



Comparaison du risque hémorragique sous ticagrelor et du clopidogrel en réanimation chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu admis en réanimation

Thibault Charpentier

► To cite this version:

Thibault Charpentier. Comparaison du risque hémorragique sous ticagrelor et du clopidogrel en réanimation chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu admis en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03269842

HAL Id: dumas-03269842

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269842>

Submitted on 24 Jun 2021

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

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

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2021

N° : 2021LARE031M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Comparaison du risque hémorragique sous
ticagrelor et sous clopidogrel chez des patients
présentant un syndrome coronarien aigu admis en
réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le *31 mai 2021 à 18 heures*
à Saint Denis, La Réunion

Par THIBAUT CHARPENTIER

Directeur de Thèse :
Monsieur le Docteur Jérôme Allyn, Réanimation Polyvalente du CHU La Réunion,
Site Felix Guyon

JURY :

Président :
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Arnaud Winer
Monsieur le Professeur Eric Braunberger
Monsieur le Docteur Nicolas Allou
Monsieur le Docteur Jérôme Allyn

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	5
A.	GENERALITES	5
B.	LA REVASCULARISATION CORONARIENNE :.....	6
1.	<i>L'intervention coronaire percutanée :</i>	6
2.	<i>Le pontage aorto coronarien :</i>	7
3.	<i>La fibrinolyse :</i>	7
C.	L'ANTIAGREGATION PLAQUETTAIRE :	8
1.	<i>L'agrégation plaquettaire :</i>	8
2.	<i>La double anti agrégation plaquettaire</i>	10
3.	<i>L'acide acétylsalicylique :</i>	10
4.	<i>Le clopidogrel :</i>	10
5.	<i>Le ticagrelor :</i>	12
6.	<i>Le prasugrel :</i>	13
7.	<i>Le cangrelor :</i>	14
8.	<i>Les relais d'antiagrégants plaquettaires pendant la prise en charge :</i>	15
9.	<i>Synthèse de la DAAP dans le SCA non chirurgical :</i>	15
D.	LES AUTRES TRAITEMENTS DU SCA A LA PHASE AIGUË :	21
1.	<i>L'anticoagulation :</i>	21
2.	<i>Les beta-bloquants :</i>	21
3.	<i>Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :</i>	21
4.	<i>Les drogues hypolipémiantes :</i>	22
5.	<i>Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone :</i>	22
6.	<i>Les drogues antiarythmiques :</i>	22
E.	CONTEXTE DE NOTRE ETUDE :	23
II.	L'ARTICLE	24
III.	DISCUSSION	43
A.	LA PLACE DE NOTRE ETUDE DANS LA LITTERATURE :	43
B.	PRISE EN CHARGE D'UNE COMPLICATION HEMORRAGIQUE SOUS DOUBLE AAP	44
1.	<i>Transfusion de plaquettes</i>	45
2.	<i>Un antidote spécifique du ticagrelor</i>	45
3.	<i>Prise en charge spécifique de chaque complication :</i>	45
C.	DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE.....	46
1.	<i>Méthodologie, population étudiée et prise en charge</i>	46
2.	<i>Une forte prévalence de complication hémorragique</i>	47
3.	<i>Analyse des critères de jugement secondaires :</i>	48
4.	<i>Les limites de l'étude</i>	49
IV.	CONCLUSION :	49
V.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES :

- Figure 1 : Les mécanismes de l'agrégation plaquettaire (page 10)
- Figure 2 : Mode d'action des différents anti-agrégants plaquettaires (page 18)
- Figure 3 : Rôle du cytochrome P450 dans la bioactivation des antagonistes des récepteur P2Y12 (page 18)
- Tableau 1 : Synthèse des différents antiagrégants plaquettaires (page 19)
- Tableau 2 : Variabilité de la réponse des différents antiagrégant plaquettaires (page 20)
- Figure 4 : Algorithme de choix de traitement par double anti-agrégation plaquettaire chez les patients présentant une pathologie coronarienne (page 21)

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAP : anti-agrégant plaquettaire
ACS : Acute Coronary Syndrome
ADP : Adenosine diphosphate
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens
AIT : Accident ischémique transitoire
aPTT: Activated partial thromboplastin time
ATP : Adenosine triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
CABG : coronary artery bypass grafting
CI : confidence interval
CY : Cytochrome
DAAP : Double anti-agrégation plaquettaire
ECLS : Extracorporeal life support
EMA : European Medicines Agency
ESC : European Society of Cardiology
FeVG : Fraction d'éjection du Ventricule Gauche.
HF : Heart failure
HR : hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intervalle de confiance
ICU : Intensive care unit
ICA : Insuffisance cardiaque aiguë
ICP : intervention coronaire percutanée
IDM : Infarctus du myocarde
IRC : Insuffisance rénale chronique
IV : Intra-veineux
NSTEMI : Non ST elevated myocardial infarction
PAC : Pontage aorto coronarien
PCI : percutaneous coronary intervention
PSL : Produits sanguins labiles
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
STEMI : ST elevated myocardial infarction
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

I. INTRODUCTION

A. Généralités

La maladie coronaire est, dans la majorité des cas, la conséquence de la formation de plaques athéromateuses dans la paroi artérielle. Ces lésions sont constituées de lipides et de cellules inflammatoires. Elles peuvent faire l'objet de rupture, fissuration, érosion, qui favorisent la formation de thrombi endoluminaux. Un thrombus peut rester non occlusif, se fragmenter et migrer, à l'origine d'occlusions capillaires, ou être totalement occlusif d'emblée ou secondairement.

Les lésions athéro-thrombotiques aiguës se traduisent en clinique par un syndrome coronarien aigu (SCA). Les SCA sont les conséquences de lésions instables. Ils traduisent une ischémie myocardique aiguë. Le pronostic immédiat est lié au risque de mort subite par trouble du rythme.

Le diagnostic de l'ischémie myocardique aiguë est électroclinique. Elle induit une douleur thoracique (angor) et des modifications électrocardiographiques. L'association des deux symptômes permet de poser le diagnostic de SCA. La mise en évidence d'une troponinémie dans les suites d'un SCA permet de poser le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM).

L'incidence exacte des syndromes coronaires aigus en France est mal connue en l'absence d'enquêtes prospectives efficaces intéressant le secteur privé et le secteur public. Des estimations font état de 2 500 syndromes coronaires aigus par million d'habitants par an [1,2].

La mortalité des patients présentant un SCA est influencée par de nombreux facteurs, dont l'âge, le stade Killip, le délai avant traitement, l'existence de filières spécialisées, le diabète, l'insuffisance rénale, le nombre d'artères coronaires pathologiques, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG), et la stratégie thérapeutique [3].

De nombreuses études ont montré une diminution de la mortalité à long terme à la suite d'un SCA, liée à l'évolution des pratiques dans la stratégie de re-perfusion coronarienne, et dans l'anti-agrégation plaquettaire [4,5]. Entre 1995 et 2010, la mortalité toutes causes à 30 jours des SCA a diminué de 13,7% (IC 95%, 12,0-15,4) à 4,4% (IC 95%, 3,5-5,4).

Le traitement consiste en une stratégie de revascularisation coronarienne (percutanée, chirurgicale, ou fibrinolyse), complétée par un traitement médical comprenant notamment des antiagrégants plaquettaires.

B. La revascularisation coronarienne :

1. L'intervention coronaire percutanée :

On oppose les techniques de revascularisation non chirurgicales regroupées sous la dénomination intervention coronaire percutanée (ICP) à la chirurgie coronarienne. L'ICP est habituellement une angioplastie coronarienne par ballonnet complétée de l'implantation d'une prothèse endocoronaire (stent).

Elle consiste à introduire dans l'artère coronaire lésée un cathéter à ballonnet et après l'avoir positionné au contact de la sténose, à le gonfler pour dilater cette dernière. La prothèse sertie autour d'un ballonnet spécifique est ensuite implantée lors de son inflation (stent).

La mise en place d'un stent coronaire est la technique de référence lors d'une coronarographie. En comparaison avec l'angioplastie au ballon, la mise en place d'un stent nu est associée avec un risque diminué de récurrence d'infarctus. Néanmoins elle ne diminuait pas la mortalité [6]. La cicatrisation de l'artère provoque chez certains patients une prolifération de tissu artériel qui conduit à la réapparition de l'obstacle endoluminal (resténose).

Pour lutter contre ce phénomène, des prothèses recouvertes de produits antimitotiques ont été proposées, appelées communément « stent actif ». Elles justifient un traitement antiplaquettaire prolongé, du fait d'une épithélialisation retardée de la prothèse et un risque thrombotique initialement plus important. Ces stents « actifs » diminuent le risque de récurrence de sténose et de nécessité de revascularisation [7].

La thrombo-aspiration per coronarographie n'est indiquée qu'en cas de thrombus résiduel après ouverture du vaisseau avec un ballon. Son utilisation en routine n'est pas recommandée systématiquement en raison du risque d'AVC induit [8].

La mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique n'est plus recommandée dans les SCA, indépendamment de la présence ou non d'un choc cardiogénique. L'indication restante des ballons de contre pulsion intra aortique est en complément de la mise en place d'une assistance extra corporelle de type « extra-corporeal life assistance » veino-artérielle périphérique fémoro-fémorale [9].

2. Le pontage aorto coronarien :

La technique chirurgicale de revascularisation, les pontages aorto-coronariens, consistent en la réalisation d'un court-circuit entre l'aorte et l'artère coronaire en aval de la sténose. Ils sont indiqués en urgence chez les patients possédant une occlusion coronarienne non accessible à une revascularisation percutanée, dans un contexte de choc cardiogénique ou si une large zone myocardique n'est pas vascularisée.

Chez les patients non revascularisés présentant des complications mécaniques secondaires à l'infarctus du myocarde (communication inter-ventriculaire, rupture du ventricule gauche, valvulopathie aiguë...), le pontage aorto coronarien est recommandé dans le même temps chirurgical que la prise en charge de ces complications [10].

3. La fibrinolyse :

La fibrinolyse est une stratégie de reperfusion importante dans les situations où l'angioplastie percutanée ne peut pas être réalisée suffisamment rapidement. Le bénéfice apporté est plus important chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, dont les personnes âgées, et quand le traitement est débuté moins de 2 heures après le début des symptômes.

La fibrinolyse est recommandée dans les 12 heures suivant le début des symptômes, si une angioplastie percutanée ne peut être réalisée dans les 120 minutes suivant le diagnostic de STEMI, en l'absence de contre-indication.

Le reste du traitement médical des SCA à la phase aiguë est détaillé dans la prochaine sous-partie, en se focalisant sur l'anti-agrégation plaquettaire, qui se trouve au centre de cette thèse.

C. L'antiagrégation plaquettaire :

1. L'agrégation plaquettaire :

Les plaquettes et les molécules de fibrinogène circulent de manière fluide dans le courant sanguin tant que l'endothélium est intact. Une rupture dans la continuité de ce dernier, due à une rupture de plaque athéromateuse instable, met en contact avec le flux sanguin des éléments normalement camouflés dans la paroi du vaisseau : collagène, facteur von Willebrand (FvW), macrophages, lipides, etc.. Ce phénomène va déclencher l'activation plaquettaire, qui procède en trois phases.

- Phase d'initiation, pendant laquelle les plaquettes adhèrent à la lésion ; le facteur von Willebrand est un des éléments principaux qui fixent les plaquettes à la lésion vasculaire ;
- Phase d'extension, caractérisée par un recrutement et une agrégation d'autres plaquettes ; il se forme un thrombus blanc (plaquettes liées entre elles par des molécules de fibrinogène) ;
- Phase de perpétuation, marquée par la stabilisation du thrombus au moyen de la fibrine (thrombus rouge).

Lorsque survient une lésion endothéliale, les plaquettes entrent en contact avec le collagène et avec le facteur von Willebrand. La rencontre entre les structures sous-endothéliales et les thrombocytes circulants provoque une dégranulation plaquettaire qui libère de la thromboxane A₂ (TXA₂), de l'adénosine-diphosphate (ADP) et de la thrombine.

Ces substances stimulent à leur tour les récepteurs correspondants de chaque plaquette et ceux des thrombocytes voisins ; elles amplifient ainsi la réaction par recrutement de nouveaux éléments [11].

La stimulation des récepteurs plaquettaires par la TXA₂, l'ADP et la thrombine transmet un signal intracellulaire qui conduit à une hausse du Ca²⁺ ionisé sarcoplasmique et à une baisse de la production d'AMP cyclique ; ce phénomène active les quelques milliers de complexes GP IIb/IIIa situés à la surface de chaque plaquette. Une fois activés, ces derniers se lient au fibrinogène circulant.

Cette liaison forme des ponts entre plusieurs plaquettes et devient la colle qui agglutine les thrombocytes entre eux. La chaîne ainsi formée amorce le bouchon plaquettaire.

Lorsqu'elles sont stimulées, les plaquettes libèrent des agents activateurs de la coagulation (TXA₂, ADP, sérotonine, thrombine) dont certains sont aussi des vasoconstricteurs locaux (TXA₂, sérotonine).

Lors de l'accident vasculaire coronaire athérothrombotique, la rupture ou la fissuration d'une plaque athéromateuse vulnérable induit une réaction thrombotique locale et une vasoconstriction artérielle transitoire. Le thrombus est initialement plaquettaire non occlusif et secondairement se transforme et devient fibrino-cruorique, plus volumineux et occlusif. Le thrombus est instable. Il peut se fragmenter, migrer en distalité et occlure des vaisseaux de plus petit calibre ou des capillaires, ou à l'inverse s'étendre en amont ou en aval de la lésion causale.

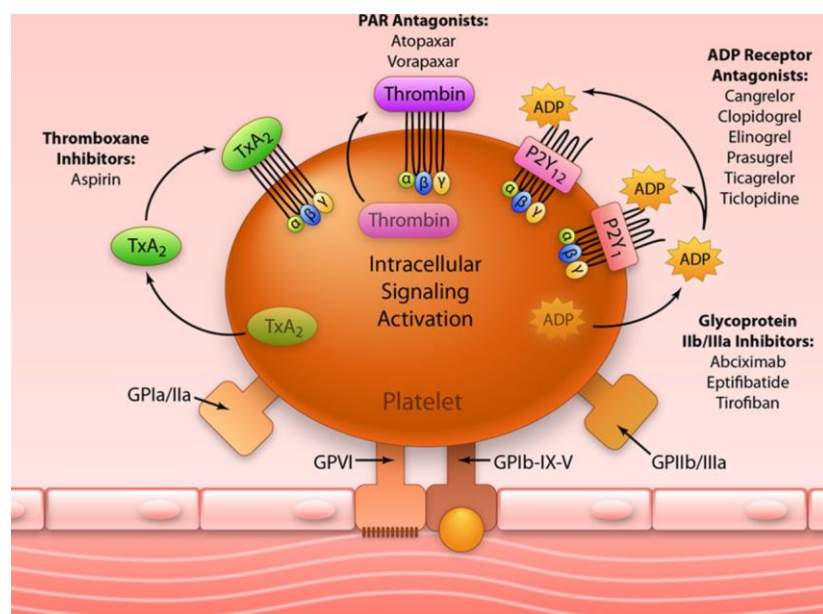


Figure 1 : Les mécanismes de l'agrégation plaquettaire

© 2014, Wolters Kluwer Health

2. La double anti-agrégation plaquettaire

Il a été démontré en 1996 la supériorité d'une double anti-agrégation plaquettaire (DAAP) incluant l'aspirine et un inhibiteur du récepteur plaquettaire P2Y₁₂ pour l'adénosine 5'-diphosphate (ADP), à une stratégie anticoagulante par héparinothérapie dans le traitement des syndromes coronariens aigus [12].

En se basant sur plus de 35 essais randomisés, incluant plus de 225 000 patients, la DAAP figure parmi les traitements les plus étudiés dans la médecine cardio-vasculaire. Le traitement par aspirine reste relativement constant depuis de nombreuses années. En revanche, les pratiques ne cessent d'évoluer en ce qui concerne le traitement par les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂.

3. L'acide acétylsalicylique :

L'acide acétylsalicylique, ou aspirine, provient de la « Reine des prés » (*Spinaea ulmaria*), découverte par des chercheurs allemands en 1839. Connu dans un premier temps pour ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, l'acide acétylsalicylique fut secondairement employé comme antithrombotique [13].

C'est un anti inflammatoire non-stéroïdien, qui inhibe irréversiblement l'enzyme cyclo-oxygénase 1 et donc la synthèse du thromboxane A₂, de la prostacycline PGI₂ et de la prostaglandine H₂. L'inhibition du thromboxane A₂ inhibe l'agrégation plaquettaire.

Depuis 1988, elle est recommandée avec un haut niveau de preuve dans la prise en charge initiale des SCA [14].

Une posologie d'aspirine inférieure à 100mg par jour est associée à un risque de saignement moindre, qu'elle soit utilisée en monothérapie ou en association avec un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ [15].

4. Le clopidogrel :

Le clopidogrel, comme la ticlopidine, est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du

cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif, analogue de l'ADP, qui inhibe l'agrégation plaquettaire [16].

Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée.

Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments.

Néanmoins le clopidogrel est associé à une grande variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique, avec selon les études environ 15 à 20% de patients résistants. Ceci est lié à de nombreux facteurs, y compris le polymorphisme génétique [17].

Sur le plan pharmacogénétique : chez les patients métaboliseurs lents du cytochrome (CY) P2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre ("résistance" au clopidogrel). Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques : le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (exemple certains inhibiteurs de la pompe à proton).

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est de 50% à 60 minutes et atteint 65 à 80% à 5 heures. Il bloque de manière irréversible l'activation du récepteur P2Y₁₂ pendant plus de 5 jours [18].

Chez les patients ayant un SCA avec ou sans élévation du segment-ST, la double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel a longtemps été la référence [19].

Depuis l'arrivée d'autres inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ (ticagrelor, prasugrel, cangrelor), le clopidogrel est utilisé, en plus de l'aspirine, en seconde intention dans le SCA (s'il existe une contre-indication au ticagrelor et au prasugrel) [20].

5. Le ticagrelor :

Le ticagrelor appartient à une classe pharmaceutique voisine des thiénopyridines, les cyclopentyl-triazolo-pyrimidine. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs P2Y₁₂, son effet serait réversible. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 12 heures [23].

Il est administré oralement, sa biodisponibilité est de 35%, et elle est améliorée par les repas. Son métabolisme et son élimination sont principalement hépatiques (CYP3A4).

La formation du métabolite principal, l'AR-C124910XX (également actif), à partir du ticagrelor est rapide, avec une concentration plasmatique maximale de l'AR-C124910XX atteinte en environ 2 heures. Il provoque un blocage réversible du récepteur P2Y₁₂ avec une durée d'effet d'environ 96 heures.

L'inhibition plaquettaire engendrée est supérieure à celle du clopidogrel, et plus rapide (inhibition plaquettaire de 95% à 4 heures, pour une posologie de 180mg par jour) [23].

Dans l'étude PLATO, qui comparait l'efficacité du ticagrelor et du clopidogrel dans la prévention de l'apparition d'évènement cardiovasculaire chez 18 624 patients hospitalisés pour un SCA, le ticagrelor a montré des résultats supérieurs au clopidogrel chez les patients présentant un SCA, qu'ils soient initialement traités ou non par clopidogrel, et ce quelle que soit la stratégie de re-perfusion appliquée. Le critère de jugement principal (mort de cause vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), ou AVC, critère composite) était observé chez 9,8% des patients dans le groupe ticagrelor et dans 11,7% dans le groupe clopidogrel (HR 0,84, 95% IC 0,77-0,92 ; $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative dans les évènements hémorragiques majeurs définis par l'étude entre le groupe clopidogrel (11,2%) et ticagrelor (11,6%) ($p = 0,43$). On observait uniquement une majoration des saignements majeurs chez les patients n'ayant pas été pris en charge par des Pontages Aorto-Coronariens (PAC) dans le groupe ticagrelor (respectivement 3,8% et 4,5%, HR 1,19, IC 95% 1,02-1,38 ; $p = 0,03$).

Les contre-indications actuelles au ticagrelor sont : un antécédent d'AVC hémorragique ou un saignement actif [20,24].

En 2019, l'étude ISAR REACT 5 TRIAL a comparé le ticagrelor et le prasugrel dans une étude randomisée contrôlée de 4018 patients hospitalisés pour un SCA avec une prise en charge par coronarographie. Le critère de jugement principal composite (décès, STEMI, AVC à 1an) a été

observé dans 9,3% des patients du groupe ticagrelor et dans 6,9% des patient du groupe prasugrel (hazard ratio, 1,36; 95% intervalle de confiance [CI], 1,09 à 1,70; $P=0,006$). Il n'a pas été observé de différence significative dans la survenue de saignement majeur dans les 2 groupes, 5,4% dans le groupe ticagrelor et 4,8% dans le groupe prasugrel (hazard ratio 1,12 [0,83 –1,51]; $p=0,46$) [25].

Selon les guidelines actuelles, le ticagrelor et le prasugrel sont, de la même manière, une recommandation de classe I dans la prise en charge des SCA après une coronarographie, avec élévation du segment ST [20].

Pour les SCA sans élévation du segment ST, le prasugrel est indiqué en première intention.

6. Le prasugrel :

Le prasugrel, comme le clopidogrel, appartient à la classe des thiénopyridines. Il inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂. Il s'administre oralement, a une biodisponibilité de 80%. Son métabolisme hépatique est nécessaire à la formation du métabolite actif R-99224 par la voie du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2B6 CYP2C9, CYP2C19).

Son élimination est mixte, rénale et hépatique sous forme métabolisée, sa demi-vie d'élimination est de 6 heures. Il permet un blocage irréversible de l'activation du récepteur P2Y₁₂, dont la durée d'effet est supérieure à 5 jours.

Le prasugrel permet une inhibition de l'activité du récepteur P2Y₁₂ plus rapide et plus efficace que le clopidogrel [21].

L'étude TRITON-TIMI 38 incluait entre autres des patients présentant un SCA avec élévation du segment ST (ST elevated myocardial infarction (STEMI)), et comparait une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel ou aspirine et prasugrel. Le critère de jugement principal était un critère composite associant les décès de cause cardio-vasculaire, les IDM non fatals, et les AVC. Celui-ci était retrouvé chez 9,3% des patients traités par prasugrel et chez 11,2% des patients dans le groupe clopidogrel (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,93 ; $p=0,002$). Dans le groupe prasugrel, on retrouvait une augmentation significative du taux d'évènements hémorragiques non liés à un PAC (2,4% vs 1,8% ; HR 1,32, IC 95% 1,02-1,68 ; $p=0,03$). Cela concernait également le taux d'évènements hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital [22].

Les contre-indications actuelles au prasugrel sont : un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, un antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT), un saignement actif. Les contre-indications relatives sont : un âge supérieur à 75 ans ou un poids inférieur à 60 kg [20].

7. Le cangrelor :

Le cangrelor, un analogue de l'ATP, n'appartient pas à la classe des thiéno-pyridine. Il est l'unique inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ existant par voie parentérale. Il a été approuvé par l'European Medicines Agency (EMA) en 2015.

Il est injecté directement sous la forme de son métabolite actif et n'a pas de métabolisme hépatique. De ce fait, ses propriétés pharmacocinétiques lui donnent l'avantage d'obtenir une inhibition de la fonction plaquettaire dans les minutes qui suivent l'injection. Sa demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 60-90 minutes, il est dégradé par les ectonucleotidases plasmatiques.

Le cangrelor a été évalué pour les SCA, administré en per-coronarographie en comparaison avec le clopidogrel administré avant la coronarographie (étude CHAMPION PCI) ou après (CHAMPION PLATFORM et CHAMPION PHOENIX) [27-31].

Une méta-analyse a montré un bénéfice sur la réduction des événements ischémiques en contraste avec un risque hémorragique augmenté. Il est à noter que son bénéfice sur la prévention des événements ischémiques a été atténué dans un contexte d'administration pré-coronarographie de clopidogrel dans l'étude CHAMPION PCI.

Son indication dans les SCA est avant la coronarographie, en bithérapie avec l'Acide acétylsalicylique, pour réduire le risque d'évènement thrombotique, chez les patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ par voie orale avant ou si la voie orale est contre indiquée ou non accessible [20].

Une étude rétrospective a étudié le cangrelor en cas de choc cardiogénique. Elle comparait 88 patients en choc cardiogénique traités par cangrelor à 88 autres patients issus de l'étude IABP-SHOCK II appareillés selon l'âge, le sexe, la lésion vasculaire, les traitements AAP reçus, les anti GPIIb-IIIa. Elle retrouvait un risque hémorragique similaire, un meilleur TIMI flow en per coronarographie en faveur du groupe cangrelor (amélioration du TIMI flow grade >1 pendant la coronarographie (92,9% vs 81,2%, p=0,02) , et on observait une tendance non significative à une réduction de la mortalité à 12 mois en faveur du groupe cangrelor comparée aux patients traités par

des inhibiteurs du P2Y12 par voie orale (la mortalité à 30 jours et à 12 mois était de 29,5% et 34,1% dans le groupe cangrelor, et de 36,4 et 47,1% dans le groupe contrôle, $p= 0,34$ et $p= 0,08$ respectivement) [32].

Il n'existe aucune étude randomisée du cangrelor dans un contexte de choc cardiogénique, sa place dans la prise en charge thérapeutique de cette catégorie de patient n'est pas clairement définie.

8. Les relais d'antiagrégants plaquettaires pendant la prise en charge :

a. Du clopidogrel au ticagrelor :

Le relais du clopidogrel au ticagrelor est le seul relais étudié par une étude avec un critère de jugement spécifique. L'efficacité et les effets secondaires du ticagrelor n'étaient pas affectés par une exposition antérieure récente au clopidogrel [20, 24].

b. Du ticagrelor au clopidogrel :

Alors que de nombreuses études se sont intéressées au relais du ticagrelor au clopidogrel, les résultats concernant l'efficacité et la sécurité de cette pratique restent pauvres [33-35].

Une étude rétrospective de 4 678 patients présentant un SCA retrouvait qu'un relais précoce de ticagrelor au clopidogrel à la suite d'une complication hémorragique augmentait la mortalité [36].

c. Du clopidogrel au prasugrel :

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, étude princeps du prasugrel, le relais 2 anti-P2Y12 était un critère d'exclusion, ainsi le relais du clopidogrel au prasugrel n'était pas été étudié [22].

De nombreuses études s'intéressant à cette pratique n'ont pas trouvé de résultats concrets concernant la sécurité et l'efficacité de cette pratique.

9. Synthèse de la DAAP dans le SCA non chirurgical :

La prise en charge d'un syndrome coronarien aigu pris en charge par angioplastie percutanée requiert, en plus des autres thérapeutiques, l'utilisation d'une double anti-agrégation plaquettaire.

Cette dernière consiste à combiner l'acide acétylsalicylique et un inhibiteur des récepteurs P2Y12, parmi le clopidogrel, le ticagrelor, le prasugrel, le cangrelor. (Les caractéristiques des différents antiagrégants plaquettaires sont résumées dans les tableaux 1 et 2).

Un pré-traitement par P2Y12 associé à l'acide acétylsalicylique est recommandé avant la coronarographie chez les patients présentant un STEMI. (grade I)

Le ticagrelor en bithérapie avec l'acide acétylsalicylique est recommandé quelle que soit la stratégie thérapeutique initiale, y compris pour les patients ayant déjà un traitement par clopidogrel (ce dernier est arrêté lorsque le ticagrelor est débuté). (grade I)

Le prasugrel en bithérapie avec l'acide acétylsalicylique est recommandé pour les patients n'ayant pas reçu d'autre traitement par P2Y12 auparavant, dans les cas de « non ST elevated myocardial infarction » (NSTEMI), ou de STEMI avec prise en charge conservatrice par angioplastie percutanée. Le prasugrel est contre indiqué en cas de risque de saignement élevé ou d'autre contre-indication propre au prasugrel. (grade I)

Chez les patients en NSTEMI présentant un SCA dont l'anatomie coronarienne n'est pas connue, le prasugrel n'est pas recommandé. (grade III)

Pour rappel les contre-indications actuelles au prasugrel sont : un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, un antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT), un saignement actif. Les contre-indications relatives sont : un âge supérieur à 75 ans ou un poids inférieur à 60 kg.

Le ticagrelor et le prasugrel sont, de la même manière, selon l'ESC, recommandés (recommandation de grade I) dans la prise en charge des SCA après une coronarographie, avec ou sans élévation du segment ST.

Le clopidogrel en plus de l'aspirine est recommandé chez les patients en SCA qui ne peuvent recevoir ni le ticagrelor ni le prasugrel, y compris pour ceux ayant un antécédent de saignement intracrânien ou sous anticoagulant oraux. (grade I)

Le clopidogrel en plus de l'aspirine est recommandé chez les patients en SCA traités par thrombolyse. (grade I)

Le cangrelor est indiqué avant la coronarographie, en bithérapie avec l'acide acétylsalicylique, pour réduire le risque d'évènement thrombotique, chez les patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur du récepteur P2Y12 par voie orale avant ou si la voie orale est contre indiquée ou non accessible

Hormis le relais du clopidogrel au ticagrelor, recommandé pour le bénéfice qu'il entraîne sur le pronostic cardio-vasculaire, aucun des relais d'AAP pour une complication hémorragique n'est validé. Ainsi le relais entre deux anti-P2Y₁₂ en général n'est pas formellement recommandé, mais considéré possible en cas d'effet secondaire liée à un AAP (grade IIc) [20].

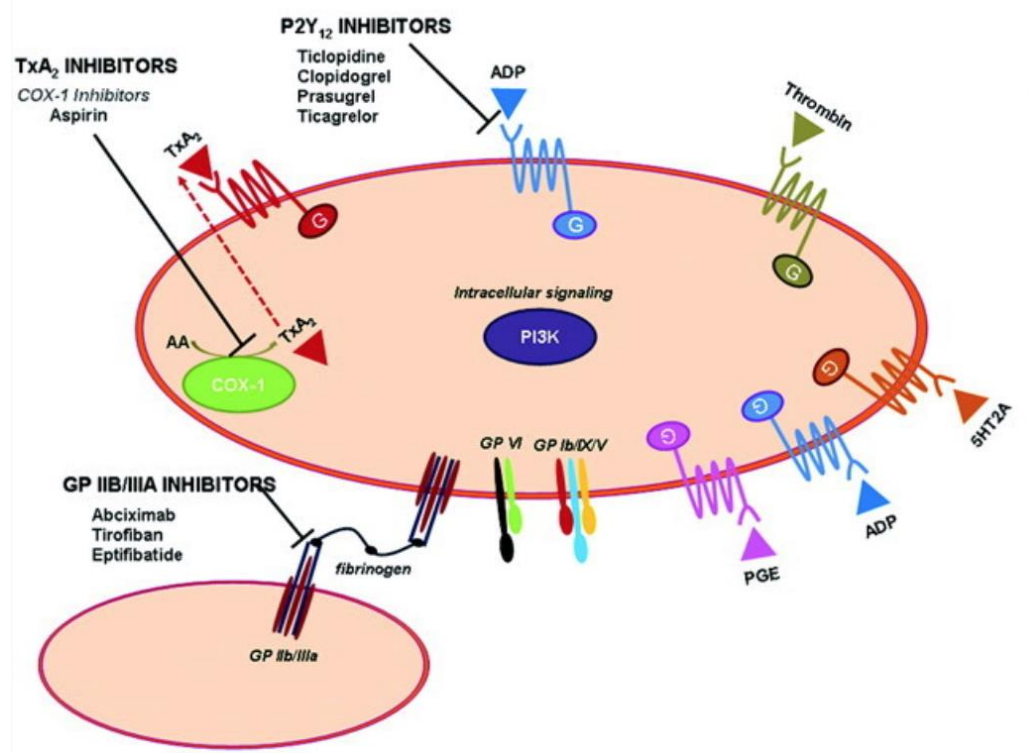


Figure 2. Mode d'action des différents anti-agrégants plaquettaires.

© 2012, Wolters Kluwer Health

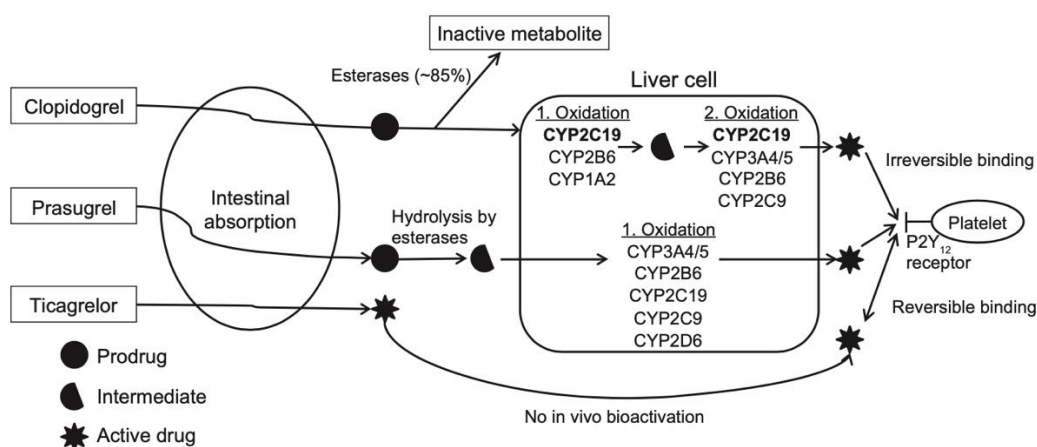


Figure 3. Rôle du cytochrome P450 dans la bioactivation des antagonistes des récepteur P2Y₁₂

© Cavallari L et al Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2011 4 123-136

Tableau 1 Synthèse des différents antiagrégants plaquettaires

Médicament	Mécanisme d'action	Caractéristiques	Posologie dans le SCA
<i>Aspirine</i> (acide acétylsalicylique)	Inhibition de la synthèse du thromboxane A2 (blocage irréversible de la cyclo oxygénase plaquettaire)	<i>Per os</i> , fixation protéique 100% Hydrolyse plasmatique rapide en salicylate lui-même métabolisé par le foie Blocage irréversible de la cyclo-oxygénase 1 (à faible dose) avec durée d'effet > à 5 jours	75 à 100mg/jour <i>per os</i>
<i>Clopidogrel</i> (thiénopyridine)	Inhibition de la voie de l'ADP (antagonistes irréversibles des récepteurs P2Y12)	<i>Per os</i> , biodisponibilité 50%. Métabolisme hépatique nécessaire (CYP2C19 notamment) pour formation du métabolite actif Elimination mixte rénale et hépatique, demi-vie d'élimination 6h Blocage irréversible du récepteur P2Y12 à l'ADP à durée d'effet > 5 jours	75mg/jour <i>per os</i>
<i>Prasugrel</i> (thiénopyridine)		<i>Per os</i> biodisponibilité 80%. Fixation protéique 99% Métabolisme hépatique nécessaire pour formation du métabolite actif (CYP3A4, CYP2B6 CYP2C9, CYP2C19) Elimination mixte rénale et hépatique sous forme métabolisée, demi-vie d'élimination 6h Blocage irréversible de la P2Y12 avec durée d'effet > 5 jours	10mg/jour <i>per os</i>
<i>Ticagrelor</i> (Cyclopentyltriazolopyrimidines)	Inhibition de la voie de l'ADP (antagonistes réversibles des récepteurs P2Y12)	<i>Per os</i> , biodisponibilité 35%, substrat de la P-Glycoprotéine. Fixation protéique 99% Métabolisme et élimination principalement hépatique (CYP3A4) avec demi-vie d'élimination = 7 à 8,5h (molécule mère et métabolite active) Blocage réversible du récepteur P2Y12 avec durée d'effet 96 heures	90mg x2/ jour <i>per os</i>
<i>Cangrelor</i>	Inhibition de la voie de l'ATP (antagoniste réversible des récepteurs P2Y12)	Injection parentérale du métabolite actif, pas de métabolisme hépatique. Concentrations plasmatiques effectives dans les minutes qui suivent l'injection. Demi-vie d'élimination de 4 minutes, dégradé par les ectonucléotidases plasmatiques. Blocage transitoire du récepteur P2Y12, durée d'effet 60-90 minutes.	Bolus de 30 mcg/kg puis 4 mcg/kg/min IV

ADP: Adenosine diphosphate ; ATP : Adenosine triphosphate ; CYP2C19 : Cytochrome P2C19 ; CYP3A4 : Cytochrome P3A4 ; CYP2B6 : Cytochrome P2B6 ; CYP2C9 : Cytochrome P2C9.

Tableau 2 Variabilité de la réponse des différents antiagrégant plaquettaires

Médicament	Source de variabilité de la réponse
<i>Aspirine</i> (acide acétylsalicylique)	- Majoration du risque hémorragique si co-prescription avec d'autres AAP ou des anticoagulants, ou des AINS. - Majoration du risque d'insuffisance rénale en cas de co-prescription avec des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, chez les patients déshydratés. - Majoration du risque de toxicité du méthotrexate (baisse de son élimination rénale et augmentation de son taux plasmatique).
<i>Clopidogrel</i> (thiénopyridine)	- <u>Pharmacogénétique</u> : chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre (« résistance » au clopidogrel). Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients. - <u>Interactions pharmacocinétiques</u> : le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (exemple certains inhibiteurs de la pompe à proton).
<i>Prasugrel</i> (thiénopyridine)	Chez les sujets > 75 ans ou les sujets de poids corporel < 60kg : diminution des doses à 5mg/jour et surveillance accrue.
<i>Ticagrelor</i> (Cyclopentyl triazolopyrimidines)	<u>Interactions médicamenteuses</u> : Inducteurs (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) et inhibiteurs (amiodarone, macrolides, antifongiques azolés) du CYP3A4, surtout si puissants.
<i>Cangrelor</i>	<u>Interactions médicamenteuses</u> : Diminution de l'efficacité du clopidogrel si la prise est concomitante de l'injection. Effet non constaté avec le ticagrelor et le prasugrel.

AAP : Anti-agrégant plaquettaire ; ADP: Adenosine diphosphate ; AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens ; CYP2C19 : Cytochrome P2C19 ; CYP3A4 : Cytochrome P3A4.

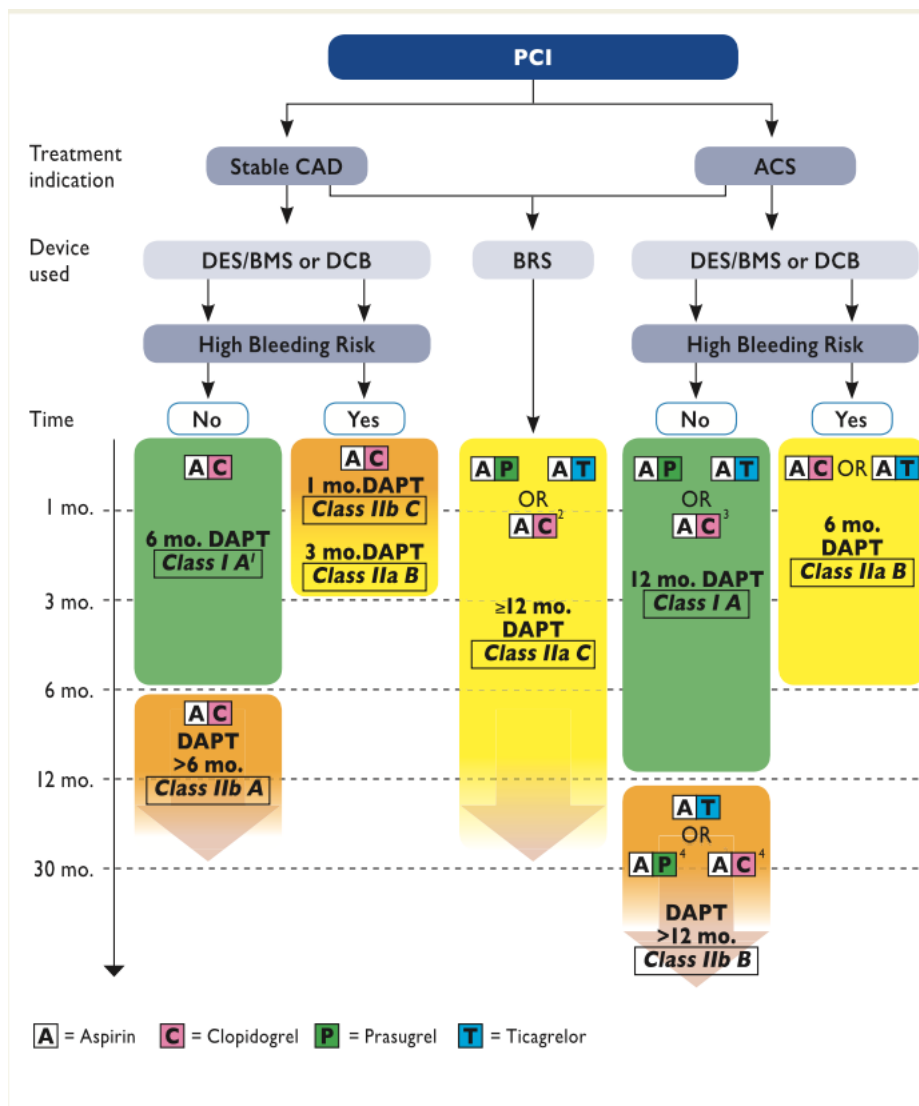


Figure 4. Algorithme de choix de traitement par double anti-agrégation plaquettaire chez les patients présentant une pathologie coronarienne.

ACS = syndrome coronarien aigu; BMS = stent nu; DES: stent actif; PCI = coronarographie percutanée; Stable CAD = pathologie coronarienne stable.

Un haut risque de saignement est considéré comme un risque accru de saignement spontané sous double AAP. Le code couleur correspond aux classes de recommandation. (vert = classe I; jaune = classe IIa; orange = classe IIb)

Les traitements présentés sur une même ligne sont classés par ordre alphabétique et non par ordre de choix.

¹: Après coronarographie avec dilatation au ballon, 6 mois de DAAP doit être considéré. (Class IIa B).

²: Si le patient présente une pathologie coronarienne stable ou, en cas de SCA, n'est pas éligible pour un traitement par prasugrel ou ticagrelor.

³: Si le patient n'est pas éligible à un traitement par prasugrel ou ticagrelor.

⁴: Si le patient n'est pas éligible à un traitement par ticagrelor.

D. Les autres traitements du SCA à la phase aiguë :

1. L'anticoagulation :

Une anticoagulation efficace est recommandée chez tous les patients revascularisés par coronarographie.

Les anticoagulants recommandés dans le cadre d'un SCA à la phase aiguë sont l'héparine non fractionnée (HNF), l'enoxaparine et la bivalirudine.

2. Les beta-bloquants :

L'utilisation des beta-bloquants dans la pathologie coronarienne est actuellement bien établie. Une méta analyse de 82 essais randomisés contrôlés apporte une preuve forte que l'utilisation à long terme des bêta bloquants après un SCA diminuait la morbidité et la mortalité même si un inhibiteur du système rénine angiotensine est co-administré [37].

En phase aiguë de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, l'utilisation des bêtabloquants est aujourd'hui controversée. Si leur utilisation en intraveineux et en aigu semblait initialement bénéfique, l'essai COMMIT a apporté un véritable coup de frein dans cette indication. Ce large essai a randomisé plus de 45 000 patients présentant un SCA essentiellement STEMI. Les patients étaient randomisés entre métoprolol intra veineux suivi d'un relai per os et placebo. À 7 jours, aucune différence n'était mise en évidence sur les 2 critères de jugement principaux : le premier associant mortalité, réinfarctus et arrêt cardiaque, et le second constitué de la mortalité toute cause. Le manque de bénéfice dans le groupe bêtabloquants était essentiellement lié à un surrisque de choc cardiogénique, notamment dans les 24 premières heures [38].

Ainsi les bêta bloquants font partie intégrante des traitements des syndromes coronariens aigus mais sont contre indiqués chez les patients présentant des signes de choc cardiogénique ou d'insuffisance cardiaque aiguë congestive, ce qui est très fréquent lors de l'admission en réanimation [39].

3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Il est maintenant établi que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) doivent être donnés aux patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche altérée (moins de 40%), une insuffisance cardiaque à la phase aiguë de l'infarctus, et chez les patients diabétiques (grade I).

Une revue des différents essais d'inhibition du système rénine angiotensine à la phase aiguë du STEMI indiquait que cette thérapeutique est sécuritaire, bien tolérée et associée à une diminution faible mais significative de la mortalité à 30 jours, avec le plus grand bénéfice retrouvé lors de la première semaine [40].

Un traitement par IEC doit être considéré chez tous les patients. Chez les patients ne tolérant pas les IEC, un traitement par inhibiteur de l'angiotensine II doit être administré (grade I).

Néanmoins, en l'absence d'une stabilité hémodynamique, en raison du risque d'hypotension et d'insuffisance rénale, leur administration doit être différée [39].

4. Les drogues hypolipémiantes :

Le bénéfice des statines en prévention secondaire a été grandement démontré, et certaines études ont montré le bénéfice d'un traitement précoce et intensif par statine en cas de SCA [41].

Une méta analyse comparant des traitements avec des posologies plus ou moins intensives de statines pour la diminution du LDL-cholestérol. On trouvait dans le groupe de traitement intensif : une plus grande diminution du risque de mortalité cardio-vasculaire, du risque de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC ischémique, et de recours à une nouvelle revascularisation coronarienne [42].

Ainsi dans les SCA, un traitement précoce et intensif par statine doit être débuté dès la phase aiguë, avec un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1,8mmol/L soit 70mg/dL (grade I) [39].

5. Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone :

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont recommandés chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40%) et/ou une insuffisance cardiaque après STEMI ou chez les patients diabétiques, qui reçoivent déjà un bêta bloquant et un IEC, en l'absence d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie (grade I) [39].

L'eplerenone, un antagoniste sélectif des récepteurs à l'aldostérone, a montré une réduction de la morbidité et de la mortalité chez ces patients. Dans l'étude EPHESUS, 6642 patients randomisés après un IDM avec une insuffisance ventriculaire gauche (fraction d'éjection inférieure à 40%) et des symptômes d'insuffisance cardiaque ou un diabète étaient randomisés en deux groupes, eplerenone et placebo. Le traitement était donné entre 3 et 14 jours après l'IDM. Après un suivi de 16 mois, on observait dans le groupe eplerenone une diminution de la mortalité toutes causes de 15% et une réduction d'un critère composite mortalité et hospitalisation lié à un événement cardiovasculaire de 13% [43].

6. Les drogues antiarythmiques :

Leur utilisation prophylactique n'est pas recommandée. Elles sont à introduire au cas par cas.

E. Contexte de notre étude :

Comme nous l'avons vu précédemment, les antiagrégants ont surtout été étudiés dans un contexte de SCA de gravité modérée. Or ce sont les patients les plus graves qui sont les plus à risque de complications hémorragiques, secondaires soit aux défaillances d'organes (par exemple une insuffisance hépatique aiguë, liée au choc), soit aux thérapeutiques appliquées (pose de cathéters centraux, de circulation extra corporelles..).

Lors de la survenue d'un SCA, les patients les plus graves, peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation, notamment en présence d'un choc cardiogénique ou d'une insuffisance respiratoire aiguë (stade de Killip III/IV). Ces patients représentent une proportion selon les études, cette proportion est de 1 à 12% des patients [44-46].

<i>Classes</i>	
<i>I</i>	<i>Pas de râles de stase, pas de B3, normotendu</i>
<i>II</i>	<i>B3 ou râles de stases <1/3 inférieur des plages pulmonaires et turgescence jugulaire</i>
<i>III</i>	<i>Râles de stase >1/3 inférieur des plages pulmonaires ou un œdème aigu du poumon</i>
<i>IV</i>	<i>Choc cardiogénique ou hypotension (pression artérielle systolique <90mmHg) et évidence d'une vasoconstriction périphérique (oligurie, cyanose ou transpiration)</i>

Figure 4. Classification de Killip Kimball.

Leur mortalité intra hospitalière est de l'ordre de 20 à 50% selon les études [45, 47, 48].

La prise en charge de ces patients en réanimation requiert l'utilisation de soins invasifs susceptibles d'entraîner un saignement, tels que la pose répétée de cathéters veineux centraux, la pose de drains thoraciques, ou encore le recours à une circulation extracorporelle dans les cas les plus graves.

Depuis quelques années, comme dit précédemment, dans les syndromes coronariens aigus, le ticagrelor est recommandé en première intention en l'absence de contre-indication, en raison d'une efficacité supérieure au clopidogrel sur la prévention des complications cardiovasculaires, malgré un risque de saignement majoré reporté par plusieurs études [14, 20, 24, 49].

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur le risque de saignement d'un patient présentant un SCA traité par ticagrelor en réanimation.

Le but de cette étude, qui a mené à une publication dans une revue internationale avec comité de lecture en 2020, est présenté ci-dessous.

II. ARTICLE

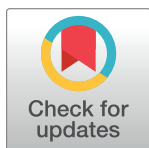
RESEARCH ARTICLE

Bleeding risk of ticagrelor compared to clopidogrel in intensive care unit patients with acute coronary syndrome: A propensity-score matching analysis

Thibault Charpentier¹, Cyril Ferdynus^{2,3,4}, Thomas Lair¹, Charlotte Cordier¹, Caroline Brulliard¹, Dorothée Valance¹, Malo Emery¹, Margot Caron¹, Nicolas Allou^{1,4}, Jérôme Allyn^{1,4*}

1 Réanimation Polyvalente, Centre hospitalier universitaire Félix Guyon, La Réunion, Saint-Denis, France, **2** Unité de Soutien Méthodologique, Centre hospitalier universitaire Félix Guyon, La Réunion, Saint-Denis, France, **3** INSERM, CIC 1410, Saint-Pierre, France, **4** Département d'Informatique Clinique, Centre hospitalier universitaire Félix Guyon, La Réunion, Saint-Denis, France

* allyn.jer@gmail.com



Abstract

OPEN ACCESS

Citation: Charpentier T, Ferdynus C, Lair T, Cordier C, Brulliard C, Valance D, et al. (2020) Bleeding risk of ticagrelor compared to clopidogrel in intensive care unit patients with acute coronary syndrome: A propensity-score matching analysis. PLoS ONE 15 (5): e0232768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768>

Editor: Corstiaan den Uil, Erasmus Medical Center, NETHERLANDS

Received: February 12, 2020

Accepted: April 21, 2020

Published: May 4, 2020

Copyright: © 2020 Charpentier et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Background

Intensive care unit (ICU) patients with the most severe forms of acute coronary syndrome (ACS) require invasive therapies such as extracorporeal life support. The risk of bleeding in ICU patients with ACS treated with a dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor is unknown. The primary objective of this study was to compare the bleeding risk of ticagrelor and clopidogrel in ICU patients with ACS.

Methods and findings

We conducted a retrospective study based on a propensity score and a proportional hazards model. All patients with ACS hospitalized in the ICU of a French university hospital between January 2013 and January 2017 were included in the study. Bleeding during ICU stay was defined as all Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) major or minor events. A total of 155 patients were included in the study. According to propensity score matching, 57 patients treated with aspirin and ticagrelor were matched with 57 patients treated with aspirin and clopidogrel. Median (first-third quartile) Simplified Acute Physiology Score II was 61.5 (41.0–85.0). Bleeding during ICU stay occurred in 12 patients (21.1%) treated with clopidogrel and in 35 patients (61.4%) treated with ticagrelor ($p < 0.0001$). This significant association was found for both TIMI major bleeding (12.3% vs. 35.1%, $p = 0.004$) and TIMI minor bleeding (8.8% vs. 26.3%, $p = 0.01$). The relative risk of bleeding occurrence during ICU stay was 2.60 (confidence interval 95%: 1.55–4.35) for ticagrelor compared to clopidogrel. No significant difference in ICU mortality was found between the two groups (45.6% in the clopidogrel group vs. 29.8% in the ticagrelor group, $p = 0.08$).

Conclusions

Bleeding complications are frequent and serious in ICU patients with ACS. A dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor is associated with a higher risk of bleeding compared to a dual antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel.

Background

In addition to emergency coronary revascularization *via* percutaneous coronary intervention (PCI) or cardiac surgery, treatment of acute coronary syndrome (ACS) includes dual antiplatelet therapy in which aspirin is combined with a P2Y₁₂ receptor inhibitor (clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor). For several years now, ticagrelor has been recommended over clopidogrel in the absence of contraindications, due to greater efficacy and speed of action, even though an increased risk of bleeding has been reported in several cardiology studies [1–4].

The most severe cases of ACS require intensive care management, especially in the presence of shock and/or severe respiratory distress. This is an important issue given that the percentage of ACS patients with Killip class IV (*i.e.* cardiogenic shock) reported in the literature is significant, ranging from 1 to 12% [5–7]. In fact, intensive care management of critically ill ACS patients often requires invasive techniques that can cause bleeding (central venous catheter, arterial catheter, mechanical ventilation, renal replacement therapy, circulatory assistance, etc.). To our knowledge, no study to date has examined the risk of bleeding in Intensive Care Unit (ICU) patients with ACS treated with ticagrelor. The primary objective of this study was to compare the bleeding risk of ticagrelor and clopidogrel in ICU patients diagnosed with ACS.

Methods

This retrospective study was approved by the Institutional Review Board of the Ethics Committee of Reunion Island University Hospital (reference R15007). The need for informed consent was waived because of the observational and retrospective nature of the study. This article follows the STROBE reporting guidelines for observational studies [8,9].

Study population

We conducted a retrospective observational study in a 23-bed medical-surgical adult ICU in a French university hospital. This university hospital is the regional reference center for the management of patients with ACS and/or cardiogenic shock. It includes a technical center open 24/7, which offers coronary angiography, extracorporeal life support (ECLS), and cardiac surgery services. As the study was designed following the introduction of ticagrelor in our institution in 2012, the inclusion period was from January 2013 to January 2017. We retrospectively analyzed the medical records of all patients with ACS who were hospitalized in our ICU during the inclusion period. Exclusion criteria were: age below 18 years, treatment of ACS with cardiac surgery, treatment of ACS with thrombolysis and/or prasugrel, and incomplete/lost medical record. Patients could be included in the study only once, and the analysis focused on the first ACS-related stay in ICU.

During the study period, a regional protocol for the management of patients with ACS in the emergency department or outside hospital was designed based on European recommendations [10]. Accordingly, the treatment of STEMI, administered prior to PCI, was composed of:

(i) intravenous aspirin (250 mg) and (ii) ticagrelor (180 mg) or clopidogrel (600 mg), the former being preferred in the absence of contraindications (*i.e.*, history of hemorrhagic stroke, severe hepatic insufficiency, chronic hemodialysis, ongoing anticoagulant treatment) and (iii) intravenous enoxaparin (0.5 mg.kg^{-1}) or, in cases of severe chronic renal failure, unfractionated heparin (bolus of 70 UI.kg^{-1} , and then $12 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Thrombolysis was administered when PCI could not be performed within 120 minutes of ACS onset. Ticagrelor and clopidogrel were administered in ICU at a dose of 90 mg twice daily and 75 mg daily, respectively.

Data collection and processing

Demographic data, test results, therapeutics used, and patient progress before and during ICU stay were analyzed. Time of inclusion was defined by the date of initiation of treatment with clopidogrel or ticagrelor. The primary outcome was bleeding occurrence during ICU stay according to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria which have been used in most cardiovascular trials and recommendations for the past thirty years [2,4,5,10,11].

Bleeding was classified as TIMI major or minor; we did not record the TIMI minimal. In case of multiple bleeding in the same patient, the most severe TIMI bleeding event was recorded. The secondary outcomes were ICU mortality, ICU length of stay, and other markers of bleeding such as blood transfusion.

Definitions

ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina were defined according to the European Society of Cardiology guidelines for the management of ACS [12].

Cardiogenic shock was defined by: systolic blood pressure $< 90 \text{ mm Hg}$ for more than 30 minutes, need for vasopressors to achieve systolic blood pressure $> 90 \text{ mm Hg}$, pulmonary congestion, elevated left ventricular filling pressure (*i.e.* pulmonary capillary wedge pressure $> 18 \text{ mmHg}$), reduced cardiac index ($< 1.8 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ without support and $2.0\text{--}2.2 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ with support), and/or signs of impaired organ perfusion as manifested by one of the following: *i*) altered mental status, *ii*) cold, clammy skin and extremities, *iii*) oliguria with urine output $< 30 \text{ mL.hour}^{-1}$, *iv*) serum lactate $> 2.0 \text{ mmol.L}^{-1}$ [13].

In accordance with the TIMI classification, major bleeding was defined as: *i*) any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages $< 10 \text{ mm}$ evident only on gradient-echo magnetic resonance imaging) or *ii*) clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of $\geq 5 \text{ g.dL}^{-1}$ or a 15% absolute decrease in hematocrit or *iii*) fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 days). Minor bleeding was defined as: *i*) any clinically overt sign of hemorrhage (including imaging) associated with a drop in hemoglobin of 3 to $< 5 \text{ g.dL}^{-1}$ or a 10% to 15% decrease in hematocrit or *ii*) no observed blood loss, *i.e.*, a drop in hemoglobin of 4 g.dL^{-1} to $< 5 \text{ g.dL}^{-1}$ or a 12% to 15% decrease in hematocrit. Minimal bleeding was any overt sign of hemorrhage that did not meet the criteria for major or minor bleeding defined above and that met one of the following criteria: *i*) requiring intervention (medical practitioner-guided medical or surgical treatment to stop or treat bleeding, including temporarily or permanently discontinuing or changing the dose of a medication or study drug), *ii*) leading to or prolonging hospitalization, *iii*) prompting evaluation (leading to unscheduled visit to a healthcare professional and diagnostic testing, either laboratory or imaging) [14].

Statistical analysis

Results were expressed as frequencies and percentages for categorical variables, and as median and interquartile range for continuous variables. Categorical variables were compared using chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U test, as appropriate.

Propensity score

Propensity score was defined as the probability of exposure to ticagrelor. To limit over adjustment which might result from using this score, we selected only the covariates likely to introduce a confounding bias [15,16].

The propensity score was estimated using a logistic regression adjusted for age, gender, place of initial care, history of chronic renal failure and/or hypertension and/or heart failure, and usual treatment with clopidogrel and/or ticagrelor and/or aspirin. Matching was then performed between patients exposed to ticagrelor and unexposed patients with a propensity score caliper of 0.05. After propensity score matching, standardized differences were estimated to compare baseline characteristics and, therefore, to assess the accuracy of the matching procedure.

Analysis of outcomes

Cumulative incidence of bleeding was modeled using a proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk, for clustered data [17,18]. Death was the only competing risk considered. The proportional hazards model was stratified by group of patients defined by propensity score matching. Hazard ratios and their 95% confidence intervals (CI) were calculated. A two-tailed p value < 0.05 was considered significant.

Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and R (package crrSC v1.1).

Results

Over the study period, 230 patients were hospitalized in ICU with a diagnosis of ACS. Of these, 75 were excluded from the study (35 patients received thrombolysis, 34 patients received cardiac surgery, 4 patients received prasugrel, and 2 patients had incomplete or lost medical records). A total of 155 patients were included in the study. Using propensity score matching, 57 patients were included in the clopidogrel group and 57 were included in the ticagrelor group (Fig 1).

Characteristics of the 155 included patients (before matching)

The characteristics of the 155 included patients at study inclusion and between study inclusion and ICU discharge or death are compared in S1 Table and S2 Table. Median age was 65.0 (55.8–73.0) years old. During the study period, all patients were treated with aspirin, 82 patients (52.9%) were treated with ticagrelor and 73 (47.1%) were treated with clopidogrel. Comparison of patients treated with ticagrelor and patients treated with clopidogrel at study inclusion showed mainly differences in age, presence of hypertension or chronic renal failure, and usual treatment with clopidogrel. Significant differences in SAPS II, renal failure, and initial treatment were observed between study inclusion and ICU discharge or death.

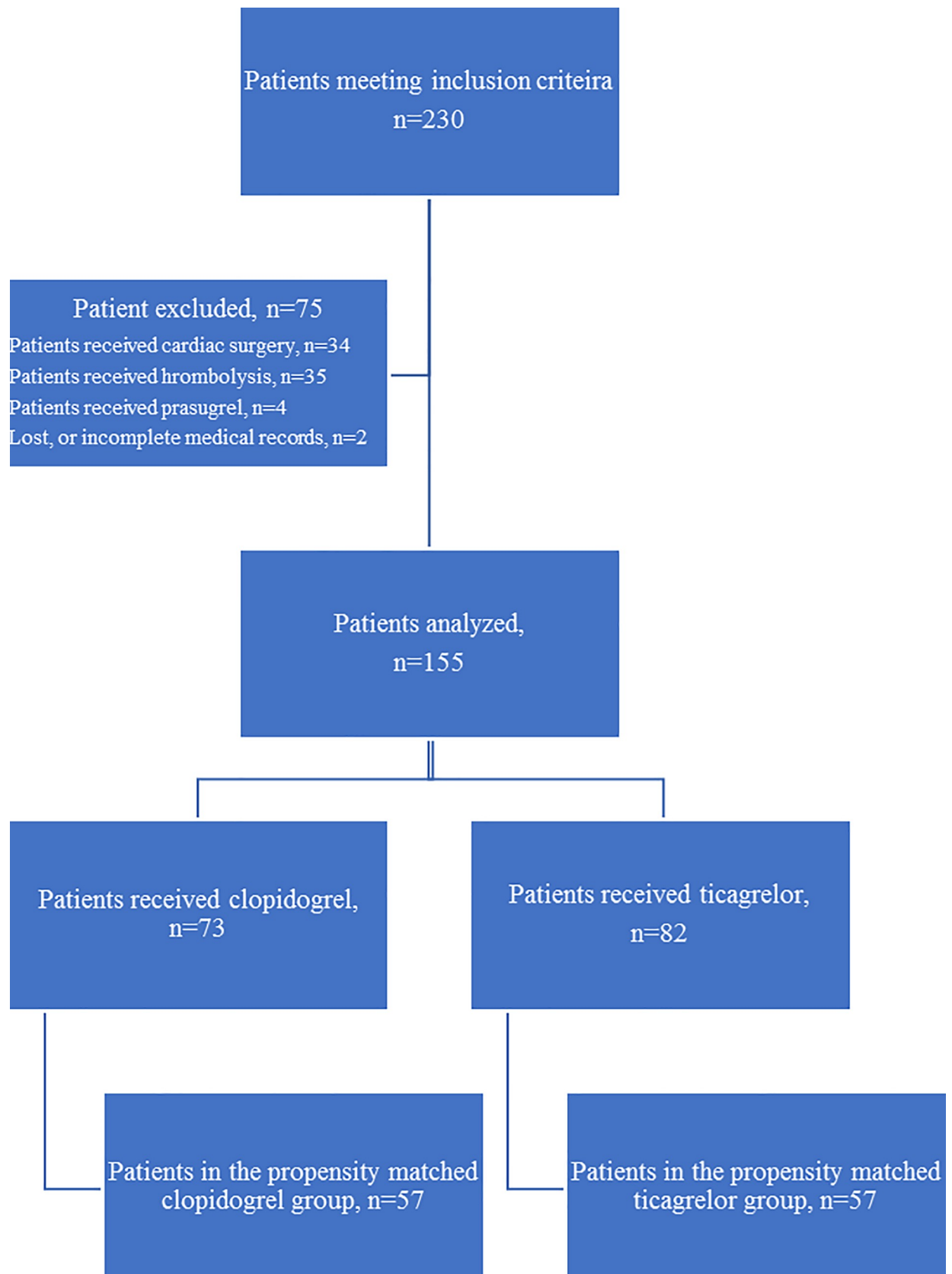


Fig 1. Flow chart of the study, illustrating the matched groups according to propensity score.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768.g001>

Characteristics of the 114 matched patients

According to propensity score matching, 57 patients treated with ticagrelor were matched with 57 patients treated with clopidogrel.

No significant differences in patient characteristics at study inclusion were found between the ticagrelor group and the clopidogrel group, as shown in [Table 1](#).

The characteristics of matched patients treated with ticagrelor or clopidogrel between study inclusion and ICU discharge or death are compared in [Table 2](#). Patients treated with ticagrelor had a significantly lower SAPS II than patients treated with clopidogrel (60.0 (38.0–80.0) vs. 69.0 (46.0–88.0), $p = 0.03$). While there were no significant differences in dobutamine or nor-epinephrine use between the two groups, epinephrine use in the first 24 hours after admission to ICU was significantly rarer in the ticagrelor group than in the clopidogrel group (14% vs. 31.6%, $p = 0.03$). Coronary angiography was performed in 108 patients (94.7%), and ≥ 1 coronary stent(s) were implanted in 90 patients (83.3%). Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (tirofiban) were used in 36 patients (31.6%), with no significant difference between the two groups. No significant differences in specific treatment for ACS were observed between the two groups. Creatinine levels, alanine and aspartate aminotransferase, prothrombin, and activated partial thromboplastin time at ICU admission were abnormal in both groups with no significant differences between the two groups. No significant differences in biological and clinical parameters and other treatments were found between the two groups.

Outcomes of the 114 matched patients

The primary and secondary outcomes of matched patients treated with ticagrelor and clopidogrel are summarized in [Table 2](#). Bleeding was observed in 47 patients (41.2%), with TIMI major bleeding occurring in 27 patients (23.7%) and TIMI minor bleeding occurring in 20 patients (17.5%). Of the 47 patients with bleeding, 12 (21.1%) were treated with clopidogrel and 35 (61.4%) with ticagrelor ($p < 0.0001$). This significant association was found for both TIMI major bleeding (12.3% vs. 35.1%, $p = 0.004$) and TIMI minor bleeding (8.8% vs. 26.3%, $p = 0.01$).

Hemoglobin levels at ICU admission were not significantly different between the ticagrelor group and the clopidogrel group (12.2 (10.6–13.7) vs. 12.4 (10.5–13.7) g.dL⁻¹, $p = 0.89$). However, during ICU stay, patients treated with ticagrelor had lower minimal hemoglobin levels (8.5 (7.2–10.5) vs. 10.2 (8.2–12.0) g.dL⁻¹, $p = 0.009$), a greater variation in hemoglobin levels (-3.2 (-5.2 --1.5) vs. -1.5 (-2.6 --0.5) g.dL⁻¹, $p = 0.009$), and a greater need for red blood cell transfusion (0 (0–4) vs. 0 (0–0) units, $p = 0.02$).

Death in ICU occurred in 26 patients (45.6%) treated with clopidogrel and in 17 patients (29.8%) treated with ticagrelor ($p = 0.08$). ICU length of stay was 4.0 (3.0–8.0) days, with no significant difference between the two groups ($p = 0.19$).

Ticagrelor and bleeding risk

[Table 3](#) and [Table 4](#) show the characteristics associated with bleeding before and during ICU. Bleeding during ICU stay was significantly associated with ticagrelor treatment (74.5% vs. 32.8%, $p < 0.0001$; relative risk 2.60 (1.55–4.35)), lower left ventricular ejection fraction (30 (20–40) vs. 40% (30–50), $p = 0.002$), mechanical ventilation within 24 hours of ICU admission (100.0% vs. 79.1%, $p = 0.0008$), central venous catheter (100.0% vs. 80.6%, $p = 0.001$), arterial catheter (95.7% vs. 77.6%, $p = 0.007$), ECLS (4.5% vs. 25.5%, $p = 0.001$), and intra-aortic balloon pump (23.4% vs. 9.0%, $p = 0.03$).

Table 1. Characteristics of the 114 matched patients at study inclusion.

Variables	All patients (n = 114)	Clopidogrel (n = 57)	Ticagrelor (n = 57)	Standardized difference
Age (years)	65.4 (56.1–73.0)	65.8 (56.4–73.1)	65.1 (56.1–71.9)	0.00
Male gender	83 (72.8%)	42 (73.7%)	41 (71.9%)	-0.04
History of				
Hypertension	75 (65.8%)	40 (70.2%)	35 (61.4%)	-0.18
Diabetes mellitus	66 (57.9%)	35 (61.4%)	31 (54.4%)	-0.14
Smoking (current or former)	64 (56.1%)	28 (49.1%)	36 (63.2%)	0.28
Dyslipidemia	39 (34.2%)	21 (36.8%)	18 (31.6%)	-0.11
Chronic heart failure	35 (30.7%)	19 (33.3%)	16 (28.1%)	-0.11
Coronary artery disease	31 (27.2%)	16 (28.1%)	15 (26.3%)	-0.04
Peripheral artery occlusive disease	18 (15.8%)	9 (15.8%)	9 (15.8%)	0.00
Chronic renal failure	14 (12.3%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	0.00
Ischemic stroke	11 (9.6%)	7 (12.3%)	4 (7.0%)	-0.18
Body mass index > 30kg.m ⁻²	11 (9.6%)	7 (12.3%)	4 (7.0%)	-0.18
Sleep apnea syndrome	8 (7.0%)	3 (5.3%)	5 (8.8%)	0.14
Cancer	7 (6.1%)	4 (7.0%)	3 (5.3%)	-0.07
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (6.1%)	3 (5.3%)	4 (7.0%)	0.07
Hazardous alcohol use	2 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0.00
Usual treatment				
Oral anticoagulant	3 (2.6%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	-0.11
Aspirin	44 (38.6%)	22 (38.6%)	22 (38.6%)	0.00
Clopidogrel	19 (16.7%)	11 (19.3%)	8 (14.0%)	-0.14
Ticagrelor	2 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0.00
Place of initial care				-0.13
Outside hospital	68 (59.6%)	32 (56.1%)	36 (63.2%)	0.14
In hospital, emergency department	24 (21.1%)	13 (22.8%)	11 (19.3%)	
In hospital, other department	22 (19.3%)	12 (21.1%)	10 (17.5%)	
Cardiac arrest before ICU admission	53 (46.5%)	28 (49.1%)	25 (43.9%)	-0.10
Type of ACS : STEMI*	88 (77.2%)	42 (73.7%)	46 (80.7%)	0.17

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). ACS: Acute coronary syndrome; ICU: Intensive Care Unit; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

*opposite to “non-ST-segment elevation myocardial infarction”.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768.t001>

While bleeding during ICU stay was significantly associated with greater ICU length of stay (8.0 (4.0–15.0) vs. 3.0 (1.0–5.0) days, $p < 0.0001$), it was not significantly associated with ICU mortality (36.2% vs. 38.8, $p = 0.78$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to specifically compare the bleeding risk of ticagrelor and clopidogrel in ICU patients with ACS. A study prior to ours compared the bleeding risk on prasugrel and clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. The bleeding defined by combined TIMI bleedings at 30-days occurred in 52% on prasugrel group and in 37.1% on clopidogrel group ($p = 0.09$) [19]. A second study, consisting of a post hoc analysis, focused on the comparison of patients on clopidogrel vs. ticagrelor or prasugrel in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. No significant difference was found regarding the secondary endpoint for bleeding events at 12-months. Unfortunately, in this study, only 18 patients treated with ticagrelor were

Table 2. Characteristics and outcomes of the 114 matched patients between study inclusion and ICU discharge or death.

Variables	All patients (n = 114)	Clopidogrel (n = 57)	Ticagrelor (n = 57)	P value
Coronary angiography	108 (94.7%)	52 (91.2%)	56 (98.2%)	0.21
Stent	90 (83.3%)	43 (82.7%)	47 (83.9%)	0.86
ECLS during coronary angiography	5 (4.4%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	1.00
Emergency care initiated for ACS				
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (tirofiban)	36 (31.6%)	14 (24.6%)	22 (38.6%)	0.11
Aspirin	114 (100.0%)	57 (100.0%)	57 (100.0%)	NA
Low Molecular Weight Heparin	94 (82.5%)	45 (78.9%)	49 (85.9%)	0.32
Unfractionated Heparin	20 (17.5%)	12 (21.0%)	8 (14.0%)	0.32
At ICU admission				
Simplified Acute Physiology Score II	61.5 (41.0–85.0)	69.0 (46.0–88.0)	60.0 (38.0–80.0)	0.03
Therapeutic hypothermia	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1.00
Left ventricular ejection fraction	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.4)	0.4 (0.3–0.5)	0.11
Biological parameters at ICU admission				
Hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	12.3 (10.5–13.7)	12.4 (10.5–13.7)	12.2 (10.6–13.7)	0.89
Platelet count (G.L ⁻¹)	227.0 (188.0–274.0)	219.5 (171.0–265.0)	239.0 (207.0–276.0)	0.29
aPTT (ratio)	1.6 (1.3–3.5)	1.5 (1.3–3.0)	2.1 (1.3–3.5)	0.95
Prothrombin (%)	68.0 (55.0–76.0)	67.0 (55.0–74.0)	69.5 (56.0–76.0)	0.40
Urea (mmol.L ⁻¹)	7.9 (5.2–13.2)	9.3 (5.9–15.0)	7.2 (4.8–10.6)	0.34
Creatinine (μmol.L ⁻¹)	123.0 (86.0–212.0)	142.0 (101.0–230.0)	110.5 (76.5–176.5)	0.18
Aspartate aminotransferase (UI.L ⁻¹)	135.0 (49.0–323.0)	124.0 (43.0–284.0)	153.5 (56.5–333.0)	0.08
Alanine aminotransferase (UI.L ⁻¹)	53.0 (33.0–113.0)	60.0 (37.0–119.0)	51.0 (31.0–111.0)	0.05
During ICU stay				
Epinephrine within 24 hours of admission	26 (22.8%)	18 (31.6%)	8 (14.0%)	0.03
Norepinephrine within 24 hours of admission	62 (54.4%)	31 (54.4%)	31 (54.4%)	1.00
Dobutamine within 24 hours of admission	43 (37.7%)	19 (33.3%)	24 (42.1%)	0.33
Mechanical ventilation within 24 hours of admission	100 (87.7%)	50 (87.7%)	50 (87.7%)	1.00
ECLS	15 (13.2%)	9 (15.8%)	6 (10.5%)	0.41
ECLS Delay after ICU admission (days)	1.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–1.0)	0.5 (0.0–1.0)	0.69
Central venous catheter	101 (88.6%)	50 (87.7%)	51 (89.5%)	0.77
Dialysis catheter	31 (27.2%)	17 (29.8%)	14 (24.6%)	0.53
Electrical pacing	6 (5.3%)	4 (7.0%)	2 (3.5%)	0.68
Arterial catheter (excluding angiography catheter)	97 (85.1%)	50 (87.7%)	47 (82.5%)	0.43
Intra-aortic balloon pump	17 (14.9%)	11 (19.3%)	6 (10.5%)	0.19
Proton pump inhibitor	108 (94.7%)	55 (96.5%)	53 (93.0%)	0.40
Outcomes during ICU stay				
TIMI major or minor bleeding	47 (41.2%)	12 (21.1%)	35 (61.4%)	<0.0001
Delay after ICU admission (days)	1.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (1.0–3.0)	0.009
TIMI major bleeding	27 (23.7%)	7 (12.3%)	20 (35.1%)	0.004
TIMI minor bleeding	20 (17.5%)	5 (8.8%)	15 (26.3%)	0.01
Minimum hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	9.1 (7.7–11.2)	10.2 (8.2–12.0)	8.5 (7.2–10.5)	0.009
Hemoglobin variation since admission (g.dL ⁻¹)	-2.0 (-4.1 --0.8)	-1.5 (-2.6 --0.5)	-3.2 (-5.2 --1.5)	0.009
Red blood cell transfusion	38 (33.3%)	14 (24.6%)	24 (42.1%)	0.04
Total red blood cell transfusion (units)	0.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–4.0)	0.02
Platelet transfusion	7 (6.1%)	2 (3.5%)	5 (8.8%)	0.24
Total platelet transfusion (units)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.20
Plasma transfusion	6 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	1.0
Total plasma transfusion (units)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.91

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variables	All patients (n = 114)	Clopidogrel (n = 57)	Ticagrelor (n = 57)	P value
ICU length of stay (days)	4.0 (3.0–8.0)	3.0 (2.0–7.0)	4.0 (3.0–9.0)	0.19
Death in ICU	43 (37.7%)	26 (45.6%)	17 (29.8%)	0.08

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). ACS: Acute coronary syndrome; aPTT: Activated partial thromboplastin time; ECLS: Extracorporeal life support; ICU: Intensive Care Unit; NA: Not applicable; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768.t002>

included (and 93 patients treated with prasugrel); the follow-up was over a year and did not focus on the specific period of stay in ICU, as in our study [20].

Many studies of large cohorts conducted outside the ICU have reported an increased bleeding risk of ticagrelor compared to clopidogrel, despite an overall improvement in mortality [2,3]. The PLATO study, in which patients were followed for a period of 13 months, found that the superiority of ticagrelor in cardiovascular events was apparent within 30 days of treatment initiation and persisted throughout the study period, whereas most bleeding occurred after 30 days of treatment [3]. In our study of critically ill patients with severe forms of ACS, all bleeding events were observed early in the study, the median ICU length of stay being 4 (3–8) days.

A post-hoc study using data from the PLATO cohort subdivided the groups of patients treated with ticagrelor and clopidogrel according to the Killip classification (previous Heart Failure (HF) vs. clinical signs of HF on admission (Killip class II and III) vs. no HF (Killip class I) [21]. Patients in the ticagrelor group were found to have a lower risk of composite ischemic endpoint than patients in the clopidogrel group, regardless of HF status (hazard ratio (HR) 0.87 (95% CI: 0.73–1.03) in patients with HF and HR 0.84 (95% CI: 0.75–0.93) in patients with no HF, $p = 0.76$). Moreover, no differences in major bleeding were observed between the two groups, again regardless of HF status (HR 1.08 (95% CI: 0.87–1.34)) [22]. The difference between these and our results may be explained by the fact that Killip class IV patients (*i.e.*, cardiogenic shock—hypotension (systolic < 90 mm Hg) with signs of peripheral vasoconstriction (oliguria, cyanosis, sweating)) were excluded from this study and not in ours. Our patients were more critically ill and, consequently, required intensive care which put them at a much higher risk of bleeding.

A retrospective study of 81 cardiac surgery patients reported an increased risk of bleeding in patients treated with aspirin and ticagrelor compared to patients treated with aspirin and clopidogrel [23]. This study also found greater perioperative blood loss, an increased use of blood components, and more frequent recourse to surgical revision for postoperative bleeding in patients treated with ticagrelor. Coronary artery bypass grafting is sometimes urgently required in the initial care of ACS. In our study, we excluded those patients, to focus on the non-CABG related bleeding risk in ICU. Nevertheless, those patients may require intensive care, and the bleeding risk of a dual antiplatelet therapy by aspirin and ticagrelor in this context is yet to be determined.

The management of severe bleeding in patients treated with ticagrelor remains challenging. Platelet transfusion, which is normally performed to reverse the effects of antiplatelet drugs, has been found to be inefficient in the first 24 hours in ticagrelor-treated patients, likely because circulating ticagrelor and its active metabolite (whose half-lives are 9 and 12 hours, respectively) inhibit fresh platelets [24–27]. A specific antidote to ticagrelor is currently being researched to address this problem [28]. Finally, the transition from clopidogrel to ticagrelor is the only switch between P2Y₁₂ inhibitors that has been investigated in a trial powered for clinical endpoint; efficacy and safety of ticagrelor were not affected by previous clopidogrel

Table 3. Characteristics associated with bleeding before and during ICU stay.

Variables	Bleeding during ICU stay (TIMI major or minor)		<i>P</i> value	Relative risk (CI 95%)
	No (<i>n</i> = 67)	Yes (<i>n</i> = 47)		
Age (years)	63.0 (54.6–73.1)	66.0 (58.7–73.0)	0.63	-
Male gender	52 (77.6%)	31 (66.0%)	0.17	0.72 (0.40–1.32)
History of				
Hypertension	45 (67.2%)	30 (63.8%)	0.71	0.92 (0.51–1.66)
Diabetes mellitus	42 (62.7%)	24 (51.1%)	0.22	0.76 (0.43–1.34)
Smoking	33 (49.3%)	31 (66.0%)	0.08	1.51 (0.83–2.77)
Dyslipidemia	23 (34.3%)	16 (34.0%)	0.97	0.99 (0.54–1.81)
Chronic heart failure	22 (32.8%)	13 (27.7%)	0.56	0.86 (0.46–1.64)
Coronary artery disease	18 (26.9%)	13 (27.7%)	0.93	1.02 (0.54–1.94)
Peripheral artery occlusive disease	14 (20.9%)	4 (8.5%)	0.07	0.50 (0.18–1.38)
Chronic renal failure	8 (11.9%)	6 (12.8%)	0.89	1.05 (0.44–2.46)
Ischemic stroke	8 (11.9%)	3 (6.4%)	0.52	0.64 (0.20–2.06)
Body mass index > 30kg.m ⁻²	8 (11.9%)	3 (6.4%)	0.52	0.64 (0.20–2.06)
Sleep apnea syndrome	4 (6.0%)	4 (8.5%)	0.72	1.23 (0.44–3.43)
Cancer	3 (4.5%)	4 (8.5%)	0.44	1.42 (0.51–3.96)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (4.5%)	4 (8.5%)	0.44	1.42 (0.51–3.96)
Alcoholism	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0.17	2.49 (0.60–10.26)
Usual treatment				
Oral anticoagulant	2 (3.0%)	1 (2.1%)	1	0.80 (0.11–5.83)
Aspirin	26 (38.8%)	18 (38.3%)	0.96	0.99 (0.55–1.78)
Ticagrelor	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0.51	NA
Clopidogrel	10 (14.9%)	9 (19.1%)	0.55	1.18 (0.57–2.45)
Place of initial care			0.32	
Outside hospital	37 (55.2%)	31 (66.0%)		1.00
In hospital, emergency department	14 (20.9%)	10 (21.2%)		0.91 (0.56–1.51)
In hospital, other department	16 (23.9%)	6 (12.8%)		0.60 (0.29–1.22)
Type of ACS : STEMI*	52 (77.6%)	36 (76.6%)	0.9	0.97 (0.49–1.90)
Cardiac arrest before ICU admission	28 (41.8%)	25 (53.2%)	0.23	1.31 (0.74–2.32)
Initial treatment				
Aspirin	67 (100.0%)	47 (100.0%)	NA	NA
Unfractionated Heparin	12 (17.9%)	8 (17.0%)	0.90	1.00 (0.47–2.15)
Low Molecular Weight Heparin	55 (82.1%)	39 (83.0%)	0.90	1.00 (0.47–2.14)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (tirofiban)	19 (28.4%)	17 (36.2%)	0.38	1.20 (0.66–2.19)
Ticagrelor (compared to clopidogrel)	22 (32.8%)	35 (74.5%)	<0.0001	2.60 (1.55–4.35)
Coronarography	62 (92.5%)	46 (97.9%)	0.40	2.57 (0.41–16.1)
Radial approach (compared to femoral approach)	27 (43.5%)	26 (57.8%)	0.15	1.39 (0.77–2.52)
Stent	49 (79.0%)	41 (89.1%)	0.16	1.62 (0.64–4.10)
ECLS during coronarography	1 (1.5%)	4 (8.5%)	0.16	1.99 (0.71–5.56)
At ICU admission				
Simplified Acute Physiology Score II	61.0 (39.0–86.0)	62.0 (44.0–85.0)	0.91	
Therapeutic hypothermia	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0.41	2.41 (0.33–17.49)
Left ventricular ejection fraction	0.4 (0.3–0.5)	0.3 (0.2–0.4)	0.002	
Biological parameters at ICU admission				
Hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	12.2 (10.6–13.2)	12.5 (10.5–14.1)	0.2	
Platelet count (G.L ⁻¹)	227.5 (199.0–276.0)	227.0 (169.0–268.0)	1	
aPTT (ratio)	1.5 (1.3–2.4)	2.2 (1.3–3.7)	0.18	

(Continued)

Table 3. (Continued)

Variables	Bleeding during ICU stay (TIMI major or minor)		<i>P</i> value	Relative risk (CI 95%)
	No (<i>n</i> = 67)	Yes (<i>n</i> = 47)		
Prothrombin (%)	67.0 (55.0–76.0)	68.5 (55.0–73.0)	0.7	
Urea (mmol.L ⁻¹)	7.8 (5.4–14.4)	8.2 (4.8–11.3)	0.63	
Creatinine (μmol.L ⁻¹)	122.0 (90.0–227.0)	126.0 (79.0–180.0)	0.55	
Aspartate aminotransferase (U.L ⁻¹)	108.0 (43.0–84.0)	175.0 (69.0–339.0)	0.91	
Alanine aminotransferase (U.L ⁻¹)	52.5 (28.0–119.0)	56.0 (33.0–112.0)	0.59	

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). ACS: Acute coronary syndrome; aPTT: Activated partial thromboplastin time; ECLS: Extracorporeal life support; ICU: Intensive Care Unit; NA: Not applicable; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

*opposite to “non-ST-segment elevation myocardial infarction”.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768.t003>

exposure [2]. While many studies concerning switching from ticagrelor to clopidogrel have been conducted, this practice is discouraged due to a lack of safety/efficacy data [4,29–31].

Our study focused on the intensive care management of 155 ICU patients diagnosed with severe forms of ACS. After propensity score matching, 57 patients treated with ticagrelor were compared to 57 patients treated with clopidogrel. All of our study patients were critically ill, as evidenced by the SAPS II (61.5 (41.0–85.0)) and by other indicators such as the rate of cardiac

Table 4. Factors potentially associated with bleeding during ICU stay.

Variables	Total (<i>n</i> = 114)	Bleeding during ICU stay (TIMI major or minor)		<i>P</i> value
		No (<i>n</i> = 67)	Yes (<i>n</i> = 47)	
Epinephrine within 24 hours of admission	26 (22.8%)	17 (25.4%)	9 (19.1%)	0.44
Norepinephrine within 24 hours of admission	62 (54.4%)	33 (49.3%)	29 (61.7%)	0.19
Dobutamine within 24 hours of admission	43 (37.7%)	22 (32.8%)	21 (44.7%)	0.2
Mechanical ventilation within 24 hours of admission	100 (87.7%)	53 (79.1%)	47 (100.0%)	0.0008
ECLS	15 (13.2%)	3 (4.5%)	12 (25.5%)	0.001
ECLS delay after ICU admission (days)	1.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–1.0)	0.42
Central venous catheter	101 (88.6%)	54 (80.6%)	47 (100.0%)	0.001
Dialysis catheter	31 (27.2%)	18 (26.9%)	13 (27.7%)	0.93
Electrical pacing	6 (5.3%)	3 (4.5%)	3 (6.4%)	0.69
Arterial catheter (excluding angiography catheter)	97 (85.1%)	52 (77.6%)	45 (95.7%)	0.007
Intra-aortic balloon pump	17 (14.9%)	6 (9.0%)	11 (23.4%)	0.03
Proton pump inhibitor	108 (94.7%)	61 (91.0%)	47 (100.0%)	0.04
Outcomes during ICU stay				
Minimum hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	9.1 (7.7–11.2)	10.7 (8.8–12.0)	8.0 (7.1–9.1)	<0.0001
Hemoglobin variation since admission (g.dL ⁻¹)	-2.0 (-4.1 – -0.8)	-1.3 (-2.1 – -0.4)	-4.4 (-6.1 – -3.1)	<0.0001
Red blood cell transfusion	38 (33.3%)	8 (11.3%)	30 (63.3%)	< 0.0001
Total red blood cell transfusion (units)	0.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–0.0)	2.0 (0.0–6.0)	<0.0001
Platelet transfusion	7 (6.1%)	0 (0.0%)	7 (14.9%)	0.001
Total platelet transfusion (units)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.05
Plasma transfusion	6 (5.3%)	0 (0.0%)	6 (12.8%)	0.004
Total plasma transfusion (units)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.05
ICU length of stay (days)	4.0 (3.0–8.0)	3.0 (1.0–5.0)	8.0 (4.0–15.0)	<0.0001
Death in ICU	43 (37.7%)	26 (38.8%)	17 (36.2%)	0.78

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). ECLS: Extracorporeal life support; ICU: Intensive Care Unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232768.t004>

arrest before ICU admission (46.5%) or the use of ECLS during ICU stay (13.2%). As expected, intensive care management of these patients required the use of invasive techniques: for example, a central venous catheter was inserted in almost 90% of patients and a dialysis catheter in more than 25% of patients.

Our analysis of the primary outcome yielded interesting results. The first was the high occurrence of bleeding events (64%), which was estimated using a clinically relevant definition of major and minor bleeding derived from the TIMI classification. This finding was confirmed by the significant variation in hemoglobin levels and the significant use of red blood cell transfusion. In fact, bleeding complications are a frequent and serious occurrence in ICU. Accordingly, the occurrence of TIMI major and minor bleeding in our study was 61.4% and 21.0%, respectively, in marked contrast with the results of the PLATO study, in which the occurrence of TIMI major and minor bleeding was 11.1% for the ticagrelor group and 10.9% for the clopidogrel group.

Another interesting finding of our study was that in the ICU setting, the relative risk of bleeding occurrence in ACS patients treated with ticagrelor compared to clopidogrel is very high (HR 2.60 (1.55–4.35)). In fact, of all the parameters studied, only invasive medical techniques (*i.e.*, ECLS, venous and arterial catheter, and mechanical ventilation) were significantly associated with bleeding. While this finding is not new, it reinforces the observation that bleeding is more prevalent in ICU.

Our analysis of secondary outcomes also yielded interesting results. As regards ICU mortality, death occurred in 26 (45.6%) patients treated with clopidogrel *vs.* 17 (29.8%) patients treated with ticagrelor—a difference that was not statistically significant ($p = 0.08$). Given the risk of serious bleeding associated with ticagrelor, we had expected this treatment to be associated with increased mortality. Yet, not only was this not the case, but we actually found the opposite tendency. Two hypotheses can be made to explain this finding. The first is that the patients treated with clopidogrel were more critically ill than those treated with ticagrelor, the SAPS II being 69.0 (46.0–88.0) for the clopidogrel group and 60.0 (38.0–80.0) for the ticagrelor group ($p = 0.03$). It should be recalled that the SAPS II was not included in the propensity score: the former is calculated in the first 24 hours in ICU, whereas the latter relates to the period preceding treatment selection. The second hypothesis is that the increased bleeding risk associated with ticagrelor is offset by the early cardiovascular benefits of this treatment; the wide inter individual variability in the pharmacodynamic response to clopidogrel, linked to several factors, including genotype polymorphisms, could support this hypothesis [32,33]. We cannot conclude on this, however, because while it may be true that ticagrelor is more effective than clopidogrel (as frequently reported in the literature), the relative efficacy of ticagrelor was not the focus of our study [2].

Our study has several limitations. The first limitation is the retrospective and monocentric nature of the study, which prevented us from concluding on the existence of a causal link between ticagrelor and increased bleeding risk. However, our use of a high-level methodology, lends robustness to our results. It should nevertheless be noted that propensity score matching may have led us to omit some of the factors related to the initial choice of antiplatelet therapy.

Finally, our study cannot suggest a contraindication to ticagrelor in the management of ICU patients with ACS. Our analysis focused on bleeding complications in the initial phase of ACS management, when in fact the final choice between clopidogrel and ticagrelor must be made based on long-term evaluation of treatment efficacy. There is a major lack of prospective randomized study in this sub-category of patient with a severe form of ACS.

Conclusions

Bleeding complications are frequent and serious in ICU patients with ACS. A dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor is associated with a higher risk of bleeding compared to a dual antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel. More studies on this topic are urgently needed to help improve the intensive care management of patients with severe forms of ACS.

Supporting information

S1 Table. Characteristics of the 155 included patients at study inclusion.
(DOC)

S2 Table. Characteristics and outcomes of the 155 included patients between study inclusion and Intensive Care Unit discharge or death.
(DOC)

Acknowledgments

We would like to thank Arianne Dorval for English language editing.

Author Contributions

Conceptualization: Thibault Charpentier, Cyril Ferdynus, Thomas Lair, Charlotte Cordier, Caroline Brulliard, Dorothée Valance, Malo Emery, Nicolas Allou, Jérôme Allyn.

Data curation: Thibault Charpentier, Cyril Ferdynus, Thomas Lair, Charlotte Cordier.

Formal analysis: Cyril Ferdynus, Thomas Lair, Caroline Brulliard, Margot Caron, Nicolas Allou, Jérôme Allyn.

Investigation: Thibault Charpentier, Cyril Ferdynus, Charlotte Cordier, Jérôme Allyn.

Methodology: Cyril Ferdynus, Caroline Brulliard, Dorothée Valance, Margot Caron, Jérôme Allyn.

Project administration: Dorothée Valance, Malo Emery.

Resources: Malo Emery.

Software: Cyril Ferdynus, Malo Emery.

Supervision: Nicolas Allou, Jérôme Allyn.

Validation: Thibault Charpentier, Cyril Ferdynus, Thomas Lair, Caroline Brulliard, Dorothée Valance, Malo Emery, Margot Caron, Nicolas Allou, Jérôme Allyn.

Visualization: Caroline Brulliard, Dorothée Valance, Margot Caron, Nicolas Allou.

Writing – original draft: Thibault Charpentier, Cyril Ferdynus, Nicolas Allou, Jérôme Allyn.

Writing – review & editing: Jérôme Allyn.

References

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> PMID: 30165437
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327> PMID: 19717846

3. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011; 32:2933–2944. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr422> PMID: 22090660
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419> PMID: 28886622
5. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012; 30:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.10.011> PMID: 21159479
6. Szummer KE, Solomon SD, Velazquez EJ, Kilaru R, McMurray J, Rouleau JL, et al. Heart failure on admission and the risk of stroke following acute myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J*. 2005; 26:2114–2119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi352> PMID: 15972293
7. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2003; 290:2174–2181. <https://doi.org/10.1001/jama.290.16.2174> PMID: 14570953
8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Med*. 2007; 4(10): e296 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296> PMID: 17941714
9. The PLOS Medicine Editors. Observational Studies: Getting Clear about Transparency. *PLoS Med*. 2014; 11(8): e1001711. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001711> PMID: 25158064
10. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2569–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215> PMID: 22922416
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482> PMID: 17982182
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40:237–269.
13. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(8):e011991
14. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987; 76:142–154. <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.1.142> PMID: 3109764
15. Schuster T, Lowe WK, Platt RW. Propensity score model overfitting led to inflated variance of estimated odds ratios. *J Clin Epidemiol*. 2016; 80:97–106. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.017> PMID: 27498378
16. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:1149–1156. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj149> PMID: 16624967
17. Zhou B, Latouche A, Rocha V, Fine J. Competing Risks Regression for Stratified Data. *Biometrics*. 2011; 67(2):661–670. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2010.01493.x> PMID: 21155744
18. Zhou B, Fine J, Latouche A, Labopin M. Competing risks regression for clustered data. *Biostatistics*. 2012; 13(3):371–383. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxr032> PMID: 22045910
19. Orban M, Mayer K, Morath T, Bernlochner I, Hadamitzky M, Braun S, et al. Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. Results of the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Haemost*. 2014; 112:1190–1197. <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0489> PMID: 25183544
20. Orban M, Limbourg T, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Richardt G, et al. ADP receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a post hoc IABP-SHOCK II trial subgroup analysis. *EuroIntervention*. 2016; 10(11):e1395–e1403. https://doi.org/10.4244/EIJY15M12_04 PMID: 26690314
21. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1967; 20:457–464. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(67\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(67)90023-9) PMID: 6059183

22. Åkerblom A, Wojdyla DM, Wallentin L, James SK, de Souza Brito F, Steg PG, et al. Ticagrelor in patients with heart failure after acute coronary syndromes—Insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2019; 213:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.04.006> PMID: 31108273
23. Schotola H, Bräuer A, Meyer K, Hinz J, Schöndube FA, Bauer M, et al. Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46:198–205. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt571> PMID: 24420365
24. Zafar MU, Smith DA, Baber U, Sartori S, Chen K, Lam DW, et al. Impact of Timing on the Functional Recovery Achieved With Platelet Supplementation After Treatment With Ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(8). pii: e005120 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005120> PMID: 28768756
25. Teng R, Carlson GF, Nylander S, Andersson TL. Effects of autologous platelet transfusion on platelet inhibition in ticagrelor-treated and clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2016; 14:2342–2352. <https://doi.org/10.1111/jth.13511> PMID: 27653814
26. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, et al. Efficacy of Ex Vivo Autologous and In Vivo Platelet Transfusion in the Reversal of P2Y₁₂ Inhibition by Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor: The APTITUDE Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(11):e002786 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002786> PMID: 26553698
27. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory Effects of Ticagrelor Compared With Clopidogrel on Platelet Function in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1456–1462. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100> PMID: 20832963
28. Pehrsson S, Johansson KJ, Janefeldt A, Sandinge AS, Maqbool S, Goodman J, et al. Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MEDI2452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2017; 15:1213–1222. <https://doi.org/10.1111/jth.13680> PMID: 28322016
29. Cerrato E, Bianco M, Bagai A, De Luca L, Biscaglia S, Luciano A, et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y₁₂ inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; 22:39–45 <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.11.008> PMID: 30560202
30. Hong J, Turgeon RD, Pearson GJ. Switching to Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Managed With Percutaneous Coronary Intervention Initially Treated With Prasugrel or Ticagrelor: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019; 53:997–1004. <https://doi.org/10.1177/1060028019845334> PMID: 30999764
31. Gajanan D, Weintraub WS, Kolm P, Rogers T, Iantorno M, Buchanan KD, et al. The impact of in-hospital P2Y₁₂ inhibitor switch in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018; 19:912–916. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.09.007> PMID: 30243963
32. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation*. 2003; 107:2908–2913. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83> PMID: 12796140
33. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Bañuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *European Heart Journal*. 2004; 25:1903–1910. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.036> PMID: 15522469

Table S1: Characteristics of the 155 included patients at study inclusion.

Variables	All patients (n=155)	Clopidogrel (n=73)	Ticagrelor (n=82)	Standardized difference
Age (years)	65.0 (55.8 – 73.0)	67.4 (61.0 – 73.6)	61.8 (54.1 – 71.5)	-0.39
Male gender	112 (72.3%)	53 (72.6%)	59 (72.0%)	-0.01
History of				
Hypertension	100 (64.5%)	54 (74.0%)	46 (56.1%)	-0.38
Diabetes mellitus	93 (60.0%)	49 (67.1%)	44 (53.7%)	-0.28
Smoking	89 (57.4%)	38 (52.1%)	51 (62.2%)	0.20
Dyslipidemia	53 (34.2%)	30 (41.1%)	23 (28.0%)	-0.28
Chronic heart failure	46 (29.7%)	26 (35.6%)	20 (24.4%)	-0.25
Coronary artery disease	42 (27.1%)	23 (31.5%)	19 (23.2%)	-0.19
Chronic renal failure	27 (17.4%)	20 (27.4%)	7 (8.5%)	-0.50
Peripheral artery occlusive disease	24 (15.5%)	12 (16.4%)	12 (14.6%)	-0.05
Body mass index > 30kg.m ⁻²	16 (10.3%)	9 (12.3%)	7 (8.5%)	-0.12
Ischemic stroke	15 (9.7%)	9 (12.3%)	6 (7.3%)	-0.17
Chronic obstructive pulmonary disease	13 (8.4%)	5 (6.8%)	8 (9.8%)	0.10
Sleep apnea syndrome	9 (5.8%)	3 (4.1%)	6 (7.3%)	0.14
Cancer	7 (4.5%)	4 (5.5%)	3 (3.7%)	-0.09
Hazardous alcohol use	3 (1.9%)	2 (2.7%)	1 (1.2%)	-0.11
Usual treatment				
Oral anticoagulant	3 (1.9%)	2 (2.7%)	1 (1.2%)	-0.11
Aspirin	58 (37.4%)	28 (38.4%)	30 (36.6%)	-0.04
Clopidogrel	27 (17.4%)	18 (24.7%)	9 (11.0%)	-0.36
Ticagrelor	3 (1.9%)	2 (2.7%)	1 (1.2%)	-0.11
Place of initial care				-0.08
Outside hospital	79 (51.0%)	39 (53.4%)	40 (48.8%)	
In hospital, emergency department	49 (31.6%)	17 (23.3%)	32 (39.0%)	
In hospital, other department	27 (17.4%)	17 (23.3%)	10 (12.2%)	
Cardiac arrest before ICU admission	63 (40.6%)	32 (43.8%)	31 (37.8%)	-0.12
Type of ACS: STEMI	120 (77.4%)	53 (72.6%)	67 (81.7%)	0.22

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). ACS: Acute coronary

syndrome; ICU: Intensive Care Unit; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

Table S2: Characteristics and outcomes of the 155 included patients between study inclusion and Intensive Care Unit discharge or death.

Variables	All patients (n=155)	Clopidogrel (n=73)	Ticagrelor (n=82)	P value
Coronary angiography	147 (94.8%)	66 (90.4%)	81 (98.8%)	0.03
Stent	116 (78.9%)	51 (77.3%)	65 (80.2%)	0.66
ECLS during coronary angiography	6 (3.9%)	4 (5.5%)	2 (2.4%)	0.42
Initial treatment				
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (tirofiban)	48 (31.0%)	16 (21.9%)	32 (39.0%)	0.02
Aspirin	155 (100.0%)	73 (100.0%)	82 (100.0%)	NC
Unfractionated Heparin	128 (82.6%)	55 (75.3%)	73 (89.0%)	0.02
Low Molecular Weight Heparin	27 (17.4%)	18 (24.7%)	9 (11.0%)	0.02
At ICU admission				
Simplified Acute Physiology Score II	60.0 (38.0 – 83.0)	69.0 (50.0 – 86.0)	52.5 (35.0 – 72.0)	0.0003
Therapeutic hypothermia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1
Left ventricular ejection fraction	0.3 (0.2 – 0.5)	0.3 (0.2 – 0.5)	0.4 (0.3 – 0.5)	0.51
Biological parameters at ICU admission				
Hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	12.3 (10.5 – 13.8)	12.2 (10.3 – 13.6)	12.5 (10.8 – 14.0)	0.13
Platelet count (G.L ⁻¹)	228.0 (181.0 – 276.0)	218.0 (171.0 – 268.0)	239.5 (188.5 – 291.0)	0.19
aPTT ratio	1.9 (1.3 – 3.7)	1.6 (1.3 – 4.2)	2.0 (1.2 – 3.7)	0.97
Prothrombin (%)	68.0 (55.0 – 76.0)	67.0 (55.0 – 76.0)	68.0 (55.0 – 76.0)	0.34
Urea (mmol.L ⁻¹)	8.2 (5.4 – 14.4)	10.6 (6.2 – 15.6)	7.1 (4.9 – 10.2)	0.03
Creatinine (μmol.L ⁻¹)	124.0 (86.0 – 213.0)	155.0 (112.0 – 260.0)	105.0 (78.0 – 154.0)	0.002
Aspartate aminotransferase (UI.mL ⁻¹)	130.0 (49.0 – 323.0)	124.0 (49.0 – 284.0)	140.0 (51.0 – 328.0)	0.27
Alanine aminotransferase (UI.mL ⁻¹)	55.5 (26.0 – 119.0)	61.0 (28.0 – 136.0)	53.0 (23.0 – 112.0)	0.09
During ICU stay				
Epinephrine within 24 hours of admission	33 (21.3%)	23 (31.5%)	10 (12.2%)	0.003
Norepinephrine within 24 hours of admission	80 (51.6%)	40 (54.8%)	40 (48.8%)	0.45
Dobutamine within 24 hours of admission	54 (34.8%)	23 (31.5%)	31 (37.8%)	0.41
Mechanical ventilation within 24 hours of admission	133 (85.8%)	64 (87.7%)	69 (84.1%)	0.53
ECLS	21 (13.5%)	10 (13.7%)	11 (13.4%)	0.96
ECLS delay after ICU admission (days)	1.0 (0.0 – 1.0)	0.5 (0.0 – 1.0)	1.0 (0.0 – 1.0)	0.49
Central venous catheter	82 (52.9%)	63 (86.3%)	67 (81.7%)	0.44
Dialysis catheter	38 (24.7%)	21 (28.8%)	17 (21.0%)	0.26
Electrical pacing	7 (4.5%)	4 (5.5%)	3 (3.7%)	0.59
Arterial catheter (excluding angiography catheter)	127 (81.8%)	62 (84.9%)	65 (79.3%)	0.36
Intra-aortic balloon pump	21 (13.5%)	11 (15.1%)	10 (12.2%)	0.60
Proton pump inhibitor	147 (95.4%)	71 (97.3%)	76 (93.8%)	0.31
Outcomes during ICU stay				
TIMI major or minor bleeding	64 (41.3%)	14 (19.2%)	50 (61.0%)	<0.0001
Delay after ICU admission (days)	1.0 (0.0 – 2.0)	1.0 (0.0 – 2.0)	1.0 (1.0 – 2.0)	0.48
TIMI major bleeding	39 (25.2%)	8 (10.9%)	31 (37.8%)	0.0001
TIMI minor bleeding	25 (16.1%)	6 (8.2%)	19 (23.2%)	0.01
Minimum hemoglobin level (g.dL ⁻¹)	9.3 (7.8 – 11.4)	9.8 (8.3 – 11.9)	8.5 (7.3 – 10.6)	0.01

Hemoglobin variation since admission (g.dL ⁻¹)	-1.9 (-4.1 – -0.8)	-1.3 (-2.2 – -0.5)	-3.1 (-5.1 – -1.4)	0.0002
Red blood cell transfusion	52 (33.5%)	17 (23.3%)	35 (42.7%)	0.01
Total red blood cell transfusion (units)	0.0 (0.0 – 2.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 4.0)	0.008
Platelet transfusion	8 (5.2%)	2 (2.7%)	6 (7.3%)	0.20
Total platelet transfusion (units)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.21
Plasma transfusion	6 (3.9%)	3 (4.1%)	3 (3.7%)	0.88
Total plasma transfusion (units)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.98
ICU length of stay (days)	4.0 (2.0 – 8.0)	3.0 (2.0 – 7.0)	4.0 (3.0 – 10.0)	0.05
Death in ICU	58 (37.4%)	34 (46.6%)	24 (29.3%)	0.03

Results are expressed as median (first and third quartile) and numbers (proportions). aPTT: Activated partial

thromboplastin time; ECLS: Extracorporeal life support; ICU: Intensive Care Unit.

III. DISCUSSION

A. La place de notre étude dans la littérature :

D'après nos recherches, cette étude est la première à comparer spécifiquement le risque hémorragique du ticagrelor et du clopidogrel chez les patients de réanimation présentant un SCA. En effet les patients de notre étude étaient graves. On retrouve par exemple chez nos patients, après appariement par score de propension, un Simplified Acute Physiology Score II à 61,5 (41,0 – 85,0), un recours à la ventilation mécanique de 87%, un cathéter veineux central était nécessaire dans 88,6% des cas. Ce point est fondamental car à notre connaissance seules deux autres études comparaient le risque hémorragique de patients sous AAP dans un contexte de choc cardiogénique.

Une étude antérieure comparait le risque hémorragique du clopidogrel et du prasugrel dans une population de patients en choc cardiogénique bénéficiant d'une première coronarographie pour un SCA. Le saignement, défini par l'un des critères TIMI à 30 jours était retrouvé dans 52% du groupe prasugrel et dans 37% du groupe clopidogrel ($p=0,09$) [47].

Dans une seconde étude, une analyse *a posteriori* comparait le devenir des patients sous clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel présentant un choc cardiogénique dans un contexte de SCA. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant le critère de jugement secondaire hémorragique (événements hémorragiques à 12 mois). Néanmoins, cette étude incluait uniquement 18 patients traités par ticagrelor (contre 93 patients traités par prasugrel). Dans cette étude, le suivi était de plus d'un an, et ne se focalisait pas sur le séjour en réanimation, comme nous l'avons fait dans notre étude [48].

De nombreuses études avec de larges cohortes conduites en dehors de la réanimation ont retrouvé un risque de saignement augmenté chez les patients sous ticagrelor en comparaison au clopidogrel, mais aussi une amélioration globale de la mortalité [24,49].

L'étude PLATO, dans laquelle les patients étaient suivis pour une période de 13 mois, retrouvait une supériorité du ticagrelor dans la prévention de survenue des événements cardiovasculaires dans les 30 jours après initiation du traitement, qui persistait pendant la durée de suivi. Dans cette étude, les événements hémorragiques survenaient en grande partie après plus de 30 jours de traitement, contrairement à la nôtre, où tous les événements hémorragiques étaient observés

précocement, la médiane de durée d'hospitalisation en réanimation était de 4 (3 – 8) jours. La précocité de survenue des saignements peut expliquer pourquoi nos résultats diffèrent autant de ceux de l'étude PLATO.

Une étude *post-hoc* utilisant les données de l'étude PLATO, répartissant les groupes de patients traités par clopidogrel et ticagrelor selon la classification de Killip (signes cliniques d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) (Killip class II et III) d'une part, absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque aiguë (Killip class I), d'autre part. Les patients dans le groupe ticagrelor présentaient un risque de survenue d'un événement ischémique inférieur au groupe clopidogrel, indépendamment de la présence d'une ICA ; (hazard ratio (HR) 0,87 (95% IC : 0,73 – 1,03) chez les patients avec une ICA, et HR 0,84 (95% CI: 0,75 – 0,93) chez les patients ne présentant pas d'ICA. De plus, aucune différence significative d'évènement hémorragique majeur n'était observée entre les 2 groupes, à nouveau indépendamment de la présence d'une ICA (HR 1,08 (95% IC : 0,87 – 1,34)) [50].

La différence entre les résultats de cette étude et les nôtres peut être expliquée par l'exclusion des patients grade IV sur la classification de Killip (*i.e.*, choc cardiogénique – hypotension (systolique < 90 mm Hg) avec des signes de vasoconstriction périphériques (oligurie, cyanose, transpiration)) étaient exclus. Nos patients étaient donc plus graves, et donc requéraient des soins intensifs qui les exposaient à un risque de saignement plus important.

Enfin, une étude rétrospective sur 81 patients de chirurgie cardiaque retrouvait un risque hémorragique supérieur chez les patients traités par aspirine et ticagrelor comparé à ceux traités par aspirine et clopidogrel [51].

Cette étude trouvait aussi un saignement peropératoire plus important, une utilisation plus importante de Produits Sanguins Labiles (PSL), et plus de reprises chirurgicales pour complication hémorragique dans le groupe traité par aspirine et ticagrelor. Le pontage aorto-coronarien (PAC) est parfois nécessaire en urgence dans la prise en charge initiale des SCA. Dans notre étude, nous avons exclu ces patients, pour se focaliser sur le risque hémorragique non lié au PAC en réanimation. Néanmoins, ces patients sont susceptibles de requérir des soins en réanimation, et le risque hémorragique d'une DAAP par aspirine et ticagrelor dans ce contexte reste à déterminer dans cette population.

B. Prise en charge d'une complication hémorragique sous double AAP

La prise en charge d'une complication hémorragique majeure chez les patients traités par ticagrelor reste complexe.

1. Transfusion de plaquettes

La transfusion de plaquettes, qui est normalement utilisée pour suppléer à l'effet des anti-agrégants plaquettaires dans ce contexte, s'est révélée inefficace dans les 24 premières heures après le début d'un traitement par ticagrelor. Ceci semble lié au fait que le ticagrelor circulant et son métabolite actif (dont les demi-vies sont respectivement de 9 et 12 heures) inhibent les plaquettes transfusées [23, 51-54].

2. Un antidote spécifique du ticagrelor

Un antidote spécifique au ticagrelor est actuellement en cours d'étude pour remédier à ce problème [55].

3. Prise en charge spécifique de chaque complication :

Les accidents hémorragiques majeurs, répertoriés dans notre étude selon la classification TIMI, représentent un large panel de situations cliniques différentes. On a observé, par exemple, un accident vasculaire cérébral hémorragique, des hémorragies digestives, une tamponnade hémorragique, de nombreux saignements aux points de ponction des ECLS... La prise en charge de ces saignements majeurs sous double anti-agrégation plaquettaire, codifiée par l'ESC [20], impose parfois d'arrêter l'anticoagulation, un ou même parfois les deux AAP.

Il faut ajouter qu'aucun des différents scores de saignement dans un contexte de SCA retrouvés dans les études, à l'exception du BARC type 1, ne prend en compte spécifiquement les interruptions de traitement antiagrégant. Mais le BARC type 1 concerne les patients de ville qui arrêtent eux-mêmes les traitements, et non des patients hospitalisés [56].

1.

Les recommandations de l'ESC ne sont pas spécifiques du contexte de la réanimation en phase aiguë de SCA, où le risque thrombotique est maximal. Dans un contexte d'hospitalisation en

réanimation, une étude retrouve que la survenue d'une complication hémorragique sous ECLS favoriserait la survenue d'autres complications, y compris la complication thrombotique [57].

Ainsi chaque situation doit être discutée de manière pluridisciplinaire au cas par cas, la continuité ou non de l'AAP est laissée en grande partie à l'appréciation des cliniciens. Dans cette étude la prise en charge de chaque événement hémorragique n'a pas été détaillée. Néanmoins dans de futurs travaux, il serait intéressant d'étudier les différentes prises en charge de ces saignements en fonction de leur gravité et leur délai de survenue, et les potentielles complications cardio-vasculaires imputables aux interruptions des AAP.

En pratique, devant un accident hémorragique dans un contexte de SCA à la phase aiguë, plusieurs options s'offrent au clinicien. Il se pose la question d'arrêter l'anticoagulation, d'antagoniser ou non l'héparine avec de la protamine. Selon les cas, il peut également se poser la question de suspendre temporairement l'un des AAP ou même les deux. On a vu plus tôt que le Brilique et le Plavix nécessitent en moyenne 5 jours d'arrêt pour cesser progressivement leur activité d'anti-agrégation plaquettaire, 7 jours pour l'Aspirine [58].

Ainsi, en théorie, un arrêt temporaire des différents AAP devant un événement hémorragique à la phase aiguë de la prise en charge d'un SCA, ne permettra un contrôle de l'événement hémorragique qu'après un délai non négligeable. L'importance du risque de survenue d'événement cardiovasculaire induit reste à déterminer, sans pouvoir être certain qu'il supplante le risque hémorragique. Or, il existe d'autres traitements médicaux permettant d'optimiser l'hémostase (produits sanguins labiles, fibrinogène...), et on peut se poser la question d'une prise en charge orientée par la thromboélastographie dans ces situations [59]. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure sur ce point, et d'autres études sont nécessaires sur ce sujet.

C. Discussion des principaux résultats de l'étude

1. Méthodologie, population étudiée et prise en charge

Notre étude se focalisait sur la prise en charge en réanimation de 155 patients atteints d'une forme sévère de SCA. Après un appariement par score de propension, 57 patients traités par ticagrelor étaient comparés à 57 patients traités par clopidogrel. Les patients de notre étude étaient graves, comme le montre le score SAPS II (61.5 (41.0 – 85.0)) et d'autres données comme le nombre d'arrêt cardiaque avant l'admission en réanimation (46,5%) ou l'utilisation d'Extra Corporal Life Support (ECLS) pendant l'hospitalisation en réanimation (13,2%). Comme attendu, la prise en charge en réanimation de ces patients a nécessité l'utilisation de techniques invasives : par exemple, un cathéter veineux central était utilisé chez presque 90% des patients et un cathéter de dialyse chez plus de 25% des patients.

2. Une forte prévalence de complication hémorragique

Notre analyse du critère de jugement principal a mis en évidence des résultats intéressants. D'abord, la prévalence élevée de saignement (64%), correspondant à une définition clinique pertinente de saignement majeur et mineur dérivant de la classification « TIMI ». Ceci était confirmé par la variation significative du taux d'hémoglobine et de transfusion de Culots Globules Rouges (CGR).

En effet, les complications hémorragiques sont fréquentes et une complication sévère en réanimation. De la même façon, la survenue de TIMI majeur et mineur dans notre étude était respectivement de 61,4% et 21%. On retrouve ainsi des résultats contrastés avec ceux de l'étude PLATO, dans laquelle la fréquence de saignement TIMI majeur et mineur était de 11,1% dans le groupe ticagrelor et 10,9% dans le groupe clopidogrel. Cela s'explique par la gravité des patients de notre étude.

Un autre résultat intéressant de notre étude était qu'en réanimation, le risque relatif d'apparition d'un évènement hémorragique chez les patients en SCA traités par aspirine et ticagrelor comparé à celui des patients traités par aspirine et clopidogrel est bien supérieur (HR 2,60 (1,55 – 4,35), $p < 0.0001$).

De plus, parmi tous les paramètres étudiés, seules les techniques médicales invasives (i.e., ECLS, cathéter veineux central, cathéter artériel, et la ventilation mécanique) étaient significativement associées avec la survenue d'une complication hémorragique. Ce résultat a déjà été retrouvé de nombreuses fois dans la littérature, il renforce néanmoins l'observation que le risque hémorragique est plus important en réanimation [60].

Par exemple une étude américaine retrouvait des saignements majeurs dans 56% des patients traités par ECLS (définis comme un saignement nécessitant une reprise chirurgicale ou une transfusion en urgence d'au moins 2 culots globulaires) [61].

1.

3. Analyse des critères de jugement secondaires :

Notre analyse des critères de jugement secondaires a également mis en évidence des résultats intéressants. Concernant la mortalité en réanimation, elle concerne 26 (45,6%) des patients traités par aspirine et clopidogrel contre 17 (29,8%) des patients traités par ticagrelor. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,08$). Étant donné le risque de saignement majeur associé au ticagrelor, nous nous attendions à ce que ce traitement soit associé à une mortalité bien supérieure. Deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ce résultat.

La première est que les patients du groupe clopidogrel étaient plus graves que ceux du groupe ticagrelor. Certains critères de gravité étaient inclus dans le score de propension, comme la présence d'un choc cardiogénique. Néanmoins le SAPS II étant de 69,0 (46,0 – 88,0) pour le groupe clopidogrel et 60 (38,0 – 80,0) pour le groupe ticagrelor ($p=0,03$). Rappelons ici que le SAPS II n'a pas été inclus dans le score de propension : en effet, il est calculé dans les 24 premières heures de réanimation, alors que le score de propension concerne la période précédant le choix du traitement.

La seconde hypothèse est que l'augmentation du risque hémorragique liée au ticagrelor est inférieure au bénéfice cardiovasculaire précoce de ce traitement. L'importante variabilité inter individuelle à la réponse pharmacodynamique au clopidogrel, liée à divers facteurs, incluant le polymorphisme génétique, est en faveur de cette hypothèse [62,63].

Certaines études remettent également en question l'efficacité de l'anti-agrégation plaquettaire du clopidogrel en cas de choc cardiogénique en réanimation : par des perturbations physiologiques liées au choc, qui pourraient diminuer l'absorption intestinale et/ou le métabolisme hépatique [64].

De plus l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, fréquemment employés en réanimation, diminuerait l'efficacité de la voie métabolique du CYP2C19 utilisée par le clopidogrel, et ainsi son efficacité. [65]

Nous ne pouvons néanmoins pas conclure sur ce point : bien qu'il soit déjà démontré dans la littérature la supériorité du ticagrelor comparée au clopidogrel dans la prévention de la survenue d'évènement cardiovasculaire à la suite d'un SCA, l'efficacité relative du ticagrelor n'était pas l'objet principal de notre étude.

4. Les limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites :

La première est son caractère rétrospectif et monocentrique, qui ne nous permet pas de conclure formellement à l'existence d'un risque hémorragique supérieur d'une DAAP par aspirine et ticagrelor en comparaison à aspirine et clopidogrel. Cependant, notre utilisation d'une méthodologie de haut niveau rend nos résultats plus robustes.

Il doit être pris en compte que l'utilisation du score de propension peut nous avoir conduit à omettre certains facteurs liés au choix du traitement AAP initial.

De plus, notre étude ne peut suggérer une contre-indication au ticagrelor dans la prise en charge des patients présentant un SCA en réanimation. Notre analyse s'est concentrée sur le risque hémorragique à la phase initiale de la prise en charge d'un SCA, quant au final la décision entre le clopidogrel et le ticagrelor doit être basée sur une évaluation du bénéfice et des risques.

Au vu de la littérature actuelle, on constate qu'il existe une lacune majeure d'étude prospective randomisée dans cette sous-catégorie de patients avec une forme de SCA sévère.

IV. CONCLUSION :

Les complications hémorragiques sont fréquentes et lourdes de conséquences en réanimation chez les patients présentant un SCA. Une DAAP par aspirine et ticagrelor est associée à un risque hémorragique supérieur comparée à une DAAP par aspirine et clopidogrel. Des études complémentaires sur ce sujet sont nécessaires pour améliorer la prise en charge réanimatoire de ces patients avec des formes sévères de SCA.

V. Références bibliographiques

1. Bertrand M. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 1 déc 2002;23(23):1809-40.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37:3232–45.
3. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 17 mai 2016;133(20):1916-26.
4. Puymirat E. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 12 sept 2012;308(10):998.
5. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 1 avr 2014;100(7):582-9.
6. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. févr 2004;116(4):253-62.
7. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 17 oct 2007;28(22):2706-13.
8. Jolly SS, James S, Dzavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 10 janv 2017;135(2):143-52.
9. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 4 oct 2012;367(14):1287-96.
10. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We

- Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341(9):625–634.
11. SAKHUJA R, YEH RW, BHATT DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35:123-70.
 12. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *New England Journal of Medicine*. 25 avr 1996;334(17):1084-9.
 13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; ii: 349-360.
 14. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 7 janv 2019;40(2):87-165.
 15. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12 janv 2002;324(7329):71-86.
 16. Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Herbert J-M. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets*. janv 1998;9(3-4):251-5.
 17. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, et al. Poor Responsiveness to Clopidogrel: Drug-Specific or Class-Effect Mechanism? *Journal of the American College of Cardiology*. sept 2007;50(12):1132-7.
 18. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(suppl 2):15–19.
 19. Authors/Task Force Members, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 1 déc 2008;29(23):2909-45.
 20. Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. :48.
 21. Serebruany VL. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. *Postgraduate Medical Journal*. 1 juin 2006;82(968):404-10.

22. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 15 nov 2007;357(20):2001-15.
23. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory Effects of Ticagrelor Compared With Clopidogrel on Platelet Function in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. oct 2010;56(18):1456-62.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 10 sept 2009;361(11):1045-57.
25. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 17 oct 2019;381(16):1524-34.
26. Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. :79.
27. Ferreira JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. oct 2009;7(10):1195-201.
28. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*. 10 déc 2009;361(24):2318-29.
29. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *New England Journal of Medicine*. 10 déc 2009;361(24):2330-41.
30. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *New England Journal of Medicine*. 4 avr 2013;368(14):1303-13.
31. Grimfjård P, Lagerqvist B, Erlinge D, Varenhorst C, James S. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1 juill 2019;5(3):151-7.
32. Droppa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, Singh A, Szumita PM, Roberts RJ, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. *Resuscitation*. avr 2019;137:205-12.

33. Cerrato E, Bianco M, Bagai A, De Luca L, Biscaglia S, Luciano A, et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y12 inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *IJC Heart & Vasculture*. mars 2019;22:39-45.
34. Hong J, Turgeon RD, Pearson GJ. Switching to Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Managed With Percutaneous Coronary Intervention Initially Treated With Prasugrel or Ticagrelor: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. oct 2019;53(10):997-1004.
35. Gajanana D, Weintraub WS, Kolm P, Rogers T, Iantorno M, Buchanan KD, et al. The impact of in-hospital P2Y12 inhibitor switch in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. déc 2018;19(8):912-6.
36. Wang C, Zheng W, Shaqdan A, Wang C, Qin X, Zhao X, et al. Efficacy and safety of switching from ticagrelor to clopidogrel during the early and late phase in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention. *Platelets*. mai 2019;1-7.
37. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730 – 1737.
38. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. nov 2005;366(9497):1622-32.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 7 janv 2018;39(2):119-77.
40. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction: Systematic Overview of Individual Data From 100 000 Patients in Randomized Trials. *Circulation*. 9 juin 1998;97(22):2202-12.
41. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. nov 2010;376(9753):1670-81.
42. Cannon CP, Rouleau JL, Skene AM. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2004;10.
43. Bertram P, Willem R, Faiez Z, James N, Felipe M, Barbara R, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003;13.

44. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *The American Journal of Emergency Medicine*. janv 2012;30(1):97-103.
45. Szummer KE, Solomon SD, Velazquez EJ, Kilaru R, McMurray J, Rouleau J-L, et al. Heart failure on admission and the risk of stroke following acute myocardial infarction: the VALIANT registry. *European Heart Journal*. 1 oct 2005;26(20):2114-9.
46. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. :8.
47. Orban M, Mayer K, Morath T, Bernlochner I, Hadamitzky M, Braun S, et al. Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results of the ISAR-SHOCK registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(12):1190-7.
48. Orban M, Limbourg T, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Richardt G, et al. ADP receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a post hoc IABP-SHOCK II trial subgroup analysis. *EuroIntervention*. déc 2016;12(11):e1395-403.
49. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal*. 1 déc 2011;32(23):2933-44.
50. Åkerblom A, Wojdyla DM, Wallentin L, James SK, de Souza Brito F, Steg PG, et al. Ticagrelor in patients with heart failure after acute coronary syndromes—Insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal*. juill 2019;213:57-65.
51. Schotola H, Brauer A, Meyer K, Hinz J, Schondube FA, Bauer M, et al. Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 août 2014;46(2):198-205.
52. Zafar MU, Smith DA, Baber U, Sartori S, Chen K, Lam DW, et al. Impact of Timing on the Functional Recovery Achieved With Platelet Supplementation After Treatment With Ticagrelor. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [Internet]. août 2017 [cité 20 oct 2019];10(8).

53. Teng R, Carlson GF, Nylander S, Andersson TLG. Effects of autologous platelet transfusion on platelet inhibition in ticagrelor-treated and clopidogrel-treated subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. déc 2016;14(12):2342-52.
54. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, et al. Efficacy of Ex Vivo Autologous and In Vivo Platelet Transfusion in the Reversal of P2Y₁₂ Inhibition by Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor: The APTITUDE Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [Internet]. nov 2015 [cité 25 nov 2019];8(11).
55. Pehrsson S, Johansson KJ, Janefeldt A, Sandinge A-S, Maqbool S, Goodman J, et al. Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MEDI2452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. juin 2017;15(6):1213-22.
56. Choi J-H, Seo J-M, Lee DH, Park K, Kim Y-D. Clinical utility of new bleeding criteria: A prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. avr 2015;65(4):324-9.
57. Allyn J, Ferdynus C, Lo Pinto H, Bouchet B, Persichini R, Vandroux D, et al. Complication patterns in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit: Multiple correspondence analysis and hierarchical ascendant classification. Ballotta A, éditeur. *PLoS ONE*. 11 sept 2018;13(9):e0203643.
58. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesthésie & Réanimation*. nov 2018;4(6):548-62.
59. Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jakob H, Gorlinger K. Thromboelastometry Based Early Goal-Directed Coagulation Management Reduces Blood Transfusion Requirements, Adverse Events, and Costs in Acute Type A Aortic Dissection: A Pilot Study. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(2):121-8.
60. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(3):170-178. doi:10.4103/2229-5151.164940.
61. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *The Annals of Thoracic Surgery*. févr 2016;101(2):682-9.

62. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23):2908-13.
63. Angiolillo D. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *European Heart Journal*. nov 2004;25(21):1903-10.
64. Weeks PA, Sieg A, Paruthi C, Rajapreyar I. Antiplatelet Therapy Considerations in Ischemic Cardiogenic Shock: Implications of Metabolic Bioactivation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. juill 2015;20(4):370-7.
65. Writing Committee Members, Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 14 déc 2010;122(24):2619-33.

Comparaison du risque hémorragique du ticagrelor et du clopidogrel en réanimation chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu

Résumé

Introduction : Les patients de réanimation présentant les formes les plus sévères de syndrome coronarien aigu (SCA) requièrent l'utilisation de thérapeutiques. Le risque hémorragique en réanimation avec un SCA traité par double anti-agrégation plaquettaire aspirine et ticagrelor n'est pas connu. L'objectif principal de cette étude était de comparer le risque hémorragique du ticagrelor et du clopidogrel chez des patients en réanimation présentant un syndrome coronarien aigu.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective basée sur un score de propension et un modèle de hazard ratio. Tous les patients présentant un SCA hospitalisés dans la réanimation d'un hôpital universitaire français entre janvier 2013 et janvier 2017 étaient inclus dans l'étude. Un événement hémorragique pendant l'étude était défini comme un événement majeur ou mineur selon la classification Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI).

Résultats : Au total 155 patients ont été inclus dans l'étude. Après appariement par le score de propension, 57 patients traités par aspirine et ticagrelor étaient appariés avec 57 patients traités par aspirine et clopidogrel. La médiane (premier-troisième quartile) du Simplified Acute Physiology Score II était de 61,5 (41,0 – 85,0). Durant le séjour en réanimation, un événement hémorragique est survenu chez 12 patients (21,1%) traités par clopidogrel et chez 35 patients (61,4%) traités par ticagrelor ($p < 0,0001$). Cette association significative était retrouvée pour les TIMI major bleeding (12,3% vs. 35,1%, $p = 0,004$), et les TIMI minor bleeding (8,8% vs. 26,3%, $p = 0,01$). Le risque relatif de saignement en réanimation était de 2,6 (intervalle de confiance à 95% : 1,55 – 4,35) pour les patients traités par ticagrelor en comparaison au clopidogrel. Il n'a pas été retrouvé de différence significative de la mortalité en réanimation (45,6% dans le groupe clopidogrel vs. 29,8% dans le groupe ticagrelor, $p = 0,08$).

Conclusion : Les complications hémorragiques sont des événements fréquents et graves chez les patients présentant un SCA en réanimation. Une double anti agrégation plaquettaire par aspirine et ticagrelor est associée à un risque hémorragique supérieur comparée à une double anti agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel.

Discipline: Anesthésie-Réanimation

Mots-Clés Ticagrelor/ Clopidogrel/ Réanimation/ Risque hémorragique

Bleeding risk of ticagrelor compared to clopidogrel in intensive care unit patients with acute coronary syndrome: a propensity-score matching analysis.

Abstract

Background: Intensive care unit (ICU) patients with the most severe forms of acute coronary syndrome (ACS) require invasive therapies such as extracorporeal life support. The risk of bleeding in ICU patients with ACS treated with a dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor is unknown. The primary objective of this study was to compare the bleeding risk of ticagrelor and clopidogrel in ICU patients with ACS.

Method: We conducted a retrospective study based on a propensity score and a proportional hazards model. All patients with ACS hospitalized in the ICU of a French university hospital between January 2013 and January 2017 were included in the study. Bleeding during ICU stay was defined as all Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) major or minor events.

Results: A total of 155 patients were included in the study. According to propensity score matching, 57 patients treated with aspirin and ticagrelor were matched with 57 patients treated with aspirin and clopidogrel. Median (first-third quartile) Simplified Acute Physiology Score II was 61.5 (41.0 – 85.0). Bleeding during ICU stay occurred in 12 patients (21.1%) treated with clopidogrel and in 35 patients (61.4%) treated with ticagrelor ($p < 0.0001$). This significant association was found for both TIMI major bleeding (12.3% vs. 35.1%, $p = 0.004$) and TIMI minor bleeding (8.8% vs. 26.3%, $p = 0.01$). The relative risk of bleeding occurrence during ICU stay was 2.60 (confidence interval 95%: 1.55 – 4.35) for ticagrelor compared to clopidogrel. No significant difference in ICU mortality was found between the two groups (45.6% in the clopidogrel group vs. 29.8% in the ticagrelor group, $p = 0.08$).

Conclusion: Bleeding complications are frequent and serious in ICU patients with ACS. A dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor is associated with a higher risk of bleeding compared to a dual antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel.

Discipline: Intensive Care

Keywords Ticagrelor/ Clopidogrel/ Intensive Care/ bleeding risk