



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**THERAPIES ANTI-THROMBOTIQUES CHEZ LE CORONARIEN
STABLE AYANT UNE INDICATION D'ANTICOAGULATION :
Suivi à 5 ans du registre CORONOR**

Présentée et soutenue publiquement le 29/09/2017 à 18h
au Pôle Formation
par **Rémi GREMAUD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur BAUTERS Christophe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur LAMBLIN Nicolas

Monsieur le Professeur LEMESLE Gilles

Monsieur le Docteur BIAUSQUE Frédéric

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur BAUTERS Christophe

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant plaquettaire
ACC : American College of Cardiology
ACO : Anticoagulant oral
AHA : American Heart Association
ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ATCD : Antécédent
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti vitamine K
BARC : Bleeding Academic Research Consortium
DAAP : Double anti-agrégation plaquettaire
DFG : Débit de filtration glomérulaire
ESC : European Society of Cardiology
FA : Fibrillation atriale
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HR : Hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR : International normalized ratio
MAAP : Mono anti-agrégation plaquettaire
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
MTEV : Maladie Thrombo-embolique Veineuse
NACO : Nouveaux anticoagulants oraux
NSTEMI : Non ST elevation myocardial infarction
PCI : Percutaneous coronary intervention
STEMI : ST elevation myocardial infarction

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes	5
I. Caractéristiques de la population	5
II. Recueil des données	6
III. Analyse statistique.....	7
Résultats	8
I. Caractéristiques de la population	8
a. Population avec HVG	8
b. Comparaison des populations avec et sans AVK	11
II. Caractéristiques des patients sous AVK à l'entrée	13
a. Indication des AVK	13
b. Comparaison des patients sous traitement AVK seul et ceux sous association AVK/AAP	13
III. Suivi des patients sous AVK à l'entrée dans l'étude	15
a. Variations des traitements anti-thrombotiques durant l'étude	15
b. Comparaison entre l'entrée et la fin du suivi	16
IV. La triple association : ACO+DAAP	20
V. Hémorragie et critère combiné ischémique durant le suivi	22
a. Survenue d'hémorragie et d'ischémie dans le groupe sous AVK par rapport à la population totale dans CORONOR	22
b. Survenue d'hémorragie et d'ischémie dans le groupe sous ACO seul et sous association ACO/AAP	24
Discussion	28
I. Caractéristiques des patients coronariens stables relevant d'un traitement anti-coagulant	28
II. La question du traitement anti-thrombotique chez le coronarien stable : association ACO/AAP versus ACO seul	31
a. Les résultats de notre étude sont en cohérence avec l'évolution des recommandations	31
b. Les traitements à l'entrée dans l'étude	34
c. Les modifications de traitements durant le suivi	36
d. Comparaison des résultats sur le risque ischémique et hémorragique en fonction des thérapeutiques.....	38
III. Le traitement anti-thrombotique triple dans cette population de coronariens stables	40

Limites	45
Conclusion	47
Bibliographie	48

RESUME

Introduction :

La maladie coronaire stable et la fibrillation atriale sont deux pathologies fréquentes et souvent intriquées. La question de la thérapeutique anti-thrombotique et en particulier de l'association antiplaquettaire et anticoagulant chez les patients présentant les deux pathologies n'a pas de réponse claire à ce jour. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le risque ischémique et hémorragique en fonction des différentes associations anti-thrombotiques.

Matériels et méthodes :

Parmi les 4184 patients inclus dans le registre CORONOR, nous avons suivi plus particulièrement les 458 patients présentant un traitement par AVK à l'entrée dans l'étude en enregistrant les évènements ischémiques et hémorragiques attribués aux patients sous ACO seul et ceux sous ACO et AAP. Nous avons aussi étudié l'évolution des thérapeutiques anti-thrombotiques et la question de la triple thérapie anti-thrombotique dans notre population.

Résultats :

Il existait à l'entrée dans l'étude plus de patients recevant une association AVK+AAP (n=340) que de patients sous AVK seul (n=148). Cette différence a diminué au cours de l'étude avec, à la fin du suivi, 207 patients sous ACO seul et 207 patients sous ACO+AAP. Les patients sous AVK+AAP étaient plus jeunes, plus souvent diabétiques, plus insuffisants cardiaques et avaient plus d'atteintes coronaires pluritrunculaires et de stents actifs. Après analyse ajustée, nous avons retrouvé plus d'évènements hémorragiques dans le groupe ACO+AAP avec un *HR* à 2,82 [1,27-

6,25] sans retrouver d'élément pour une différence significative sur le critère ischémique avec un *HR* à 1,11 [0,73-1,68]. Concernant les triples associations antithrombotiques (un anticoagulant et deux anti-agrégants plaquettaires), elles n'ont représenté que 37 périodes d'une durée moyenne de 2 mois sur les 5 ans de suivi de notre population et nous n'avons observé qu'un seul épisode d'hémorragie dans ce contexte.

Conclusion :

Nos résultats suggèrent que les recommandations sont de plus en plus appliquées sur la période de suivi de notre étude avec une augmentation de la prescription d'anticoagulant seul. Dans notre cohorte, l'association anticoagulant et antiagrégant plaquettaire semble responsable d'une augmentation du risque hémorragique sans diminution du risque ischémique retrouvé. Une réponse définitive à ces questions nécessiterait néanmoins une étude randomisée.

INTRODUCTION

En Europe les maladies cardiovasculaires sont la cause la plus fréquente de maladie et responsables de près de 44% des décès (1). En France la mortalité cardiovasculaire est estimée à 147 000 patients par an en France, ce qui en fait la deuxième cause de mortalité derrière les cancers (154 000 morts/an). Le coût des maladies cardiovasculaires est important puisqu'elles représentent 10% des hospitalisations, 30% des affections de longue durée et près de 28 milliards d'euros de dépenses de santé par an. Si l'on parle plus précisément de la maladie coronaire stable, il s'agit de la troisième affection de longue durée avec au 31 décembre 2012 1 008 198 patients concernés (2). La prise en charge de cette affection est donc une question de santé publique importante.

On sait que 6 à 19% des patients coronariens stables sont anticoagulés dans les différentes études (3,4) et dans la majeure partie des cas pour la fibrillation atriale (FA). Par ailleurs 20 à 30% des patients en FA présentent de façon concomitante une maladie coronaire (5), il existe donc une association fréquente entre ces maladies.

La mortalité chez les coronariens stables est estimée dans les différentes études entre 1,2 et 3,3% par an, ce qui correspond à la mortalité dans la population d'âge équivalente non coronarienne (6). Cependant l'association d'une FA et d'une maladie coronaire stable augmente la mortalité. Une partie de cette mortalité est liée principalement à deux grands types de complications :

- Les complications hémorragiques, qui sont plus fréquentes chez les coronariens stables. De plus, lorsqu'une hémorragie qualifiée comme grave survient, il existe une augmentation de mortalité importante (7).

- Les complications ischémiques, avec principalement la survenue d'infarctus du myocarde (IDM), d'autant plus qu'il existe des facteurs de risques associés (diabète, HTA...) et la survenue d'AVC, avec un sur-risque bien démontré en post infarctus (8,9) et même chez le coronarien stable à distance de l'évènement aigu (10).

Les AAP sont indiqués dans la maladie coronaire stable et ont bien montré leur efficacité sur les récurrences ischémiques dans ces pathologies (11). Dans la FA, il existe une indication des traitements par anticoagulants oraux (ACO) dès qu'il existe un facteur de risque ischémique (CHADS 2 VASC 1 ou plus) (12,13).

La meilleure stratégie de prise en charge anti-thrombotique de ces patients n'était pas connue initialement et la prise en charge de ces patients consistait en la prescription d'un ACO associé à un AAP, mais l'on sait que l'addition augmente le risque hémorragique (14–16) et plusieurs études semblent montrer un sur-risque hémorragique chez les patients coronariens stables traités par plusieurs anti-thrombotiques sans bénéfice sur le plan ischémique. Cependant il existe peu d'études sur le sujet et le niveau de preuve n'est pas robuste.

Les objectifs de notre étude sont multiples : l'objectif principal est d'évaluer le risque ischémique et hémorragique en comparant les patients sous ACO seul et ceux avec une association ACO/AAP. Les autres objectifs sont d'évaluer les modifications de prise en charge au cours du suivi et d'évaluer l'incidence, la durée et les complications lors de la mise en place d'un triple traitement anti-thrombotique.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques de la population

La population étudiée était issue du registre Suivi d'une cohorte de patients CORONariens stables en région NORd-pas-de-Calais (CORONOR), étude multicentrique ayant recruté consécutivement 4184 patients coronariens stables, entre février 2010 et avril 2011. Les patients ont été inclus par 50 cardiologues répartis de façon homogène dans la région Nord-Pas-de-Calais, travaillant dans des structures publiques et privées.

Les patients inclus dans l'étude étaient tous des patients coronariens stables définis par l'un des critères suivants :

- Antécédent d'infarctus du myocarde (≥ 1 an),
- Antécédent de revascularisation coronaire (≥ 1 an),
- Sténose $\geq 50\%$ de la lumière d'au moins une des artères coronaires.

Les critères d'exclusion étaient les revascularisations ou l'antécédent d'infarctus du myocarde dans l'année précédant l'inclusion. Pour être représentatif de la population générale des coronariens stables, les patients présentant une autre pathologie cardiovasculaire n'ont pas été exclus.

L'inclusion a été réalisée lors d'une consultation externe. Lors de la visite initiale, en plus des critères démographiques (âge, sexe), les données cliniques du patient étaient recueillies et comprenaient les facteurs de risque cardiovasculaire tels que définis dans les recommandations européennes (17):

- hypertension artérielle (pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg),
- hypercholestérolémie (LDL-Cholestérol ≥ 1 g/L),

- diabète (deux glycémies >1,26 g/L),
- tabagisme actif
- histoire familiale de maladie coronaire.

Les antécédents cardiovasculaires des patients étaient relevés : AVC ischémique ou hémorragique, IDM, intervention aortique ou artérielle périphérique, endartériectomie carotidienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, coronarographie, atteinte coronaire multitronculaire, stent endo-coronaire, pontage aorto-coronaire, fibrillation atriale, altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40%, insuffisance rénale définie par une clairance de créatinine par la formule Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) < 60 ml/min/1,73m². Il était aussi recueilli les traitements à visée cardiovasculaire au moment de la consultation et notamment la présence d'un traitement anticoagulant.

II. Recueil des données

Pour notre étude nous avons sélectionné spécifiquement les patients présentant un traitement anticoagulant à l'entrée dans notre cohorte, ce qui représente 464 patients. Parmi ces 464 patients, six d'entre eux ont été perdus de vue. Nous avons donc effectué nos analyses sur 458 patients. Un suivi a été effectué sur 5 ans chez ces patients avec le recueil des évènements hémorragiques majeurs, des évènements ischémiques et des décès. Les évènements hémorragiques ont été classés grâce à la classification BARC et les hémorragies majeures ont été définies arbitrairement dans notre étude par un score de BARC ≥ 3 . Le risque ischémique a lui été évalué par un critère composite comprenant la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un AVC ischémique ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Ces

éléments ont été récupérés auprès des praticiens cardiologues, médecins traitant ou praticiens hospitaliers ayant suivi les patients.

Les traitements anticoagulants (AVK ou NACO) et anti-agrégants plaquettaires (Aspirine®, Plavix®, Efigent® et Brilique®) ont été recueillis avec leurs changements sur les 5 années de suivi. Ces données ont été récupérées grâce aux courriers de consultation des cardiologues ayant inclus les patients, aux courriers d'hospitalisation ou encore de façon orale en appelant les médecins traitants ou les patients eux-mêmes.

Ce recueil de données des thérapeutiques, sur toute la période de suivi, nous a permis de définir des périodes sous traitement et donc d'effectuer des statistiques en nombre d'années-patients sous traitement. Chaque évènement ischémique ou hémorragique a donc pu être associé au traitement anti-thrombotique que prenait le patient lors de l'évènement.

III. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Stata (version 14). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Les valeurs continues sont exprimées en moyenne +/- écart type. Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les caractéristiques des patients ont été comparées par le test du chi 2 ou le test t de student. L'analyse des facteurs associés à la co-prescription d'un AAP a été réalisée par régression logistique avec présentation des odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95%. Les courbes d'évènements ont été construites par la méthode de Kaplan-Meier. Les hazard ratio (HR) ont été calculés par le modèle de Cox.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

a. La population totale

L'étude CORONOR (suivi d'une cohorte de patients COROnariens stables en région NORd Pas de Calais) a inclus, de février 2010 à avril 2011, 4184 patients coronariens stables. Un suivi clinique après 5 ans a été réalisé de mai 2015 à juillet 2016 pour 4094 patients (98% de suivi) ; 90 patients ont donc été perdus de vue à 5 ans.

Les caractéristiques des 4094 patients sont présentées dans le *tableau 1*. A l'inclusion, l'âge moyen est de 67 ans +/-12ans. Les patients étaient de sexe masculin à 78% et seulement 7% étaient symptomatiques à l'entrée dans l'étude. Parmi eux, 310 patients avaient un antécédent d'AVC (cela correspond à 8% de la population totale), 62% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 9% présentaient un antécédent d'intervention aortique ou artérielle périphérique. La FEVG était inférieure à 40% chez 6% des patients et 20% des patients présentaient une insuffisance rénale modérée définie par une clairance de la créatinine <60ml/min/1.73m² par la méthode MDRD. Ces patients étaient dans l'ensemble très bien traités avec 92% de patients sous statines, 82% sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) et 79% sous bétabloquants.

Tableau 1. Population CORONOR : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (n=4094 patients suivis)

Age, années	67±12
Sexe masculin	78%
Symptomatique (angor stable) à l'inclusion	7%
Hypertension artérielle	60%
Diabète	31%
Histoire familiale de maladie coronaire	28%
ATCD d'AVC	8%
ATCD d'infarctus du myocarde	62%
ATCD d'intervention aortique ou artérielle périphérique	9%
ATCD d'endartériectomie carotidienne	3%
ATCD d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	8%
ATCD de coronarographie	99%
Atteinte coronaire multitronculaire	58%
ATCD de stent endocoronaire	69%
ATCD de pontage aorto-coronaire	21%
Rythme en FA lors de la visite d'inclusion	7%
FEVG < 40%	6%
DFG < 60 ml/min/1,73m²	20%
IEC ou ARA2	82%
Bétabloquant	79%
Statine	92%

ATCD : antécédent, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, FA : Fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection du Ventricule gauche, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

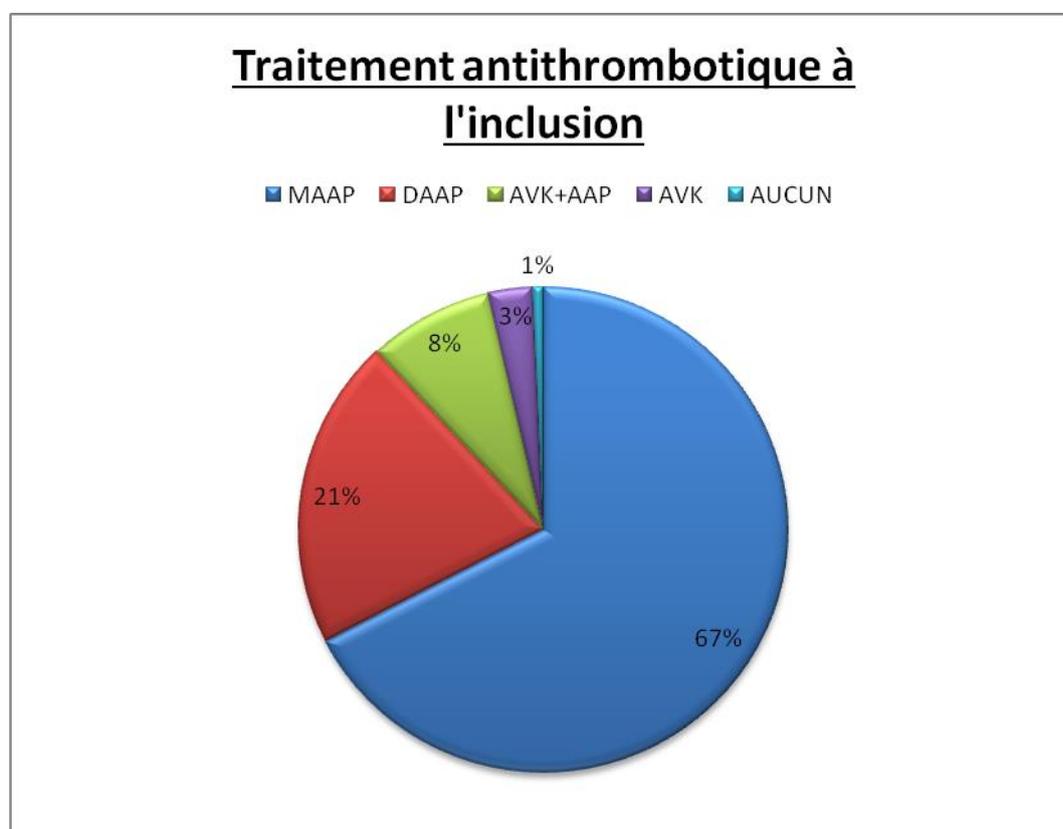
Concernant les traitements prescrits à l'inclusion, 2761 patients bénéficiaient d'une mono-antiagrégation plaquettaire (MAAP) ; 846 d'une double antiagrégation plaquettaire (DAAP), 118 d'une monothérapie AVK et 340 d'une association AVK/AAP. (Tableau 2 et Figure 1)

Tableau 2. Traitements antithrombotiques prescrits à l'inclusion (n=4094 patients suivis)

MAAP	67.4% (n=2761)
DAAP	20.7% (n=846)
AVK seul	2.9% (n=118)
AVK + AAP	8.3% (n=340)
Pas de trt antithrombotique	0.7% (n=29)

MAAP : aspirine pour 2005 patients et clopidogrel pour 756 patients.

Figure 1 : traitement anti-thrombotique à l'inclusion



b. Comparaison des populations avec et sans AVK

Dans cette étude nous nous intéresserons aux patients présentant un traitement anticoagulant à leur entrée dans l'étude et ayant pu être suivis soit 458 patients (6 patients ont été perdus de vue).

Les populations de patients traités avec et sans AVK sont comparées dans le Tableau 3. On peut remarquer que les patients sous AVK sont plus âgés (71 *versus* 66 ans), ils présentent plus souvent une HTA (71% *versus* 59%), un antécédent d'AVC (18% *versus* 6%), un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (27% *versus* 5%), une FEVG basse (17% *versus* 4%), une insuffisance rénale modérée (37% *versus* 18%). Concernant les antécédents de revascularisation, les patients sous AVK avaient bénéficié de moins de revascularisation par stent nu (45% contre 54%) ou actif (15% contre 26%), et avaient plus souvent été pontés (32% contre 20%).

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la prescription ou non d'un AVK à l'inclusion (n=4094 patients suivis)

	Pas d'AVK (n=3636)	AVK (n=458)	P
Age, années	66±12	71±10	<0.0001
Sexe masculin	78%	78%	0.970
Symptomatique (angor stable) à l'inclusion	7%	8%	0.737
Hypertension artérielle	59%	71%	<0.0001
Diabète	31%	34%	0.166
Histoire familiale de maladie coronaire	29%	20%	<0.0001
ATCD d'AVC	6%	18%	<0.0001
ATCD d'infarctus du myocarde	63%	59%	0.106
Atteinte coronaire multitronculaire	57%	63%	0.011
ATCD de stent nu (coronaire)	54%	47%	0.005
ATCD de stent actif (coronaire)	26%	15%	<0.0001
ATCD de pontage aorto-coronaire	20%	32%	<0.0001
Délai depuis dernier événement coronaire (IDM, revascularisation), années	5.8±4.7	7.3±5.9	<0.0001
ATCD d'intervention aortique ou artérielle périphérique	9%	10%	0.402
ATCD d'endartériectomie carotidienne	3%	3%	0.618
ATCD d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	5%	27%	<0.0001
Rythme en FA lors de la visite d'inclusion	2%	47%	<0.0001
FEVG < 40%	4%	17%	<0.0001
DFG < 60 ml/min/1,73m²	18%	37%	<0.0001

II. Caractéristiques des patients sous AVK à l'entrée

a. Indications des AVK

L'indication majeure de prescription des AVK dans cette cohorte était la présence d'une FA (366 patients soit 80%). Les autres indications sont moins représentées, il s'agit de la présence d'une valve mécanique (8,5%), d'une maladie thromboembolique veineuse (6,3%) ou encore d'un thrombus ou d'un anévrisme du ventricule gauche (6,3%). L'indication était inconnue dans seulement 1,8% des cas. (Tableau 4)

Tableau 4. Indications du traitement AVK à l'inclusion (n=458 patients suivis)

FA/Flutter	80%
Valve mécanique	8.5%
Maladie thromboembolique veineuse	6.3%
Thrombus/Anévrisme VG	6.3%
Autres	2.4%
Inconnue	1.8%

Total >100% ; certains patients cumulent plusieurs indications.

b. Comparaison des patients sous traitement AVK seul à ceux sous association AVK/ AAP.

Concernant la population sous AVK, elle peut être séparée en deux parties : les patients sous AVK seuls (118 patients) et ceux sous AVK+AAP (340 patients). Comme présenté dans le Tableau 5, les patients sous AVK+AAP étaient statistiquement plus jeunes (70ans+/-10 versus 74ans+/-10), ils étaient plus souvent

diabétiques (37% *versus* 25%), ils présentaient plus d'antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, plus d'antécédents de pose de stent actif (19% *versus* 3%), plus d'atteintes coronaires multitronculaires et plus d'insuffisance cardiaque systolique définie par une FEVG $\leq 40\%$. Il n'existait pas de différence statistiquement significative sur les autres critères étudiés en univarié dans le Tableau 5.

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des patients sous AVK à l'inclusion en fonction de l'association ou non d'un AAP (n=458 patients suivis)

	AVK seul (n=118)	AVK + AAP (n=340)	P
Age, années	74±10	70±10	0.0001
Sexe masculine	78%	78%	0.996
Symptomatique (angor stable) à l'inclusion	7%	8%	0.682
Hypertension artérielle	73%	70%	0.514
Diabète	25%	37%	0.014
Histoire familiale de maladie coronaire	19%	20%	0.905
ATCD d'AVC	14%	20%	0.144
ATCD d'infarctus du myocarde	54%	61%	0.227
Atteintes coronaires multitronculaires	55%	66%	0.035
ATCD de stent nu (coronaire)	42%	48%	0.271
ATCD de stent actif (coronaire)	3%	19%	<0.0001
ATCD de pontage aorto-coronaire	35%	31%	0.512
Délai depuis dernier événement coronaire (IDM, revascularisation), années	9.4±6.2	6.6±5.7	<0.0001
ATCD d'intervention aortique ou artérielle périphérique	8%	11%	0.409
ATCD d'endartériectomie carotidienne	1%	4%	0.085
ATCD d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	18%	30%	0.010
Rythme en FA lors de la visite d'inclusion	48%	46%	0.731
FEVG $\leq 40\%$	12%	19%	0.072
DFG < 60 ml/min/1,73m ²	43%	34%	0.097

En analyse multivariée (Tableau 6), il existe quatre facteurs indépendamment associés à la co-prescription d'un AAP chez les patients traités par un AVK à l'inclusion : l'âge jeune, le faible délai depuis un évènement coronaire, l'antécédent de stent actif et l'atteinte coronaire multitronculaire.

Tableau 6. Analyse multivariée : facteurs indépendamment associés à la co-prescription d'un AAP chez les patients traités par un AVK à l'inclusion (n=458 patients suivis)

	OR [IC 95%]	P
Age (par année)	0.96 [0.94 – 0.99]	0.002
Délai depuis dernier évènement coronaire (par année)	0.95 [0.92 – 0.98]	0.003
ATCD de stent actif	4.44 [1.53 – 12.8]	0.006
Atteinte coronaire multitronculaire	1.69 [1.06 – 2.68]	0.027

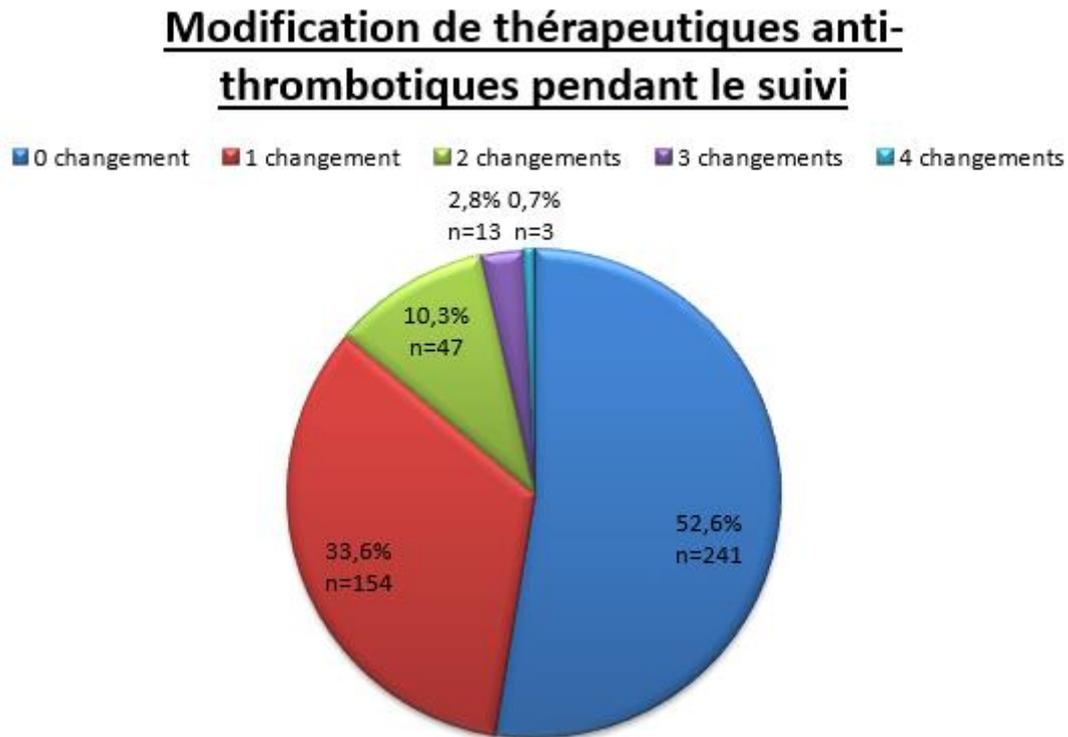
Régression logistique ; autres variables dans le modèle : diabète, ATCD d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Pseudo R2 du modèle = 0.12.

III. Suivi des patients sous AVK à l'entrée dans l'étude

a. Variations des traitements anti-thrombotiques durant l'étude.

Les 458 patients ont été suivis sur une durée médiane de 4,7 ans [3,2-5,2]. Dans plus de la moitié des cas il n'y a pas eu de changement de thérapeutique anti-thrombotique durant le suivi (52,6%). Lorsqu'il y a eu des modifications de traitement durant les 5 ans de suivi ceux-ci ont été le plus souvent peu nombreux (un seul pour 33,6% ou deux changements pour 10,3%) (Figure 2).

Figure 2 :

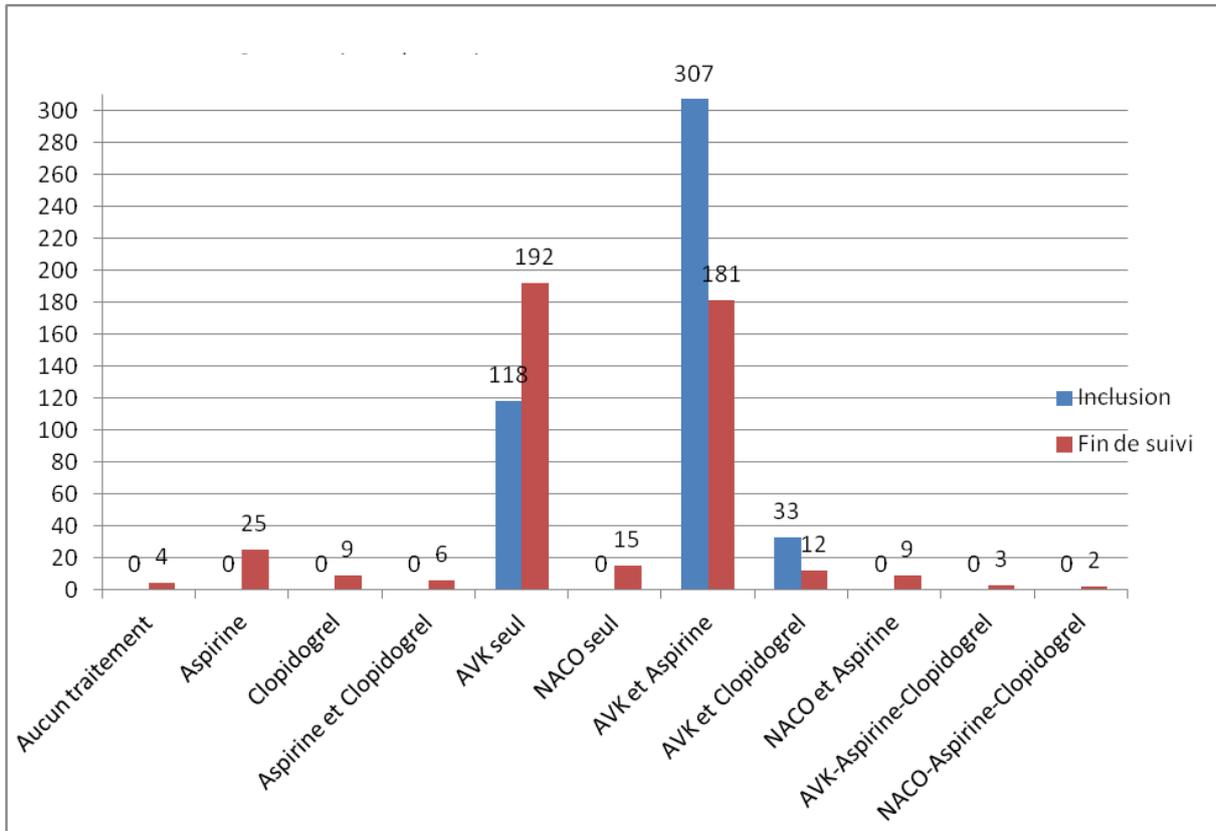


b. Comparaison entre l'entrée et la fin du suivi

Nous avons comparé les traitements au début et à la fin du suivi. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7 et la Figure 3 : 207 patients sont sous ACO seul à la fin du suivi contre 118 initialement et donc il existe moins de patients sous association ACO et AAP à la fin du suivi (207 contre 340). On remarquera que seulement 26 patients (5,6%) ont bénéficié de l'introduction de NACO durant le suivi de l'étude.

Tableau 7. Comparaison du traitement antithrombotique à l'inclusion et à la fin du suivi (n=458)

	Inclusion	Fin du suivi	P
Aucun traitement	-	4	
Aspirine	-	25	
Clopidogrel	-	9	
Aspirine et Clopidogrel	-	6	
<i>Anticoagulant oral seul</i>	118	207	<0.0001
- AVK seul	118	192	<0.0001
NACO seul	-	15	
<i>Anticoagulant oral et 1 AAP</i>	340	207	<0.0001
- AVK et Aspirine	307	181	<0.0001
- AVK et Clopidogrel	33	12	0.001
- NACO et Aspirine	-	9	
<i>Anticoagulant oral et 2 AAP</i>			
- AVK-Aspirine-Clopidogrel	-	3	
- NACO-Aspirine-Clopidogrel	-	2	

Figure 3 : Comparaison des traitements antithrombotiques à l'entrée et à la fin du suivi.

En tenant compte des changements décrits ci-dessus (Tableau 7), nous avons divisé le suivi des 458 patients en 757 périodes de temps durant lesquelles le traitement anti-thrombotique a été maintenu inchangé. Ceci nous a permis d'analyser les durées d'exposition aux différentes stratégies anti-thrombotiques pour l'ensemble du groupe de patients.

Ces 757 périodes de temps nous ont permis d'effectuer un calcul du nombre d'années-patients sous traitement (total =1855). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 8. Notre étude recoupe donc 257 périodes de traitement par AVK seul correspondant à 639 années-patients sous traitement, 404 périodes sous anticoagulant et monothérapie anti-agrégant plaquettaire correspondant à 1029

années-patients et enfin 37 périodes (13 années-patients) pour la triple association anticoagulation et double antiagrégant plaquettaire.

Tableau 8. Exposition aux différentes stratégies antithrombotiques sur l'ensemble de la durée du suivi

	Nombre de périodes sous traitement (Total=757)	Nombre d'Années-Patients sous traitement (Total=1855)
Pas de traitement anticoagulant	59	135
- Aucun traitement	6	7
- Aspirine	31	67
- Clopidogrel	12	31
- Aspirine et Clopidogrel	10	30
Anticoagulant oral seul	257	679
- AVK seul	237	643
- NACO seul	20	36
Anticoagulant oral et 1 AAP	404	1029
- AVK et Aspirine	354	936
- AVK et Clopidogrel	36	73
- NACO et Aspirine	14	20
Anticoagulant oral et 2 AAP	37	13
- AVK-Aspirine-Clopidogrel	31	10
- AVK-Aspirine-Prasugrel	1	0.01
- NACO-Aspirine-Clopidogrel	5	3

IV. La triple association : ACO+DAAP.

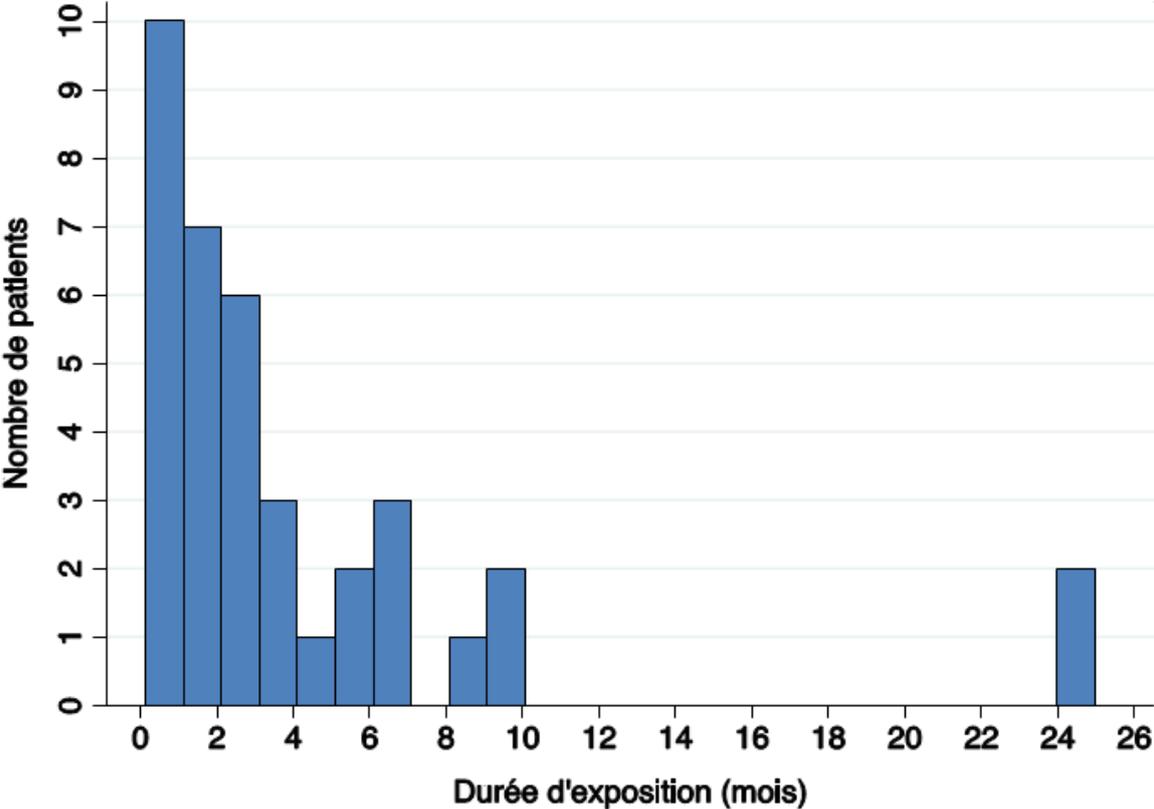
Les patients ayant bénéficié d'une triple association sont âgés en moyenne de 71ans+/-8 avec 78% d'hommes ce qui concorde avec les caractéristiques de la population générale. Les indications de l'intensification du traitement antithrombotique sont liées à l'implantation d'un stent actif (54%), d'un stent nu (35%) et dans 16% des cas à la survenue d'un infarctus du myocarde (Tableau 9).

Tableau 9. Caractéristiques des patients ayant reçu un traitement antithrombotique triple

Age (années)	71±8
Sexe masculine	78%
Indication de l'intensification du traitement antithrombotique :	
- Infarctus	6 (16%)
- Stent actif	20 (54%)
- Stent nu	13 (35%)

Un traitement antithrombotique triple a été prescrit pendant 37 périodes chez 36 patients. La durée médiane d'exposition à cette association a été de 3,0 mois [1,0 – 5,4]. La distribution des durées d'exposition est montrée Figure 4.

Figure 4. Durée d'exposition au traitement antithrombotique triple (anticoagulant oral et 2 AAP)
(n=37 périodes de traitement)

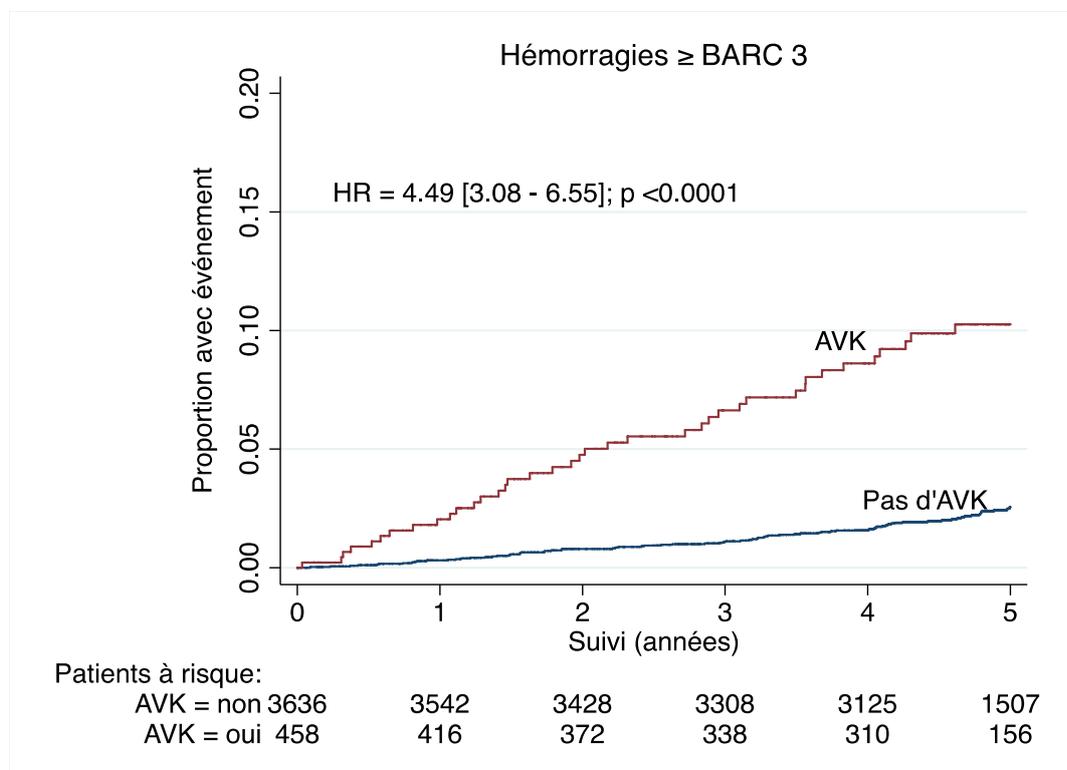


V. Hémorragie et critère combiné ischémique durant le suivi

a. Survenue d'hémorragie et d'ischémie dans le groupe sous AVK par rapport à la population totale dans CORONOR

La survenue d'hémorragie est plus importante de façon statistiquement significative dans la population de coronariens sous AVK (HR 4,49 [3,08-6,55]). Avec la survenue à 5 ans de 10% d'hémorragies graves (BARC 3a ou plus) sous AVK soit près de 4,5 fois plus que les patients sans AVK (Figure 5).

Figure 5. Survenue d'hémorragies \geq BARC 3a en fonction de la prescription ou non d'un AVK à l'inclusion



Ces hémorragies sont principalement d'origine gastro-intestinale (43%) ou intracrânienne (30%) (Tableau 10).

Tableau 10. Caractéristiques des 43 Hémorragies \geq BARC 3 survenues chez les 458 patients recevant un AVK à l'inclusion

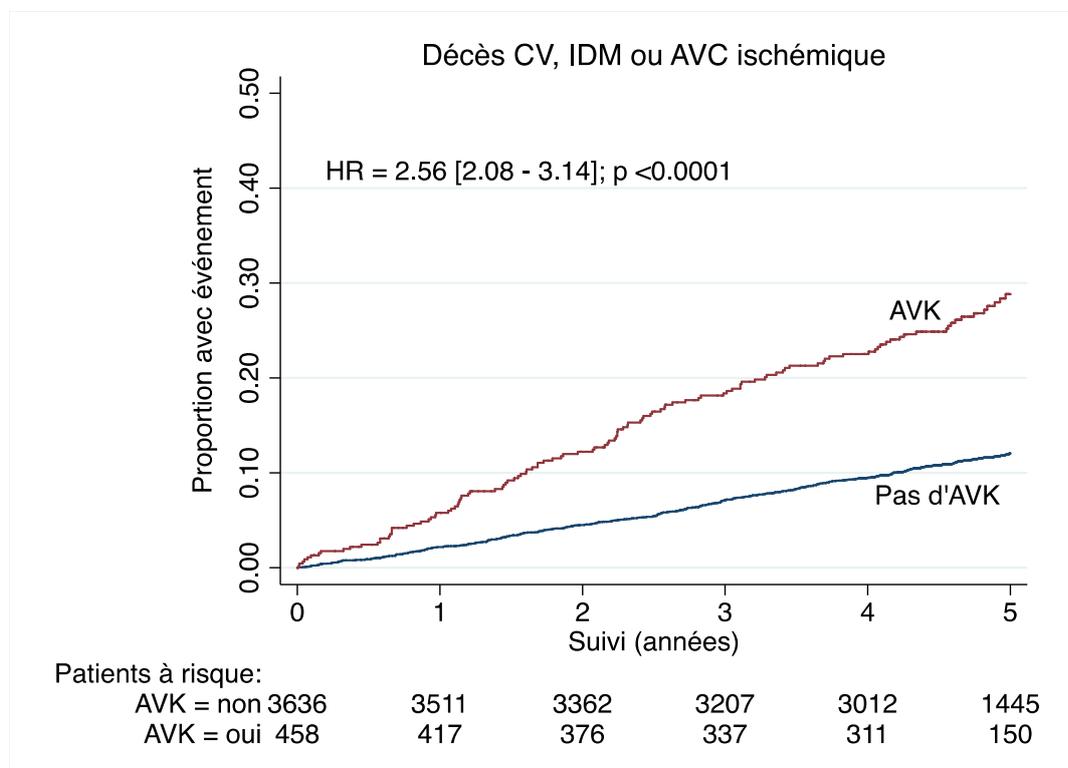
Classification BARC	
3a	19 (43%)
3b	9 (21%)
3c	5 (11%)
4	1 (4%)
5	9 (21%)

BARC 3a : Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); transfusion with overt bleeding, BARC 3b : Overt bleeding plus hemoglobin drop < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); cardiac tamponade; bleeding requiring surgical intervention for control; bleeding requiring IV vasoactive agents, BARC 3c : Intracranial hemorrhage confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture; intraocular bleed compromising vision, BARC 4 : CABG-related bleeding within 48 hours, BARC 5 : Probable or definite fatal bleeding.

Site	
Intra-crânien	13 (30%)
Gastro-intestinal	19 (43%)
Rétro-péritonéal	3 (7%)
Péricardique	1 (4%)
Génito-urinaire	4 (9%)
Autres	3 (7%)

De même, la prescription d'un AVK à l'entrée dans l'étude est un facteur de risque statistiquement significatif de survenue du critère composite « ischémique » (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique) avec près de 30% d'évènements dans le groupe AVK contre environ 12% dans le groupe non traité par AVK après 5 ans de suivi comme le montre la Figure 6.

Figure 6. Survenue du critère composite « ischémique » (décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC ischémique) en fonction de la prescription ou non d'un AVK à l'inclusion.



b. Survenue d'hémorragie et d'ischémie dans le groupe sous ACO seul et sous association ACO/AAP

Dans la sous-population de notre étude, le critère composite « ischémique » était surtout représenté par les décès d'origine cardio-vasculaire (93 patients) par

rapport au taux d'AVC ischémique (17 patients) non fatal et d'infarctus du myocarde (8 patients) non fatal (Tableau 11).

Tableau 11. Les éléments du critère composite « ischémique » chez les 458 patients recevant un AVK à l'inclusion

Décès cardiovasculaire	93
Causes des décès cardiovasculaires	
- <i>Insuffisance cardiaque</i>	36
- <i>Mort subite</i>	35
- <i>Infarctus</i>	-
- <i>AVC ischémique</i>	8
- <i>Autres</i>	3
- <i>Cause inconnue</i>	11
Infarctus	
8	
AVC ischémique	
17	

Dans notre population de patients coronariens stables sous AVK au début de l'étude CORONOR, après un suivi médian de 4,7 années, on a observé la survenue d'hémorragie chez huit patients (soit 1,2% par année-patient) traités par ACO seul contre 31 patients (soit 3% par année-patient) traités par une association ACO+AAP. Le taux du critère composite ischémique était, lui, semblable dans les deux groupes avec la survenue de 39 évènements (soit 5,7% par année-patient) dans le groupe ACO seul contre la survenue de 54 évènements (soit 5,3% par année-patient) dans le groupe ACO+AAP. Par ailleurs, nous n'avons retrouvé qu'une hémorragie dans le

groupe triple association ACO+DAAP, mais avec une exposition de 13 années-patient seulement (Tableau 12).

Tableau 12. Hémorragies BARC \geq 3 et critère composite « ischémique » en fonction du traitement antithrombotique reçu au moment de l'événement.

	Nombre d'Années-Patients sous traitement (Total=1855)	Hémorragies (n [% par année-patient])	Composite (n [% par année-patient])
Aucun traitement	7	0	1
Aspirine	67	1	12
Clopidogrel	31	1	4
Aspirine et Clopidogrel	30	1	0
Anticoagulant oral seul	679	8 [1.2%]	39 [5.7%]
- AVK seul	643	8	38
- NACO seul	36	0	1
Anticoagulant oral et 1 AAP	1029	31 [3%]	54 [5.3%]
- AVK et Aspirine	936	28	52
- AVK et Clopidogrel	73	2	0
- NACO et Aspirine	20	1	2
Anticoagulant oral et 2 AAP	13	1	0
- AVK-Aspirine-Clopidogrel	10	0	0
- AVK-Aspirine-Prasugrel	0.01	1	0
- NACO-Aspirine-Clopidogrel	3	0	0

La mesure des *HR* que l'on retrouve dans le Tableau 13 montre une différence statistiquement significative au niveau des hémorragies $\text{BARC} \geq 3$ dans le groupe ACO+AAP par rapport au groupe ACO seul avec un *HR* à 2,58 [1,18-5,6] $p=0,017$. Cette valeur reste significative après ajustement sur l'âge et le sexe ($\text{HR}=2,82$ [1,27-6,25] $p=0,011$). Concernant le critère composite ischémique, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes : $\text{HR}=1$ [0,67-1,49] $p=0,990$ en analyse univariée et $\text{HR}=1,11$ [0,73-1,68] $p=0,630$ en analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe.

Tableau 13. Hazard ratios par analyse de Cox (anticoagulant oral et 1 AAP versus anticoagulant oral seul)

Analyses non ajustées	HR	IC 95%	P
- Hémorragie \geq BARC 3	2.58	1.18 – 5.60	0.017
- Décès CV, IDM ou AVC ischémique	1.00	0.67 – 1.49	0.990
Analyses ajustées pour l'âge et le sexe			
- Hémorragie \geq BARC 3	2.82	1.27 – 6.25	0.011
- Décès CV, IDM ou AVC ischémique	1.11	0.73 – 1.68	0.630

DISCUSSION

I. Caractéristiques des patients coronariens stables relevant d'un traitement anticoagulant

Il existait donc 464 patients dans le registre CORONOR qui sont anticoagulés à leur entrée dans le registre, ce qui correspond à 11,1% des patients et ce qui est cohérent avec les données retrouvées dans la littérature (18). Ces patients diffèrent des autres patients coronariens présents dans notre registre sur plusieurs points (Tableau 3). Comme attendu, ils sont plus âgés que les patients non anticoagulés (71 ans *versus* 66 ans) ce qui est en lien avec les données tirées des autres registres (4,18,19). Cela semble logique car les indications d'anticoagulation sont dominées par la FA qui est une pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge (3).

De même, le taux d'insuffisance cardiaque systolique avec une FEVG < 40% et d'AVC est plus important dans le groupe sous AVK ce qui semble logique puisque l'on sait que la FA peut être une conséquence de l'insuffisance cardiaque et à l'inverse l'insuffisance cardiaque et les AVC sont aussi des complications possibles de la FA. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque est évidemment plus fréquente chez les patients présentant un anévrysme du ventricule gauche ou une pathologie valvulaire qui sont les autres indications importantes d'anticoagulation retrouvées dans notre étude.

On remarquera que les patients anticoagulés dans notre étude ont plus souvent été revascularisés par pontage (Tableau 3) que par stenting actif ou nu. Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer cela, l'une d'elle étant probablement du fait

de la nécessité d'introduire des traitements antiplaquettaires après pose de stent et donc du risque d'hémorragie lié aux associations d'anti-thrombotiques.

Dans notre étude, nous avons choisi de suivre tous les patients anticoagulés contrairement à d'autres registres qui ont limité leurs études aux patients en FA (18,20). Toutefois dans 80% des cas l'indication de l'anticoagulation chez nos patients est la FA ou le flutter, ce qui correspond aux données des autres grands registres. Les autres indications d'anticoagulation sont la présence d'un anévrisme du ventricule gauche (6,3%), ou de valves mécaniques (8,5%) représentant donc des patients avec un risque cardiovasculaire et hémorragique plus important que les patients présentant seulement une FA. Mais nous avons aussi inclus des patients avec une MTEV qui présentent donc parfois une indication seulement transitoire d'anticoagulation. Cependant ceux-ci représentent un taux peu important de nos patients et du fait du design de notre étude avec un suivi en années-patient et un suivi des changements de thérapeutiques cela n'a pas d'incidence sur nos résultats.

Par ailleurs, les patients de notre étude sont très bien traités sur le plan ischémique. En effet, si on compare avec les différents registres de coronariens stables et en particulier le registre EUROASPIRE IV (21) les patients dans notre registre sont au moins aussi bien traités sinon mieux : avec 79% *versus* 82% de patients sous bêta bloquants, 82% *versus* 75,1% de patients sous IEC/ARAII et 92% *versus* 87,5% de patients sous statine respectivement dans CORONOR et EUROASPIRE IV. Cela est intéressant car l'on sait que le traitement médical est un élément pronostic important dans la survenue d'évènements ischémiques (22).

D'ailleurs, on peut remarquer que le taux d'évènements dans notre population est moins important sur le plan ischémique que dans les autres registres de

coronariens stables en FA comme le registre danois de LAMBERTS (20) avec la survenue de 7,2% d'évènements cardiovasculaires par année-patient ou encore dans le registre FRENA (18) avec la survenue de 6,5% d'évènements cardiovasculaires (AVC ischémique ou IDM) par année-patient contre seulement 5,5% d'évènements ischémiques par année-patient dans notre étude. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que nos patients sont très bien traités (Tableau 1) et que la sélection des patients dans notre étude a été très stricte avec l'exclusion de tous les patients ne répondant pas exactement aux critères de la maladie coronaire stable.

Concernant les évènements hémorragiques, nous retrouvons là aussi un taux moins important dans notre étude (2,3% par année-patient) par rapport au registre danois (4% d'évènements par année-patient) s'expliquant peut-être là aussi par des patients moins graves à l'entrée dans notre étude. Mais ces différences de taux peuvent aussi s'expliquer par des définitions différentes des critères hémorragiques et ischémiques. Par exemple, dans le registre danois les hémorragies n'étaient pas classées selon la classification BARC mais selon les codages utilisés dans les hôpitaux danois avec des hémorragies probablement moins sévères que les BARC 3a.

II. La question du traitement antithrombotique chez le coronarien stable : association ACO/AAP versus ACO seul.

a. Les résultats de notre étude sont en cohérence avec l'évolution des recommandations.

Les guidelines concernant l'association FA et maladie coronaire stable sont actuellement et depuis quelques années en faveur de la limitation des associations d'anti-thrombotiques avec des grades et niveaux de preuve qui augmentent au fil du temps (Tableau 14). On remarquera plusieurs éléments :

- Dans les recommandations communes ESC/AHA/ACC sur la FA en 2006, la question n'est pas réellement tranchée avec une place encore importante laissée à l'association AVK/AAP et le niveau de preuve de la recommandation de monothérapie AVK est faible (niveau de preuve C). Cela peut expliquer en partie le fait que notre population à l'entrée dans l'étude (entre 2010 et 2011) présente un taux encore relativement important d'association AVK/AAP (74,2% *versus* 25,8% de monothérapie) et cela même si les recommandations de 2010 de l'ESC sur la FA sont plus claires sur le sujet (avec toutefois un niveau de preuve toujours assez faible (grade IIb, niveau de preuve C).
- L'association des traitements anti-thrombotiques est peu abordée dans les recommandations. En effet, on pourra remarquer que cette question n'est pas du tout traitée dans les guidelines ESC 2012 sur la maladie coronaire stable (Tableau 14) et qu'elle est traitée de façon succincte dans la plupart des autres recommandations ESC ou ACC.

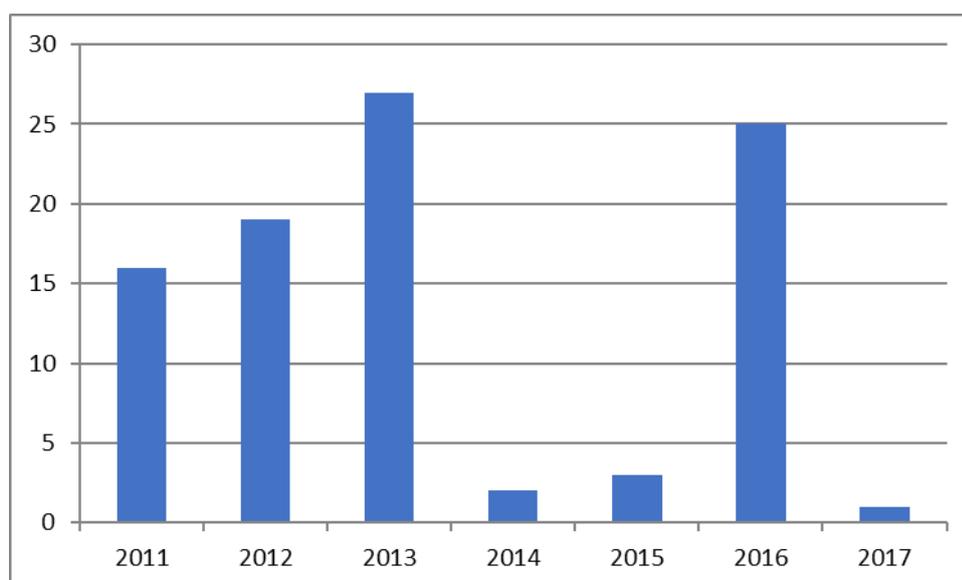
Tableau 14 : Recommandations ESC et ACC sur le sujet anticoagulation chez le coronarien stable.

Date des recommandations	Recommandations	Grade et niveau de preuve
ESC/ACC/AHA FA 2006 (23)	Le double traitement antiagrégant plaquettaire peut être poursuivi au moins jusqu'à un an ou plus longtemps après la pose d'un stent au paclitaxel, et ensuite la warfarine pourrait être continuée seule en l'absence d'évènements coronaires intercurrents.	C
ESC FA 2010 (13)	Chez des patients avec une maladie vasculaire stable (>1an de tout épisode aigu), l'ajout d'un AAP au traitement par AVK n'est pas recommandé sauf en cas de risque d'évènement ischémique important.	IIb C
ESC Stable coronary disease 2013 (22)	Sujet non abordé.	
ESC STEMI 2012	Sujet non abordé.	
ACC FA 2014(24)	Sujet non abordé.	
ESC NSTEMI 2015(25)	L'arrêt des antiplaquettaires après un an semble la meilleure solution, cependant la bithérapie ACO/AAP peut être envisagée si le patient est à haut risque ischémique.	IIa C
ESC FA 2016(26)	Un traitement par anticoagulant oral seul est recommandé chez les patients à un an de l'évènement aigu, mais il est précisé qu'un traitement associant AOC et AAP peut être envisagé si le patient présente un haut risque d'évènement cardiovasculaire.	I B

On notera par ailleurs que ce sujet est peu abordé dans la littérature comme le montre le graphique de la Figure 7 avec un nombre de publications sur le sujet

« anticoagulation coronary stable » relativement peu important (environ 20 publications par an et même moins de cinq publications en 2014, 2015 et 2017) par rapport à la fréquence de cette question dans la pratique quotidienne et au nombre de patients concernés. On remarquera par exemple que la question des thérapies anti-thrombotiques en post revascularisation est sujette à beaucoup plus de publications avec environ 50 à 60 publications par an sur le sujet « coronary stable percutaneous intervention » sur Pubmed (Figure 8).

Figure 7 : Nombre d'études publiées sur Pubmed sur le sujet anticoagulation coronary stable.



On remarquera aussi que le grade et le niveau de preuve des recommandations en faveur de la monothérapie s'améliorent au fil des recommandations (Tableau 14) avec un grade IIb et un niveau de preuve C en 2010 contre un grade I et un niveau de preuve B en 2016. Nos résultats sont donc concordants avec les données des recommandations en retrouvant plus d'hémorragies sous association et pas de gain retrouvé sur le risque ischémique.

Cette amélioration des niveaux de preuve peut aussi expliquer une partie des changements de thérapeutiques observés dans notre étude.

b. Les traitements à l'entrée dans l'étude

Dans les recommandations actuelles, il est recommandé une anticoagulation seule dès que possible chez les patients présentant une maladie coronaire stable, c'est-à-dire à plus d'un an de tout épisode aigu. Il est toutefois laissé au prescripteur la possibilité de prescrire une association AAP/ ACO en disant que cette association peut être prescrite en cas de risque ischémique important, celui-ci n'étant pas défini précisément.

On sait aujourd'hui et cela est bien démontré dans de nombreuses études que le traitement anticoagulant dans la FA pour le patient avec un CHADS2 VASC \geq 1 est efficace sur la mortalité globale et en particulier sur la survenue d'évènement cardiovasculaire (12). Il est aussi prouvé que le traitement anticoagulant est supérieur dans cette indication au traitement par aspirine (16).

Dans la maladie coronaire stable, de nombreuses études ont démontré le bénéfice du traitement antiagrégant au long cours sur la mortalité et les évènements cardiovasculaires (11). On remarquera toutefois que les anticoagulants oraux ont eux aussi montré une réduction d'évènements ischémiques et même de façon plus importante en prévention des évènements ischémiques dans cette population. Cependant ces résultats sont obtenus au prix d'une majoration importante des évènements hémorragiques (27).

On notera d'ailleurs dans nos résultats que plusieurs éléments ressortent de façon statistiquement significative pour la co-prescription d'AAP à l'entrée dans

l'étude (Tableau 6), les patients qui sont traités par AVK seuls présentent souvent moins de comorbidités que les patients sous AVK+AAP, telles que le diabète et l'antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui sont aussi retrouvés dans des études importantes type ORBIT AF (28) ou ARISTOTLE (29) comme cofacteurs de prescription d'un antiagrégant plaquettaire. Par ailleurs, on peut isoler trois éléments qui illustrent bien la crainte de l'évènement thrombotique chez ces patients :

- l'antécédent de stent actif, en effet on sait que les patients avec pose de stent actif nécessitent une durée plus longue d'antithrombotique et ce sont des patients qui présentent probablement des lésions plus sévères que les patients non stentés. Il semble logique que ces patients présentent un risque ischémique plus élevé et il existe une réelle crainte de la thrombose de stent tardive en cas d'arrêt de traitement des thérapeutiques antiplaquettaires chez les praticiens.
- l'évènement coronaire récent, car il existe sans doute une perception d'un risque ischémique d'autant plus élevé que l'évènement est récent.
- l'atteinte coronaire multitronculaire, car ces patients sont plus à risque d'infarctus du myocarde ou de complications ischémiques.

A l'inverse un élément qui illustre la peur du risque hémorragique est l'âge élevé. Ce facteur tend lui à diminuer le traitement anti-thrombotique. En effet, on sait que l'âge est un facteur de risque hémorragique important, il fait par exemple partie du score HASBLED qui évalue le risque hémorragique chez les patients en FA, du fait du risque de chute et des co-morbidités associées (insuffisance rénale, maladie neurologique).

c. Les modifications de traitements durant le suivi

Nous avons suivi les patients sur 5 ans en reprenant toutes les modifications de traitement anti-thrombotique durant le suivi, cela n'a à notre connaissance jamais été fait dans le suivi d'autre cohorte de coronariens stables. Ce suivi précis du traitement antithrombotique chez ces patients nous a permis d'étudier les variations au cours du temps des prescriptions dans cette population de coronariens stables du Nord-Pas-de-Calais.

La première information que l'on peut en tirer est la tendance vers un allègement du traitement anti-thrombotique de ces patients avec initialement 74,2% (340 patients) de patients sous bi-association AVK+AAP contre seulement 45% (207 patients) à la fin du suivi, ce qui reste cependant un taux important au vu des recommandations. Cet allègement peut probablement s'expliquer par plusieurs raisons. La première est liée au vieillissement de notre population. En effet le suivi moyen est de 4,7 ans, la population de notre étude a donc vieilli de 4,7 ans durant l'étude et nous avons vu que ce critère d'âge est un élément associé à la diminution de l'association AAP/ACO (Tableau 6).

Le deuxième point rejoint le premier, il est lié au fait que de par le suivi long et le taux d'évènements ischémiques relativement faible, notre population s'éloigne progressivement du dernier évènement ischémique qui comme nous l'avons vu dans le Tableau 6 est un élément important motivant la co-prescription AAP/ACO.

Le troisième élément est probablement la meilleure pénétrance des guidelines avec notamment les recommandations de l'ESC 2010 sur la FA (Tableau 14) qui ont de plus été confirmées par la suite dans les différentes sociétés savantes et aussi les

nombreux articles sur le sujet parus pendant notre étude dont notamment une étude par l'équipe du CHRU de Lille, auquel certains de nos praticiens ont participé (7).

Nous avons de plus dans cette étude inclus tous les patients nécessitant une anticoagulation et pas seulement les patients en FA. Certains patients présentaient donc à leur entrée des indications temporaires d'anticoagulation telle que la MTEV unique, une ischémie de membre ou encore un syndrome néphrotique et forcément chez ces patients le traitement a été décrétement puisque certains ont pu bénéficier de l'arrêt des thérapeutiques anticoagulantes : avec 44 patients sans anticoagulants à la fin de l'étude contre logiquement zéro à l'entrée. Il faut toutefois noter que certains de ces patients ne sont plus anticoagulés du fait de la survenue d'évènements hémorragiques et non pas de l'absence d'indication d'anticoagulants au long cours.

Par ailleurs, le passage aux NACO est relativement limité chez nos patients avec seulement 26 patients sur les 458 qui se sont vus prescrire un nouvel anticoagulant oral direct. Cela est probablement lié au fait que nos patients sont des patients suivis de manière stable et chronique et l'on sait que la prescription de NACO se fait le plus souvent lors d'introduction de traitement comme cela est stipulé dans les recommandations européennes de 2016 sur la FA qui préconise chez les patients déjà traités par AVK et stables sur le plan des INR (International Normalized Ratio) de maintenir le traitement par AVK (Grade IA) (26).

Cependant les résultats d'études en cours et notamment l'étude COMPASS (30) avec le Rivaroxaban semblent montrer un intérêt des NACO et en particulier du Rivaroxaban à faible dose en addition de l'Aspirine chez le patient coronarien stable et pose donc la question de leur place dans la maladie coronarienne stable.

d. Comparaison des résultats sur le risque ischémique et hémorragique en fonction des thérapeutiques.

Dans le cadre de notre étude nous avons suivi en continu les variations du traitement antithrombotique ce qui nous a permis d'établir une exposition en année-patient pour les différents traitements et d'attribuer à chaque évènement ischémique ou hémorragique le traitement que le patient présentait lors de sa survenue. On peut relever le fait que si l'on prend le traitement à l'entrée dans l'étude cela est responsable d'un biais important au vu des changements de thérapeutiques nombreux durant le suivi (Figure 2).

Avec cette méthode, nous retrouvons une augmentation significative du risque hémorragique dans le groupe AVK+AAP avec un Hazard Ratio à 2,82 ajusté sur l'âge et le sexe. Ce résultat est concordant avec la plupart des grandes études que ce soit les registres de coronariens stables ou les analyses de sous-groupe sur des études de patients en FA (Tableau 15). De plus, comme dans ces études, nous ne retrouvons pas d'argument en faveur d'un sur-risque d'évènements ischémiques dans le groupe ACO seul avec un Hazard Ratio à 1,11.

Tableau 15 : Synthèse des études portant sur la comparaison ACO versus ACO+AAP chez le coronarien stable et/ou le patient en FA avec aspirine.

Etudes	Risque ischémique	Risque hémorragique
	ACO seul vs ACO+AAP	ACO seul vs ACO+AAP
Lamberts <i>et al</i> (20) (Cohorte de patients coronariens stables)	<i>HR</i> =1,12 [0,94-1,34] <i>versus</i> AVK+aspirine <i>HR</i> =1,53 [0,92-2,52] <i>versus</i> AVK+Plavix	<i>HR</i> =1,5 [1,23-1,82] <i>versus</i> AVK+aspirine <i>HR</i> =1,84 [1,11-3,06] <i>versus</i> AVK+plavix
ORBIT AF (28) (registre de patients en FA)	Pas de différence (environ 0,4% d'IDM dans chaque groupe)	<i>HR</i> = 1,50 (95% IC= 1.23–1.82) <i>versus</i> AVK +aspirine
REACH Registry (31) (Registre de coronariens stables)	Pas de différence entre les deux groupes <i>HR</i> = 0,85 [0,64-1,14]	Tendance forte sans différence statistiquement significative <i>HR</i> = 1,87 [0,99-3,50]
ARISTOTLE (29) (étude chez patients en FA)	Pas de différence statistiquement significative (<i>p</i> =0,86)	<i>HR</i> =1,41 [1,21-1,66] Apixaban <i>versus</i> Apixaban+aspirine
RELY (32) (étude chez patients en FA)	Pas de différence statistiquement significative	4.4% hémorragies graves/an sous DABIGATRAN+Aspirine vs 2.6% dans le groupe DABIGATRAN seul <i>HR</i> 2,14 [1,75-2,61]
ENGAGE (étude chez patients en FA)	Pas de différence entre les deux groupes	3.37% d'hémorragies graves/an dans le groupe ACO +AAP versus 1,99% ACO seul
ROCKET AF (33) (étude chez patients en FA)	Pas de différence entre les deux groupes <i>HR</i> = 1,16 [0,98-1,36]	Augmentation du nombre d'hémorragies graves dans le groupe Rivaroxaban + aspirine <i>HR</i> =1,32 [1,21-1,43]

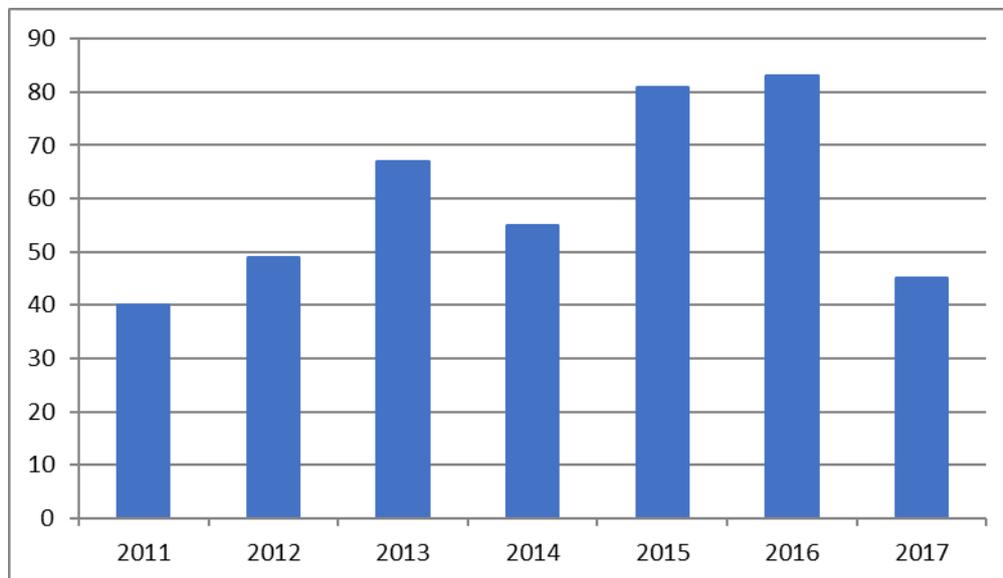
Ces résultats tendent donc à conforter les données des recommandations actuelles (Tableau 14).

III. Le traitement anti-thrombotique triple dans cette population de coronariens stables.

On remarquera que cette situation est relativement peu fréquente dans cette population. En effet, sur les 464 patients suivis, on observe seulement 37 périodes avec une indication de traitement triple anti-thrombotique en 5 ans. Cela correspond à un taux d'évènements d'environ 1,7% par an. Ces données correspondent à celles retrouvées dans les grands registres sur les évènements coronariens avec par exemple 2,5% de revascularisation dans le registre CLARIFY (34). On pourra aussi noter que ces revascularisations ont le plus souvent lieu dans des contextes stables (Tableau 9). En effet, on sait que le taux d'infarctus chez ces patients est relativement faible(34).

Contrairement à la question du traitement au long cours dans la maladie stable qui est relativement peu traitée (Figure7) dans la littérature, la question du traitement anti-thrombotique en post-stenting est abordée de façon beaucoup plus importante dans la littérature (Figure 8) et dans les guidelines (Tableau 15).

Figure 8 : Nombres d'études publiées sur Pubmed par année sur le sujet anticoagulation PCI.



Dans notre étude, la durée moyenne du traitement triple est de trois mois [1-5,04] ce qui correspond aux recommandations actuelles (Tableau 15). Dans plusieurs études étudiant la triple thérapie anti-thrombotique la durée moyenne est plus souvent de six mois environ (159 jours dans l'étude de Rossini *et al* (35), 5,6 mois dans l'étude de Rogacka *et al* (36).

Tableau 15 : Recommandations ESC et ACC sur les thérapeutiques anti-thrombotiques en post revascularisation chez le patient anticoagulé.

Date et nom	Recommandations	Grade
ESC/ ACC/AHA FA 2006 (23)	Après revascularisation chez un patient en FA, il peut être envisagé de prescrire une association anticoagulant avec aspirine et ou clopidogrel. Mais ces stratégies n'ont pas été évaluées correctement et entraîne une augmentation du risque hémorragique.	C
ESC FA 2010(13)	Après une revascularisation coronaire dans un contexte stable, la triple thérapie peut être considérée au moins un mois avec un stent nu mais plus longtemps 3 à 6 mois après un stent actif avec ensuite une bithérapie AVK/AAP jusqu'à au moins un an. Après un SCA une triple thérapie est recommandée 3 à 6 mois puis une bithérapie jusqu'à au moins un an.	Ila C Ila C
ESC STEMI 2012(37)	Durée du traitement triple n'est pas précisé	
ACC FA 2014 (24)	Après revascularisation coronaire chez des patients avec score de CHADS2 VASC \geq 2, il peut être raisonnable d'associer le clopidogrel aux anticoagulants sans aspirine.	Ilb B
ESC NSTEMI 2015(25)	Il n'existe pas de données solides en faveur d'une durée optimale de la triple thérapie post revascularisation. On peut proposer : <ul style="list-style-type: none"> - en cas de risque hémorragique intermédiaire ou faible (HASBLED 0-2) une triple association pendant six mois puis une bithérapie jusqu'à un an. - en cas de risque hémorragique élevé (HASBLED >3) une trithérapie un mois puis une bithérapie pendant 11 mois. Par ailleurs une double thérapie ACO/Clopidogrel peut être envisagée en cas de haut risque hémorragique et de faible risque de thrombose de stent.	Ila C Ilb B
ESC FA2016 (26)	Après une revascularisation, la triple thérapie doit être prescrite entre un (haut risque hémorragique) et six mois (bas risque hémorragique) puis être suivi d'une double association jusqu'à un an. Chez des patients sélectionnés la double thérapie clopidogrel/AVK peut être préférée à la triple thérapie.	Ila B Ila B Ila C

Il existe tout de même des disparités de délai (Figure 4) importantes avec une grande part des patients qui ne reçoivent qu'un seul mois de trithérapie (10 sur 37 patients) et certains patients plus rares qui ont des durées beaucoup plus longues. Ces disparités sont probablement liées au fait que la durée de la triple thérapie anti-thrombotique est très dépendante du risque ischémique et hémorragique de chaque patient et de leur perception par le praticien.

On remarquera par ailleurs qu'aucun évènement ischémique n'est survenu sous triple association (Tableau 12) et seulement un évènement hémorragique à type d'hématome fémoral post coronarographie. Ces résultats sont difficilement interprétables en raison du faible taux de périodes sous traitement triple dans notre étude et donc un taux de suivi de seulement 13 années-patients. Mais cela est concordant avec les résultats de la littérature qui retrouve un taux d'hémorragie compris entre 4 et 12% par an sous triple thérapie. Cet élément montre cependant que du fait d'une courte durée de traitement, le risque hémorragique semble contrôlé dans ces populations et cela d'autant plus que la durée du traitement est courte. Cela concorde avec les résultats de l'étude de Porter en 2006 (38) qui retrouvait l'absence de sur-risque hémorragique avec une trithérapie courte d'un mois. Cependant plusieurs études sont parues par la suite contredisant cela et semblant montrer que le taux d'hémorragie est maximal dans le premier mois d'introduction de la trithérapie (39). Notre étude du fait du nombre peu important de patients ayant bénéficié d'une triple association antithrombotique n'apporte pas de réponse claire à cette question.

Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats, tout d'abord nous avons vu que les patients coronariens stables étaient revascularisés le plus souvent en situation chronique dans 84% des cas et non pas en situation aiguë d'infarctus (seulement 16% des cas). Nous pouvons donc imaginer que les patients coronariens stables qui sont revascularisés sont des patients sélectionnés et que ceux qui présentent un risque hémorragique trop important sont plutôt orientés vers un traitement médical et l'absence de mise en place de stent. De plus, la triple association anti-thrombotique est une situation crainte par les médecins et nous pouvons imaginer que ces patients sont suivis de façon plus rapprochée dans les semaines de traitement triple notamment pour la surveillance par INR ou sur les premiers signes hémorragiques, ce qui permettraient donc d'éviter les hémorragies graves. En effet, plusieurs études semblent montrer qu'une surveillance rapprochée des INR limite le risque hémorragique dans cette population sous triple thérapie (35,40).

On notera d'ailleurs que la seule hémorragie sous triple association est survenue chez un patient traité par triple association prasugrel/aspirine/AVK. Plusieurs études ont montré que dans le cadre d'une triple association, il existait un sur-risque avec le prasugrel (41,42).

Par ailleurs, nous n'avons que trois patients sous triple thérapie NACO/clopidogrel/aspirine dans notre étude. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe actuellement pas de recommandations justifiant une telle association. Cependant plusieurs études sont en cours actuellement pour tester les différentes associations NACO/AAP en post revascularisation (PIONEER AF PCI (43) pour le Rivaroxaban, AUGUSTUS (44) pour l'apixaban). Les résultats récents de REDUAL PCI (45) avec le Dabigatran pourrait par ailleurs faire évoluer la prise en

charge de ces patients dans les mois ou années à venir. En effet cette étude retrouve une diminution des hémorragies sans augmentation du risque ischémique dans le groupe Dabigatran+Clopidogrel par rapport au groupe AVK+aspirine+inhibiteur des P2Y12. On peut donc imaginer qu'il sera accordé une place plus importante aux NACO en bithérapie ou trithérapie.

LIMITES

Notre étude a bien sûr des limites. C'est une étude observationnelle et les patients sous anticoagulation seule et ceux sous association anticoagulant et antiagrégant peuvent présenter des différences. En effet, il est possible que les patients traités par AVK+AAP soient plus graves sur le plan ischémique que ceux sous simple AVK. Le niveau de preuve n'est donc pas aussi important que celui d'une étude randomisée et les associations retrouvées entre traitements et évènements n'ont pas valeur de preuve de causalité. Cependant il n'existe aucune étude randomisée sur le sujet. Par ailleurs, il est possible que notre étude ne soit pas assez puissante pour démontrer une différence de risque ischémique entre les deux groupes.

Un autre élément est le fait que l'étude n'est pas internationale et s'est déroulée entièrement auprès des cardiologues du Nord-Pas-de-Calais ce qui peut être responsable d'un biais. En effet, le système de sécurité sociale français assure une couverture complète en prévention secondaire d'un évènement coronaire et les patients sont donc potentiellement mieux soignés et mieux suivis.

Notre étude se déroule entre 2010 et 2016 et le taux de prescription de NACO est faible, ce qui ne représente pas la situation actuelle de prescription (46). Nos résultats ne sont donc pas forcément applicables à tous les patients.

CONCLUSION

Nous retrouvons un sur-risque hémorragique chez les patients traités par ACO+AAP par rapport à ceux traités par ACO seul sans retrouver de diminution du risque ischémique. Il semble donc licite de proposer une monothérapie simple par ACO chez une majeure partie de ces patients. Nous remarquons aussi une vraie évolution du traitement anti-thrombotique au fil du temps dans notre cohorte avec une tendance à la diminution du traitement anti-thrombotique et en particulier l'arrêt de l'aspirine. Il serait toutefois nécessaire de réaliser une étude prospective randomisée sur le sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 nov 2016;37(42):3232-45.
2. Haute Autorité de Santé - ALD n°13 - Maladie coronarienne
3. Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, Nowak W, Rekucki K, Soczomski P, et al. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease : results from the multicenter RECENT study. *Pol Arch Intern Med*. 30 janv 2015;125(3):162-71.
4. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. nov 2008;156(5):855-863, 863.e2.
5. Dogan V, Başaran Ö, Beton O, Tekinalp M, Bolat I, Kalaycıoğlu E, et al. Coronary artery disease in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the multicenter RAMSES study. *Coron Artery Dis*. sept 2016;27(6):497-503.
6. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, CORONOR Investigators. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol*. 1 avr 2014;113(7):1142-5.
7. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Deneve M, Dujardin X, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 7 oct 2014;64(14):1430-6.
8. Kajermo U, Ulvenstam A, Modica A, Jernberg T, Mooe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. mai 2014;45(5):1324-30.
9. Ulvenstam A, Kajermo U, Modica A, Jernberg T, Söderström L, Mooe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction. *Stroke*. nov 2014;45(11):3263-8.
10. Bic M. Infarctus cérébraux et saignements intracrâniens chez le coronarien stable: suivi à 5 ans de la population CORONOR [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2016.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12 janv 2002;324(7329):71-86.

12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857-67.
13. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2010;31(19):2369-429.
14. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 11 avr 2005;165(7):784-9.
15. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet Lond Engl.* 12 déc 2009;374(9706):1967-74.
16. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso 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.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 août 2016;37(29):2315-81.
18. Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Alvarez LR, Piedecausa M, Arnedo G, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res.* sept 2012;130(3):390-5.
19. 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. *PloS One.* 2015;10(4):e0125164.
20. 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.
21. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic

- management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* avr 2016;23(6):636-48.
22. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* oct 2013;34(38):2949-3003.
 23. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary | *Circulation.*
 24. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2 déc 2014;130(23):e199-267.
 25. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 janv 2016;37(3):267-315.
 26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
 27. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 26 sept 2002;347(13):969-74.
 28. 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 Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 13 août 2013;128(7):721-8.
 29. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* janv 2014;35(4):224-32.
 30. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 27 août 2017.
 31. 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. *Clin Cardiol.* 10 juill 2017;
 32. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation

- of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial Clinical Perspective. *Circulation*. 5 févr 2013;127(5):634-40.
33. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J*. 1 sept 2016;179:77-86.
 34. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C, Tendera M, Ford I, Käbb S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. nov 2012;33(22):2831-40.
 35. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 15 déc 2008;102(12):1618-23.
 36. Rogacka R, Chieffo A, Michev I, Airoidi F, Latib A, Cosgrave J, et al. Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation in Patients Taking Chronic Oral Anticoagulation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):56-61.
 37. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 oct 2012;33(20):2569-619.
 38. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. juill 2006;68(1):56-61.
 39. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 4 sept 2012;126(10):1185-93.
 40. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, Shen H, Liu XL, Nie B, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. avr 2010;74(4):701-8.
 41. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 21 mai 2013;61(20):2060-6.
 42. Jackson LR, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A

- Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 21 déc 2015;8(14):1880-9.
43. An Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. *American College of Cardiology.*
 44. The AUGUSTUS Trial: Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and ACS/PCI: Design, Rationale, and Status
 45. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 27 août 2017.
 46. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand J-P, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* 15 févr 2017;103(4):307-14.
 47. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 14 juin 2011;123(23):2736-47.
 48. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium consensus report: the Food and Drug Administration perspective. *Circulation.* 14 juin 2011;123(23):2664-5.

Annexes

Annexe 1 : Score HASBLED

Lettres	Caractéristiques	Points
H	HTA	1
A	Abnormal renal or liver	1 ou 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (>65ans)	1
D	Drugs or alcohol	1 ou 2

Annexe 2 : Score CHADS2VASC

Lettres	Caractéristiques	Points
C	Cardiopathie avec insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction VG	1
H	HTA	1
A	Age >75 ans	1
D	Diabète	1
S	Stroke	2
V	Atteinte vasculaire	1
A	Age (65-74 ans)	1 ou 2
SC	Sexe féminin	1

Annexe 3 : BARC Definitions(47,48)

Type 0	No bleeding
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek treatment
Type 2	Any clinically overt sign of hemorrhage that “is actionable” and requires diagnostic studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 3	<ul style="list-style-type: none">a. Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); transfusion with overt bleedingb. Overt bleeding plus hemoglobin drop < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); cardiac tamponade; bleeding requiring surgical intervention for control; bleeding requiring IV vasoactive agentsc. Intracranial hemorrhage confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture; intraocular bleed compromising vision
Type 4	CABG-related bleeding within 48 hours
Type 5	<ul style="list-style-type: none">a. Probable fatal bleedingb. Definite fatal bleeding (overt or autopsy or imaging confirmation)

AUTEUR : Nom : GREMAUD

Prénom : Rémi

Date de Soutenance : 29/09/2017

Titre de la Thèse : THERAPIES ANTI-THROMBOTIQUES CHEZ LE CORONARIEN STABLE AYANT UNE INDICATION D'ANTICOAGULATION : Suivi à 5 ans du registre CORONOR

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Cardiologie et maladies vasculaires*

DES + spécialité : *DES CARDIOLOGIE*

Mots-clés :

Résumé :

Introduction : La maladie coronaire stable et la fibrillation atriale sont deux pathologies fréquentes et souvent intriquées. La question de la thérapeutique anti-thrombotique et en particulier de l'association antiplaquettaire et anticoagulant chez les patients présentant les deux pathologies n'a pas de réponse claire à ce jour. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le risque ischémique et hémorragique en fonction des différentes associations anti-thrombotiques.

Matériel et méthode : Parmi les 4184 patients inclus dans le registre CORONOR, nous avons suivi plus particulièrement les 458 patients présentant un traitement par AVK à l'entrée dans l'étude en enregistrant les événements ischémiques et hémorragiques attribués aux patients sous ACO seul et ceux sous ACO et AAP. Nous avons aussi étudié l'évolution des thérapeutiques anti-thrombotiques et la question de la triple thérapie anti-thrombotique dans notre population.

Résultats : Il existait à l'entrée dans l'étude plus de patients recevant une association AVK+AAP (n=340) que de patients sous AVK seul (n=148). Cette différence a diminué au cours de l'étude avec, à la fin du suivi, 207 patients sous ACO seul et 207 patients sous ACO+AAP. Les patients sous AVK+AAP étaient plus jeunes, plus souvent diabétiques, plus insuffisants cardiaques et avaient plus d'atteintes coronaires pluritronculaires et de stents actifs. Après analyse ajustée, nous avons retrouvé plus d'événements hémorragiques dans le groupe ACO+AAP avec un *HR* à 2,82 [1,27-6,25] sans retrouver d'élément pour une différence significative sur le critère ischémique avec un *HR* à 1,11 [0,73-1,68]. Concernant les triples associations antithrombotiques (un anticoagulant et deux anti-agrégants plaquettaires), elles n'ont représenté que 37 périodes d'une durée moyenne de 2 mois sur les 5 ans de suivi de notre population et nous n'avons observé qu'un seul épisode d'hémorragie dans ce contexte.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les recommandations sont de plus en plus appliquées sur la période de suivi de notre étude avec une augmentation de la prescription d'anticoagulant seul. Dans notre cohorte, l'association anticoagulant et antiagrégant plaquettaire semble responsable d'une augmentation du risque hémorragique sans diminution du risque ischémique retrouvé. Une réponse définitive à ces questions nécessiterait néanmoins une étude randomisée.

Composition du Jury :

Président : Pr BAUTERS Christophe

Assesseurs : Pr LAMBLIN Nicolas

Pr LEMESLE Gilles

Dr BIAUSQUE Frédéric