



**HAL**  
open science

**Incidence d'évènements hémorragiques chez des patients anticoagulés au long court pour une fibrillation auriculaire, comparaison de deux groupes : patients sous anticoagulant seul vs patient sous anticoagulant + antiagrégant**

Daniel Roux

► **To cite this version:**

Daniel Roux. Incidence d'évènements hémorragiques chez des patients anticoagulés au long court pour une fibrillation auriculaire, comparaison de deux groupes : patients sous anticoagulant seul vs patient sous anticoagulant + antiagrégant. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03669356

**HAL Id: dumas-03669356**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03669356v1>**

Submitted on 16 May 2022

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ROUX, Daniel

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2022

**INCIDENCE D'ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES CHEZ DES  
PATIENTS ANTICOAGULÉS AU LONG COURS POUR UNE  
FIBRILLATION AURICULAIRE, COMPARAISON DE DEUX  
GROUPE : PATIENTS SOUS ANTICOAGULANT SEUL vs PATIENT  
SOUS ANTICOAGULANT + ANTIAGREGANT**

Directeur de thèse :

Monsieur MOUSTAFA Farés, Maître de conférence, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Urgences

Président du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Urgences

Membres du jury :

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Cardiologie

Monsieur DURIF Romain, Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, Pôle urgences



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ROUX, Daniel

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2022

**INCIDENCE D'ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES CHEZ DES  
PATIENTS ANTICOAGULÉS AU LONG COURS POUR UNE  
FIBRILLATION AURICULAIRE, COMPARAISON DE DEUX  
GROUPE : PATIENTS SOUS ANTICOAGULANT SEUL vs PATIENT  
SOUS ANTICOAGULANT + ANTIAGREGANT**

Directeur de thèse :

Monsieur MOUSTAFA Farés, Maître de conférence, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Urgences

Président du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Urgences

Membres du jury :

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Cardiologie,

Monsieur DURIF Romain, Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, Pôle urgences



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOT** Vanessa  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

### *1ère CLASSE*

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFLOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

## 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### 1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### *2ème CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne      Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne      Médecine Générale  
M. CAMBON Benoît      Médecine Générale  
M. TANGUY Gilles      Médecine Générale  
M. BERNARD Pierre      Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine      Bactériologie Virologie  
Mme BOUTELOUP Corinne      Nutrition  
Mme FOGLI Anne      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme GOUAS Laetitia      Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel      Biophysique et Traitement de l'Image  
Mme GOUMY Carole      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. MARCEAU Geoffroy      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme MINET-QUINARD Régine      Biochimie Biologie Moléculaire  
M. ROBIN Frédéric      Bactériologie  
Mme VERONESE Lauren      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. DELMAS Julien      Bactériologie  
Mme MIRAND Audrey      Bactériologie Virologie  
M. OUCHCHANE Lemlih      Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mme COSTE Karen	Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique

M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

## **REMERCIEMENTS**

### **A mon président de Jury, Monsieur le Professeur SCHMIDT Jeannot**

Vous me faites un immense honneur en acceptant la présidence de cette thèse. Votre expérience et votre expertise sur les antithrombotiques et la maladie thromboembolique veineuse sont une chance pour le CHU de Clermont-Ferrand. La qualité de votre pédagogie m'a inspiré depuis les bancs de la faculté jusqu'à ma vie d'interne. Vos compétences de clinicien et votre souci du bien des patients sont un modèle. Voyez-en ces quelques lignes le témoignage de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

### **A mon directeur de thèse, Monsieur le Dr MOUSTAFA Farés**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Je tiens à te remercier sincèrement pour : ta patience face à mes nombreuses questions et remises en question, ta bienveillance, ton soutien, et ta disponibilité à l'épreuve des week-end. Sans tout cela, je n'aurais pas pu accomplir ce travail. C'est toujours un plaisir et une joie de travailler avec toi. Je t'exprime ici ma gratitude.

### **A Monsieur le Professeur ESCHALIER Romain**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de ce jury. Votre sens de la pédagogie est une source d'inspiration. Par ailleurs, je vois par votre acte, une collaboration entre la médecine d'urgence et la cardiologie, collaboration essentielle pour une prise en charge optimisée de nos patients. Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect

### **A Monsieur le Dr DURIF Romain**

Notre rencontre a été décisive dans mon orientation professionnelle. Depuis que je suis interne, tu as été mon guide, mon pilier, et un compagnon de route. Ta rigueur et ton amour de la médecine d'urgence m'ont toujours inspiré. C'est tout naturellement que j'ai pris la suite de ton travail sur les antithrombotiques. Je te suis sincèrement reconnaissant de m'avoir pris sous ton aile et merci de l'honneur que tu me fais d'accepter de juger ce travail.

A ma mère : merci pour tout. Ce travail n'est que la conséquence de ton amour, ton dévouement, et t'es sacrifices. Je ne te serai jamais assez reconnaissant de tout ce que tu as fait pour moi. Je te dédie cette thèse comme un gage de ma gratitude.

A ma sœur : tu es une des choses les plus précieuses que j'ai en ce monde, merci de tout de ce que tu es et de tout ce que tu m'apportes.

A ceux que je considère comme ma deuxième famille, ceux qui me soutiennent, me supportent et m'aiment. Ceux-là même qui participent à mon bonheur. Valentin Brusseau, Morgane Pozouls, Mélanie A. Guillaumin, Boris Teulade, Fiona Ledouble, Louis Thieulon, Antonin Allamand, Gloria Chatain, Juliette Cherbouquet, Lionel Pestaille, Agathe Bonnet, Manon Despalles, Sarah Cam, Aurélie Poquet, et Claire Durand.

A ceux qui ont marqué ma vie à jamais, sans qui je ne serais pas celui que je suis, et sans qui ce travail n'aurait jamais existé : Rafaèle Batiste, Jonathan Pereira, Henri Anglade, Gaëlle Robert, et Diane Pakkiam.

Merci, je vous aime.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	10
LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION .....	15
<b>I. Rationnel et champs de l'étude .....</b>	<b>15</b>
<b>II. Objectif principal.....</b>	<b>18</b>
<b>III. Objectifs secondaires .....</b>	<b>18</b>
MATERIEL ET METHODE .....	19
<b>I. Base de données .....</b>	<b>19</b>
<b>II. Population étudiée .....</b>	<b>19</b>
A. Critères d'inclusion.....	20
B. Critères de non inclusion .....	20
C. Définitions .....	21
D. Diagramme de flux .....	22
<b>III. Critères de jugement .....</b>	<b>23</b>
A. Critère de jugement principal .....	23
B. Critères de jugement secondaire .....	23
<b>IV. Analyses statistiques .....</b>	<b>24</b>
RESULTATS .....	25
<b>I. Analyse principale .....</b>	<b>25</b>
A. Résultats du critère de jugement principal : .....	25
B. Différences entre les groupes ATC seul et ATC + AAG à l'admission.....	26
<b>II. Analyses secondaires .....</b>	<b>28</b>
A. Comparaisons ATC seul vs ATC + AAG .....	28
B. Comparaisons pour les patients ATC + AAG entre les groupes « approprié » vs « considéré inapproprié » .....	29
C. Comparaisons entre les groupes ATC seul vs ATC + AAG « considéré inapproprié ».....	32
<b>IV. TABLEAUX .....</b>	<b>34</b>
DISCUSSION .....	40
<b>I. Résultats principaux .....</b>	<b>40</b>
A. Analyse du critère de jugement principal .....	40
B. Discussion de la pertinence des prescriptions ATC + AAG.....	41
C. Comparaisons « approprié » vs « inapproprié » .....	44
D. Comparaisons « inapproprié » vs ATC seul .....	45
<b>III. Les points forts de l'étude .....</b>	<b>45</b>

A.	Un sujet sérieux et complexe .....	45
B.	Intégration de patients sous anticoagulant seul .....	46
C.	Une étude en « vie réelle » .....	46
<b>IV.</b>	<b>Les limites de l'étude .....</b>	<b>46</b>
A.	Une étude monocentrique rétrospective .....	46
B.	Le manque de puissance .....	47
C.	Une sous- ou sur-estimation des associations « considérées inappropriés » .....	47
D.	Pas d'étude de temporalité .....	48
E.	Les biais .....	48
<b>V.</b>	<b>Impact .....</b>	<b>49</b>
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	50
	ANNEXES .....	53
	CONCLUSION .....	58

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AAG** : antiagrégant

**AOD** : anticoagulants oraux directs

**ASA** : acide acétylsalicylique

**AT** : anti-thrombotique

**ATC** : Anticoagulant

**AVC** : accident vasculaire cerebral

**AVK** : anti-vitamine K

**BARC**: Bleeding Academic Reaserch Consotium

**CAD**: cardiopathie ischémique

**ESC**: European society of cardiology

**FA** : fibrillation atriale

**FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche

**Hb** : Hémoglobine

**HTA** : Hypertension artérielle

**IDM** : Infarctus du myocarde

**INR** : International Normalized Ratio

**MACE** : événements cardiovasculaires majeurs

**MTEV** : maladie thromboembolique véineuse

**PAD** : artériopathie périphérique

**RATED**: Registry of patients with antithrombotic agents admitted to emergency

**SaPL** : syndrome des anti-phospholipides

**SCA** : syndrome coronarien aigu

**TAVI** : Transcatheter aortic valve implantation

**VM** : valve mécanique



# INTRODUCTION

## *I. Rationnel et champs de l'étude*

Compte-tenu du vieillissement de la population, les anti-thrombotiques (antiagrégants et anticoagulants) sont des thérapeutiques de plus en plus prescrites. Ainsi, la prise en charge de patients ayant un antithrombotique dans leur ordonnance est une situation fréquemment rencontrée en médecine d'urgence.

Un peu plus de 47 millions de boîtes d'antiagrégants (AAG) étaient vendues en officine pendant l'année 2018. L'acide acétylsalicylique (ASA) en représentait près de 80%, suivi du CLOPIDOGREL (environ 16%), puis le PRASUGREL et le TICAGRELOR qui en représentaient moins de 3% (1). D'après un rapport de l'ANSM (l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) de 2014, l'ASA était la 7<sup>ème</sup> substance active la plus vendue dans les officines en France (2). L'importance de ces prescriptions est expliquée par la place de choix que ces traitements occupent dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, artériopathie des membres inférieurs et accidents vasculaires cérébraux). (3–5)

Depuis leur mise sur le marché dans les années 1940 pour les anti-vitamine K (AVK) et dans les années 2000 pour les anticoagulants oraux directs (AOD), l'utilisation des anticoagulants a nettement augmenté. En effet, il a été constaté un doublement des ventes d'anticoagulants oraux entre 2000 et 2012. Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant (2). Cela est due au vieillissement de la population, leur facilité d'utilisation (notamment pour les AOD) et à leur efficacité dans le

traitement curatif et/ ou préventif de certaines pathologies : la fibrillation atriale (FA), les valves mécanique (VM) ou la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) (6).

Dans cette étude nous, nous sommes intéressés plus particulièrement à l'anticoagulation dans le cadre d'une FA, qui est l'arythmie la plus fréquente dans le monde. Elle concernerait 43,6 millions d'individus en 2016 et un adulte sur trois d'âge moyen en Europe. Sa prévalence mondiale est estimée entre 2 et 4% (5). La FA augmente par 5 fois le risque de faire un accident vasculaire cérébral (AVC) avec une implication dans 20 % à 30 % des AVC ischémiques (7). Pour certains patients avec une fibrillation atriale, il est donc recommandé de mettre en place un traitement anticoagulant pour prévenir le risque d'AVC ischémique et diminuer la mortalité. Le CHA2VA2SC (**ANNEXE II**) est le score validé qui permet une stratification du risque thromboembolique chez les patients en FA (5). La thrombo-prophylaxie dans cette indication concerne les patients dont le CHA2DS2VASC est supérieur à 1 pour les hommes et supérieur à 2 pour les femmes (recommandations de classe I) et doit être considéré pour les patients si le score est de 1 chez les hommes et de 2 chez les femmes (5,8).

Les patients avec une FA ont fréquemment des comorbidités cardio-vasculaires. Il a été montré que 20% des patients avec une FA ont aussi une cardiopathie ischémique. Deux méta-analyses affirment que le fait d'avoir une FA augmenterait significativement le risque de faire un syndrome coronarien aigu (9,10). La FA est aussi fréquemment associée aux pathologies cérébro-vasculaires et aux artériopathies périphériques (11,12). La prévalence de la FA chez les patients atteint d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) varie entre 10 % et 13 %. (3)

Or, le traitement recommandé à la suite d'un évènement cardiovasculaire en prévention secondaire est l'AAG. De plus, dans le cadre d'une revascularisation percutanée, l'AAG est le seul traitement efficace dans la prévention de la thrombose de stent, l'anticoagulant seul n'est pas efficace dans cette indication (4)

Il en découle que les patients sous anticoagulation au long court peuvent avoir besoin d'un AAG lors de certains évènements cardiovasculaires. De même, les patients traités par AAG en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire peuvent développer une FA pour laquelle une antocoagulation devient nécessaire. Les recommandations européennes se sont penchées sur le sujet et préconisent une association ATC+AAG pendant une période courte dans certaines situations cliniques. La synthèse des recommandations sur le sujet est exposée dans l'**ANNEXE I** (3–5). La prescription d'une combinaison anticoagulante + antiagrégant (ATC +AAG) est donc une situation relativement fréquente variant entre 10 % et 40 % selon les études (12–21).

Cependant, chez des patients avec une FA et une pathologie cardiovasculaire stable, il n'y a pas de preuves probantes sur le potentiel bénéfique ischémique d'une combinaison ATC + AAG alors que le risque hémorragique, lui, est drastiquement augmenté (22,23). Il est donc recommandé pour ces patients de prescrire un anticoagulant seul. (5)

Pourtant en pratique, certains patients ont en plus de l'anticoagulant, un anti-agrégant alors que ce dernier n'est pas ou plus justifié. Les prescriptions sont donc parfois, voire souvent « inappropriées ». En effet, il a été montré à partir du registre ORBIT-AF que les patients avec une fibrillation atriale recevant une anticoagulation orale étaient souvent traités avec une anti-agrégation concomitante même en l'absence d'une pathologie cardio-vasculaire associée. Le

risque hémorragique est significativement augmenté (24). Hansen et al. rapporte une augmentation du risque de saignement sous combinaison multiplié par 2 à 3 par rapport à la warfarine seule (23). L'étude de De Caterina et al. Basée sur le registre européen PREFER-in AF retrouve que 95% de prescriptions ATC + AAG peuvent être considérées comme inappropriées (25). L'étude prospective française de Minary A. et al. qui évalue la conformité des pratiques aux recommandations chez les patients en FA de plus de 75 ans considèrent que seules 34,4% des associations sont appropriées (26).

Donc, nombreux patients avec une FA, qui ont en plus une pathologie cardiovasculaire stable ou une artériopathie stable ont une prescription de combinaison « inappropriée » selon les recommandations en vigueur, cela augmente leur risque hémorragique sans augmenter le bénéfice ischémique.

## ***II. Objectif principal***

L'objectif principal de cette étude est de comparer deux groupes de patients : ceux sous ATC seul vs ceux sous association ATC + AAG afin de mettre en évidence, lors du passage aux urgences quel que soit la raison, une différence d'incidence d'évènements hémorragiques entre les deux groupes.

## ***III. Objectifs secondaires***

La comparaison des groupes nous amènera à discuter de la pertinence de l'association ATC + AAG et donc des prescriptions « considérées inappropriées ». Nous comparerons l'incidence des accidents hémorragiques et des évènements thromboemboliques entre les patients présentant une association appropriée et ceux ayant une association semblant inappropriée.

## **MATERIEL ET METHODE**

Cette étude est une enquête analytique, rétrospective, type exposé/non-exposé, monocentrique réalisée au CHU de Clermont-Ferrand.

### ***I. Base de données***

Tous les patients de l'étude ont été inclus à partir du registre RATED (« Registry of patient with AntiThrombotic agents admitted to an Emergency Department »). Nous noterons que cette base de données a bénéficié d'un avis favorable du CPP (Comité de Protection des Personnes), d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et d'une déclaration clinicaltrials (NCT02706080).

Ce registre répertorie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, tout patient majeur qui entre aux urgences du CHU de Clermont-Ferrand, quel que soit le motif, et qui a dans son traitement habituel au moins un agent anti-thrombotique. Il n'y a pas de critères d'exclusion.

De nombreuses données sont recueillies sur les patients comme leurs antécédents, leur traitement habituel ou leur biologie à l'entrée aux urgences. Cela a permis d'identifier tous les patients entrant aux urgences de Clermont-Ferrand entre janvier 2016 et mai 2021 qui sont anticoagulés au long cours dans le cadre d'une FA.

### ***II. Population étudiée***

Parmi l'ensemble des patients entrés aux urgences de Clermont Ferrand entre janvier 2016 et mai 2021 avec une anticoagulation curative au long court pour une FA (3197 patients), nous

avons sélectionné au hasard 170 patients sous ATC seul et 170 patients sous ATC + AAG soit au total, 340 patients. Le recueil était donc rétrospectif.

NB : nous avons fait le choix d'inclure qu'à partir de janvier 2016 car les données collectées de manière informatique pour chaque patient étaient plus importantes à partir de cette date.

## **A. Critères d'inclusion**

Tout patient majeur ayant une anticoagulation curative au long court pour une FA était éligible à l'étude.

## **B. Critères de non inclusion**

Dans le premier groupe sous ATC seul, les patients ne devaient pas avoir de traitement antiagrégant associé

Dans le groupe ATC + AAG, les patients ne devaient pas être sous ATC seul et devaient avoir qu'un seul traitement antiagrégant associé. Les patients dont l'indication d'anticoagulation était une autre que la FA n'étaient pas inclus dans l'étude (MTEV ou une VM par exemple). Les patients dont les pathologies ne rentraient pas dans le cadre de recommandations claires ou précises concernant notre considération du statut « approprié » ou « inapproprié » d'une prescription ATC + AAG, n'ont pas été inclus dans l'étude. Cela concernait les patients qui avaient un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), un syndrome myeloprolifératif comme une maladie de Vaquez, les patients avec une endoprothèse aortique ou avec une assistance ventriculaire.

NB : Les patients anticoagulés au long cours pour une FA qui avaient aussi un autre motif d'anticoagulation au long court (MTEV, VM) n'ont donc pas été exclus de l'étude.

## C. Définitions

Afin de réaliser des analyses secondaires, dans le groupe de patients sous association ATC+ AAG, les patients avaient été répartis en 2 sous-groupes selon que l'association ATC + AAG était considérée comme « appropriée » ou « possiblement inappropriée ».

Cela donne les 2 sous-groupes suivants :

- Un groupe dans lequel l'association ATC + AAG était considérée comme approprié à partir des dernières recommandations synthétisées dans L'ANNEXE I
- Un autre groupe où l'association était considérée « inapproprié », à priori avec les données disponibles lors de l'admission aux urgences.

L'association AAG + ATC était considérée comme appropriée lors du passage aux urgences chez les patients qui répondaient à au moins un des critères suivants :

- Cardiopathie ischémique instable et/ou revascularisée dans l'année
- Artériopathie périphérique instable ou revascularisée dans l'année
- Valve mécanique implantée ou réparée dans les 3 mois précédents
- Un antécédent ischémique sur valve mécanique

Si d'après les données disponibles, aucun des critères suivants n'étaient présent ou si les patients étaient vierges de toute pathologie cardiovasculaire ou s'ils n'avaient pas de valve mécanique, la prescription était considérée comme inappropriée.

## D. Diagramme de flux

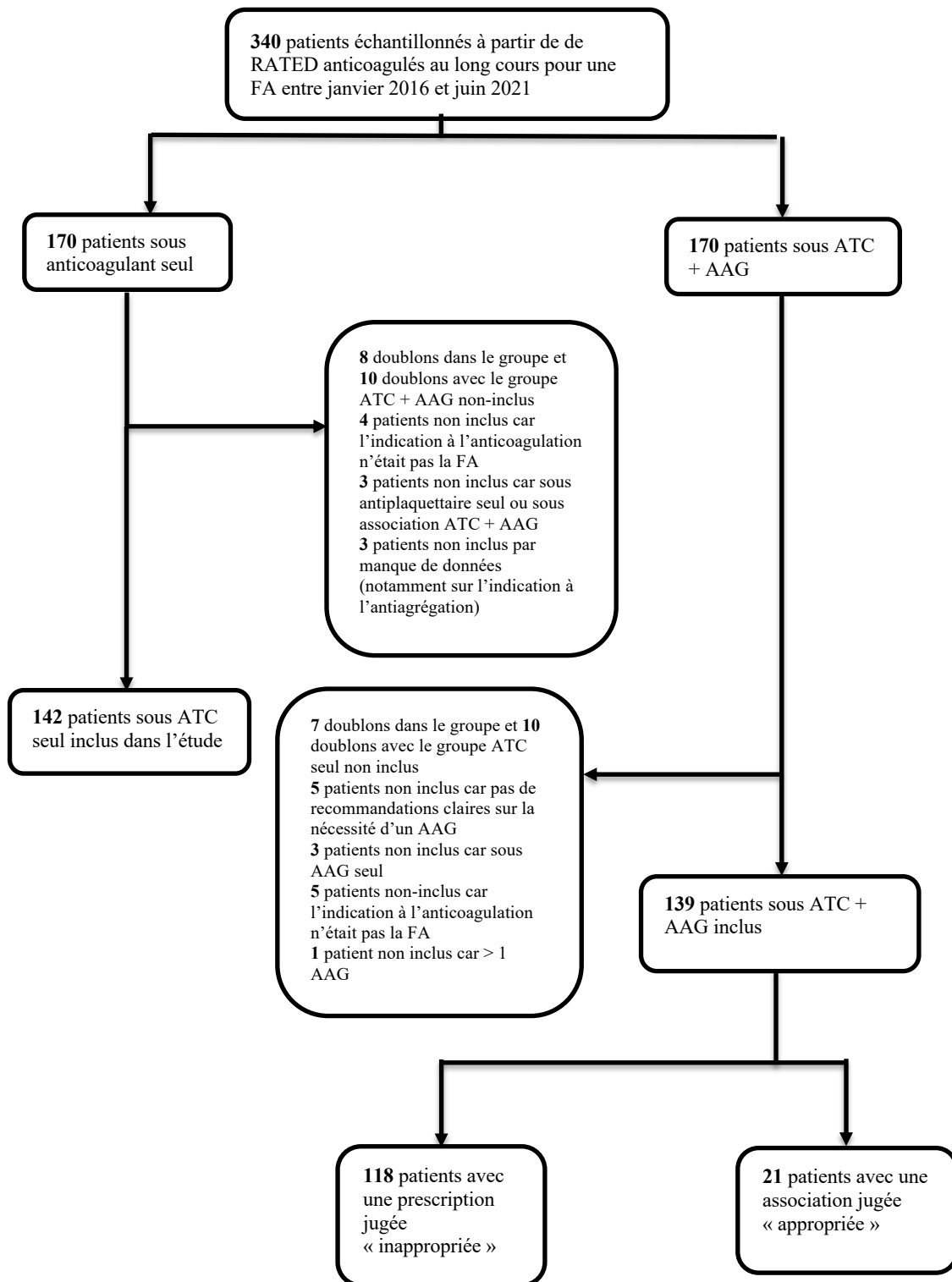


Figure 1



### ***III. Critères de jugement***

#### **A. Critère de jugement principal**

Notre critère de jugement principal est le risque relatif de faire un évènement hémorragique, selon qu'on soit exposé au sur-risque théorique lié à l'association ATC + AAG ou non-exposé à ce sur-risque, donc sous ATC seul.

#### **B. Critères de jugement secondaire**

Comparaisons entre le groupe ATC seul et le groupe ATC + AAG

- Risque relatif concernant l'importance du saignement entre les 2 groupes. Pour cela, nous avons comparé les incidences des évènements suivants lors de l'admission aux urgences : transfusion, réversion de l'anticoagulant et saignements classés BARC > 3
- Risque relatif concernant l'incidence d'évènements thrombo-emboliques entre les 2 groupes

Comparaisons entre les sous-groupes ATC+ AAG « approprié » et le sous-groupe ATC+ AAG « considéré inapproprié » :

- Risque relatif concernant les évènements thrombo-emboliques et hémorragiques en considérant le fait d'avoir une prescription « considérée inappropriée » comme facteur d'exposition

Comparaisons entre le groupe ATC seul et ATC + AAG « considéré inapproprié » :

- Risque relatif concernant les évènements thrombo-emboliques et hémorragiques en considérant le fait d'avoir une prescription ATC + AAG « considérée inappropriée » comme facteur d'exposition

#### ***IV. Analyses statistiques***

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles, et par la moyenne ( $\pm$  écart-type) ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. Les comparaisons entre groupes indépendants (Anticoagulants seuls vs. Anticoagulant-Anti-agrégant) concernant des paramètres de nature quantitative, ont été réalisées par le test t de Student. Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi2 ou par le test exact de Fisher. Des analyses en sous-groupe ont également été réalisées chez les patients ayant eu une association ATC + AAG, au sein desquels les groupes « approprié » et « inapproprié » ont été comparés comme décrit précédemment.

# RESULTATS

## *I. Analyse principale*

L'ensemble de la population étudiée (ATC seul et ATC +AAG) était surtout masculine (59,8% d'hommes) avec un âge moyen de 79 ans (+/- 10). Les patients hospitalisés au décours du passage aux urgences représentaient 58,3% de la population totale.

Concernant leur antécédents, la majorité des patients était hypertendue (55,9%) et près d'un tiers des patients avaient une dyslipidémie et du diabète (respectivement 28,4% et 28,1%).

Au moins la moitié des patients avaient dans leur ordonnance un bêtabloquant et/ou un diurétique, respectivement 53% et 58,7 %. Concernant les anticoagulants, les patients étaient surtout sous APIXABAN (44,9%), venait ensuite la FLUINDIONE (22,4%), le XARELTO (13,9 %), la WARFARINE (13,2%), DABIGATRAN (2,8 %), et le SINTROM (2,8 %). Concernant les antiagrégants, dans le groupe ATC + AAG, les patients étaient majoritairement sous ASA (88,5%) et le reste sous CLOPIDOGREL (11,5%).

L'admission aux urgences pour un évènement hémorragique et/ou ischémique concernait respectivement 17,8% et 3,9% des patients.

### **A. Résultats du critère de jugement principal :**

#### **A propos du TABLEAU 2**

Nous notons une tendance à faire plus d'hémorragie, quelle que soit sa gravité et sa cause, dans le groupe ATC + AAG que dans le groupe ATC seu (respectivement 20,9% et 14,8%) avec un risque relatif RR= 1,4 (IC 95% : 0,85-2,35, p=0,18).

## **B. Différences entre les groupes ATC seul et ATC + AAG à l'admission**

### **A propos du TABLEAU 1**

Concernant les données démographiques :

Notre étude met en évidence une plus grande proportion d'hommes dans le groupe de patients sous ATC + AAG par rapport au groupe ATC seul (respectivement, 74,8% et 45,2%, **p<0,0001**).

Les patients étaient en moyenne moins âgés dans le groupe ATC + AAG comparativement au groupe ATC seul (respectivement, 77 ans +/- 9 vs 81 ans +/- 10, **p=0,0001**)

Nous n'avons pas noté de différence notable entre les 2 groupes concernant l'hospitalisation au décours du passage aux urgences : 60,4% pour le groupe AAG + ATC et 56,3% dans le groupe ATC seul (p=0,49)

Concernant les antécédents ischémiques :

Nous obtenons des différences statistiquement significatives : les patients du groupe ATC + AAG avaient plus fréquemment un antécédent de cardiopathie ischémique : 51,8% contre 16,2% dans le groupe ATC seul (**p<0,001**) et plus fréquemment un antécédent d'artériopathie périphérique : 32,3% contre 8,5% dans le groupe ATC seul (**p<0,0001**).

Cependant, nous ne notons aucune différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les antécédents d'AVC / AIT.

Concernant les antécédents d'hémorragie :

Il y a une tendance (non significative statistiquement) en ce qui concerne les hémorragies : les patients du groupe ATC + AAG ont plus d'antécédents d'hémorragies : 11,5% contre 7% dans le groupe ATC seul (p=0,2), plus d'antécédent d'hémorragies grave (BRAC > 3) : 4,3% contre 2,8% dans le groupe ATC seul (p= 0,5), et plus d'antécédent d'hémorragies digestive : 4,3%

contre 2,8% dans le groupe ATC seul. Nous ne notons pas de différence significative en ce qui concerne les antécédents d'hémorragies du système nerveux central.

Concernant les autres antécédents et prédispositions :

Nous obtenons des différences statistiquement significatives entre les groupes. Dans le groupe ATC + AAG, comparativement au groupe ATC seul, il y a plus de diabète (respectivement, 36,70% vs 19,7% ;  $p=0,002$ ), plus de dyslipidémie (respectivement, 37,4% vs 19,7% ;  $p=0,001$ ), un tabagisme actif plus important (respectivement, 12,9% contre 3,5% ;  $p=0,003$ ) et plus d'insuffisance rénale chronique (respectivement, 27,30 % vs 16,90 % ;  $p=0,03$ ).

Concernant le CHA2VASC2, pas de différence significative, mais pour le HAS BLED, la différence est d'un point plus importante dans le groupe ATC + AAG vs ATC seul (respectivement, 3,15+/- 0,74 et 1,97+/- 0,99 ;  $p<0,0001$ ).

Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les autres antécédents.

Concernant les traitements :

Comparativement aux patients sous ATC seul, ceux du groupe ATC + AAG ont plus fréquemment un traitement bêtabloquant (respectivement, 59,7% vs 46,5% ;  $p=0,019$ ), un traitement par IEC ou ARA2 (respectivement, 54% vs 39,4% ;  $p=0,015$ ), un traitement hypolipémiant (respectivement, 46% vs 21,1 % ;  $p<0,0001$ ), un traitement anti-diabétique (respectivement, 34,4% vs 20,4% ;  $p=0,008$ ), un IPP (respectivement, 48,2% vs 28,9 % ;  $p=0,0009$ ).

Pas de différence notable entre les groupes en ce qui concerne les autres traitements étudiés.

Concernant la biologie à l'entrée :

Nous ne retrouvons pas de différence notable entre les 2 groupes en ce qui concerne l'hémoglobine moyenne, la numération plaquettaire moyenne, et l'INR moyen.

La créatinine tend à être plus élevée dans le groupe des patients sous ATC + AAG (respectivement, 132,3 +/- 94,3 vs 111,9 +/- 77,06 ; p= 0,052).

## ***II. Analyses secondaires***

### **A. Comparaisons ATC seul vs ATC + AAG**

#### **A propos du TABLEAU 2**

En considérant le fait d'avoir une association ATC + AAG comme facteur d'exposition

Concernant l'incidence d'évènements hémorragiques :

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe ATC + AAG et le groupe ATC seul en ce qui concerne les hémorragies digestives (respectivement 4,3% et 3,5% ; RR= 1,23, IC 95%, 0,25-1,8 ; p= 0,73), les hémorragies BARC > 3 (respectivement 9,4% et 9,2%, RR=1,02 IC 95%, 0,33-3,09 ; p=0,95), et les transfusions (respectivement 4,3% et 5,6% ; RR = 1,02 IC 95% 0,33-3,09 p=0,97).

Une différence non significative est remarquée concernant l'incidence des hémorragies du SNC, moins fréquentes chez les patients sous ATC + AAG vs groupe ATC seul (respectivement, 4,3% et 6,3% ; RR = 0,64 ; IC 95% : 0,25-1,8 ; p=0,57), et les reversions plus fréquentes dans le groupe ATC + AAG vs ATC seul (respectivement, 10% et 6,3% ; RR = 1,59 ; IC 95% : 0,91-3 ,56 ; p=0,25).

Concernant l'incidence d'évènements ischémiques à l'entrée aux urgences :

Dans le groupe ATC + AAG, il y a une tendance à une incidence plus importante d'évènements ischémiques comparativement au groupe ATC seul (respectivement, 5% vs 2,8% ; RR = 1,79 ; IC 95% : 0,54-6,00 ; p=0,34).

Par ailleurs il y a une différence significative en ce qui concerne les MACE avec plus d'évènements MACE dans le groupe ATC + AAG comparativement au groupe ATC seul (respectivement, 5.8% vs 0% ; p= 0,0034).

Une tendance est remarquée dans le groupe ATC + AAG comparativement au groupe ATC seul, avec une incidence plus importante d'AVC ischémique / d'AIT (respectivement ; 2,9% vs 1,4% ; RR = 2 ; IC 95% : 0,4-11 ; p=0,39) et de syndrome coronariens (respectivement ; 2,2% vs 1,1% ; p=0,08).

Pas de différence notable entre les 2 groupes en ce qui concerne l'incidence d'ischémie de membre.

## **B. Comparaisons pour les patients ATC + AAG entre les groupes « approprié » vs « considéré inapproprié »**

### **A propos des TABLEAUX 3 et 4**

Pour les calculs du risque relatif, nous avons considéré le fait d'être dans le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » comme facteur d'exposition.

Concernant les données démographiques :

Nous notons qu'il y a sensiblement plus d'hommes dans le groupe considéré « approprié » comparativement aux patients « considéré inapproprié » (respectivement ; 90,5% vs 72% ;  $p=0,07$ ). Pas de différence notable concernant l'âge.

Concernant les traitements à l'admission :

Aucune différence significative n'est retrouvée pour les différents traitements étudiés.

Concernant les antécédents cardiovasculaires :

Comparativement au groupe ATC + AAG « considéré inapproprié », nous retrouvons plus d'antécédents de cardiopathie ischémique dans le groupe ATC + AAG « approprié » (respectivement ; 81% vs 46,6% ;  $p=0,004$ ) et plus d'antécédents d'artériopathie périphérique (respectivement ; 57,1% vs 28% ;  $p=0,009$ ).

De manière non significative, dans le groupe ATC + AAG « appropriée », les patients étaient plus susceptibles d'avoir un antécédent d'AVC ou d'AIT que dans le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » (respectivement ; 33,3% vs 19,5% ;  $p=0,16$ ).

Concernant les antécédents d'hémorragie :

Comparativement au groupe ATC + AAG « considéré inapproprié », le groupe ATC + AAG « approprié » présentait plus d'antécédent d'hémorragies quel que soit la cause (respectivement ; 19% vs 10,2% ;  $p=0,24$ ) au même titre que les hémorragies BARC > 3 (respectivement ; 9,5 % vs 3,4 % ;  $p=0,2$ ).

De manière significative, les patients du groupe « approprié » avaient plus d'antécédent d'hémorragie du SNC (respectivement ; 9,5% vs 0,8% ;  $p=0,017$ )



Concernant les autres antécédents :

Une seule différence notable statistiquement significative : il y avait plus de patients avec un antécédent d'hépatopathie chronique dans le groupe « approprié » comparativement au groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » (respectivement ; 9,5% vs 0,8% ;  $p= 0,017$ ).

Nous n'avons pas mis en évidence d'autres différence notable entre les 2 groupes en ce qui concerne les autres antécédents étudiés.

Concernant la biologie à l'entrée :

La numération plaquettaire en G/L était moins importante dans le groupe ATC + AAG « approprié » que dans le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » (respectivement 197 +/- 66,4 et 241,1 +/- 100,  $p=0,06$ )

Pas de différence notable et/ou statistiquement significative sur le reste de la biologie étudiée.

Concernant les évènements ischémiques à l'admission :

Nous ne constatons pas de différence notable concernant tous les évènements ischémiques confondu, les MACE, et les ischémies de membre entre les 2 groupes.

En revanche nous noterons que les patients avec une prescription ATC + AAG « appropriée » avaient un risque supérieur de développer un syndrome coronarien comparativement au groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » (respectivement ; 4,7% vs 3,4% ; RR = 0,35 ; IC 95% : 0,03-3,75 ;  $p=0,37$ ) sans significativité statistique.

Aucun patient du groupe « approprié » n'a présenté AVC ou d'AIT ni d'ischémie de membre à l'admission aux urgences mais la différence avec le groupe « considéré inapproprié » est non significative.

Concernant les événements hémorragiques à l'admission :

Pas de différence notable en ce qui concerne les hémorragies toute cause confondue entre le groupe ATC + AAG « appropriés » et le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié »

Pas de différence notable non plus en ce qui concerne les hémorragies digestives et les transfusions.

Deux tendances sont à noter : comparativement au groupe ATC + AAG « considéré inapproprié », les patients du groupe ATC + AAG « approprié » étaient moins susceptibles de faire des hémorragies BARC > 3 (respectivement ; 4,8% vs 10,2% ; RR = 2,14 ; IC95% : 0,29-15,6 ; p=0,43), et étaient moins susceptibles d'être reversés (respectivement, 0% vs 11,9% ; p=0,1).

### **C. Comparaisons entre les groupes ATC seul vs ATC + AAG « considéré inapproprié »**

#### **A propos du TABLEAU 5**

Concernant l'incidence d'évènements ischémiques :

Les patients du groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » ont tendance à faire plus d'évènements ischémique toute cause confondue que les patients sous anticoagulants seuls, donc, plus d'AVC ou d'AIT (respectivement ; 3,4 % vs 1,4% ; RR = 2,41 IC 95% 0,45-12,91 p = 0,29), et plus de syndrome coronariens (respectivement ; 3,4% vs 0% ; p = 0,29).

Pas de différence notable en ce qui concerne l'ischémie de membre.

Les patients du groupe « considéré inapproprié » sont significativement plus susceptibles de subir un MACE comparativement aux patients sous AC seuls (respectivement ; 5,9% vs 0% ; **p=0,003**).

Concernant l'incidence d'évènements hémorragiques :

Avec cette étude nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe ATC seul et le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » concernant les évènements hémorragiques.

Nous noterons une tendance plus importante d'incidence d'évènements hémorragiques dans le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » vs le groupe ATC seul (respectivement 21% vs 14,8% ; RR = 1,43 ; IC 95% : 0,85-2,42 ; p=0,18).

#### IV. TABLEAUX

TABLEAU 1 : Caractéristiques des groupes ATC seul et ATC + AAG				
	Population totale n=281	ATC seul n=142	Sous ATC + AAG n=139	p-value
Proportion de femmes	40,2 % (113/281)	54,9% (78/142)	25,2 % (35/139)	<b>0</b>
Proportion d'hommes	59,8% (168/281)	45,2% (64/142)	74,8% (104/139)	<b>0</b>
Hospitalisation au décours du passage au SAU	58,3% (164/281)	56,3% (80/142)	60,4% (84/139)	0,49
Âge moyen (en années)	79 (+/- 10)	81 (+/- 10)	77 (+/- 9)	<b>0,0001</b>
<b>Traitements à l'entrée aux urgences <sup>(a)</sup></b>				
Bétabloquants	53% (149/281)	46,5% (66/142)	59,7% (83/139)	<b>0,019</b>
Inhibiteurs calciques	27,4% (77/281)	27,5% (39/142)	27,3% (38/139)	0,98
Diurétiques	58,7% (165/281)	58,5% (83/142)	59% (82/139)	0,92
IEC/ARA II	46,6% (131/281)	39,4% (56/142)	54% (75/139)	<b>0,015</b>
Digoxine	10 % (28/281)	8,5% (12/142)	11,5 % (16/139)	0,4
Amiodarone	24,9% (70/281)	23,2% (33/142)	26,6% (37/139)	0,51
Hypolipémiants	33,5 % (94/281)	21,1 % (30/142)	46% (64/139)	<b>0</b>
Anti-diabétique	27,4% (77/281)	20,4% (29/142)	34,5% (48/139)	<b>0,008</b>
Inhibiteur de la pompe à protons	38,4 % (108/281)	28,9% (41/142)	48,2% (67/139)	<b>0,0009</b>
<b>Antécédents ischémiques <sup>(b)</sup></b>				
Antécédent de CAD	33,8% (95/281)	16,2% (23/142)	51,8% (72/139)	<b>0</b>
Antécédent de PAD	20,3 % (57/281)	8,5% (12/142)	32,3% (45/139)	<b>0</b>
Antécédent d'AVC ou AIT	19,9 % (56/281)	18,3% (26/142)	21,5 % (30/139)	0,5
<b>Antécédents hémorragiques <sup>(c)</sup></b>				
Antécédent d'hémorragie	9,3% (26/281)	7,0% (10/142)	11,5 % (16/139)	0,2
Antécédent d'hémorragie du SNC	2,1% (6/281)	2,1% (3/142)	2,1% (3/139)	0,98
Antécédent d'hémorragie digestive	3,2% (9/281)	2,1% (3/142)	4,3% (6/139)	0,29
Antécédent d'hémorragie BARC > 3	3,6% (10/281)	2,8% (4/142)	4,3% (6/139)	0,5
<b>Antécédents généraux</b>				
Dyslipidémie	28,40% (80/182)	19,70% (28/142)	37,40% (52/139)	<b>0,001</b>
HTA	55,90% (157/182)	53,50% (76/142)	58,30% (81/139)	0,42
Diabète	28,10% (79/182)	19,70% (28/142)	36,70% (51/139)	<b>0,002</b>
Tabac actif	8,10% (23/182)	3,50% (5/142)	12,90% (18/139)	<b>0,004</b>
Surpoids	8,50% (24/182)	7,04% (10/142)	10,10% (14/139)	0,36
Insuffisance cardiaque ou FEVG altérée (<50%)	13,20% (37/182)	14,10% (20/142)	12,20% (17/139)	0,65
Maladie respiratoire chronique <sup>(d)</sup>	21,70% (61/182)	20,40% (29/142)	23,00% (32/139)	0,6
Insuffisance rénale chronique	22,10% (62/182)	16,90% (24/142)	27,30% (38/139)	<b>0,03</b>
Anémie chronique <sup>(e)</sup>	5% (14/182)	2,80% (4/142)	7,10% (10/139)	0,09
Démence / troubles cognitifs	7,80% (22/182)	10,60% (15/142)	5,00% (7/139)	0,08
Cancer actif	6,80% (19/182)	8,50% (12/142)	5,00% (7/139)	0,25
Maladie hépatique chronique	3,60% (10/182)	4,90% (7/142)	2,20% (3/139)	0,2
Ulcère, œsophagite, gastrite	9,6% (27/281)	4,9% (14/142)	9,3% (13/139)	0,89
Exogénose chronique	5% (14/182)	6,3% (9/142)	3,6% (5/139)	0,29

<b>TABLEAU 1 (suite) : Caractéristiques des groupes ATC seul et ATC + AAG</b>				
	<b>Population totale n=281</b>	<b>ATC seul n=142</b>	<b>Sous ATC + AAG n=139</b>	<b>p-value</b>
<b>Scores<sup>(f)</sup></b>				
<b>HAS BLED (moyenne)</b>	2,55 (+/-1,1)	1,97 (+/-0,99)	3,15 (+/- 0,74)	<b>0</b>
<b>CHA2DS2VASC (moyenne)</b>	3,29 (+/1,4)	3,35 (+/-1,4)	3,23 (+/-1,5)	0,48
<b>Biologie à l'entrée<sup>(g)</sup></b>				
<b>Créatinine (moyenne)</b>	121,9 (+/- 86,4)	111,9 (+/- 77,06)	132,3 (+/- 94,3)	0,052
<b>Hémoglobine (moyenne)</b>	12,4 (+/- 2,18)	12,2 (+/- 2,07)	12,5 (+/- 2,29)	0,34
<b>Plaquettes (moyenne)</b>	239,5 (+/- 97,09)	244,5 (+/-97,11)	234,4 (+/-97,16)	0,4
<b>INR (moyenne)</b>	2,2 (+/- 1,6)	2 (+/- 1,51)	2,4 (+/- 1,69)	0,08

Commentaires sur le tableau 1 :

- a. Les diurétiques comprenaient : les diurétiques de l'anse, les épargneurs potassiques et les diurétiques thiazidiques. Les hypolipémiants comprenaient statines et fénofibrates
- b. CAD pour cardiopathie ischémique stable ou instable, PAD pour artériopathie périphérique stable ou instable, AVC pour accident vasculaire cérébral ischémique et AIT pour accident ischémique transitoire, récents ou anciens
- c. SNC pour système nerveux central, pour la classification BARC sur la gravité des saignements, se référer à l'**ANNEXE 4**
- d. Les maladies respiratoires chroniques comprenaient les pathologies respiratoires obstructive et restrictives et les patients avec une apnée du sommeil
- e. Le statut d'anémie chronique concernait les patients qui avaient dans leur antécédents informatisés une notification d'anémie chronique, les patients avec une anémie définie comme Hb < 12 g/dL chez la femme ou 13 g/dL chez l'homme au moment de l'entrée aux urgences n'étaient pas comptabilisés
- f. Pour le CHA2DS2VASC et le HAS BLED, se référer respectivement aux **ANNEXE 2** et **ANNEXE 3**
- g. La créatinine en micromol/L, l'hémoglobine en g/dL, et les plaquettes en G/L

TABLEAU 2 : Évènements ischémiques ou hémorragiques à l'admission : ATC seul vs ATC + AAG <sup>(a)</sup>						
	Population totale n=281	ATC seul n=142	Sous ATC + AAG n=139	RR	IC 95%	p-value
<b>Incidence des évènements ischémiques</b>						
Tout évènement ischémique à l'admission	3,9 % (11/281)	2,8 % (4/142)	5% (7/139)	1,79	0,54-6,00	0,34
MACE <sup>(b)</sup>	2,8% (8/282)	0	5,8% (8/139)	-	-	<b>0,0034</b>
AVC ischémique ou AIT	2,1% (6/281)	1,4% (2/142)	2,9% (4/139)	2	0,4-11	0,39
SCA <sup>(c)</sup>	1,1% (3/281)	0	2,2% (3/139)	-	-	0,08
Ischémie de membre	0,7% (2/281)	0,7% (1/142)	0,7% (1/139)	1,02	0,6-16	0,99
<b>Incidence d'évènements hémorragiques</b>						
Toute hémorragie à l'admission	17,8 % (50/281)	14,8% (21/142)	20,9% (29/139)	1,4	0,85-2,35	0,18
Hémorragie du SNC	5,3% (15/281)	6,3% (9/142)	4,3% (6/139)	0,68	0,25-1,8	0,57
Hémorragie digestive	3,9% (11/281)	3,5% (5/142)	4,3% (6/139)	1,23	0,38-3,92	0,73
Hémorragies avec BARC > 3	9,3% (26/281)	9,2% (13/142)	9,4% (13/139)	1,02	0,49-2,12	0,95
Transfusion	5% (14/281)	5,6 (8/142)	4,3% (6/139)	1,02	0,33-3,09	0,97
Réversion	8,2% (23/281)	6,3% (9/142)	10% (14/139)	1,59	0,71-3,56	0,25

Commentaires sur le tableau 2 :

- Certains risques relatifs n'ont pas pu être calculés avec des effectifs égaux à zéro.
- MACE (Major Adverse Cardiac Events), comprend tous les évènements cardiovasculaires majeurs
- SCA pour syndrome coronarien aigu

<b>TABLEAU 3 : caractéristiques des groupes ATC + AAG : "approprié" et "considéré inapproprié"</b>			
	<b>Appropriés n = 21</b>	<b>Inappropriés n= 118</b>	<b>p-value</b>
<b>Proportion de femmes</b>	9,5 % (2/21)	28% (33/118)	0,07
<b>Proportion d'hommes</b>	90,5% (19/21)	72% (85/118)	0,07
<b>Hospitalisation au décours du passage au SAU</b>	67% (14/21)	59,3% (70/118)	0,53
<b>Âge moyen</b>	76,7 (+/- 9,1)	76,7 (+/- 9)	0,98
<b>Traitements à l'entrée aux urgences</b>			
<b>Bétabloquants</b>	71% (15/21)	58,5% (69/118)	0,26
<b>Inhibiteurs calciques</b>	19% (4/21)	28,8% (34/118)	0,35
<b>Diurétiques</b>	66,7% (14/21)	57,6% (68/118)	0,44
<b>IEC/ARA II</b>	47,6% (10/21)	55,1 % (65/118)	0,53
<b>Digoxine</b>	14,3% (3/21)	11,0 % (13/118)	0,67
<b>Amiodarone</b>	23,8% (5/21)	27,1% (32/118)	0,75
<b>Hypolipémiants</b>	52,4% (11/21)	44,9 % (53/118)	0,53
<b>Anti-diabétique</b>	33,3% (7/21)	34,7% (41/118)	0,9
<b>Inhibiteur de la pompe à protons</b>	42,9% (9/21)	49,2% (58/118)	0,59
<b>Antécédents ischémiques</b>			
<b>Antécédent de CAD</b>	81% (17/21)	46,6% (55/118)	<b>0,004</b>
<b>Antécédent de PAD</b>	57,1% (12/21)	28% (33/118)	<b>0,009</b>
<b>Antécédent d'AVC ou AIT</b>	33,3% (7/21)	19,5% (23/118)	0,16
<b>Antécédents hémorragiques</b>			
<b>Antécédent d'hémorragie</b>	19% (4/21)	10,2% (12/118)	0,24
<b>Antécédent d'hémorragie du SNC</b>	9,5% (2/21)	0,8% (1/117)	<b>0,012</b>
<b>Antécédent d'hémorragie digestive</b>	0% (0/21)	5,1% (6/118)	0,29
<b>Antécédent d'hémorragie BARC &gt; 3</b>	9,5% (2/21)	3,4% (4/118)	0,2
<b>Antécédents généraux</b>			
<b>Dyslipidémie</b>	52,4% (11/21)	34,7% (41/118)	0,12
<b>HTA</b>	66,7% (14/21)	56,8% (67/118)	0,4
<b>Diabète</b>	38,1% (8/21)	36,4% (43/118)	0,88
<b>Tabac actif</b>	9,5% (2/21)	13,5% (16/118)	0,61
<b>Surpoids</b>	14,3% (3/21)	9,3% (11/118)	0,49
<b>Insuffisance cardiaque ou FEVG altérée (&lt;50%)</b>	14,3% (3/21)	11,9% (14/118)	0,75
<b>Maladie respiratoire chronique</b>	28,6% (6/21)	22% (26/118)	0,51
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	33,3% (7/21)	26,3% (31/118)	0,5
<b>Anémie chronique</b>	14,3% (3/21)	5,9% (7/118)	0,17
<b>Démence / troubles cognitifs</b>	4,8% (1/21)	5,1% (6/118)	0,95
<b>Cancer actif</b>	4,8% (1/21)	5,1% (6/118)	0,95
<b>Maladie hépatique chronique</b>	9,5% (2/21)	0,8% (1/118)	<b>0,017</b>
<b>Ulcère, œsophagite, gastrite</b>	19% (4/21)	7,6% (9/118)	0,1
<b>Exogénose chronique</b>	0% (0/21)	4,2% (5/118)	0,33

<b>TABLEAU 3 (suite) : caractéristiques des groupes ATC + AAG : "approprié" et "considéré inapproprié"</b>			
	<b>Appropriés n = 21</b>	<b>Inappropriés n= 118</b>	<b>p-value</b>
<b>Scores</b>			
<b>CHA2DS2VASC</b>	3,7 (+/- 1,46)	3,1 (+/- 1,65)	0,1
<b>HAS BLED</b>	3,29 (+/- 0,95)	3,14 (+/- 0,85)	0,44
<b>Biologie à l'entrée</b>			
<b>Créatinine moyenne</b>	129,8 (+/- 98,2)	131 (+/- 96,3)	0,46
<b>Hémoglobine moyenne</b>	12,9 (+/- 2,4)	12,4 (+/- 2,28)	0,41
<b>Plaquettes moyenne</b>	197 (+/- 66,4)	241,1 (+/- 100,5)	0,06
<b>INR moyenne</b>	1,98 (+/- 0,62)	2,44 (+/- 1,8)	0,87

<b>TABLEAU 4 : Évènements à l'admission aux urgences ATC + AAG "approprié et "inapproprié"</b>					
	<b>Appropriés n = 21</b>	<b>Inappropriés n= 118</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p-value</b>
<b>Incidence des évènements ischémiques</b>					
<b>Tout évènement ischémique à l'admission</b>	4,7% (1/21)	5,1% (6/118)	1,06	0,14-8,42	0,95
<b>MACE</b>	4,7% (1/21)	5,9% (7/118)	1,25	0,16-9,6	0,83
<b>AVC ischémique ou AIT</b>	0% (0/21)	3,4% (4/118)	-	-	0,39
<b>SCA</b>	4,7% (1/21)	3,4% (4/118)	0,35	0,03-3,75	0,37
<b>Ischémie de membre</b>	0% (0/21)	0,8% (1/118)	-	-	0,67
<b>Incidence des évènements hémorragiques</b>					
<b>Toute hémorragie confondue à l'admission</b>	19% (4/21)	21% (25/118)	1,11	0,43-2,88	0,82
<b>Hémorragie du SNC</b>	0% (0/21)	5,1% (6/118)	-	-	0,29
<b>Hémorragie digestive</b>	4,8% (1/21)	4,2% (5/118)	0,88	0,10-7,24	0,91
<b>Hémorragies avec BARC &gt; 3</b>	4,8% (1/21)	10,2% (12/118)	2,14	0,29-15,6	0,43
<b>Transfusion</b>	4,7% (1/21)	4,2% (5/118)	0,89	0,11-7,2	0,91
<b>Réversion</b>	0% (0/21)	11,9% (14/118)	-	-	0,1



<b>TABLEAU 5 : Évènements à l'admission aux urgences ATC seul vs ATC + AAG "considéré inapproprié"</b>					
	Inapproprié n= 118	ATC seul n = 142	RR	IC 95%	p-value
<b>Incidence des évènements ischémiques</b>					
<b>Tout évènement ischémique à l'admission</b>	5% (6/118)	2,8 % (4/142)	1,81	0,52-6,25	0,34
<b>MACE</b>	5,9% (7/118)	0	-	-	<b>0,003</b>
<b>AVC ischémique ou AIT</b>	3,4% (4/118)	1,4% (2/142)	2,41	0,45-12,91	0,29
<b>SCA</b>	3,4% (4/118)	0	-	-	0,12
<b>Ischémie de membre</b>	0,8% (1/118)	0,7% (1/142)	1,2	0,07-19,03	0,9
<b>Incidence des évènements hémorragiques</b>					
<b>Toute hémorragie confondue à l'admission</b>	21% (25/118)	14,8% (21/142)	1,43	0,85-2,42	0,18
<b>Hémorragie du SNC</b>	5,1% (6/118)	6,3% (9/142)	0,8	0,29-2,19	0,67
<b>Hémorragie digestive</b>	4,2% (5/118)	3,5% (5/142)	1,2	0,36-4,06	0,76
<b>Hémorragies avec BARC &gt; 3</b>	10,2% (12/118)	9,2% (13/142)	1,11	0,53-2,34	0,78
<b>Transfusion</b>	4,2% (5/118)	5,6 (8/142)	1	0,31-3,20	0,996
<b>Réversion</b>	11,9% (14/118)	6,3% (9/142)	1,87	0,84-4,17	0,12

# DISCUSSION

## *I. Résultats principaux*

### **A. Analyse du critère de jugement principal**

Dans notre étude, nous avons donc montré que le risque relatif de faire un évènement hémorragique quel que soit sa gravité et sa cause, en étant exposé à un traitement combiné ATC + AAG vs ATC seul est de  $RR = 1,4$  (IC 95% 0,85-2,35)  $p=0,18$ . L'intervalle de confiance comprend la valeur 1. Cela est probablement dû à un défaut de puissance de l'étude.

Avec des effectifs plus importants, une méthodologie et des populations différentes, 2 études viennent corroborer nos résultats.

- L'étude prospective ORBIT-AF de 2013 par exemple. Les saignements majeurs étaient plus importants chez les patients sous AOD + AAG que les patients sous AOD seul, et ce, peu importe l'indication de l'anticoagulation (HR à 1,53 ; IC95% 1,20-1,96) (24).
- L'étude LAMBERTS de 2014 s'intéressait aux patients anticoagulés pour une FA et dont la CAD était stable. Les patients du groupe AVK + ASA, avaient pendant un suivi d'environ 3 ans une incidence d'évènements hémorragique graves plus importante que les patients sous AVK seul (HR 1,5 IC 95% 1,23-1,82) (27).

Pour notre étude, nous nous sommes intéressés aux patients entrant aux urgences quel que soit le motif ou leurs antécédents, pour faire une étude proche de la « vie réelle ». Cela peut aussi expliquer que nos résultats soient non significatifs.

## **B. Discussion de la pertinence des prescriptions ATC + AAG**

Notre analyse du critère de jugement principal montre donc que les patients du groupe ATC + AAG ont tendance à faire plus d'hémorragie que les patients du groupe ATC seul.

De plus, une minorité des patients du groupe ATC + AAG avaient une prescription « appropriée » (15,2%).

Les patients du groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » (84,8% des patients) n'avaient donc, à priori, pas d'indication à avoir d'antiagrégant plaquettaire.

Les deux études citées en introduction montrent des résultats parfois plus importants concernant la proportion de prescription inappropriées (25,26).

Le risque ischémique est aussi plus élevé dans ce groupe mais d'après les dernières recommandations, une anticoagulation seule suffit pour ces patients. En effet, les études montrent qu'il n'y a pas de différence concernant le risque ischémique à l'adjonction d'un antiagrégant à un anticoagulant chez ces patients (13,27–29).

Deux situations peuvent expliquer qu'il y ait autant d'associations « considérées inappropriées » :

- L'antiagrégant n'est pas déprescrit lors de l'introduction d'un anticoagulant chez des patients qui n'ont plus/pas d'indication d'antiagrégation. Ceci est notamment appuyé par une étude américaine de 2017 (28) qui porte sur les patients en FA non valvulaire. Il est noté qu'avant le développement de la FA, la majorité des patients recevaient un AAG avant que l'ATC ne soit introduit. Et, finalement, un peu moins de la moitié des patients était sous association ATC + AAG après avoir développé la FA.
- La réévaluation de la pertinence de la prescription ATC + AAG après le délai recommandé n'est pas correctement assurée. Une étude dans le cadre d'une thèse au CHU de Clermont-Ferrand montre que chez des patients sous ATC + AAG « considérée

inappropriée », après un suivi de 6 mois, 83,4% étaient encore sous combinaison. Un suivi incomplet ou absent peut être évoqué (30) .

Plusieurs hypothèses pour expliquer ces 2 situations :

- Le risque ischémique est pris en compte de manière prépondérante comparativement au risque hémorragique
- La méconnaissance des recommandations dans le domaine
- Les recommandations sont parfois complexes et nécessitent un avis spécialisé

### ***1. Un risque ischémique considéré à tort comme supérieur au risque hémorragique***

Dans notre étude, les patients sous ATC+ AAG avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires que les patients sous ATC seul. Avec une différence statistiquement significative : ils étaient plus souvent des hommes, présentaient plus d'antécédents de diabète, de dyslipidémie, et de tabagisme actif en comparaison avec les patients sous ATC seul. Le corolaire est la présence d'une proportion plus importante de patients traités par des traitements hypolipémiants et des traitements antidiabétiques dans le groupe ATC + AAG vs le groupe ATC seul. Par ailleurs, nous avons montré que les patients sous ATC+ AAG avaient plus souvent une cardiopathie ischémique et/ou une artériopathie périphérique dans leur antécédent. Ces résultats sont appuyés par l'étude de DE CATERINA et al. qui retrouvent sensiblement les mêmes différences entre les groupes (25)

Certaines études trouvent un CHADSVASC plus élevé dans le groupe AAG + ATC vs ATC seul bien qu'il n'y ait pas de différence dans la nôtre. (28)

Finalement, nous avons mis en évidence une incidence plus importante de MACE dans le groupe ATC+ AAG vs ATC seul et dans le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » vs ATC seul. Plusieurs études viennent corroborer ces résultats (24,28,31)

Ceci peut expliquer que le prescripteur ait considéré la nécessité d'un antiagrégant en plus de l'anticoagulant. Mais c'est sans considérer le risque hémorragique.

## **2. *Un risque hémorragique plus important dans le groupe ATC + AAG vs ATC seul***

Dans notre étude, le HAS BLED est significativement plus important dans le groupe ATC + AAG que dans le groupe ATC seul. Ils avaient plus de prédisposition à une hémorragie avec significativement plus d'insuffisance rénale et plus de pathologies associées. L'incidence d'hémorragies toute cause confondue était plus importante dans le groupe ATC + AAG que dans le groupe ATC seul.

Les recommandations considèrent qu'il n'y a plus de bénéfice sur le risque ischémique après 1 an de cardiopathie ou d'artériopathie stable (32). Nos pratiques semblent donc différentes des recommandations en vigueur.

Une étude française de 2019 (33) montre la gestion des associations ATC + AAG chez les patients anticoagulés pour une MTEV. Il est montré que 91,3 % des praticiens considéraient qu'une telle association majorait le risque hémorragique mais seulement 30% déclarait arrêter l'antiagrégant à l'initiation de l'anticoagulation d'une MTEV.

Il semble donc que le risque hémorragique soit considéré mais que le risque ischémique soit décisif dans la décision, alors que les recommandations préconisent l'arrêt de l'AAG.

## **3. *Des recommandations parfois complexes :***

Comme exposé dans l'ANNEXE 1, la présence de caractéristiques de haut risque ischémique définis dans les recommandations ESC peuvent justifier d'une prolongation de

l'association ATC + AAG: antécédent de thrombose de stent, ischémie aigüe de membre sous AC, PAD et CAD concomitante (stent sur la dernière coronaire, atteinte coronaire multiple chez le patient diabétique avec revascularisation incomplète), antécédent de thrombose de stent malgré un traitement AAG adéquat, stenting de la dernière coronaire restante, maladie plurivasculaire en particulier chez le patient diabétique, insuffisance rénale chronique avec clairance < 60 mL/min, au moins 3 stents, au moins 3 lésions traitées, une bifurcation avec 2 stents implantés, une longueur totale de stents > 60 mm, traitement d'une occlusion totale chronique, antécédent de STEMI.

Cela peut rendre la réflexion délicate et participer au maintien d'une antiagrégation en plus d'une anticoagulation si l'avis du spécialiste n'est pas demandé ou difficile à obtenir.

### **C. Comparaisons « approprié » vs « inapproprié »**

Nous avons montré que les patients du groupe « approprié » avaient plus d'antécédent de cardiopathie ischémique et d'artériopathie périphérique. Cela est soutenu par l'étude de DE CATERINA et al (25)

Cela est probablement dû au fait que leur statut « d'approprié » implique forcément le fait qu'ils aient une cardiopathie ou une artériopathie instable. Or, certaines études montrent qu'une proportion de patients sous ATC + AAG n'ont aucun antécédent ischémique (20,24,25,28,31). Ce pourrait être le résultat d'une croyance erronée sur le potentiel bénéfique d'un AAG en prévention primaire. Il n'y a pas de bénéfice ischémique dans cette indication mais un risque hémorragique plus élevé (7,34). Cela pourrait être aussi le résultat d'une croyance erronée que la prévention d'une pathologie vasculaire doit passer par un traitement antiagrégant et que

l'anticoagulation ne le permettrait pas. Cela concerne forcément les patients « inappropriés » qui ont ainsi statistiquement moins d'antécédent de cardiopathie ischémique ou d'artériopathie.

#### **D. Comparaisons « inapproprié » vs ATC seul**

Les patients du groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » ont tendance à faire plus d'évènements ischémique toute cause confondue que les patients sous anticoagulants seuls. Cela peut être expliqué par le fait que ces patients sont plus à risque de faire des évènements cardiovasculaires : ils ont plus de facteurs de risques cardiovasculaires et plus souvent coronarien ou artériopathes comme décrit dans notre étude.

Avec cette étude nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe ATC seul et le groupe ATC + AAG « considéré inapproprié » concernant les évènements hémorragiques.

### ***III. Les points forts de l'étude***

#### **A. Un sujet sérieux et complexe**

Un sujet sérieux car les évènements hémorragiques sont des complications parfois graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès du patient.

Concernant la complexité du sujet, nous noterons que les recommandations d'une monothérapie ATC un an après un évènement coronarien ou une revascularisation n'est axée que sur des études ayant montré le sur-risque hémorragique de la combinaison par rapport à la monothérapie. Aucune étude randomisée de non infériorité aboutie n'a travaillé sur le sujet. Les 2 études randomisées qui se sont intéressé au sujet ont subi un arrêt précoce, l'une d'entre elle

à cause de l'incidence d'évènements hémorragiques trop importants dans le groupe ATC + AAG. D'autres études sont donc nécessaires pour un niveau de preuve plus important pour ces recommandations (35,36).

## **B. Intégration de patients sous anticoagulant seul**

Nous avons intégré les patients sous anticoagulant seuls pour permettre une comparaison, sans se limiter à une étude des patients ATC + AAG dont les caractéristiques ont été décrites dans des travaux précédents (25,30). Nous avons pu comparer les différentes caractéristiques des deux groupes et tirer des conclusions sur les profils de patient.

## **C. Une étude en « vie réelle »**

Cette étude est une étude en « vie réelle » qui est le reflet de la pratique quotidienne de l'urgentiste. Les patients inclus avec une FA se présentaient aux urgences pour n'importe quel évènement. Il s'agissait d'identifier les patients avec un risque hémorragique pour mieux les prendre en charge et débiter une réflexion sur leur traitement.

# ***IV. Les limites de l'étude***

## **A. Une étude monocentrique rétrospective**

Étant donné le caractère rétrospectif de l'étude, nous ne pouvons que générer des hypothèses qui devront être validés par une étude prospective.



De plus, par son caractère monocentrique, la représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale est compromise. Nous ne pouvons en effet pas nous soustraire à un « effet centre ». Une étude multicentrique pourra pallier à cela.

## **B. Le manque de puissance**

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en ce qui concerne les événements hémorragiques et ischémiques entre nos groupes probablement à cause du manque de puissance de notre étude nécessitant probablement l'inclusion d'un nombre plus important de patients.

## **C. Une sous- ou sur-estimation des associations « considérées inappropriées »**

Nous n'avons pas pris en compte les facteurs de haut risque ischémique dans notre classification. Cela peut surestimer le nombre de patients ayant une association considérée « inappropriée ». Par la complexité de ces considérations et par le manque de données informatisées sur certains de ces paramètres nous n'avons pas pu intégrer ces éléments.

Une étude qui prendrait en considération ces éléments devrait faire appel au spécialiste concerné par la prise en charge du patient pour vérifier le statut « approprié » de la prescription. Le manque d'information potentiel a pu aussi sous-estimer le nombre de patients inappropriés.

## **D. Pas d'étude de temporalité**

Avec cette étude retrospective, nous n'avons pas pu étudier la temporalité. En effet nous avons inclus des patients qui étaient sous anticoagulant seul à un moment donné et qui étaient peut-être sous association avant leur passage aux urgences. De même, les patients qui étaient sous association ATC + AAG ont peut-être eu un changement de prescription au décours du passage au SAU. Une étude prospective avec suivi de cohorte pourrait pallier à cela.

## **E. Les biais**

### ***1. Biais de sélection lors de l'échantillonnage***

Les patients ont été sélectionnés au hasard parmi l'ensemble d'une population particulière. La validité externe de notre méthodologie peut être mise en défaut. La représentativité dans la population générale de notre échantillon peut être discutée.

### ***2. Biais de confusion***

Avec la méthodologie employée, nous ne pouvons exclure que les résultats obtenus soient liés à des facteurs confondants. Nous ne pouvons pas affirmer que les différences constatées sur le risque hémorragique ou ischémique est uniquement dû à la présence d'un antiagrégant en plus de l'anticoagulant. En effet, les groupes ne sont pas comparables. Comme nous l'avons montré, les patients ayant une association ATC+ AAG avaient, par exemple, plus d'antécédents de cardiopathie ischémique que les patients du groupe sous ATC seul.

Nous n'avons pas limité la variance car ce n'est pas le sujet de l'étude. Nous recherchions une différence dans les « conditions réelles », c'est-à-dire plus proche de notre pratique clinique au sein du SAU. Une autre étude utilisant des appariements entre patients

comparables sur leurs antécédents, leur âge ou leur traitement par exemple, pourrait mettre en évidence une différence intrinsèque aux traitements.

## ***V. Impact***

Cette étude et les autres qui ont travaillé sur l'augmentation du risque hémorragique chez les patients sous AAG + ATC nous encouragent à remettre en question la pertinence de la prescription dans notre pratique quotidienne. Les patients sous combinaison sont souvent polyopathologiques et ont un risque hémorragique important. La prescription est le plus souvent inappropriée. Il ne semble pas légitime d'exposer ces patients à un sur-risque hémorragique sans bénéfice sur le risque ischémique.

Étant donné le nombre de patients qui entrent aux urgences avec une combinaison ATC + AAG le plus souvent inapproprié, le SAU peut constituer un lieu de dépistage.

Dans le cadre de l'urgence, il ne semble pas envisageable de modifier une prescription combinée, alors que celle-ci peut résulter d'une réflexion pluridisciplinaire entre le médecin traitant et le spécialiste. Le rôle de l'urgentiste n'est pas de se substituer à celui du spécialiste. Cependant il peut initier la réflexion sur la possibilité d'un aspect inapproprié d'une prescription en vue d'une conciliation thérapeutique. Un « nota bene » sur la conclusion de l'observation médicale des urgences sur l'aspect potentiellement inapproprié d'une prescription ou l'envoi d'un courrier d'information au service d'aval ou au médecin traitant pourrait permettre de réduire la proportion de prescription inappropriée et donc le risque hémorragique.

Comme le suggère le Dr DURIF dans sa thèse (30), l'évaluation de l'impact d'un courrier d'information demandant la réévaluation de la combinaison ATC + AAG sur la diminution de la prescription d'AP et donc la diminution du risque hémorragique pourrait faire l'objet d'une prochaine étude.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ameli. - médicament - open medic [Internet]. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>
2. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;78.
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 1 mars 2018;39(9):763-816.
4. 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.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
6. Harter K, Levine M, Henderson S. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *WestJEM*. 1 janv 2015;16(1):11-7.
7. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 17 mars 2009;150(6):405-10.
8. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, on behalf of the Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. mai 2016;47(5):1364-7.
9. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. sept 2017;24(14):1555-66.
10. Guo X-Y, Li N, Du X, Bai R, Yu R-H, Long D-Y, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk of myocardial infarction: Insights from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. nov 2016;254:1-7.
11. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. *Global Heart*. 1 mars 2013;8(1):67-75.
12. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *EP Europace*. mars 2014;16(3):308-19.
13. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):932-9.
14. Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C, et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. International CLARIFY Registry. *Merx MW, éditeur. PLoS ONE*. 27 avr 2015;10(4):e0125164.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.

18. Patti G, Pecun L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy - A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATON registries. *Int J Cardiol.* 1 nov 2018;270:160-6.
19. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, et al. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. *European Heart Journal.* 7 févr 2018;39(6):464-73.
20. Tinkham TT, Vazquez SR, Jones AE, Witt DM. Direct oral anticoagulant plus antiplatelet therapy: prescribing practices and bleeding outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2020;49(3):492-6.
21. Johnson SG, Rogers K, Delate T, Witt DM. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest.* avr 2008;133(4):948-54.
22. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 22 janv 2007;167(2):117-24.
23. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 13 sept 2010;170(16):1433-41.
24. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy with Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry. *Circulation.* 13 août 2013;128(7):721-8.
25. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, Le Heuzey J-Y, Renda G, Schilling RJ, et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart.* oct 2014;100(20):1625-35.
26. Minary A, Michel B, Gourieux B, Vogel T. Anticoagulant and antiplatelet combined therapy in patients 75 years and over with atrial fibrillation: a prospective observational study assessing adherence to clinical guidelines. *Eur J Hosp Pharm.* mars 2020;27(2):84-9.
27. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation.* 15 avr 2014;129(15):1577-85.
28. So CH, Eckman MH. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2017;43(1):7-17.
29. Fischer Q, Georges JL, Le Feuvre C, Sharma A, Hammoudi N, Berman E, et al. Optimal long-term antithrombotic treatment of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: « OLTAT registry ». *Int J Cardiol.* 1 août 2018;264:64-9.
30. Durif R. Prévalence et suivi à 6 mois des patients anticoagulés au long cours admis aux urgences sous un traitement possiblement inapproprié associant un anticoagulant et un antiplaquettaire [Internet]. 2020 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03290988>
31. Fox KAA, Velentgas P, Camm AJ, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Gersh BJ, et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 5 févr 2020;3(2):e200107.
32. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 1 févr 2019;21(2):192-3.
33. Fayol A, Plaisance L, Poenu G, Helfer H, Le Jeune S, Mahé I. Management of the antiplatelet therapy during the diagnosis of venous thromboembolism disease: A national survey of French general practitioners' compared to the French vascular physicians' management. *J Med Vasc.* mai 2020;45(3):107-13.

34. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
35. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, et al. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation*. 29 janv 2019;139(5):604-16.
36. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 19 sept 2019;381(12):1103-13.

## ANNEXES

### ANNEXE I : Synthèse des recommandations ESC concernant le traitement antithrombotique chez les patients ayant une indication d'anticoagulation au long cours selon la situation clinique (30)

Situation clinique	Gestion des antithrombotiques
<b>Artériopathie périphérique</b>	
Tout artériopathie périphérique stable <i>définie comme absence de tout évènement ischémique aigu ou de revascularisation dans l'année</i>	ATC seul <sup>a</sup>
Artériopathie carotidienne	Symptomatique ou asymptomatique > 50%, non revascularisée : ATC seule Endartériectomie carotidienne : ATC seul <sup>a</sup> Stenting : ATC seul à partir de 1 mois <sup>a</sup>
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	Asymptomatique ou symptomatique sans revascularisation : ATC seul <sup>a</sup> Revascularisation chirurgicale : ATC seul <sup>a</sup> Revascularisation percutanée : ATC seul après 1 mois <sup>a</sup>
<b>Cardiopathie ischémique</b>	
Cardiopathie ischémique stable (12 mois après une revascularisation ou un SCA)	ATC seul <sup>b</sup>
Revascularisation percutanée +/- stent	ATC seul après 12 mois <sup>b</sup>
SCA + mise en place de stent	ATC seul après 12 mois <sup>b</sup>
SCA avec traitement médical	ATC seul après 12 mois <sup>b</sup>
<b>Prothèse valvulaire</b>	
Bioprothèse	ATC seul
TAVI	ATC seul <sup>c</sup> ATC seul ou AOD + un AAG si cardiopathie ischémique concomitante (SCA ou revascularisation dans les 6 mois)
Valve mécanique	ATC seul <sup>d</sup> ATC + AAG : doit être considéré si antécédent thromboembolique sur valve malgré INR efficace, peut être considéré en cas de maladie vasculaire concomitante
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique</b>	
FA / cardioembolique	ATC seul
ATC : anticoagulant, AAG : antiagrégant, SCA : syndrome coronarien aigu, TAVI : transcatheter aortic valve implantation, FA : fibrillation atriale	

## Commentaires de l'ANNEXE I

- a.** ATC + AAG peut être considéré au long cours dans le cas de haut risque ischémique : antécédent de thrombose de stent, ischémie aigue de membre sous AOD, cardiopathie ischémique concomitante : SCA récent, stent sur la dernière coronaire, atteinte coronaire multiple chez le patient diabétique avec revascularisation incomplète
  
- b.** ATC + AAG peut être poursuivi au-delà de 12 mois en cas de caractéristique de haut risque ischémique : antécédent de thrombose de stent malgré un traitement AAG adéquat, stenting de la dernière coronaire restante, maladie plurivasculaire diffuse en particulier chez le patient diabétique, insuffisance rénale chronique avec clairance < 60 mL/min, au moins 3 stents, au moins 3 lésions traitées, une bifurcation avec 2 stents implantés, une longueur totale de stent < 60 mm, traitement d'une occlusion totale chronique, antécédent de SCA ST+
  

Caractéristiques de profil de patient en défaveur d'une combinaison ATC + AAG : espérance de vie courte, tumeur maligne active, mauvaise adhérence attendue, altération de l'état mental, insuffisance rénale terminale, âge avancé, antécédent d'hémorragie majeure ou d'AVC hémorragique consommation d'alcool chronique, anémie, évènement hémorragique cliniquement significatif sous double AAG

  
- c.** ATC + AAG doit être considéré en cas d'antécédent thromboembolique sur valve malgré un INR efficace. Peut être considéré en cas de maladie athérosclérotique concomitante
  
- d.** Si CAD concomitante (SCA ou revascularisation dans les 6 mois) : ATC seul ou ATC + AAG



**ANNEXE II : Score CHAD2DS2VASC : stratification du risque thrombo-embolique chez les patients en FA non valvulaire**

<p><b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure confirmed with objective evidence of cardiac dysfunction</p>	+ 1
<p><b>Hypertension</b> Resting BP &gt; 140/90 mmHg on at least 2 occasions <u>or</u> current antihypertensive pharmacologic treatment</p>	+1
<p><b>Age 75 years or older</b></p>	+2
<p><b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose &gt; 125 mg/dL or treatment with oral hypoglycemic agent and/or insulin</p>	+ 1
<p><b>Stroke, TIA, or TE</b> Includes any history of cerebral ischemia</p>	+2
<p><b>Vascular disease</b> Prior MI, peripheral arterial disease, or aortic plaque</p>	+1
<p><b>Age 65 to 74 years</b></p>	+1
<p><b>Sex Category (female)</b> Female gender confers higher risk</p>	+1

Analyse du score : risque de faire un AVC en pourcentage en fonction du score :

- Score de 0 :
- 1 : 0,6%
- 2 : 1,6%
- 3 : 3,9%
- 4 : 1,9%
- 5 : 3,2%
- 6 : 3,6%
- 7 : 8%
- 8 : 11,1%
- 9 : 100%

Si le risque = 0 chez l'homme ou = 1 chez la femme, pas d'anticoagulation, si = 1 chez l'homme et = 2 chez la femme, l'anticoagulation doit être considérée, si > 1 chez l'homme et > 2 chez la femme, l'anticoagulation est recommandée.

**ANNEXE III: score HAS BLED**

Hypertension Uncontrolled, >160 mmHg systolic	+1
Renal disease Dialysis, transplant, Cr >2.26 mg/dL or >200 $\mu$ mol/L	+1
Liver disease Cirrhosis or bilirubin >2x normal with AST/ALT/AP >3x normal	+1
Stroke history	+1
Prior major bleeding or predisposition to bleeding	+1
Labile INR Unstable/high INRs, time in therapeutic range <60%	+1
Age >65	+1
Medication usage predisposing to bleeding Aspirin, clopidogrel, NSAIDs Alcohol use $\geq$ 8 drinks/week	+1 for each

## ANNEXE IV : Gravité des saignements selon la classification BARC

<b>TYPE 0</b>
Pas de saignement
<b>TYPE 1</b>
Saignement sans conséquence ne nécessitant aucune prise en charge par un professionnel de santé
<b>TYPE 2</b>
Tout saignement non classé ailleurs parmi les types 3, 4 ou 5 mais nécessitant : <ul style="list-style-type: none"><li>- Une prise en charge médicale non chirurgicale par un professionnel de santé</li><li>- Une hospitalisation</li><li>- Une augmentation du niveau de soins</li><li>- Une évaluation rapide</li></ul>
<b>TYPE 3</b>
3a : Saignement avec perte de 3 à 5 g/dL d'Hb à condition que la chute d'hb soit liée au saignement). Toute transfusion avec saignement magnifeste. 3b : Saignement avec chute d'hb supérieure ou égale à 5 g/dL (à condition que la chute d'hb soit liée au saignement). Tamponnade cardiaque. Saignement nécessitant une intervention chirurgicale (à l'exclusion des dents, du nez de la peau et des hémorroïdes). Saignement nécessitant un agent vasoactif 3c : Hémorragie intracrânienne (hors microbleeds et transformations hémorragiques) et intraspinal, intraoculaire compromettant la vision
<b>TYPE 4</b>
Saignement à la suite d'un pontage coronarien
<b>TYPE 5</b>
Saignement fatal

## CONCLUSION

De nombreux patients relevant d'une anticoagulation au long cours pour une fibrillation atriale ont une prescription concomitante d'antiagrégant plaquettaire. Cela concerne les patients souffrant d'une coronaropathie et/ou d'une artériopathie stable. Cette association de 2 antithrombotiques entraîne une augmentation du risque hémorragique sans pour autant justifier dans chaque indication d'un bénéfice sur le risque thrombotique ou thromboembolique.

De fait, des recommandations récentes de la société européenne de cardiologie ne préconisent plus la poursuite systématique de cette association.

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique à partir du registre RATED. Ce travail a permis d'inclure 281 patients justifiant d'une anticoagulation au long cours pour une fibrillation atriale et qui ont été admis aux urgences du CHU de Clermont-Ferrand entre 2016 et 2021.

Parmi ces patients, 142 patients (50,5%) étaient sous anticoagulant seul (ATC) et 139 patients (49,5%) sous une association anticoagulant / antiagrégant plaquettaire (ATC+AAP).

Dans le groupe de patient sous ATC seul, 14,8% des patients ont présenté un évènement hémorragique (n=21) contre 20,9 % dans le groupe ATC+AAP (n=29). Le risque relatif lié à l'exposition AAG + ATC est donc de 1,4 [IC95%, 0,84 – 2,35].

Parmi les patients sous association ATC+AAP, seulement 15,2 % (n= 20) avaient une prescription qualifiée d'appropriée.

Parmi les prescriptions d'ATC+AAP qualifiée d'inappropriée, 21,1% (n=25) des patients présentaient une hémorragie contre 19,0% (n=4) chez les patients sous ATC+AAP dont la prescription est qualifiée d'appropriée.

Compte-tenu du caractère rétrospectif de notre étude, elle ne permet que de générer des hypothèses et doit être confrontée à une étude prospective pour valider nos conclusions. Cependant, compte-tenu du nombre de patient entrant au service d'accueil des urgences avec cette association qui n'est plus recommandée, les praticiens des urgences peuvent jouer un rôle important dans l'initiation d'une réflexion de conciliation thérapeutique pour limiter l'exposition des patients à ce sur-risque hémorragique.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 25 mars 2022  
Jeannot SCHMIDT  
Le Président du Jury

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

