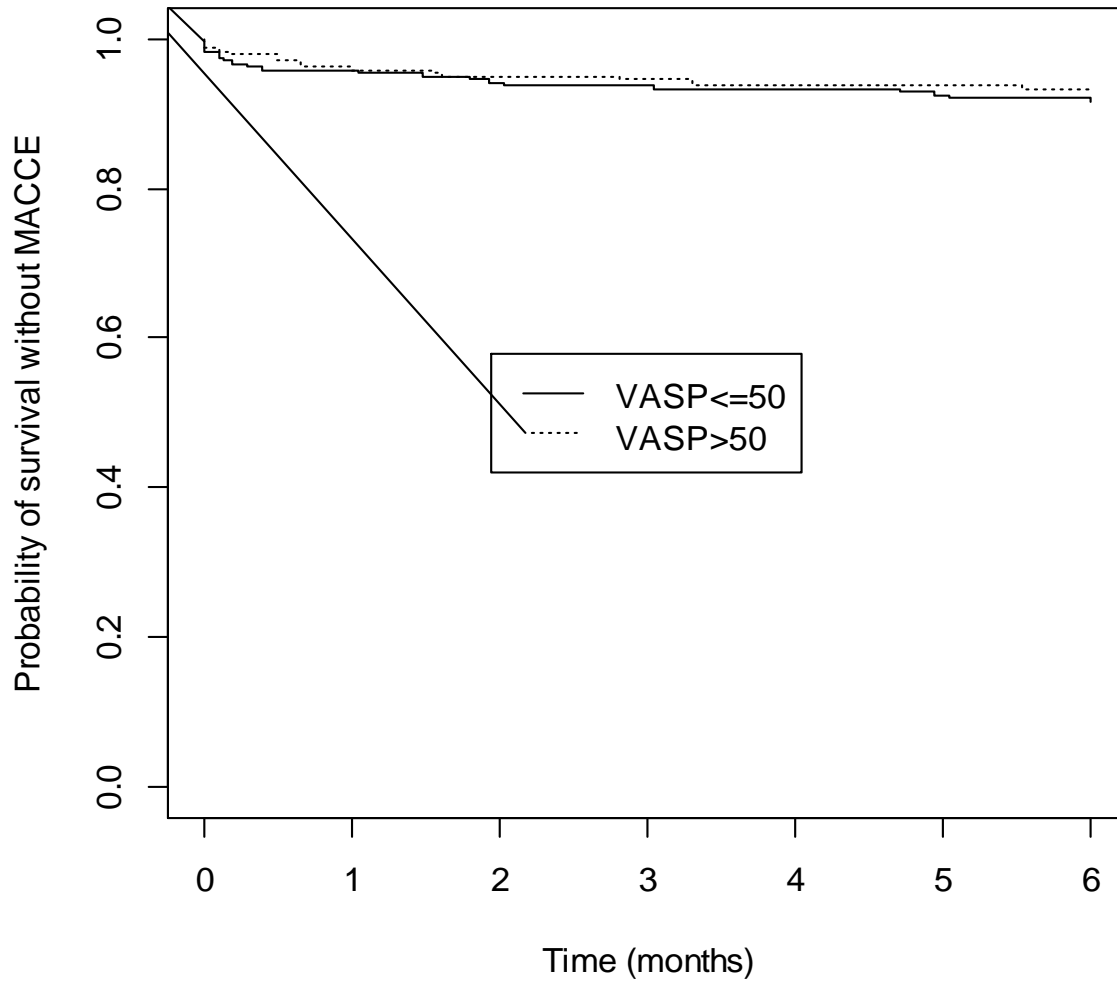
FA récente	6 (15)	71 (15%)	
MTEV	9 (23%)	15 (3%)	
Thrombus intracardiaque	2 (5%)	2 (0,4%)	
Embolie coronaire	0 (0%)	3 (0,6%)	
Antécédents de FA et MTEV	1 (2%)	5 (1%)	
Valves mécaniques	1 (2%)	4 (0,8%)	
<b>Triple thérapie : aspirine + clopidogrel combinée avec</b>			0.002
AVK	18 (46%)	183 (40%)	
Rivaroxaban	5 (12%)	107 (23%)	
Apixaban	8 (20%)	100 (22%)	
Dabigatran	8 (20%)	62 (13%)	
<b>VASP, %</b>	9,5 (22-37)	53 (64-76)	<0.001
<b>Mesure de l'INR</b>	N=18	N=183	0.424
INR sous dosé	9 (50%)	102 (55%)	
INR dans la cible	5 (27%)	75 (41%)	
INR sur dosé	4 (22%)	6 (3%)	
<b>Durée de la TAT, en mois</b>	3,72 (1-6)	3,58 (1-6)	
<b>IPP sous TAT</b>	36 (92%)	415 (92%)	0.234
<b>Revascularisation</b>			0.082
Absence d'ICP	0 (0%)	2 (0.2%)	
ICP + stent	39 (100%)	448 (99%)	
ICP sans pose de stent	0 (0%)	2 (0.4%)	
<b>Période de suivi, jours</b>	190 (190-190)	190 (190-190)	0.002
<b>MACCE sous TAT</b>	4	34	0.526
IDM non-fatal	1 (2%)	15 (3,3%)	
AVC ischémique	1 (2%)	1 (0,2%)	
Décès	1 (2%)	17 (3,7%)	
IDM fatal	1 (2%)	1 (0,2%)	
<b>MACCE sous TAT selon l'anticoagulant</b>			
AVK	2	16	0.085
Rivaroxaban	2	12	
Apixaban	0	3	
Dabigatran	0	3	



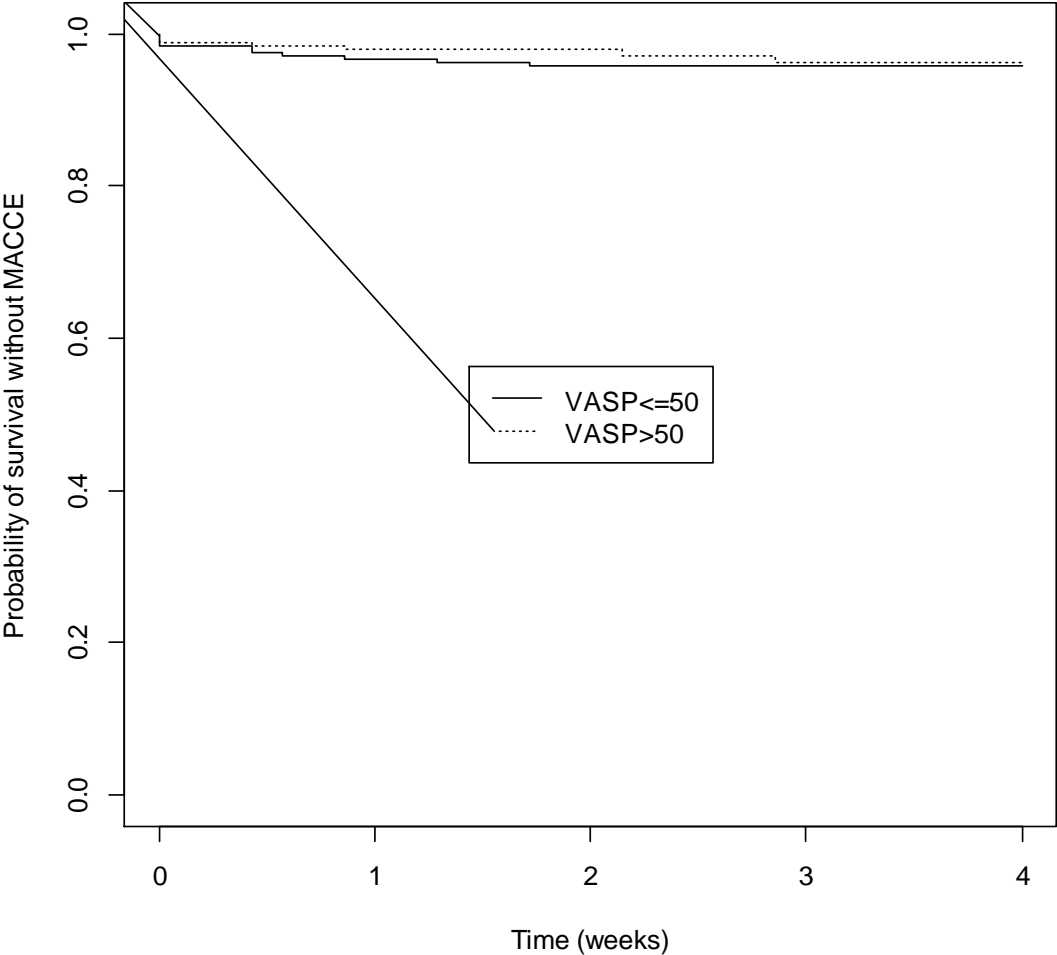
<b>Hémorragies sous TAT (n=85)</b>	n=36	N=49	
Cérébrales	2 (5%)	2 (4%)	
Digestives	21 (58,3%)	17 (34,6%)	
Hémoptysies	1 (2,7%)	6 (12,2%)	
Urinaires	4 (11,1%)	7 (14,2%)	
Hématomes	6 (16,6%)	7 (14,2%)	
Vasculaires	1 (2,7%)	9 (18,3%)	
ORL	1 (2,7%)	1 (2%)	
<b>Classification TIMI</b>	N=36	N=49	0.04
Majeur	1 (2,7%)	5 (10,2%)	
Mineur	18 (50,0%)	22 (44,9%)	
Minimes	17 (47,2%)	22 (44,9%)	
<b>Hémorragies sous TAT selon l'anticoagulant</b>			0.044
AVK	21	21	
Rivaroxaban	9	13	
Apixaban	4	5	
Dabigatran	3	9	
<b>DFG, mL/min</b>	57,79	59,09	0,16
<b>CHADSVASC</b>	4,67 (4-5)	5,23 (4-6)	0.02
<b>HASBLED</b>	2,5 (2-3)	2,72 (2-3)	0.13
<b>Hémoglobine, mg/dL</b>	127 (121-140)	131 (120-143)	0.07

AVC : accident vasculaire cerebral ; SCA: syndrome coronarien aigue; FA: fibrillation atriale; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events; ORL: Oto-Rhino-Laryngologie; DFG: Débit de filtration glomérulaire; INR: international normalized ratio; HTA : hypertension artérielle; IDM: infarctus du myocarde; NSTEMI: Non ST elevation myocardial infarction; ICP: intervention coronaire percutanée; IPP: inhibiteurs de la pompe à proton; STEMI: ST elevation myocardial infarction; VASP: *vasodilator-stimulated phosphoprotein*; AVK: antagoniste de la vitamine K; MTEV: maladie thrombo embolique veineuse ; TAT : triple thérapie antithrombotique ; TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

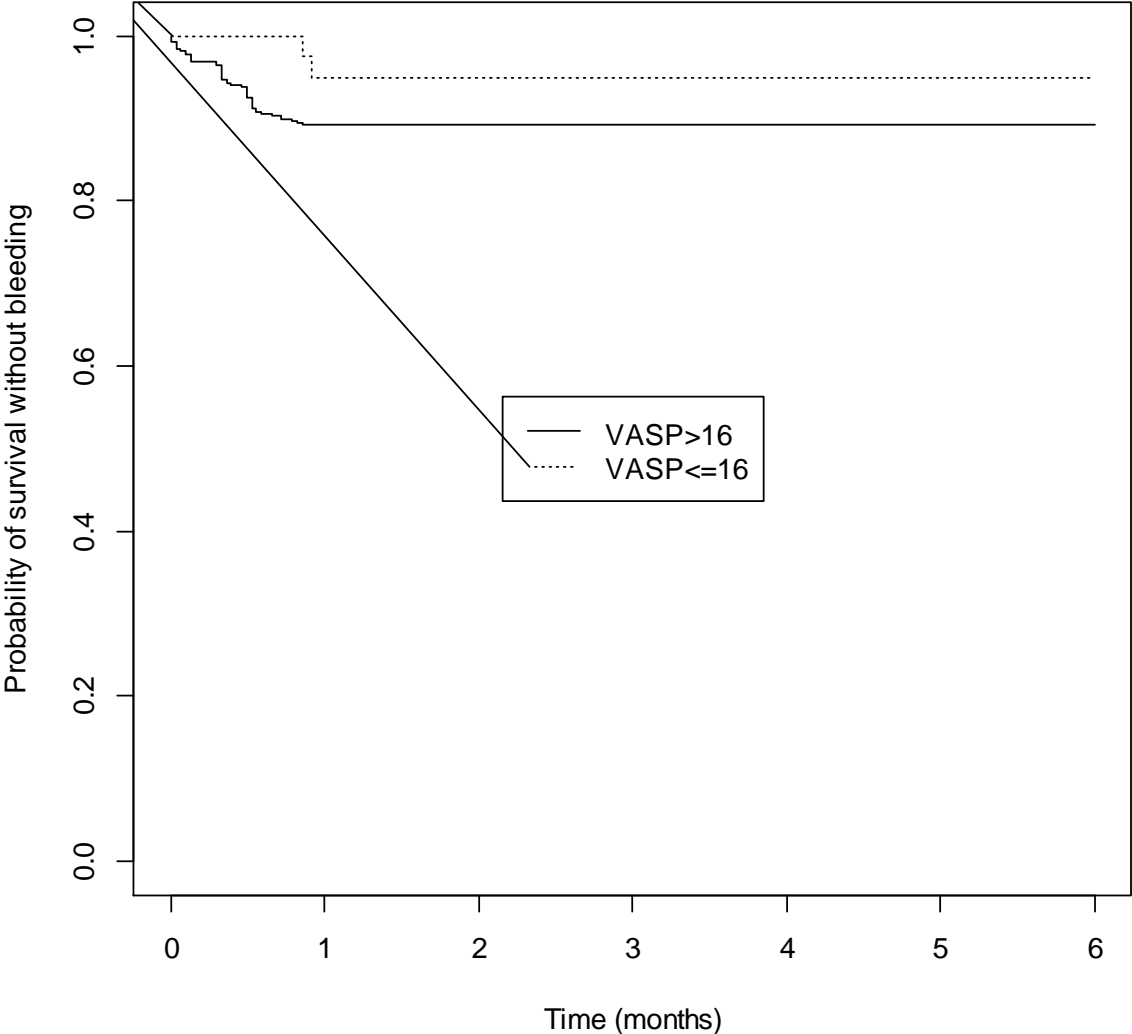
**Tableau 4:** Probabilité de survie sans MACCE en fonction du VASP ( $\leq 50\%$ ,  $> 50\%$ ) a 6 mois.



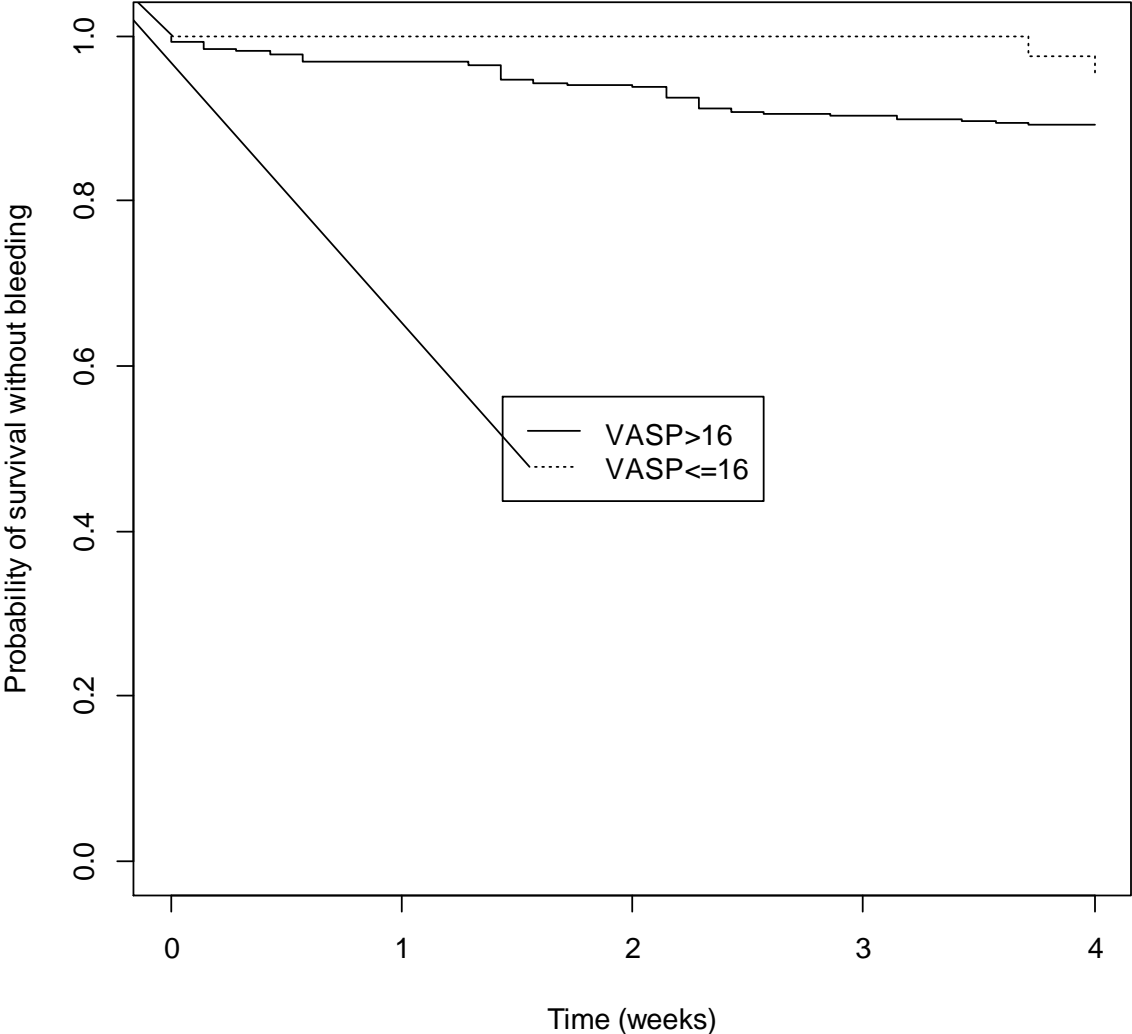
**Tableau 5:** Probabilité de survie sans MACCE en fonction du VASP ( $\leq 50\%$ ,  $> 50\%$ ) à 1 mois.



**Tableau 6:** Probabilité de survie sans hémorragies en fonction du VASP ( $\leq 16\%$ ,  $> 16\%$ ) à 6 mois.



**Tableau 7:** Probabilité de survie sans hémorragies en fonction du VASP ( $\leq 16\%$ ,  $> 16\%$ ) à 1 mois.



## Discussion

Nos résultats fournissent le plus grand ensemble de données de PRI chez des patients atteints de SCA sous trithérapie subissant une ICP. Notre étude n'a pas réussi à démontrer que les PRI (VASP) pouvaient prédire le résultat clinique (MACCE ou hémorragies) chez les patients sous TAT. Les différences d'événements entre les deux groupes (HTPR, LTPR ou non) n'étaient pas statistiquement significatives, mais cette observation doit être validée en utilisant un échantillon plus important. Notre étude ne recommande donc pas cette pratique en routine dans ces situations à haut risque comme le SCA sous TAT. Les résultats ont été étonnants, car il est connu que le HTPR est associé à des événements ischémiques et que le LTPR est associé à des hémorragies [13].

Plusieurs raisons pourraient expliquer pourquoi l'évaluation de la réactivité plaquettaire (PRI) n'a pas permis de prédire l'apparition de MACCE ou d'hémorragies à 6 mois dans notre étude.

Premièrement, les données sur les valeurs seuils du PRI en cas de traitement antiplaquettaire combiné à une anticoagulation orale sont limitées, Nous avons utilisé les valeurs seuils définies dans la littérature pour la DAPT, et il se pourrait bien que les valeurs seuils soient différentes lors d'une TAT (13).

Une autre raison possible des résultats négatifs concernant cette piste pourrait être le test utilisé pour déterminer les effets antiplaquettaires. Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être métabolisé par le foie en son métabolite actif (CAM). La grande variabilité inter-individuelle de l'inhibition de la fonction plaquettaire par le clopidogrel s'explique principalement par la grande variabilité de sa transformation en CAM. Comme la production variable de CAM explique l'ampleur variable de l'inhibition de la fonction plaquettaire par le médicament, Danese et al (26) évalue les relations entre les propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) du clopidogrel, dans le but d'identifier quel test de la fonction plaquettaire (PFT) prédit le mieux les concentrations plasmatiques de CAM. Cette équipe démontre que les tests VASP sont étroitement liés à la concentration maximale de CAM. Le VASP-Phosphorylé (VASP-P) effectué en temps utile pourrait être le meilleur marqueur de

la biodisponibilité du clopidogrel et semble être d'une utilité potentielle dans les études cliniques visant à définir le risque thrombotique et hémorragique associé à l'administration de clopidogrel (26).

Inversement, pour Helten et al (27), l'agrégométrie par impédancemétrie multifréquence [MP] pourrait être le meilleur test pour adapter les traitements antiplaquettaires à l'heure actuelle. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour aborder la question du régime antiplaquettaire optimal en médecine individualisée.

### TESTS VASP et TAT.

En 2019, les principaux leaders d'opinion résument les recommandations actualisées de consensus d'experts pour l'utilisation sélective de test de fonction plaquettaire (PFT) chez les patients subissant une ICP (28). Les patients recevant une anticoagulation orale et un traitement antiplaquettaire ont été décrits comme un domaine où les besoins ne sont pas satisfaits (29).

La seule étude analysant la réactivité plaquettaire via l'indice de phosphorylation de la protéine VASP chez les patients sous TAT a été menée par Hu et al. (30). Dans cette étude, 503 patients recevant une TAT avec de la warfarine, de l'aspirine 100 mg et du clopidogrel 75 mg pendant 3 mois après une angioplastie programmée ont été répartis au hasard en deux groupes. Le premier groupe a reçu une dose de clopidogrel ajustée en fonction du résultat du PRI à 3, 6, 9 et 12 mois. Si le PRI était >50%, le patient recevait une dose quotidienne plus élevée (jusqu'à 175 mg). Le deuxième groupe a reçu une dose standard de 75 mg de clopidogrel. Les résultats ont montré que le groupe recevant le traitement ajusté avait significativement moins de MACCE à un an (2,5% contre 5,0%,  $P = 0,02$ ) sans augmentation des saignements majeurs selon la classification TIMI (3,0% contre 2,8%). Cependant, ces patients avaient un taux significativement plus élevé de saignements mineurs à un an que les patients du groupe standard (15,3% contre 9,7%,  $p=0,03$ ). À notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective à évaluer le test VASP dans un schéma de TAT.

Par rapport à notre étude, la population de Hu et al. présentait un taux de MACCE beaucoup plus élevé (14,5 % des patients) en raison des critères de jugement concernant le taux revascularisation des vaisseaux cibles (TVR). La TVR n'est pas influencée par le régime antithrombotique et elle n'a pas été utilisée dans les essais randomisés chez les patients ayant subi une ICP en cas de FA. Deuxièmement, les patients étaient plus jeunes (respectivement, 63 ans contre 78 ans) et le score CHA2D2VASc était plus faible (3,7 contre 4,72 dans notre étude). Cette étude a été réalisée avec un échantillon de patients recrutés relativement peu nombreux dans cette population à faible risque. Tous les patients inclus ont été programmés pour une ICP avec une maladie coronaire stable et la warfarine a été arrêtée 3 jours avant l'ICP. Troisièmement, seuls les patients souffrant de FA ont été considérés comme éligibles. Il n'est pas certain que les valeurs de la PRI doivent être utilisées chez tous les patients traités par TAT. Quatrièmement, des différences supplémentaires ont été constatées, notamment le fait que le seul traitement anticoagulant prescrit était l'AVK. Les auteurs n'ont pas évalué les effets des nouveaux anticoagulants : Inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, edoxaban et rivaroxaban) ou inhibiteur de la thrombine (dabigatran). Cinquièmement, la durée de la trithérapie a été fixée à 3 mois (au lieu de 6 mois dans notre étude), suivie d'une durée fixe de 9 mois pour la bithérapie avec l'AVK et le clopidogrel.

A l'inverse, notre étude est réalisée en situation réelle, avec prescription d'un agent AVK et AOD dans une population à haut risque (uniquement des patients atteints de SCA, dont la moitié était HTPR pour le risque ischémique, avec un score CHADSVASC de 4,72 pour le risque d'embolie et un score HASBLED entre 2 et 3 pour le risque hémorragique). En outre, plus de 50 % des patients de notre étude ont été traités par AOD, et la durée médiane de la TAT était de 3,51 mois, créant une grande disparité avec les travaux de Hu et al. (37) Notre population est en accord avec les essais randomisés contrôlés récents avec un risque d'événement hémorragique autour de 17 %. De plus, dans notre travail, la moitié de nos patients étaient HTPR, et de nombreuses études ont montré que jusqu'à 40 % des patients pouvaient présenter une HTPR sous traitement par clopidogrel (3).

Il est important de noter que dans tous les essais, les événements hémorragiques sont proportionnels à la durée et à l'intensité du traitement antiplaquettaire (31) en nombre de jour après traitement. Dans notre série, la plupart des événements



hémorragiques surviennent au cours du premier mois, certainement en raison des difficultés rencontrées pour équilibrer l'INR. Le risque ischémique accru se produit principalement au cours des premiers mois après le SCA, comme décrit dans les essais sur l'angioplastie avec pose de stent chez des patients avec une FA. Le taux élevé de MACCE juste après une ICP observée dans nos travaux a été confirmé dans les études les plus récentes (3).

## Hémorragie et TAT.

Notre étude confirme que les AOD présentent un profil de sécurité favorable chez les patients sous TAT comparativement à l'utilisation des AVK. Dans notre étude, plus de la moitié des MACCE et des hémorragies majeures apparaissent au sein du groupe AVK, que les patients aient été HTPR ou LTPR. En accord avec les études randomisées récentes notre étude montre que les AOD semblent avoir un profil de risque favorable avec une réduction significative des hémorragies intracrâniennes [32]. Dans une récente étude de cohorte nationale danoise, vu que les trithérapies par AVK ou par AOD n'ont été prescrites que chez 1 % et 0,3 % des patients respectivement, par conséquent le bénéfice net des AOD n'a pu être déterminé. Toutefois, une étude plus approfondie est justifiée pour déterminer la supériorité des AOD par rapport aux AVK dans les cas de TAT (33). Nos données d'observation suggèrent que l'incidence des saignements gastro-intestinaux graves liés aux anticoagulants est plus importante pour le rivaroxaban que pour le dabigatran et l'apixaban. Cela concorde avec les études antérieures (34). Une explication pourrait être que le rivaroxaban est administré une fois par jour et que les concentrations maximales plasmatiques relatives sont plus élevées que celles des autres anticoagulants oraux (35). Lors du choix des anticoagulants dans le cadre d'un traitement par TAT, les praticiens doivent être informés des avantages potentiels à l'évaluation du risque de saignement gastro-intestinal.

## MACCE et TAT.

Notre essai dans la pratique contemporaine, comme les autres essais randomisés contrôlés, a confirmé que les événements ischémiques cardiaques et vasculo-cérébraux sont environ cinq fois moins fréquents que les saignements. En ce qui concerne l'incidence plus élevée de MACCE dans notre groupe d'AVK, elle peut s'expliquer par l'interaction entre l'AVK et le clopidogrel. Le clopidogrel et les AVK sont métabolisés de manière synchrone par le système du cytochrome hépatique P450 et provoquent une interaction médicamenteuse qui se traduit par un effet antiplaquettaire atténué du clopidogrel (36). Nous confirmons cette observation car parmi les 201 patients sous AVK, l'indice moyen du VASP était de 55,31 % pour les AVK contre 44,62 % pour le groupe AOD (données non présentées). Conformément aux recommandations de bonnes pratiques (3), nous utilisons des schémas à plus faible dose de rivaroxaban (15 mg par jour) et cela peut expliquer l'augmentation de MACCE par rapport à la dose complète d'apixaban et de dabigatran.

## Limites de l'étude

Tout d'abord, l'étude n'est pas assez puissante, car seuls 38 événements ischémiques ont été identifiés (7,7% de notre population), et la majorité d'entre eux étaient des décès toutes causes confondues (n=18, soit 47% des événements ischémiques), ce qui pourrait être un facteur confondant. En effet, bien que les risques compétitifs aient été pris en compte dans l'analyse statistique grâce à des courbes d'incidences cumulées : la forte incidence de décès pourrait avoir un impact sur la survenue ou non d'autres MACCE ; statistiquement les courbes de Kaplan-Meier auraient tendance à surestimer l'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt, pouvant induire un biais potentiel.

Deuxièmement, au-delà de ce manque de puissance, notre population présente un profil particulièrement sévère par rapport à la littérature. Nos patients sont plus âgés, avec un âge moyen de 78 ans, comme l'indique le score médian élevé de CHA2DS2VASc et la proportion de comorbidités. En outre, environ 60 % de nos

patients ont été traités par des AOD, et la durée médiane du TAT était de 3,5 mois (1-6), ce qui crée une disparité considérable avec les travaux de Hu et al (30).

Troisièmement, de nombreuses causes potentielles, dont des variables cliniques telles que le diabète, l'insuffisance rénale, les interactions médicamenteuses, la non-observance du traitement, le polymorphisme génétique des gènes codant pour les enzymes du cytochrome P450 (cruciales dans la bioactivation du clopidogrel) ou la glycoprotéine P (responsable de l'absorption du clopidogrel dans les intestins), les taux de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) circulante peuvent influencer le risque ischémique chez les patients atteints de SCA sous TAT par du clopidogrel en raison de son effet antiplaquettaire hétérogène et imprévisible (3).

## Conclusion

Le régime de traitement optimal après une ICP chez les patients sous traitement anticoagulant chronique reste une énigme clinique. L'association d'un anticoagulant oral et d'une double thérapie antiplaquettaire dans ce que l'on appelle la triple thérapie antithrombotique (TAT) augmente le risque d'hémorragie. De nombreux essais ont démontré que la bithérapie (AOD plus clopidogrel) réduit de manière significative les risques de saignement par rapport à la TAT, avec des tendances non significatives vers un risque accru d'IDM. Pour faciliter la prise de décision concernant les stratégies de désescalade entre la TAT et la bithérapie ou pour raccourcir la durée de la TAT, l'utilisation de la PFT aurait pu être un outil pour faciliter la décision clinique. Dans cette cohorte de mesure de PRI chez les patients atteints de SCA sous TAT, la LTPR (VASP<16%) et/ou la HTPR (VASP>50%) ne pouvaient pas prédire les résultats. Nous confirmons que les AOD doivent être privilégiés en raison d'une sécurité supérieure à celle des AVK, ce qui semble être un effet de classe, ainsi qu'une incidence plus élevée d'hospitalisation pour saignement gastro-intestinal pour le rivaroxaban.

## Bibliographie

1. Yusuke Morita<sup>1</sup>, Toka Hamaguchi<sup>1</sup>, Yuhei Yamaji<sup>1</sup>, Hideyuki Hayashi<sup>1</sup>, Eisaku Nakane<sup>1</sup>, Yoshisumi Haruna<sup>1</sup>, Tetsuya Haruna<sup>1</sup>, Michiya Hanyu<sup>1</sup>, Moriaki Inoko<sup>1</sup>: Temporal Trends in Prevalence and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Clin Cardiol . 2020 Jan;43(1):33-42. doi: 10.1002/clc.23285. Epub 2019 Nov 6
2. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. Dual antiplatelet therapy: appraisal of the ACC/AHA and ESC focused updates. J Am Coll Cardiol 2018;72:103–19
3. Davide Capodanno<sup>1</sup>, Kurt Huber<sup>2</sup>, Roxana Mehran<sup>3</sup>, Gregory Y H Lip<sup>4</sup>, David P Faxon<sup>5</sup>, Christopher B Granger<sup>6</sup>, Pascal Vranckx<sup>7</sup>, Renato D Lopes<sup>6</sup>, Gilles Montalescot<sup>8</sup>, Christopher P Cannon<sup>5</sup>, Jurien Ten Berg<sup>9</sup>, Bernard J Gersh<sup>10</sup>, Deepak L Bhatt<sup>5</sup>, Dominick J Angiolillo Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: State-of-the-Art . J Am Coll Cardiol . 2019 Jul 9;74(1):83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016.
4. Singh M, Sporn ZA, Schaff HV, Pellikka PA ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. .J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 9;73(13):1707-1718. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.038
5. Douketis JD . The 2016 American College of Chest Physicians . Treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal. .Intern Emerg Med. 2016 Dec;11(8):1031-1035. doi: 10.1007/s11739-016-1553-0. Epub 2016 Oct 20.
6. Morten Lamberts<sup>1</sup>, Gunnar H Gislason, Jonas Bjerring Olesen, Søren Lund Kristensen, Anne-Marie Schjerning Olsen, Anders Mikkelsen, Christine Benn Christensen, Gregory Y H Lip, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Morten Lock Hansen Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 10;62(11):981-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.029. Epub 2013 Jun 7.
7. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 mars 2020].
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045– 1057
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–2015

10. Nikolaus Sarafoff<sup>1</sup>, Amadea Martischinig, Jill Wealer, Katharina Mayer, Julinda Mehilli, Dirk Sibbing, Adnan Kastrati . 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
11. Larry R Jackson 2nd<sup>1</sup>, Christine Ju<sup>2</sup>, Marjorie Zettler<sup>3</sup>, John C Messenger<sup>4</sup>, David J Cohen<sup>5</sup>, Gregg W Stone<sup>6</sup>, Brian A Baker<sup>7</sup>, Mark Effron<sup>3</sup>, Eric D Peterson<sup>2</sup>, Tracy Y Wang<sup>2</sup> 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. doi: 10.1016/j.jcin.2015.08.018.
12. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:543–51.
13. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, Stone GW, Curzen N, Geisler T, Ten Berg J, Kirtane A, Siller-Matula J, Mahla E, Becker RC, Bhatt DL, Waksman R, Rao SV, Alexopoulos D, Marcucci R, Reny JL, et al.; Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261–73.
14. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet Reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908–2913
15. Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention* 2013; 8: 1052–60.
16. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012;10: 1999–2005.
17. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schömig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol*. (2010) 56:317–8. doi: 0.1016/j.jacc.2010.03.048
18. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet

reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* (2015) 36:1762–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104

19. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 30;72(18):2231-2264.
20. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and metaanalysis of 55 studies. *Stroke.* 2012;43:2904–9.
21. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, Vis MM, Baan J Jr, Koch KT, Peters RJ, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (thrombolysis in myocardial infarction), GUSTO (global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries), and ISTH (international society on thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1866–75.
22. Mahe I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. [Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation]. *Presse Med* 2006; 35: 1797–803.
23. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012; 126: 2309–16.
24. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 628–35.
25. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS, Aylward PE, Verheugt FW, Keltai M, Diaz R, Hanna M, Granger CB, Wallentin L. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170: 215–20.
26. E Danese<sup>1,2</sup>, C Fava<sup>2</sup>, F Beltrame<sup>3</sup>, D Tavella<sup>3</sup>, S Calabria<sup>2</sup>, M Benati<sup>1</sup>, M Gelati<sup>1</sup>, R Gottardo<sup>4</sup>, F Tagliaro<sup>4</sup>, G C Guidi<sup>1</sup>, M Cattaneo<sup>5</sup>, P Minuz<sup>2</sup>  
Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel

in going Percutaneous Coronary Intervention: Comparison Between Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein phosphorylation Assay and Multiple Electrode Aggregometry. *J Thromb Haemost* 2016 Feb;14(2):282-93. doi:10.1111/jth.13197. Epub 2016 Jan 29.

27. C. HELTEN,\* D. NAGUIB,\* L. DANNENBERG,\* M. P € OHL,\* A. AYHAN,\* T. HOHLFELD,† B. LEVKAU,‡ M. KELM,\* T. ZEUS\* and A. POLZIN\* . Platelet function testing: dead or alive. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 984–6.
28. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Aug 26;12(16):1521-1537. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y<sub>12</sub> Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* . 2019 Sep 23;12(18):1868-1869
29. Dirk Sibbing, Dominick J Angiolillo . Platelet Function and Genetic Testing in Patients Receiving Oral Anticoagulation and Antiplatelet Treatment: An Area of Unmet Need . *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Sep 23;12(18):1868-1869
30. Hu C, Zhang X, Liu Y, Gao Y, Zhao X, Zhou H, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein-guided Clopidogrel maintenance therapy reduces cardiovascular events in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation therapy and scheduled for percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 18 2018;18(1):120.
31. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim H-S, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 2011;58(19):1945-54.
32. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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. *Lancet* 2014;383:955–62.
33. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation* 2019;139:775–86.
34. Wayne A Ray<sup>1</sup>, Cecilia P Chung<sup>2,3,4</sup>, Katherine T Murray<sup>3,5</sup>, Walter E Smalley<sup>1,4,6</sup>, James R Daugherty<sup>1</sup>, William D Dupont<sup>7</sup>, C Michael Stein. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018 Dec 4;320(21):2221-2230.
35. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24–33.

36. Sibbing D, von Beckerath N, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, Sarafoff N, et al. Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. *Eur Heart J.* 2010;31:1205–11.



## Annexes

### 1. Score CHA2DS2-VASc

<b>C</b>	Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG	1
<b>H</b>	HTA	1
<b>A2</b>	Âge $\geq$ 75ans	2
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S2</b>	AVC / AIT / Embolie	2
<b>V</b>	Pathologie vasculaire	1
<b>A</b>	Âge 65 – 74 ans	1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	1

### 2. Score HAS BLED

<b>H</b>	HTA	1
<b>A</b>	Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
<b>S</b>	AVC	1
<b>B</b>	Hémorragies	1
<b>L</b>	INR labile	1
<b>E</b>	Âge > 65ans	1
<b>D</b>	Drogues ou alcool	1 ou 2

### 3. Classification TIMI

#### ➤ **Hémorragie majeure**

1. Tout saignement intracrânien (en dehors de microhémorragies < 10mm évidentes uniquement sur IRM).
2. Signes cliniques évidents d'hémorragie associés à une chute du taux d'hémoglobine de  $\geq 5$  g/dl ou une diminution absolue de  $\geq 15\%$  de l'hématocrite.
3. Saignement fatal (*saignement qui entraîne directement un décès dans les 7 jours*).

#### ➤ **Hémorragie mineure**

1. Hémorragie cliniquement manifeste (y compris à l'imagerie), entraînant une chute de l'hémoglobine de 3 à moins de 5 g/dl ou une diminution de l'hématocrite de  $\geq 10\%$ .
2. Aucune perte de sang observée : Diminution de la concentration d'hémoglobine  $\geq 4$ g/dl ou diminution de l'hématocrite  $\geq 12\%$ .
3. Tout signe d'hémorragie manifeste répondant à l'un des critères suivants et ne répondant pas aux critères d'un événement hémorragique majeur ou mineur, tels que définis ci-dessus :
  - a. Nécessite une intervention médicale (*traitement médical ou chirurgical guidé par un médecin pour arrêter ou traiter un saignement, y compris l'arrêt temporaire ou définitif ou la modification de la dose d'un médicament ou d'un médicament à l'étude*).
  - b. Conduit ou prolonge une hospitalisation.
  - c. Nécessitant une évaluation médicale rapide (*menant à une visite imprévue à un professionnel de santé et à des tests de diagnostic, en laboratoire ou en imagerie*).

#### ➤ **Hémorragie minime**

1. Tout saignement manifeste ne répondant pas aux critères ci-dessus.
2. Tout signe d'hémorragie manifeste (y compris par imagerie) associé à une diminution de l'hémoglobine  $> 3$ g/dl ou à une diminution  $> 9\%$  de l'hématocrite.

## Abréviations

AC : Adénylate cyclase

ADP : Adénosine di-phosphate

AMPc : Adénosine mono-phosphate cyclique

AOD : Anticoagulants oraux direct

ATCD : Antécédents

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antagoniste de la vitamine K

CAM : Clopidogrel active metabolite

DAPT : Double antiagrégation plaquettaire

DES : Stent à élution de médicaments

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ENT : Equilibrative nucleoside transporter

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HTA : Hypertension artérielle

HTPR : High on-treatment platelet reactivity

ICP : Intervention coronaire percutanée

IDM : Infarctus du myocarde

IMF : Immunofluorescence

INR : International normalized ratio

IPP : Inhibiteur de pompe à proton

LTPR : Low on-treatment platelet reactivity

MACCE : Major adverse cardiac and cerebrovascular events

MP : Impédancemétrie multifréquence

MTEV : Malade thrombo-embolique veineuse



## Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

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

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

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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



## **Résumé**

**Introduction** : La thérapie antithrombotique optimale après une intervention coronaire percutanée (ICP) chez les patients sous traitement anticoagulant chronique reste une énigme clinique. L'association d'un anticoagulant oral et d'une bithérapie antiplaquettaire dans ce qu'on appelle la triple thérapie antithrombotique (TAT) augmente le risque d'hémorragie. Le clopidogrel est la seule thiéno-pyridine recommandée chez les patients sous TAT. On ne sait pas encore si l'utilisation du clopidogrel, par sa réponse variable et son efficacité joue un rôle pertinent dans ce contexte.

**Objectif** : nous avons cherché à étudier l'impact de la réactivité plaquettaire sur les événements ischémiques et hémorragiques chez les patients sous TAT après un syndrome coronarien aigu (SCA)

**Méthodes** : Cette étude prospective et observationnelle a été menée dans deux hôpitaux universitaires. L'indice de réactivité plaquettaire (PRI) a été déterminé en étudiant la phosphorylation de la protéine VASP, 24 heures après une dose de charge de clopidogrel chez des patients sous TAT après un SCA. Le critère de jugement principal a été l'incidence d'événements indésirables cérébraux ou cardiovasculaires majeurs (MACCE) à 6 mois en fonction du PRI (HTPR). Le critère de jugement secondaire était l'incidence des hémorragies selon la classification de la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde (TIMI) à 6 mois en fonction du PRI (LTPR).

**Résultats** : 491 patients ont été suivis pendant 6 mois. Seulement 7,7 % des patients ont subi une MACCE et 17,3 % des patients ont eu des saignements pendant le suivi. Il n'y avait pas de relation significative entre le HTPR et l'incidence de MACCE ( $p = 0,56$ ) et il ne semble pas y avoir de relation significative entre la LTPR et l'incidence des saignements ( $p = 0,085$ ). L'AVK est associée à une plus forte incidence de MACCE et de saignements et la grande majorité des événements se sont produits au cours des premiers mois.

**Conclusion** : L'indice VASP n'a pas permis de prédire les résultats chez les patients post-SCA sous TAT. Nous confirmons que les anticoagulants oraux directs (AOD) devraient être prioritaires en raison d'un profil de sécurité supérieure aux l'AVK dans le régime TAT

**Mots clés** : *syndrome coronarien aigu, ICP, triple thérapie antithrombotique, indice VASP, triple thérapie antithrombotique (TAT)*