



ANNEE 2020

N°

**Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque
ischémique et hémorragique des patients sous triple
thérapie anti-thrombotique après un syndrome
coronarien aigu**

THESE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 19.06.2020

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Julia Gruttemeier

Née le 08.07.1992

À Nancy

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque
ischémique et hémorragique des patients sous triple
thérapie anti-thrombotique après un syndrome
coronarien aigu**

THESE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 19.06.2020

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Julia Gruttemeier

Née le 08.07.1992

À Nancy

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Yves Cottin, Président du Jury et Directeur de Thèse, service de Cardiologie, CHU de Dijon.

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Gabriel Laurent, service de Cardiologie, CHU de Dijon.

Monsieur le Professeur Franck Paganelli, service de Cardiologie, Hôpital Nord, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille.

Monsieur le Docteur Thibaut Pommier, service de Cardiologie, CHU de Dijon.

Madame le Docteur Mélissa Saccu, service de Médecine Vasculaire, CHU de Dijon.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Yves Cottin,

Qui me fait l'honneur de présider ma Thèse et d'être le directeur du Jury. Merci de m'avoir aidée et accompagnée tout au long de mon internat de cardiologie. Merci de votre disponibilité, de vos conseils, du temps que vous avez pris pour me soutenir dans la réalisation de ce travail. Merci de votre dévouement pour la cardiologie dijonnaise. Je vous témoigne ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gabriel Laurent,

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce Jury, merci de m'avoir donné une place dans l'équipe de cardiologie du CHU de Dijon.
Je vous témoigne mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Franck Paganelli,

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.
C'est avec une immense fierté que je vous compte parmi le Jury de ma Thèse.
Merci de votre participation à ce travail, merci de votre disponibilité et de votre présence aujourd'hui.
Je vous témoigne mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Thibaut Pommier,

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.
Merci de m'avoir guidée et appris tant de choses durant mon internat de cardiologie. Merci pour ton enthousiasme, ton engagement et ta disponibilité au sein du service de cardiologie, qui font de toi un modèle pour les plus jeunes cardiologues en formation.

A Madame le Docteur Mélissa Saccu,

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.
Merci d'avoir accepté de participer à ce Jury en tant que collègue et amie. Merci pour ton professionnalisme au CHU, merci pour ta présence et ton soutien qui ont été sans faille durant la réalisation de ce travail.

Aux équipes soignantes rencontrées durant mes différents stages d'internat,

A toute l'équipe de Cardiologie du CH d'Auxerre : Merci au Docteur François-Xavier SOTO de m'avoir offert le plus beau des commencements pour mon internat au sein de son équipe de cardiologie. Merci au Docteur Kamel HADJ-HAMOU, au Docteur Olivier RESSENCOURT, au Docteur Stéphane MOUROT, au Docteur François JOURDA, au Docteur Frédéric SHAAD, au Docteur Samuel GOUSSOT, au Docteur Max CARRE, au Docteur Vincent HUMEAU, au Docteur Melek MOALLA pour ces 6 mois passés à vos côtés. Grâce à vous j'ai appris mon métier de médecin et d'interne de cardiologie, j'ai appris l'entre-aide, la cohésion d'équipe, l'importance du bonheur au travail. Vous formez, avec l'ensemble du personnel, une équipe rayonnante.

A toute l'équipe de Cardiologie du CHU de Dijon : En particulier au Docteur Charles GUENANCIA, et au Docteur Fabien GARNIER, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées lors de mon stage au C1.

Merci au Docteur Marie FICHOT pour ta bienveillance et ton aide lors de mes premiers pas au CHU, merci pour ton soutien tout au long de mon internat.

Merci au Professeur Luc LORGIS, à qui je témoigne mon plus grand respect.

Merci au Docteur Carole RICHARD pour ta présence rassurante et efficace en garde ou à l'USIC.

Merci au Docteur Guillaume POROT de m'avoir convaincue de rejoindre la cardiologie dijonnaise, merci pour ton flegme joyeux, ta présence, tes prestations scéniques parfaitement maîtrisées.

Merci au Docteur Thibault LECLERCQ pour ton aide en toutes circonstances et plus particulièrement pour les IRM et les scanners cardiaques que j'ai parfois trop demandés !

Merci au Docteur Isabelle LHUILLIER pour ton aide à l'USIC.

Merci au Docteur Jean-Christophe EICHER pour la formation de qualité en échocardiographie.

Merci au Docteur Géraldine BERTAUX pour ton dynamisme et ta disponibilité.

Merci à tous les jeunes assistants qui m'ont aidée au quotidien durant mes stages au CHU. Je pense notamment au Docteur Mourad BENALIA et au Docteur Raphaël ROBERT pour leur aide et leur bonne humeur en garde, au Docteur Audrey SAGNARD pour ton énergie stimulante au sein de l'équipe, au Docteur Estelle GUENIAT-RATHEAU pour tes conseils avisés qui m'ont beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail, au Docteur Mélanie JEANMICHEL pour ta bonne humeur.

Merci aux infirmières du C1, en particulier Emilie, merci pour ces rires ô combien importants durant ces 6 mois, merci à Aïcha pour ta douceur, merci à Anne-Lise.

Merci à tous les infirmiers et infirmières de l'USIC. Vous formez une équipe brillante, dynamique, chaleureuse que j'ai plaisir à retrouver à chaque garde. Merci en particulier à Coralie « la meilleure des infirmières » (ne prends pas trop la grosse tête), Maria, notre maman de l'USIC, Hugues pour l'ensemble de ton œuvre (mais en particulier la blague de la caisse en plastique), Aurore, Laure, Aouatif, Nico, Timothée, les infirmières de nuit. Je ne peux pas tous vous citer, mais sachez que je remercie chacun d'entre vous pour votre formidable travail.

A tout l'équipe du Centre de Rééducation et Réadaptation cardiaque du CHU de Dijon :

Merci au Professeur CASILLAS de m'avoir accueillie dans votre centre. Merci au Docteur Aurélie GUDJONCIK pour toutes les connaissances que tu m'as apportées durant ces 6 mois, pour ton aide et ta disponibilité. Merci également au Docteur Julien AULAGNE et à Anne pour ta présence réconfortante.

A toute l'équipe de Cardiologie du CH de Mâcon : Merci au Docteur BERT-MARCAZ de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation des gardes à l'USIC. Merci à l'ensemble des médecins, notamment au Docteur François CUILLERET, au Docteur Arnaud RIBIER, au Docteur Alice VILCAN, pour les connaissances que vous m'avez transmises. Merci aussi à l'équipe infirmière, en particulier à Linda et Laura pour votre bienveillance, merci à l'ensemble du personnel. Je garde d'excellents souvenirs de mes six mois passés à Mâcon, c'est en grande partie grâce à vous.

A toute l'équipe de Réanimation du CH de Chalon-sur-Saône : Merci au Docteur Jean-Marc DOISE pour votre accueil, merci à l'ensemble des médecins et du personnel. Je pense tout particulièrement au Docteur Marie LABRUYERE, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci de m'avoir fait rire au quotidien, tu as toute mon admiration. Merci également au Docteur Maud ATTAL, au Docteur Paul-Simon PUGLIESI, au Docteur Caroline ABDULMALAK, au Docteur Thomas POUSSANT, pour les connaissances précieuses et innombrables que vous m'avez transmises durant ces 6 mois. Ce stage a été un moment clé dans ma formation, et c'est grâce à vous tous que j'ai appris à gérer plus sereinement les situations d'urgence.

A l'équipe de Cardio-pédiatrie du CHU de Dijon : Un immense merci au Docteur Sylvie FALCON-EICHER et au Docteur Charlotte DENIS de m'avoir fait découvrir ce monde passionnant de la cardiologie pédiatrique. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour votre soutien, merci de m'avoir aussi permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Merci également au Docteur SALIGNON-VERNAY et au Docteur Matthias MULLER. Merci aussi aux infirmières bienveillantes, et tout particulièrement à Pascale pour ton humour et ta présence.

Merci au Docteur Emmanuel DE MAISTRE de m'avoir apporté son aide dans la réalisation de ce travail.

Merci également au Professeur Laurence CAMOIN-JAU, qui m'a fait l'honneur de m'apporter ses conseils précieux.

Merci au Docteur Régine DUVERNAY-DEBIN d'avoir accepté de m'accueillir bientôt au sein de son équipe.

Je tiens également à remercier l'ensemble des équipes paramédicales, les aides-soignant(e)s, les ASH, les secrétaires, les kinésithérapeutes, les assistantes sociales (Charlotte !) avec qui je travaille au quotidien et sans qui le bon fonctionnement des hôpitaux serait impossible.

A mes cointrnes de Cardiologie,

A Victor, merci pour ces 3 semestres communs, toutes ces journées passées à travailler ensemble, soigner les patients, apprendre, ne pas être d'accord, se chamailler, rire aussi beaucoup, boire du jus d'ananas, répondre plus ou moins aimablement au téléphone, se partager équitablement les samedis matin, se soutenir aussi face à la fatigue, se féliciter de quelques belles réussites. A finalement lier une amitié haute en couleurs, faite de beaux souvenirs, de fourberies et d'entre-aide, une amitié qui nous ressemble.

A Kilian, le Shérif de l'USIC, le Gandhi de l'HSCP, le Sniper des scopes, avec qui on a formé avec Victor, l'auto-proclamée Dream Team. Merci pour ton aide, ton soutien, merci pour les visites drôles et efficaces. J'ai aimé travailler avec toi. Merci d'avoir été un ami présent. Merci de m'avoir appris que tout est toujours possible.

A Brahim et Saliman, avec qui je n'ai pas eu la chance de beaucoup travailler. Merci pour l'entre-aide au sein de notre promotion.

A tous les autres internes de cardiologie, notamment à Céline, avec qui j'aurais aimé passer plus de temps, tu es une interne dévouée et dynamique. A Benjamin, Adrien et Romain, vous formez avec Céline et Alban une belle promotion, c'est toujours un plaisir de travailler ou de boire des verres avec vous !

A Pierre, Antoine, Antoine, Ranny, Valentin et tous les plus jeunes que j'ai hâte de rencontrer à l'avenir.

Merci aussi aux externes qui m'ont aidée dans ce travail, et tout particulièrement merci à Emma.

A mes amis,

A Margaux, mon binôme de toujours. Merci pour ta présence tout au long de nos études médicales, pour tes conseils et ton soutien dans les étapes importantes de ma vie. Tu as toujours été là. Tu sais comme j'aime rire et voyager avec toi, te retrouver à chaque fois comme si on ne s'était jamais quittées. Vivement les prochaines vacances ensemble, je te suivrai où tu voudras !

A Claire, ma plus belle rencontre de première année de médecine. Merci pour toutes ces années passées ensemble. Merci de m'avoir accueillie chez toi à Nancy, Arcachon, Paris. Le temps et la distance n'ont pas d'emprise sur notre belle amitié. Tu sais la place que tu as dans mon cœur, celle-ci t'appartiendra toujours !

A Anthéa, mon amie d'enfance. Je suis heureuse d'avoir grandi à tes côtés, et fière de ce que chacune d'entre nous est devenue.

A Valentin, mon ami d'enfance. Merci pour ce soutien mutuel qu'on s'apporte depuis toujours. Vivement notre prochaine rencontre outre-Rhin.

A Antoine, merci d'avoir participé à ce que je suis devenue.

A Charles, merci d'avoir ensoleillé mes années à la faculté de médecine de Nancy.

A mes amis de Dijon, et bien-entendu en premier lieu aux membres de la coloc ! A Adrien, Lucile, Louis, Aurore et Edouard. Je suis heureuse d'avoir passé ces moments, ces vacances, ces soirées avec vous. Vous avez contribué à ce que je me sente chez moi à Dijon.

A Guillaume, mille mercis pour ta présence, ton aide et ton soutien.

A Marine, externe, puis amie et confidente, avec qui j'aime rire et rêver.

A Raphaëlle, avec qui je passe toujours des moments délicieux au grand air.

A Valentin, merci d'avoir contribué à ce bonheur mâconnais, entier, suspendu, inoubliable.
A Jean-Charles, avec qui j'ai tissé une amitié toute particulière. Et si l'on me presse de dire pourquoi, je sens que cela ne peut s'exprimer qu'en répondant : Parce que c'était lui, parce que c'était moi.

A Houda puisque les belles amitiés ne s'évaluent pas en nombre d'années !

A Hugo pour ton humour et ta spontanéité, à Najib pour ton enthousiasme débordant, à Marion pour ta présence et ton soutien dans le brouillard auxerrois (et dijonnais !), à Jeremy, Marine, Louise, Marion, Jean, Samuel et tous les autres avec qui j'ai passé de beaux moments au fil de mon internat.

A ma famille,

A mon grand-père Jean-Jacques. Sans toi, je ne serais peut-être pas ici aujourd'hui. Merci d'avoir attisé mon rêve d'être un jour cardiologue, comme toi.

A ma grand-mère Maria. Tu resteras mon infirmière préférée. J'ai beaucoup appris de toi, et je suis fière de pouvoir soigner les autres, comme toi. Tu me manques.

An meine Oma, danke, dass du immer für mich da warst. Ich bleibe immer dein kleines Kalinchen. Ich weiss, dass du heute stolz auf mich bist, aber das Gegenteil ist auch wahr.

A Christian et Opa, pour les souvenirs ensoleillés et précieux.

A Claudine, merci d'avoir rendu mon enfance si agréable.

A ma tante Béatrice, merci pour ton soutien durant toutes mes études de médecine, encore plus précieux ces derniers temps. Je suis fière de te ressembler sur bien des points.

A mon oncle Gary, merci d'être un tonton si cool !

A ma cousine Jade, merci d'être si attentionnée envers les autres, de m'impressionner par tout ce que tu entreprends et réussis.

A ma cousine Loreta, merci d'être une jeune femme si talentueuse et inspirante. Je suis fière de toi.

A mon Papa. Merci d'avoir participé à chacune de mes réussites. Que ce soit pour les DM de mathématiques, les allers-retours à la faculté de médecine, les cris de joies à l'annonce des résultats de l'Abibac ou de la première année de médecine, tu as toujours été présent. Je t'admire énormément et c'est avec une grande fierté que je porterai le même titre que toi, Docteur Gruttemeier !

A ma Maman. Merci du soutien inconditionnel que tu m'apportes depuis toujours, sans lequel il m'aurait été impossible d'arriver jusqu'ici. Tu as cette manière bien à toi de savoir parfaitement comment m'aider et me reconforter, me faire rire et me comprendre. Merci d'avoir été exactement et précisément la maman dont j'ai eu besoin, dont j'aurai toujours besoin.

A ma sœur Anna. Merci d'avoir été mon modèle depuis toujours. Tu es ma plus grande fierté. Je suis fière de la femme forte et déterminée que tu es devenue. Je suis fière d'être la marraine de mon adorale nièce Maya et heureuse de compter Mehdi dans notre famille. Merci pour ce lien indéfectible qui existe entre nous deux. Ton bonheur est l'une des choses qui m'importe le plus, et me rappelle à quel point je t'aime.

Enfin, et évidemment, merci à toi Alban. Tu aurais pu chercher ton nom dans toutes les catégories précédentes puisque tu as été mon collègue, mon cointerne, mon ami. Tu fais maintenant partie de ma famille. Merci pour ton aide et ton soutien considérables dans ce travail. Comme dirait un célèbre artiste, was wir alleine nicht schaffen, das schaffen wir dann zusammen.

On s'est promis de prendre cette vie comme un jeu, puisque tu es encore un môme, et que je le suis redevenue moi aussi depuis que je suis avec toi, avec toi. Maintenant je sais ce que je veux, tu sais c'est quoi mon but ? Ramener la thèse à la maison, sauter sans parapluie dans ce bonheur qui nous attend tous les deux, poser mes deux mains sur tes épaules, te dire enfin que je t'aime, et même pire.

La vie est belle et douce, la vie est une fête à tes cotés ; que celle-ci batte son plein, sans fin.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES ET ANNEXES	16
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	18
MATERIEL ET METHODES.....	19
DESIGN DE L'ÉTUDE.....	19
PARAMETRES A L'INCLUSION.....	19
CALCUL DE L'INDEX DE REACTIVITE PLAQUETTAIRE	19
SUIVI	21
CRITERES DE JUGEMENT	21
DEFINITIONS	21
ANALYSES STATISTIQUES	21
RESULTATS.....	22
POPULATION.....	22
INCIDENCE DE MACCE A 6 MOIS	28
INCIDENCE DE SAIGNEMENTS A 6 MOIS.....	28
RELATION ENTRE L'INDEX DE REACTIVITE PLAQUETTAIRE ET L'INCIDENCE DE MACCE ET DE SAIGNEMENTS	29
DISCUSSION	32
REACTIVITE PLAQUETTAIRE ET INCIDENCE DE MACCE	32
REACTIVITE PLAQUETTAIRE ET INCIDENCE DE SAIGNEMENTS	34
LIMITES DE L'ÉTUDE	35
BIBLIOGRAPHIE	37
ANNEXES.....	40

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (N et N% ou médiane et écart type)	24
Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques de la population en fonction de l'IRP (N et N% ou médiane et écart type)	26
Tableau 3 : Incidence des MACCE et des saignements à 6 mois (N (N%))	28
Tableau 4 : Incidence des MACCE à 6 mois en fonction de l'IRP (N (N%))	29
Tableau 5 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de l'IRP (N (N%))	29
Tableau 6 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de l'IRP et du type d'anticoagulant (N (N%))	30
Tableau 7 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de la classification TIMI et de l'IRP (N (N%))	31

Liste des Figures et Annexes

Figure 1 : Mécanisme d'action du clopidogrel. Adaptée de Barragan et al. (29)20

Figure 2 : Flow chart de l'étude.....22

Annexe 1 : Incidence de MACCE à 6 mois en fonction de la dose de charge de clopidogrel reçue (N (N%))40

Annexe 2 : Incidence des saignements digestifs à 6 mois en fonction de la classification TIMI et de l'IRP (N (N%)).....40

Annexe 3 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction du type d'anticoagulant41

Annexe 4 : Incidence des saignements en fonction du temps41

Annexe 5: Classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)42

Liste des abréviations

ADP : Adénosine 5 Di-Phosphate
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
AOD : Anticoagulant Oral Direct
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti-Vitamine K
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
FA : Fibrillation Atriale
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HTA : Hypertension Artérielle
INR : International Normalized Ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRP : Index de Réactivité Plaquettaire
MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MFIc : Mean Fluorescence Intensities corrected
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
NSTEMI : Non ST-Elevation Myocardial Infarction
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
PGE1 : Prostaglandine E1
PKA : Protéine Kinase A
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction
TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction
TT : Triple Thérapie
VASP : VAsodilator Stimulated Phosphoprotein

Introduction

Parmi les patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA), environ 10 à 20 % présentent une indication d'anticoagulation curative, majoritairement pour une fibrillation atriale (1)(2). Après un SCA avec angioplastie et mise en place de stent, il est communément admis qu'une double antiagrégation est à mettre en place (3). En conséquence, un nombre important de patients est donc éligible à l'introduction d'une triple thérapie (TT) comprenant deux antiagrégants, à savoir l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y12, associés à un anticoagulant. Dans le contexte de la TT, l'inhibiteur du récepteur P2Y12 recommandé est le clopidogrel. Par ailleurs, la supériorité d'une double antiagrégation comprenant un nouvel inhibiteur du récepteur P2Y12 comme le ticagrélor ou le prasugrel est démontrée, devant une plus grande efficacité thérapeutique et une moindre variabilité pharmacocinétique interindividuelle, liée, entre autres, au polymorphisme génétique du cytochrome p450. En effet, la prévalence de la résistance au clopidogrel est estimée autour de 30 % (4) (5) (6) (7).

Cependant, les guidelines actuelles ne recommandent pas l'utilisation de ces deux nouvelles molécules chez les patients relevant d'une triple thérapie en raison du sur-risque hémorragique.

Chez ces patients, les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie précisent que les anticoagulants oraux directs (AOD) doivent être privilégiés par rapport aux AVK (Classe I), que la posologie des AOD doit être adaptée en fonction du risque de thrombose de stent et du risque hémorragique (Classe IIa), et que la durée de la TT est également adaptée en fonction du risque de thrombose de stent et du risque hémorragique. Cette durée doit être comprise entre 1 et 6 mois (Classe IIa) (28).

L'étude de l'activité plaquettaire est une des voies d'étude pour optimiser le traitement antiagrégant, en termes de choix de molécules, de posologies mais également de durée. L'évaluation de l'activité plaquettaire résiduelle après introduction d'un traitement par clopidogrel est possible par le calcul de l'index de réactivité plaquettaire (IRP), déterminé par l'index de phosphorylation de la protéine VASP (VASodilator Stimulated Phosphoprotein).

Plusieurs études ont établi le lien entre une résistance au clopidogrel, traduite par une activité plaquettaire élevée sous clopidogrel, et la récurrence d'évènements ischémiques (8)(9). De plus, certains auteurs ont également démontré que les patients présentant un index bas, < 50 %, avaient un risque ischémique moindre, et présentaient moins de MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events).

A l'inverse, il est également démontré qu'il existait une relation entre l'inhibition de la réactivité plaquettaire et la survenue d'évènements hémorragiques majeurs chez les patients sous bi-antiagrégation plaquettaire après une angioplastie coronaire (23).

Le but de notre étude est d'évaluer l'impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique des patients traités par une TT et présentant un SCA, en observant l'incidence des MACCE et des saignements selon la classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (24).

Matériel et Méthodes

Design de l'étude

Cette étude est une étude prospective, bi-centrique, menée au CHU de Dijon (France) et au CHU de Marseille à l'Hôpital Nord (France) entre janvier 2016 et décembre 2019.

Les patients inclus étaient des patients hospitalisés en soins intensifs de cardiologie pour un SCA et ayant une indication d'anticoagulation curative.

Les critères d'inclusion étaient : l'âge supérieur à 18 ans, la prise d'une TT comprenant du clopidogrel et de l'aspirine en association à un traitement anticoagulant à la suite d'une coronarographie en urgence pour un SCA.

Les critères d'exclusion étaient : la prise d'une TT comprenant du clopidogrel durant moins de 48h et la prise de ticagrelor ou de prasugrel moins de 24h avant l'évaluation de l'IRP.

Paramètres à l'inclusion

Les paramètres recueillis à l'inclusion comprenaient l'âge, le sexe, les traitements antiagrégants et anticoagulants pris avant l'hospitalisation, les antécédents de MACCE et de saignements. Les paramètres biologiques recueillis à l'entrée du patient étaient l'hémoglobine en g/l, la créatinine en $\mu\text{mol/l}$, la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault en ml/min.

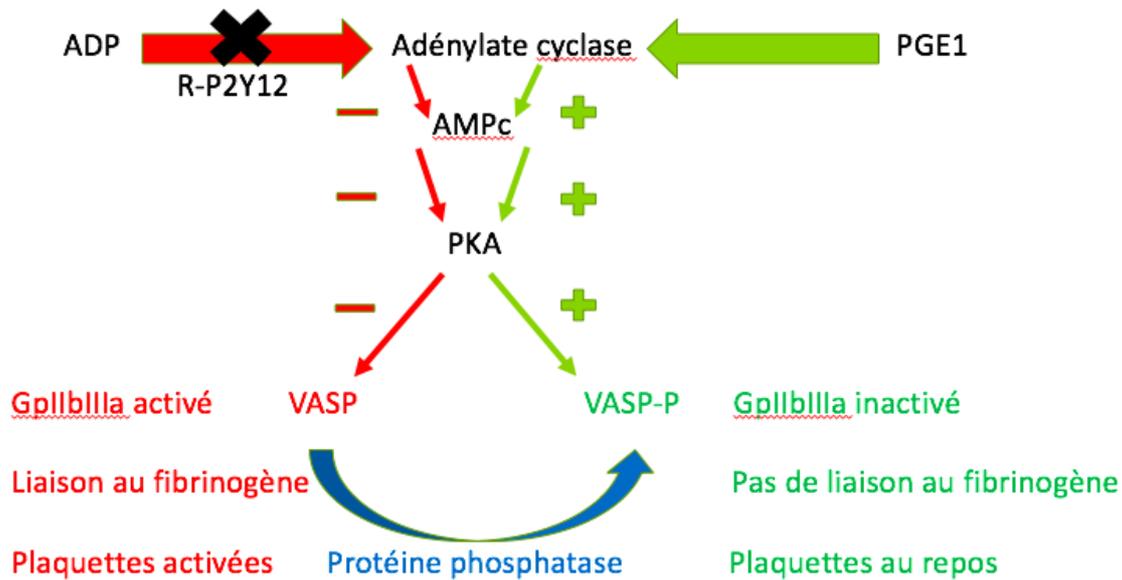
Le score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ a été calculé en fonction de la présence ou non de signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche ou droite, d'une hypertension artérielle (HTA), d'un âge supérieur ou égal à 65 ans ou 75 ans, d'un diabète, d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) constitué ou transitoire ou d'un évènement thromboembolique, d'un antécédent de pathologie vasculaire et du sexe.

Le score HAS-BLED a été calculé en fonction de la présence ou non d'une HTA non contrôlée, d'une insuffisance rénale définie par une créatinine supérieure à 200 $\mu\text{mol/l}$, d'une insuffisance hépatique, d'un antécédent d'AVC, d'un antécédent de saignement ou d'une prédisposition au saignement, d'un INR labile, d'un âge supérieur à 65 ans, de la prise concomitante de médicaments à risque de saignement, de la prise de toxiques ou d'alcool.

Calcul de l'index de réactivité plaquettaire

Les thiénoxyridines comme le clopidogrel induisent un blocage du récepteur plaquettaire P2Y₁₂, empêchant la liaison de ce récepteur à l'ADP. En l'absence de traitement par thiénoxyridines, l'ADP lié au récepteur P2Y₁₂ induit une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase donc une diminution du taux d'AMPc intraplaquettaire et une diminution de l'activité de la protéine kinase phosphorylant la protéine VASP. La protéine VASP non phosphorylée participe à l'activation de l'intégrine plaquettaire GPIIb/IIIa et à sa liaison avec le fibrinogène, favorisant l'activation et l'agrégation plaquettaire. Au contraire, d'autres composés, comme la prostaglandine E₁, favorisent la phosphorylation de la protéine VASP, inactivent donc l'intégrine GPIIb/IIIa et inhibent sa liaison avec le fibrinogène et donc l'activation plaquettaire. Plus la protéine VASP est phosphorylée, plus les plaquettes sont au repos, et plus l'efficacité des thiénoxyridines, dont le clopidogrel, est grande. Le mécanisme d'action du clopidogrel et ses conséquences sur la protéine VASP sont représentés sur la **Figure 1**.

Figure 1 : Mécanisme d'action du clopidogrel. Adaptée de Barragan et al. (29)



ADP : Adénosine 5 di-phosphate, PGE1 : Prostaglandine E1, AMPC : Adénosine Monophosphate cyclique, PKA : Protéine Kinase A, VASP : VASodilator Stimulated Phosphoprotein

La mesure en immunofluorescence de la phosphorylation de la protéine VASP par cytométrie en flux permet d'obtenir l'index de phosphorylation de la protéine VASP ou index de réactivité plaquettaire (IRP) et ainsi d'évaluer la réponse au traitement par clopidogrel.

Un prélèvement sanguin permettant de calculer l'IRP a été réalisé chez chaque patient lors du syndrome coronarien aigu, 24 à 48h après la première prise de clopidogrel. L'IRP a été déterminé à l'aide du kit VASP selon les recommandations du fournisseur (Biocytex, STAGO). L'échantillon sanguin prélevé sur un tube citraté est incubé en présence de PGE1 seule et de PGE1 avec de l'ADP. Après fixation, un marquage de la protéine VASP phosphorylée avec un anticorps monoclonal de souris anti-VASP-phosphorylée est réalisé, lui-même révélé par un anticorps polyclonal anti IgG de souris par immunofluorescence indirecte. Il est donc possible d'évaluer la capacité résiduelle de l'ADP à inhiber la phosphorylation de la protéine VASP sous traitement. Si celle-ci reste importante, cela signifie que le récepteur P2Y12 n'est pas efficacement bloqué par le clopidogrel, et que la réponse au traitement n'est pas satisfaisante.

L'analyse en cytométrie en flux, par un automate de la marque Beckman-Coulter permet de mesurer la moyenne de fluorescence corrigée (MFic) des deux échantillons et d'obtenir un index de réactivité plaquettaire par la formule : $(MFic_{PGE1} - MFic_{(PGE1+ADP)}) / MFic_{PGE1} \times 100$. Il est ainsi obtenu un IRP, exprimé en pourcentage, reflétant la réponse au traitement par clopidogrel. La valeur normale en l'absence de traitement chez des sujets sains est > 70 %.

Plus la différence entre les moyennes de fluorescence corrigées est petite, plus l'index de réactivité plaquettaire est bas, reflétant une bonne réponse au traitement.

Suivi

Les patients ont été suivis par un appel téléphonique et /ou par la consultation des dossiers médicaux sur un délai minimum de six mois après le SCA. Les événements collectés étaient la survenue de MACCE et la survenue d'un saignement décrit selon la classification TIMI sous TT ainsi que la localisation anatomique du saignement, la prise d'un traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à protons, la durée effective de la TT. La classification TIMI est détaillée dans l'**Annexe 5**.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue de MACCE à 6 mois définis par le décès toute cause, le SCA (fatal ou non), l'AVC hémorragique ou l'AVC ischémique.

Le critère de jugement secondaire était la survenue de saignements selon la classification TIMI.

Définitions

Le SCA était défini selon la définition de la Société Européenne de Cardiologie (30). L'AVC était défini comme un déficit neurologique soudain, et était confirmé par une imagerie cérébrale, définissant la nature ischémique ou hémorragique. Les saignements étaient décrits selon la localisation anatomique à savoir : localisation cérébrale, digestive, pulmonaire, urinaire, cutanée, vasculaire, ORL.

Analyses statistiques

Les données continues sont exprimées en médiane (IQR) ou en pourcentages pour les données dichotomiques. La normalité des données continues a été testée par un test de Kolmogorov Smirnov. Des tests de Mann-Whitney (2 groupes) ou de Kruskal-Wallis (> 2 groupes) ont été utilisés pour comparer les données continues et un test de Chi² ou de Fisher pour les données catégorielles. Une valeur de p inférieure à 5 % était considérée comme significative.

Des modèles de régression logistique univariée ont été construits afin d'estimer divers événements hospitaliers à partir de différents seuils d'IRP.

Des analyses de corrélation de Spearman ont été réalisées afin de comparer deux variables continues. La significativité a été fixée à 5 %.

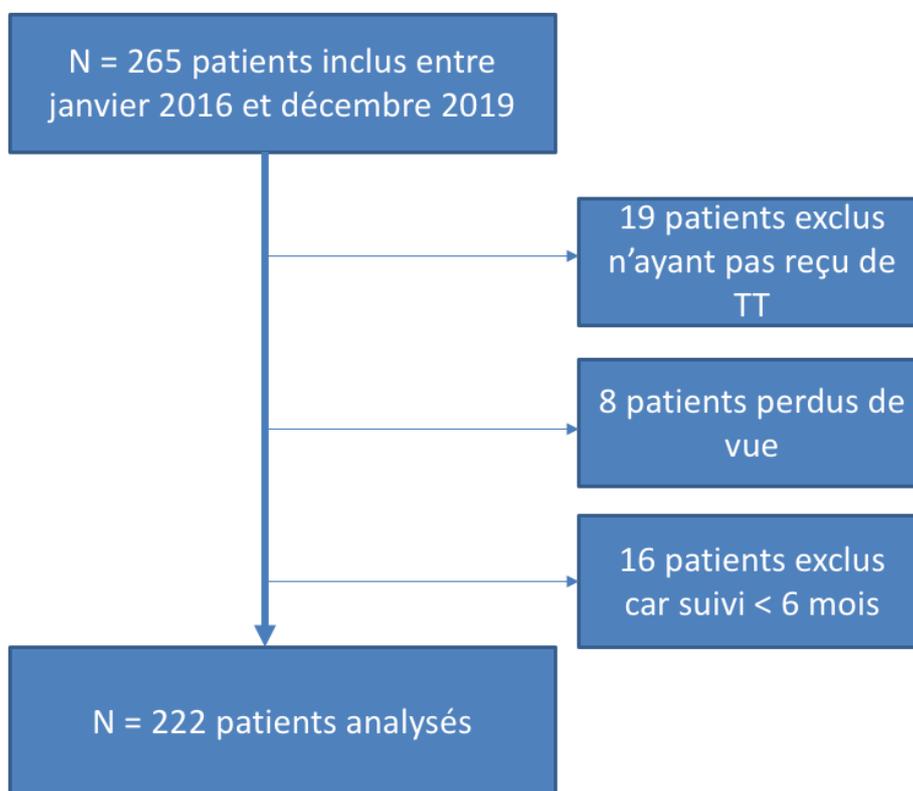
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 12.0.1 (IBM Inc, USA).

Résultats

Population

La **Figure 2** présente le design de notre étude. Nous avons inclus 265 patients. 19 patients ont été exclus devant une prise de TT comprenant du clopidogrel durant moins de 48h, 8 patients ont été perdus de vue et 16 patients ont été exclus des analyses statistiques devant une durée de suivi inférieure à 6 mois. Au total, 222 patients ont été étudiés avec un suivi de 6 mois.

Figure 2 : Flow chart de l'étude



Les caractéristiques de la population sont décrites dans le **Tableau 1**. Sur les 222 patients inclus, la majorité étaient des hommes (70.7 %), l'âge médian était de 80 ans. Les patients présentaient de nombreuses comorbidités : une HTA (72.5 %), un diabète (39.2 % au total, type 2 31.1 %, type 1 8.1 %). De plus, on observe dans les antécédents : un SCA chez 87 patients (37.4 %), un AVC ischémique chez 14 patients (6.3 %). Enfin, 36 patients avaient un antécédent de saignement (16.2 %), en majorité des hémorragies cérébrales (6.8 %) et digestives (6.3 %).

Le score CHA₂DS₂VASc médian était de 5 (4-6) et le score HAS-BLED médian de 2 (2-3).

Les patients ont tous été hospitalisés pour un SCA, dont la majorité pour un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) (68.9 %). De plus, 98 % des patients ont bénéficié d'une angioplastie avec pose de stent lors de la coronarographie.

L'indication d'anticoagulation curative était majoritairement une fibrillation atriale (91.9 %), dans 78.8 % des cas connue avant l'hospitalisation et dans 13.1 % des cas découverte lors de l'hospitalisation. La seconde indication la plus fréquente était la maladie thromboembolique veineuse (3.2 %).

L'anticoagulant associé à l'aspirine était un AVK (warfarine ou fluindione) chez 102 patients (45.9 %), un AOD chez 120 patients (53.2 %, rivaroxaban 15mg 22.1 %, apixaban 5 mg 18.9 %, dabigatran 110 mg 12.2 %) et de l'héparine non fractionnée chez 2 patients (0.9 %).

Le résultat médian de l'IRP était de 44 % (25- 69). On note que 97 patients présentaient un IRP > 50 %, reflétant une réponse faible au traitement par clopidogrel.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (N et N% ou médiane et écart type)

Variable	N
Sexe féminin	65 (29.3)
Age, année	80 (73-84)
HTA	161 (72.5)
Diabète	
Aucun	135 (60.8)
Type 1	18 (8.1)
Type 2	69 (31.1)
Antécédent de maladie vasculaire	222 (100)
Antécédent d'insuffisance cardiaque	84 (37.8)
Antécédent de saignement	
Aucun	186 (83.8)
Cérébral	15 (6.8)
Digestif	14 (6.3)
Urinaire	5 (2.3)
Hématome	1 (0.5)
Vasculaire	1 (0.5)
Antécédent de MACCE	
Aucun	121 (54.5)
SCA	83 (37.4)
AVC ischémique	14 (6.3)
SCA et AVC ischémique	4 (1.8)
Type de SCA	
STEMI	62 (27.9)
NSTEMI	153 (68.9)
Angor instable	7 (3.2)
FEVG, %	43 (35-60)
Indication d'anticoagulation curative	
Antécédent de FA	175 (78.8)
FA aiguë	29 (13.1)
MTEV	7 (3.2)
Thrombus intracardiaque	2 (0.9)
Embols coronaires	1 (0.5)
Antécédent de FA et MTEV	3 (1.4)
Valve mécanique	1 (0.5)
Triple thérapie aspirine + clopidogrel +	
AVK	102 (45.9)
rivaroxaban	49 (22.1)
apixaban	42 (18.9)
dabigatran	27 (12.2)
héparine	2 (0.9)
Doses de charge répétées	44 (19.8)
IRP, %	44 (25-69)
<30 %	89 (40.1)

	30-50 %	36 (16.2)
	50-70 %	46 (20.7)
	>70 %	51 (23.0)
Dosage INR		N=145
	INR inférieur à la cible	77 (53.1)
	INR dans la cible	58 (40.0)
	INR supérieur à la cible	10 (6.9)
Durée de la triple thérapie, mois		1 (1-6)
IPP durant la triple thérapie		206 (92.8)
Revascularisation		
	Pas d'angioplastie	1 (0.5)
	Angioplastie + stent	219 (98.6)
	Angioplastie sans stent	2 (0.9)
DFG, mL/min		56.0 (38.0-74.5)
Score CHA₂DS₂VASc		5 (4-6)
Score HAS-BLED		2 (2-3)
Hémoglobine, g/l		132 (120-142)
Délai d'apparition saignement, jour		15 (5-58)
Délai d'apparition MACCE, jour		57 (16-108)

HTA : Hypertension Artérielle, MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI : Non- ST- Elevation Myocardial Infarction, FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, FA : Fibrillation Atriale, MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse, AVK : Anti Vitamine K, INR : International Normalized Ratio, IRP : Index de Réactivité Plaquettaire DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

Le **Tableau 2** présente les caractéristiques initiales des patients répartis en 2 groupes en fonction de l'IRP ≤ 50 % et > 50 %. Les seules différences significatives, sont pour les patients du groupe IRP > 50 % : une proportion moins élevée de patients diabétiques et de prescription de dabigatran ; mais une proportion plus élevée de prescription de rivaroxaban, et une durée de triple thérapie plus courte.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques de la population en fonction de l'IRP (N et N% ou médiane et écart type)

Variable	IRP ≤ 50 % N=125	IRP > 50 % N=97	p	
Sexe féminin	41 (33%)	24 (25%)	0.191	
Age, année	80 (75-83)	79 (69-86)	0.431	
HTA	95 (76%)	66 (68%)	0.188	
Diabète			0.003	
	Aucun	66 (53%)	69 (71%)	
	Type 1	16 (13%)	2 (2%)	
	Type 2	43 (34%)	26 (27%)	
Antécédent de maladie vasculaire	125 (100%)	97 (100%)	1	
Antécédent d'insuffisance cardiaque	46 (37%)	38 (39%)	0.717	
Antécédent de saignement			0.088	
	Aucun	105 (84%)	81 (84%)	
	Cérébral	12 (10%)	3 (3%)	
	Digestif	5 (4%)	9 (9%)	
	Urinaire	2 (2%)	3 (3%)	
	Hématome	1 (1%)	0 (0%)	
	Vasculaire	0 (0%)	1 (1%)	
Antécédent de MACCE			0.211	
	Aucun	68 (54%)	53 (55%)	
	SCA	45 (36%)	38 (39%)	
	AVC ischémique	11 (9%)	3 (3%)	
	SCA et AVC ischémique	1 (1%)	3 (3%)	
Type de SCA			0.154	
	STEMI	41 (33%)	21 (22%)	
	NSTEMI	80 (64%)	73 (75%)	
	Angor instable	4 (3%)	3 (3%)	
FEVG, %	41 (35-59)	45 (35-60)	0.149	
Indication d'anticoagulation curative			0.066	
	Antécédent de FA	101 (81%)	74 (76%)	
	FA aiguë	19 (15)	10 (10%)	
	MTEV	1 (1%)	6 (6%)	
	Thrombus intracardiaque	0 (0%)	2 (2%)	
	Embols coronaires	0 (0%)	1 (1%)	
	Antécédent de FA et MTEV	2 (2%)	1 (1%)	
	Valve mécanique	0 (0%)	1 (1%)	
Triple thérapie aspirine + clopidogrel +			0.002	
	AVK	60 (48%)	42 (43%)	
	rivaroxaban	20 (16%)	29 (30%)	
	apixaban	21 (17%)	21 (22%)	
	dabigatran	23 (18%)	4 (4%)	
	héparine	1 (1%)	1 (1%)	
Doses de charge répétées	44 (35%)	0 (0%)	<0.001	

IRP, %	26 (23-33)	71 (64-78)	<0.001
Dosage INR	N=77	N=68	0.424
INR inférieur à la cible	37 (48%)	40 (59%)	
INR dans la cible	34 (44%)	24 (35%)	
INR supérieur à la cible	6 (8%)	4 (6%)	
Durée de la triple thérapie, mois	4 (1-6)	1 (1-3)	<0.001
IPP durant la triple thérapie	119 (95%)	87 (90%)	0.115
Revascularisation			0.082
Pas d'angioplastie	0 (0%)	1 (1%)	
Angioplastie + stent	125 (100%)	94 (97%)	
Angioplastie sans stent	0 (0%)	2 (2%)	
DFG, mL/min	51 (35-71)	60 (42-81)	0.044
Score CHA₂DS₂VASc	5 (4-6)	5 (4-5)	0.260
Score HAS-BLED	2 (2-3)	2 (2-3)	0.367
Hémoglobine g/L	132 (121-140)	131 (120-143)	0.369
Délai d'apparition saignement, jour	15 (10-58)	15 (4-68)	0.751
Délai d'apparition MACCE, jour	55 (14-107)	57 (17-102)	0.465

*HTA : Hypertension Artérielle, MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
SCA : Syndrome Coronarien Aigu, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, STEMI : ST-Elevation
Myocardial Infarction, NSTEMI : Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, FEVG : Fraction
d'Ejection du Ventricule Gauche, FA : Fibrillation Atriale, MTEV : Maladie Thromboembolique
Veineuse, AVK : Anti Vitamine K, IRP : Index de Réactivité Plaquettaire, INR : International
Normalized Ratio, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire*

Incidence de MACCE à 6 mois

A 6 mois de suivi post-SCA, 33 patients ont présenté un MACCE (14.5 %). 15 patients ont présenté une récurrence de SCA (6.8 %) dont 2 fatales. 3 patients ont présenté un AVC ischémique (1.3 %), et 15 patients sont décédés (6.8 %) (**Tableau 3**).

Incidence de saignements à 6 mois

A 6 mois de suivi post-SCA, 49 patients ont présenté un saignement (22.1 %). La majorité des saignements correspondaient à des saignements digestifs (8.1 %), des hématomes cutanés (5.9 %), et des hématuries (2.3 %). Selon la classification TIMI, on note 4 saignements majeurs (1.8 %), 20 saignements mineurs (9.0 %) et 25 saignements minimes (11.3 %) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Incidence des MACCE et des saignements à 6 mois (N (N%))

Variable	N (N%)
MACCE sous triple thérapie	
Aucun	189 (85.5%)
SCA non fatal	13 (5.9%)
AVC ischémique	3(1.3%)
Décès	15 (6.8%)
SCA fatal	2 (0.9%)
Saignement sous triple thérapie	
Aucun	173 (77.9%)
Cérébral	4 (1.8%)
Digestif	18 (8.1%)
Hémoptysie	4 (1.8%)
Urinaire	5 (2.3%)
Hématome	13 (5.9%)
Vasculaire	3 (1.4%)
ORL	2 (0.9%)
Classification TIMI	
Majeur	4 (8.2%)
Mineur	20 (40.8%)
Minime	25 (51.0%)

MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Relation entre l'index de réactivité plaquettaire et l'incidence de MACCE et de saignements

Le pourcentage de survenue de MACCE à 6 mois est comparable entre les deux groupes IRP $\leq 50\%$ et $> 50\%$. ($p = 0.526$) Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**.

En analyse complémentaire, notre étude a comparé la survenue de MACCE chez les patients ayant bénéficié d'une seule dose de charge de clopidogrel par rapport aux patients ayant eu des doses de charge répétées. Là encore, aucune différence significative n'est mise en évidence ($p = 0.399$) (**Annexe 1**).

Tableau 4 : Incidence des MACCE à 6 mois en fonction de l'IRP (N (N%))

Variable	IRP $\leq 50\%$ N = 125	IRP $> 50\%$ N = 97	p
MACCE sous triple thérapie			0.526
Aucun	103 (82%)	86 (90%)	
SCA non fatal	8 (6%)	5 (5%)	
AVC ischémique	2 (2%)	1 (1%)	
Décès	10 (8%)	5 (5%)	
SCA fatal	2 (2%)	0 (0%)	

MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events SCA : Syndrome Coronarien Aigu, IRP : Index de Réactivité Plaquettaire

En ce qui concerne la survenue des saignements dans les deux groupes comparant les patients avec un IRP $\leq 50\%$ et les patients avec un IRP $> 50\%$, l'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative ($p = 0.085$). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5**. L'analyse en sous-groupes en fonction de l'anticoagulant compris dans la TT ne retrouve pas non plus de différence significative (**Tableau 6**).

Tableau 5 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de l'IRP (N (N%))

Variable	IRP $\leq 50\%$ N = 125	IRP $> 50\%$ N = 97	p
Saignement sous triple thérapie			0.085
Aucun	98 (78.4%)	75 (77.3%)	
Cérébral	2 (1.6%)	2 (2.1%)	
Digestif	6 (4.8%)	12 (12.4%)	
Hémoptysie	3 (2.4%)	1 (1.0%)	
Urinaire	2 (1.6%)	3 (3.1%)	
Hématome	11 (8.8%)	2 (2.1%)	
Vasculaire	1 (0.8%)	2 (2.1%)	
ORL	2 (1.6%)	0 (0%)	

IRP : Index de Réactivité Plaquettaire, ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

Tableau 6 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de l'IRP et du type d'anticoagulant (N (N%))

Variable	IRP ≤ 50%	IRP > 50%	p
Triple thérapie : aspirine + clopidogrel + AVK			0.329
	N=60	N=42	
Aucun	42 (70.0%)	31 (73.8%)	
Cérébral	1 (1.7%)	1 (2.4%)	
Digestif	4 (6.7%)	4 (9.5%)	
Hémoptysie	2 (3.3%)	1 (2.4%)	
Urinaire	2 (3.3%)	2 (4.8%)	
Hématome	8 (13.3%)	1 (2.4%)	
Vasculaire	0 (0%)	2 (4.8%)	
ORL	1 (1.7%)	0 (0%)	
Triple thérapie : aspirine + clopidogrel + rivaroxaban			0.687
	N=20	N=29	
Aucun	15 (75.0%)	24 (82.8%)	
Cérébral	0 (0.0%)	1 (3.4%)	
Digestif	2 (10.0%)	3 (10.3%)	
Hémoptysie	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Urinaire	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hématome	1 (5.0%)	1 (3.4%)	
Vasculaire	1 (5.0%)	0 (0.0%)	
ORL	1 (5.0%)	0 (0.0%)	
Triple thérapie : aspirine + clopidogrel + apixaban			0.090
	N=21	N=21	
Aucun	19 (90.5%)	16 (76.2%)	
Cérébral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Digestif	0 (0.0%)	4 (19.0%)	
Hémoptysie	1 (4.8%)	0 (0.0%)	
Urinaire	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
Hématome	1 (4.8%)	0 (0.0%)	
Vasculaire	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ORL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Triple thérapie : aspirine + clopidogrel + dabigatran			1
	N=23	N=4	
Aucun	22 (95.7%)	4 (100%)	
Cérébral	1 (4.3%)	0 (0.0%)	
Digestif	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hémoptysie	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Urinaire	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hématome	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Vasculaire	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ORL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

IRP : Index de Réactivité Plaquettaire, ORL : Oto-Rhino-Laryngologique, AVK : Anti-Vitamine K

Par contre, les résultats mettent en évidence une répartition différente du type de saignement selon la classification TIMI. En effet, les patients du groupe IRP \leq 50 % présentent plus de saignements minimes que les patients du groupe IRP > 50 %, 18 % versus 6 % ($p = 0.004$) (**Tableau 7**).

En analysant la répartition des saignements digestifs en fonction de l'IRP et de la classification TIMI, il existe une relation inverse statistiquement significative ($p= 0.042$) entre la gravité des saignements digestifs et le résultat de l'IRP (**Annexe 2**). Cette tendance se retrouve également en comparant les patients ayant reçu des doses de charges répétées de clopidogrel, ayant tous un IRP < 30 %, et présentant plus d'hématomes, en comparaison aux patients ayant eu une dose de charge unique de clopidogrel, présentant plus de saignements digestifs ($p= 0.004$).

Dans notre série il existe une répartition différente du type d'anticoagulant dans les deux groupes IRP \leq 50 % et > 50 %. Parmi les patients présentant un IRP > 50 %, il existe une proportion plus importante de patients sous rivaroxaban (30 % versus 16 % dans le groupe IRP \leq 50 %), et une proportion moins importante de patients sous dabigatran (4 % versus 18 % dans le groupe IRP \leq 50 %). Et, sur le suivi à 6 mois, les patients traités par rivaroxaban présentent significativement plus de saignements digestifs (**Annexe 3**).

Tableau 7 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction de la classification TIMI et de l'IRP (N (N%))

Variable	IRP \leq 50% N=27	IRP > 50% N=22	p
Classification TIMI			0.004
Majeur	2 (7.4%)	2 (9.1%)	
Mineur	6 (22.2%)	14 (63.6%)	
Minime	19 (70.4%)	6 (27.3%)	

IRP : Index de Réactivité Plaquettaire, TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Discussion

Après un SCA, les patients sous TT sont à très haut risque hémorragique, mais également à haut risque ischémique. Notre travail ne met en évidence aucune valeur prédictive de la réactivité plaquettaire sur l'incidence de MACCE ou de saignements à 6 mois.

Réactivité plaquettaire et incidence de MACCE

Les données de la littérature ne sont pas homogènes concernant la relation entre la réactivité plaquettaire et la survenue de MACCE. En 2007, sur une série de 114 patients sous bithérapie antiagrégante contenant de l'aspirine et du clopidogrel, et ayant bénéficié d'une angioplastie, Bonello et al. mettent en évidence une incidence plus faible de MACCE chez les patients avec un IRP < 50 % (10). Il faut cependant souligner que cette série n'avait inclus que les patients à bas risque ischémique et hémorragique : angor stable, ischémie silencieuse ou NSTEMI à bas risque, et aucun patient ne bénéficiait d'un traitement anticoagulant. La méta-analyse de Brar et al. a inclus 6 études prospectives incluant 3 056 patients avec un suivi de 12 mois, et montre une incidence plus élevée de MACCE chez les patients avec une réactivité plaquettaire élevée sous clopidogrel. Il est à préciser que dans cette étude, la réactivité plaquettaire a été évaluée par une autre méthode, le système VerifyNow. Dans cette méta-analyse, la typologie des patients était très différente de la nôtre, avec des patients plus jeunes, sans traitement anticoagulant et admis également majoritairement pour une angioplastie programmée. Le meilleur témoin d'une gravité beaucoup plus faible est le taux de MACCE à 6 mois qui était de 2.46 % dans la méta-analyse de Brar et al., par rapport à 14.50 % dans notre série (11).

La période post-SCA est à très haut risque ischémique. La série de Marcucci et al. a inclus 683 patients, dont 28 % admis pour un STEMI, avec un suivi de 12 mois. Ce travail a mis en évidence qu'une réactivité plaquettaire résiduelle élevée (≥ 240 PRU, méthode VerifyNow), est associée à un sur-risque ischémique, avec 12.3 % de MACCE à 12 mois versus 3.6 % dans le groupe avec une réactivité plaquettaire résiduelle basse (< 240 PRU) (12). Dans ce travail, les patients étaient également à plus bas risque, plus jeunes (âge moyen de 69 ans) et sans traitement anticoagulant. Ainsi, le taux d'infarctus fatal et non fatal est de 3.2 % à 6 mois dans le travail de Marcucci et de 6.8 % dans notre série (12).

L'étude de De Rosa et al. est majeure. En effet, elle a inclus 1053 patients admis pour un NSTEMI dont 311 patients de plus de 75 ans (13). Pour ces auteurs, chez les patients de plus de 75 ans, une réactivité plaquettaire résiduelle élevée définie par un IRP > 50 % est un facteur indépendant de survenue de MACCE à 1 an (13). Mais dans cette étude, la prise concomitante de traitement anticoagulant faisait partie des critères d'exclusion.

Cependant, nos résultats sont en accord avec d'autres grandes études interventionnelles contrôlées, randomisées qui ont évalué l'impact de l'adaptation thérapeutique en fonction de la réactivité plaquettaire sur le pronostic des patients. Pour exemple, l'étude ARCTIC (15) a randomisé 2440 patients en deux groupes. Le premier groupe bénéficiait d'une adaptation thérapeutique avec doses de charge répétées d'antiagrégants ou changement de molécule

en cas d'hyperréactivité plaquettaire, attestée par la méthode VerifyNow pour l'aspirine et pour le clopidogrel. Le deuxième groupe recevait un traitement standard sans monitoring. Les résultats ne mettent en évidence aucune différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence d'évènements ischémiques à un an. Les résultats de l'étude GRAVITAS sont similaires (16). Celle-ci a comparé l'incidence des évènements ischémiques à 6 mois chez des patients présentant une hyperréactivité plaquettaire sous clopidogrel, testée également par la méthode VerifyNow. Dans cette étude, les patients recevaient soit une dose standard, soit une dose plus élevée de clopidogrel. Enfin, l'étude TRIGGER-PCI (17) n'a pas montré de bénéfice au switch du traitement par clopidogrel pour un traitement par prasugrel chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire programmée et présentant une hyperréactivité plaquettaire sous clopidogrel (17).

La seule étude analysant la réactivité plaquettaire par le biais de l'index de phosphorylation de la protéine VASP chez les patients sous TT est l'étude de Hu et al. (14). Dans cette étude, 503 patients bénéficiant d'une TT par warfarine, aspirine 100 mg et clopidogrel 75 mg durant 3 mois à la suite d'une angioplastie programmée, ont été randomisés en deux groupes. Le premier groupe bénéficiait d'une adaptation de dose de clopidogrel en fonction du résultat de l'IRP à 3, 6, 9 et 12 mois. Si le résultat de l'IRP était > 50 %, le patient recevait une dose quotidienne plus élevée (jusqu'à 175 mg). Le deuxième groupe recevait la dose standard de 75 mg de clopidogrel sans modification de dosage. Les résultats montrent que le premier groupe recevant la thérapie adaptée à l'IRP présentait significativement moins de MACCE à un an (2.5 % vs. 5.0 %, $p = 0.02$), sans augmentation des saignements majeurs selon la classification TIMI (3.0 % versus 2.8 %). Par contre, dans cette étude, les patients du groupe monitoré ont présenté, à 1 an, un taux d'hémorragies mineures significativement plus élevé que les patients du groupe standard, (15.3 % versus 9.7 %, $p = 0.03$). Dans cette étude, le taux de MACCE est plus faible que dans notre travail, les patients sont plus jeunes (respectivement 63 ans versus 80 ans) et avec un score CHA₂D₂VASc plus faible, respectivement 3.7 ± 0.7 versus 5 (4-6) dans notre étude. De plus, dans cette étude, le seul traitement anticoagulant prescrit était un AVK, et la durée de la TT était d'une durée fixe de 3 mois, suivi d'une durée fixe de bithérapie par AVK et clopidogrel durant 9 mois. L'évaluation de la réactivité plaquettaire était réalisée à partir de 3 mois, soit au début de la bithérapie.

Dans notre étude, l'évaluation de la réactivité plaquettaire par l'IRP n'est pas un prédicteur de la survenue de MACCE à 6 mois, et plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce résultat. Premièrement, l'étude manque de puissance, puisque seulement 33 évènements ischémiques ont été relevés (14,5 % des patients), en majorité des décès toutes causes (6.8 %), ce qui pourrait être un facteur confondant. Mais au-delà de la puissance, c'est surtout la typologie de notre population qui est particulièrement sévère par rapport à la littérature, avec des patients à très haut risque ischémique, en attestent le score CHA₂DS₂VASc médian élevé, et le nombre important de comorbidités. En outre, plus de 50 % des patients de notre étude bénéficiaient d'un traitement par AOD et la durée médiane de la triple thérapie était de 1 mois (1-6) contrairement au travail de Hu et al. (14).

Quatre grandes études randomisées ont testé ces dernières années la non-infériorité d'une bithérapie par rapport à une TT chez les patients en fibrillation atriale avec traitement anticoagulant et bénéficiant d'une angioplastie coronaire.

Ces quatre études, PIONEER AF-PCI (18), RE-DUAL PCI (19), AUGUSTUS (20) et ENTRUST AF-PCI (21) avaient chacune pour but de démontrer la non-infériorité d'une bithérapie comprenant un AOD et un antiagrégant plaquettaire, en comparaison à une TT comprenant un AVK et deux antiagrégants plaquettaires. Le critère principal de ces études portait sur le risque hémorragique, mais il existait également une évaluation du critère d'efficacité en critère secondaire. Bien que chacune de ces études manquait de puissance pour comparer ces stratégies sur le critère d'efficacité, aucune n'a montré de différence en termes d'incidence d'évènements ischémiques. La méta-analyse (22) incluant les patients issus de ces quatre études et comparant la bithérapie comprenant un AOD et du clopidogrel à la TT comprenant un AVK, de l'aspirine et du clopidogrel montre également une absence de différence entre les deux stratégies thérapeutiques en termes d'incidence d'évènements ischémiques. Le résultat de notre étude pourrait constituer un potentiel argument biologique supplémentaire en défaveur de la TT, puisque les patients sous TT efficace (IRP \leq 50 %) ont le même risque ischémique à 6 mois que les patients sous TT non efficace (IRP $>$ 50 %).

Réactivité plaquettaire et incidence de saignements

La deuxième hypothèse de notre travail était que l'évaluation de la réactivité plaquettaire par l'IRP pouvait être un prédicteur d'évènements hémorragiques. Nos résultats sont plus contrastés, car si le monitoring de l'IRP ne prédit pas le risque de survenue d'hémorragies majeures dans notre population, notre étude met en évidence une différence significative dans la répartition des saignements selon leur gravité. En effet, les saignements minimes sont plus fréquents chez les patients avec un IRP bas (18 % versus 6 %) et les saignements mineurs plus fréquents chez les patients avec un IRP élevé (8% vs 18 %). Nos résultats sont en désaccord avec l'étude de Mokhtar et al. (23), qui démontrait un lien entre les saignements majeurs selon la classification TIMI et un IRP bas, reflétant une inhibition plaquettaire importante. Cependant, dans la littérature, plusieurs études interventionnelles montrent des résultats discordants au sujet du lien entre le risque hémorragique et la réactivité plaquettaire. Ainsi, l'étude de Hu et al., montre une majoration des saignements mineurs, sans majoration des saignements majeurs chez les patients sous triple TT guidée par le résultat de l'IRP (et donc avec un IRP plus bas que le groupe contrôle) (14). Par contre, Bonello et al. (24) ne mettent en évidence aucune différence significative sur l'incidence des saignements majeurs et des saignements mineurs entre les patients recevant des doses de charges répétées jusqu'à l'obtention d'un IRP $<$ 50 % et les patients du groupe contrôle.

La temporalité de la survenue des saignements ainsi que les antécédents des patients sont des éléments majeurs à prendre en compte. En effet, dans notre travail, comme dans toutes les études observationnelles, les évènements hémorragiques sont très précoces, en majorité au cours du premier mois post stenting, comme le montre l'**Annexe 4**. Le délai médian de survenue des évènements hémorragiques était de 15 jours (5-58). Cependant, dans les études randomisées et contrairement aux cohortes, les patients aux antécédents d'AVC ou aux antécédents hémorragiques étaient exclus, alors que ces patients représentent près d'un quart de notre cohorte (respectivement 6.3% et 16.2 %). Notre cohorte inclut donc des patients à haut risque hémorragique, pouvant être lié aux antécédents, plus qu'à l'activité plaquettaire résiduelle sous antiagrégants.

Dans notre population, l'IRP ne permet pas de prédire les événements hémorragiques majeurs. Cela est vraisemblablement en lien avec l'incidence faible de ces événements (2 cas dans chaque groupe). Par ailleurs, la différence de répartition des saignements mineurs et minimes paraît être en lien avec la répartition des saignements cutanés (hématomes) et digestifs. Notre étude a décrit la relation entre la réactivité plaquettaire et les événements hémorragiques en fonction de leur gravité selon la classification TIMI mais aussi du site anatomique. En effet, et même s'il existe seulement une tendance, les saignements cutanés, souvent minimes, sont plus fréquents chez les patients avec une forte inhibition plaquettaire et un IRP $\leq 50\%$. Les saignements digestifs sont quant à eux plus fréquents chez les patients avec une IRP $> 50\%$. Il existe une différence significative dans la répartition des saignements digestifs en fonction de leur sévérité, et l'IRP. Ainsi, les patients avec un IRP élevé présentent des saignements digestifs plus graves. Ce résultat, contre-intuitif, n'est pas retrouvé dans d'autres études. Une des explications probables est que l'incidence plus élevée des saignements digestifs graves chez les patients avec un IRP élevé serait en fait liée à une prescription plus importante de rivaroxaban chez ces patients (30 % chez les patients avec un IRP $> 50\%$ versus 16% chez les patients avec un IRP $\leq 50\%$). En effet, plusieurs études ont démontré que le rivaroxaban provoquait plus de saignements digestifs que les autres traitements anticoagulants (25) (26) (27). Ainsi, la survenue d'événements hémorragiques pourrait donc être plus en lien avec le traitement anticoagulant que le traitement antiagrégant dans cette population.

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites pouvant nuancer son interprétation. En effet, le suivi a été réalisé par suivi téléphonique et consultation de dossiers médicaux, pouvant peut-être minimiser le recueil des événements ischémiques et hémorragiques.

Notre travail constitue une étude de vraie vie, en atteste la faible proportion de patients avec un INR dans la cible (40 %). Il est donc légitime de se questionner sur la compliance des patients au traitement, notamment antiagrégant. Celle-ci peut évidemment influencer l'incidence globale des MACCE et des saignements, et diminuer la puissance de l'étude.

De plus, la durée de la TT a été décidée par le médecin prescripteur, et s'étendait entre 1 et 12 mois dans notre population, diminuant la comparabilité des patients entre eux.

Les antécédents pouvant favoriser les événements hémorragiques, en particulier les saignements digestifs, comme les antécédents de néoplasie colorectales ou les ulcères gastroduodénaux, n'ont pas été relevés.

En outre, la mortalité globale a été prise en compte chez des patients agés polyopathologiques et celle-ci constitue un critère de jugement puissant, mais moins spécifique que la mortalité cardio-vasculaire.

Enfin, l'index de réactivité plaquettaire n'a été dosé qu'une seule fois après l'angioplastie, dans un délai de 24 à 48h après la dose de charge de clopidogrel, alors que ce dosage peut varier au cours du temps.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mme Julia GRUTTEMEIER

CONCLUSIONS

L'évaluation de la réactivité plaquettaire ne permet pas de prédire le risque ischémique ou le risque hémorragique des patients sous triple thérapie après un syndrome coronarien aigu.

La survenue d'évènements hémorragiques dans notre population semble être en lien avec les antécédents nombreux des patients et avec le type de traitement anticoagulant.

La conduite à tenir concernant le traitement antithrombotique chez les patients en post-infarctus avec indication d'anticoagulation reste complexe. A la phase aigüe, l'étude de la réactivité plaquettaire n'apporte à ce jour aucun argument pour le choix de la triple thérapie, en termes de molécules, de posologies, ou de durée.

Cependant, d'autres études comparatives complémentaires sont nécessaires pour guider le choix du traitement anticoagulant dans le cadre d'une triple thérapie antithrombotique.

Enfin, plusieurs questions restent en suspens, comme la durée de la triple thérapie, ou l'intérêt d'une bithérapie comprenant un anticoagulant associé à un nouvel anti-P2Y12 comme le prasugrel ou le ticagrelor.

Le Président du jury,

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 6 Avril 2020
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K, Maki A, Yoshino H, Yanagisawa A, et al. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 15 déc 1997;80(12):1522-7.
2. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J.* mai 1999;20(10):748-54.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet Lond Engl.* 18 août 2001;358(9281):527-33.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 10 sept 2009;361(11):1045-57.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 15 nov 2007;357(20):2001-15.
6. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med.* 24 oct 2019;381(17):1621-31.
7. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019;17:11.
8. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 29 juin 2004;109(25):3171-5.
9. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H-P, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 7 nov 2006;48(9):1742-50.
10. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat-George F, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost JTH.* août 2007;5(8):1630-6.
11. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim H-S, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *A*

- collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol.* 1 nov 2011;58(19):1945-54.
12. Marcucci R, Gori AM, Paniccchia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation.* 20 janv 2009;119(2):237-42.
 13. De Rosa R, Palmerini T, De Servi S, Belmonte M, Crimi G, Cornara S, et al. High on-treatment platelet reactivity and outcome in elderly with non ST-segment elevation acute coronary syndrome - Insight from the GEPRESS study. *Int J Cardiol.* 15 2018;259:20-5.
 14. Hu C, Zhang X, Liu Y, Gao Y, Zhao X, Zhou H, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein-guided Clopidogrel maintenance therapy reduces cardiovascular events in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation therapy and scheduled for percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 18 2018;18(1):120.
 15. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 29 nov 2012;367(22):2100-9.
 16. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 16 mars 2011;305(11):1097-105.
 17. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol.* 12 juin 2012;59(24):2159-64.
 18. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine.* 22 déc 2016;375(25):2423-34.
 19. 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.* 19 2017;377(16):1513-24.
 20. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 18 avr 2019;380(16):1509-24.
 21. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 12 oct 2019;394(10206):1335-43.

22. Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, Geelhoed B, Tamargo J, Wassmann S, et al. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 1 oct 2019;5(4):226-36.
23. Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, Mancini J, Bonello C, Tahirou I, et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thrombosis Research*. août 2010;126(2):e147-9.
24. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 janv 1988;11(1):1-11.
25. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis*. mai 2015;47(5):429-31.
26. Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Adults With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Ther*. déc 2019;26(6):e679-703.
27. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1 déc 2015;66(21):2271-81.
28. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 mars 2020].
29. Barragan P, Bouvier J-L, Roquebert P-O, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;59(3):295-302.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 25 août 2018;40(3):237-69.

Annexes

Annexe 1 : Incidence de MACCE à 6 mois en fonction de la dose de charge de clopidogrel reçue (N (N%))

Variable	DDC unique N = 178	DDC répétées N = 44	p
MACCE sous triple thérapie			0.399
Aucun	153 (86%)	36 (82%)	
SCA non fatal	10 (6%)	3 (7%)	
AVC ischémique	2 (1%)	1 (2%)	
Décès	12 (7%)	3 (7%)	
SCA fatal	1 (1%)	1 (2%)	

MACCE : Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, DDC : Dose De Charge

Annexe 2 : Incidence des saignements digestifs à 6 mois en fonction de la classification TIMI et de l'IRP (N (N%))

Variable	IRP ≤ 50 % N = 125	IRP > 50 % N= 97	p
Saignement digestifs			
TIMI majeur	0 (0%)	2 (2%)	0.042
TIMI mineur	5 (4,8%)	10 (10%)	
TIMI minime	1(2,4%)	0 (0%)	

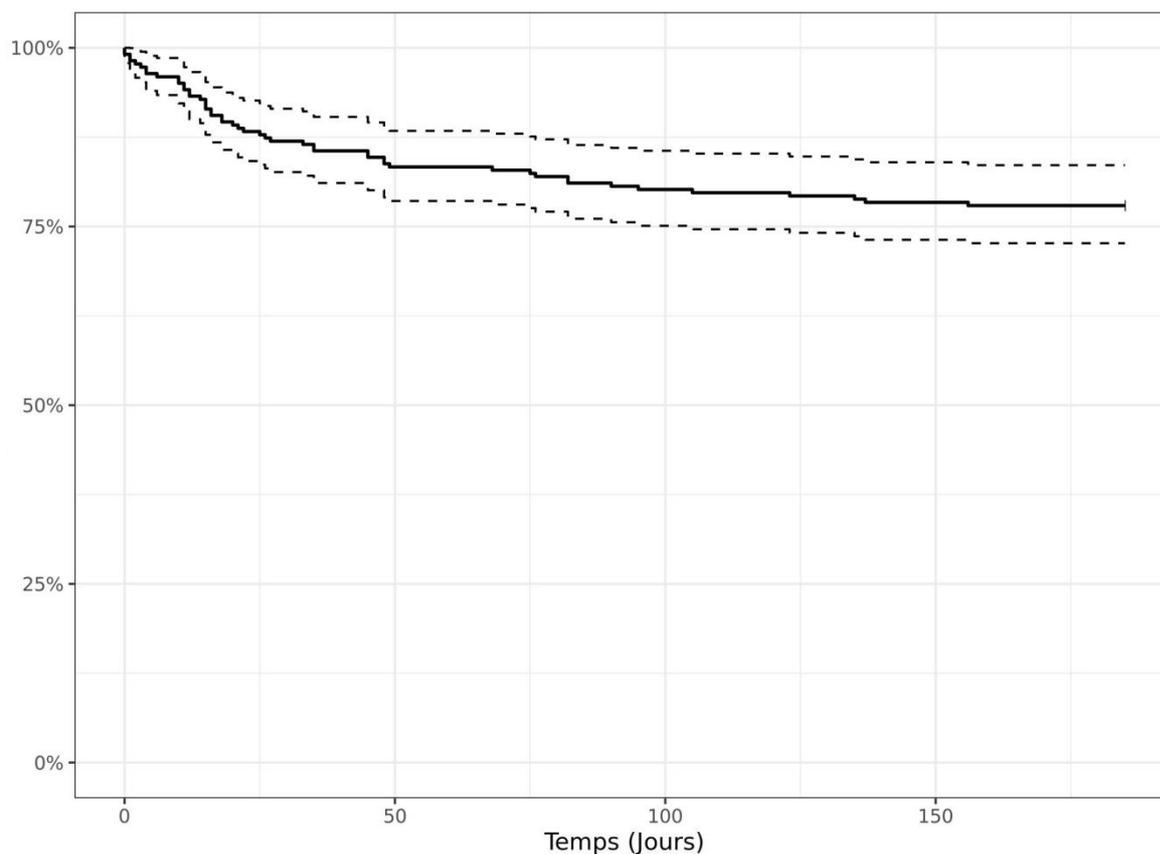
IRP : Index de Réactivité Plaquettaire, TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Annexe 3 : Incidence des saignements à 6 mois en fonction du type d'anticoagulant (N (N)%)

Variable	AVK N = 102	Rivaroxaban 15mg N = 51	Apixaban 5mg N = 42	Dabigatran 110 mg N = 27	p
Saignement (tous)	33 (32,4%)	14 (28,5%)	12 (28,5%)	1 (3,7%)	0.013
Cérébral	2 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,3%)	1 (3,7%)	
Digestif	10 (9,8%)	7 (14,2%)	4 (9,5%)	0 (0%)	
Hémoptysie	3 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Urinaire	4 (3,9%)	1 (2,0%)	3 (7,1%)	0 (0%)	
Hématome	10 (9,8%)	3 (5,8%)	1 (2,3%)	0 (0%)	
Vasculaire	3 (2,9%)	1 (2,0%)	2 (4,7%)	0 (0%)	
ORL	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

AVK : Anti-Vitamine K, ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

Annexe 4 : Incidence des saignements en fonction du temps



Annexe 5 : Classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) des saignements (24)

Majeure

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

Mineure

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

Minime

- Tout saignement manifeste ne répondant pas aux critères ci-dessus.

TITRE DE LA THESE : Impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique des patients sous triple thérapie anti-thrombotique après un syndrome coronarien aigu

AUTEUR : JULIA GRUTTEMEIER

Introduction : Le traitement anti-thrombotique optimal après un syndrome coronarien aigu (SCA) chez les patients relevant d'un traitement anticoagulant est incertain. La stratégie thérapeutique la plus communément admise reste encore la prescription d'une triple thérapie (TT) comprenant un traitement anticoagulant oral combiné avec l'aspirine et le clopidogrel. Ces patients présentent donc un risque hémorragique élevé, mais également un risque ischémique de par la prescription de clopidogrel en contexte de SCA. En effet, la résistance au clopidogrel, se traduisant par une réactivité plaquettaire élevée sous traitement, concernerait 30 % de la population.

Objectif : Notre étude a pour but d'évaluer l'impact de la réactivité plaquettaire sur le risque ischémique et hémorragique des patients sous TT en post-SCA.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, bi-centrique, observationnelle. L'index de réactivité plaquettaire (IRP) a été déterminé par l'étude de la phosphorylation de la protéine VASP 24 à 48h après l'administration d'une dose de charge de clopidogrel chez les patients sous TT après un SCA. Le critère de jugement principal était l'incidence de MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) à 6 mois en fonction de l'IRP. Le critère de jugement secondaire était l'incidence de saignements selon la classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) à 6 mois en fonction de l'IRP.

Résultats : 222 patients ont bénéficié d'un suivi de 6 mois. 14,5 % des patients ont présenté un MACCE et 22 % des patients ont présenté un saignement durant le suivi. Il n'existe pas de relation significative entre l'IRP et l'incidence de MACCE ($p = 0.526$). Il ne paraît pas non plus y avoir de relation significative entre l'IRP et l'incidence de saignements ($p = 0.085$). Le risque hémorragique dans cette population semble lié aux antécédents des patients et au type de traitement anticoagulant compris dans la TT.

Conclusion : La réactivité plaquettaire n'a pas d'impact sur le risque ischémique et hémorragique chez les patients sous TT en post-SCA. D'autres études sont nécessaires afin de guider le choix de l'anticoagulant lors d'une TT, évaluer l'intérêt d'une TT par rapport à une bithérapie, ainsi que celui d'une bithérapie comprenant un nouvel anti-P2Y12 associé à un anticoagulant oral direct.

MOTS-CLES : syndrome coronarien aigu, réactivité plaquettaire, angioplastie coronaire, bithérapie antiagrégante, anticoagulant oral, VASP, événements ischémiques, hémorragies, suivi