

I Revues générales

Triple thérapie antithrombotique : pour qui et pour quelle durée ?

RÉSUMÉ : La trithérapie antithrombotique se discute chez les patients avec une indication de traitement anticoagulant au long cours, après une angioplastie ou un syndrome coronaire aigu. La diminution du risque de thrombose de stent, résultant à la fois de l'amélioration de la technique d'angioplastie et de l'utilisation de stents actifs de nouvelle génération, a permis de réduire la durée de cette trithérapie à la phase hospitalière (c'est à dire quelques jours) pour la majorité des patients. Cette stratégie a été validée par des études randomisées qui montrent une importante diminution du risque hémorragique, sans augmentation du risque ischémique coronaire, comparée à la stratégie conventionnelle avec durées plus prolongées (quelques mois). Cependant, chez des patients à haut risque ischémique, la trithérapie doit être étendue à un mois pour limiter au maximum le risque de thrombose de stent. Dans tous les cas, l'utilisation des AOD doit être privilégiée, à des doses efficaces et validées dans la FA. Le clopidogrel est le seul antiagrégant autorisé avec la trithérapie.



F. LECLERCQ
Service de Cardiologie, CHU de MONTPELLIER.

Une triple thérapie antithrombotique, incluant l'association de deux antiagrégants plaquettaires et d'un anticoagulant, a longtemps été considérée comme indispensable après une intervention coronaire percutanée (ICP) ou après un syndrome coronaire aigu (SCA) chez les patients avec une indication de traitement anticoagulant au long cours. Sur le plan pratique, on considère que près de 15 % de l'ensemble des patients qui subissent une ICP sont concernés et que 1/3 des coronariens auront au cours de leur vie une indication de traitement anticoagulant [1].

Le concept de trithérapie a cependant évolué depuis quelques années, avec des durées recommandées de plus en plus courtes. Celles-ci ont même été réduites uniquement à la période hospitalière pour la majorité des patients, dans les dernières recommandations européennes 2021 consacrées à la prise en charge des SCA sans sus-décalage du ST [2]. Nous allons voir que cette stratégie par

défaut doit cependant être réfléchi et adaptée au patient pour limiter au maximum le risque hémorragique, sans compromettre le risque ischémique et notamment celui de thrombose de stent.

Le rationnel de la trithérapie et le prix à payer

Les anticoagulants oraux (ACO) sont généralement indiqués pour les thromboses survenant dans un milieu à faible contrainte de cisaillement (comme dans la maladie thromboembolique veineuse ou la fibrillation atriale [FA]), alors que les antiplaquettaires le sont essentiellement dans la pathologie artérielle athéromateuse dans laquelle les forces de cisaillement sont élevées et où les plaquettes jouent un rôle majeur dans la survenue d'événements ischémiques (concept d'athérothrombose) [3].

L'étude ACTIVE W, publiée en 2007 dans le *Lancet*, avait ainsi démontré que le

I Revues générales

traitement anticoagulant était supérieur à la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) pour prévenir les événements thromboemboliques associés à la FA [4]. Les antiagrégants ont d'ailleurs disparu des recommandations européennes dans cette indication depuis 2017 [5].

Inversement, on sait que le traitement anticoagulant est inefficace pour prévenir la thrombose de stent, qu'une double antiagrégation plaquettaire comprenant un inhibiteur du P2Y₁₂ est la meilleure stratégie antithrombotique dans les mois qui suivent un SCA pour diminuer les événements ischémiques et qu'elle est obligatoire au moins un mois après la mise en place d'une endoprothèse coronaire pour prévenir la thrombose de stent [6, 7].

Dès lors, après ICP ou SCA, chez un patient avec une indication d'anticoagulant au long cours (FA le plus souvent), la triple association antithrombotique semblait indispensable pour prévenir à la fois les événements ischémiques liés à la FA (prévention des AVC notamment) et les événements ischémiques liés à la pathologie coronaire (prévention de la thrombose de stent, essentiellement) [6, 8, 9].

Ainsi, les résultats du registre danois, publiés en 2012 et incluant plus de 11 000 patients ayant une FA et bénéficiant d'une angioplastie coronaire, montraient l'efficacité en termes d'événements ischémiques de la trithérapie antithrombotique dans cette population, au prix cependant d'un risque hémorragique plus que doublé. Dans cette même étude, il est bien montré que le risque hémorragique associé à la trithérapie est d'autant plus important que sa durée est prolongée [8].

Diminuer la durée de la trithérapie pour réduire le risque hémorragique

Les recommandations européennes de 2016 sur la FA, reprises par celles de 2017 sur la DAPT, autorisaient des

Trial	Short DAPT (mois)	Long DAPT (mois)	Thrombose de stent (%)	HR (IC95 %)	p
PRODIGY	6	24	1,3 vs 1,5	1,15 (0,55-2,41)	0,70
RESET	3	12	0,2 vs 0,3	-0,1 (-0,5-0,3)	0,65
EXCELLENT	6	12	0,6 vs 0,1	6,02 (0,72-49,96)	0,10
OPTIMIZE	3	12	0,8 vs 0,8	1,08 (0,49-2,36)	0,86
SECURITY	6	12	0,3 vs 0,4	0,75 (-0,7-0,4)	0,70
ISAR SAFE	6	12	0,3 vs 0,2	1,66 (0,4-6,96)	0,49
ITALIC	6	24	0,3 vs 0	N/A	0,49

Tableau I : Thrombose de stent avec DAPT courte vs longue : données des registres.

durées de trithérapie allant jusque six mois, tout en recommandant une prescription "la plus courte possible" pour limiter le risque hémorragique [5, 10]

L'arrivée des stents actifs (DES) de deuxième génération a permis de réduire de façon importante le risque de thrombose de stent, événement grave mais devenu très rare et même moins fréquent qu'avec les stents nus dans les dernières études et méta-analyses [11, 12].

Ainsi plusieurs études ouvertes ou registres ont validé la sécurité de DAPT courtes avec arrêt précoce de l'aspirine, sur le risque d'événements ischémiques et notamment le risque de thrombose de stent (**tableau I**) [13-15].

L'étude randomisée ISAR triple a inclus 614 patients dans trois centres européens et a comparé une trithérapie de six semaines vs une trithérapie de six mois (groupe contrôle).

Le suivi était de neuf mois, tous les patients bénéficiant de la mise en place d'un DES, dont la moitié étaient des stents actifs de deuxième génération. Il faut cependant noter que les patients avec angioplastie du tronc commun ou antécédents de thrombose de stent étaient exclus de l'étude.

Cette étude n'a pas montré de différences statistiquement significatives entre les groupes concernant le critère de juge-

ment principal composé du décès, de l'infarctus du myocarde, de la thrombose d'endoprothèse, de l'AVC ischémique et de l'hémorragie majeure. Toutefois, seulement le tiers de la population de l'étude avait eu un SCA récent et elle n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer les événements ischémiques seuls [16].

Supprimer la trithérapie : est-ce vraiment possible ?

Les données disponibles dans ce domaine se fondent principalement sur des études randomisées contrôlées ouvertes.

L'étude WOEST a été la première étude randomisée à évaluer la stratégie de suppression de la trithérapie dès la sortie de l'hôpital (arrêt de l'aspirine dans les sept premiers jours), comparée à la stratégie conventionnelle de trithérapie entre un et douze mois, selon la situation clinique.

Cette petite étude, incluant 573 patients et seulement 25 % de SCA, a montré une diminution importante (-64 %) des complications hémorragiques dans le groupe avec arrêt précoce de l'aspirine, et de façon apparemment paradoxale, une diminution des complications ischémiques dans ce même groupe [17].

Même si on sait que la diminution des accidents hémorragiques, en limitant

Revue générale

notamment le nombre d'arrêts intempestifs du traitement antithrombotique, peut influencer favorablement le risque ischémique, la prudence doit être recommandée dans l'interprétation de ces résultats sur les événements ischémiques car l'étude n'était pas dimensionnée pour évaluer le risque ischémique et qu'un surrisque de thrombose de stent n'est pas à exclure [9, 18].

Les quatre études menées avec les AOD (PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST PCI) apportent des résultats qui vont tous dans le même sens : après angioplastie pour syndrome coronaire aigu ou maladie coronaire stable, des trithérapies de quelques jours, c'est-à-dire limitées à la phase hospitalière (randomisation dans les 72 heures qui suivent l'angioplastie), permettent de diminuer le risque hémorragique, sans signal d'augmentation du risque ischémique coronaire et notamment de celui de thrombose de stent [19, 21].

Les doses d'AOD utilisées dans ces études sont variables selon les études, en fonction du risque hémorragique et notamment de la fonction rénale : 10 à 15 mg/j pour le rivaroxaban, 2,5 ou 5 mg 2x/j pour

l'apixaban, 110 ou 150 mg 2x/j pour le dabigatran, 30 à 60 mg pour l'edoxaban. Quant à l'inhibiteur du P2Y12, il s'agit du clopidogrel dans la majorité des cas, dans moins de 10 % des cas le ticagrelor ou plus rarement le prasugrel.

Dans la revue de la littérature de Gargiulo, incluant les quatre études menées avec les AOD comparant bi vs trithérapie, on note cependant une tendance non significative à l'augmentation du risque d'infarctus et une augmentation significative du risque de thrombose de stent avec la bithérapie [22].

Même s'il y a peu d'évènements dans chaque sous-groupe, ce signal doit cependant être gardé en mémoire et il a d'ailleurs été pris en compte dans les dernières recommandations [2].

Comment sélectionner les patients candidats à une trithérapie à la sortie de l'hôpital : les recommandations européennes

Compte tenu des résultats des études randomisées et des méta-analyses

montrant le bénéfice sur le risque hémorragique de la bithérapie instaurée à la sortie de l'hôpital, cette stratégie est proposée par défaut après ICP ou SCA dans les dernières recommandations du NSTEMI, la durée de la trithérapie se limitant à la phase hospitalière qui, en général, n'excède pas quelques jours [2].

Les patients à risque ischémique élevé et à risque hémorragique faible sont ceux chez lesquels une trithérapie jusqu'à un mois peut être envisagée.

Dans un contexte de SCA, un risque ischémique élevé est défini comme étant associé à une maladie coronaire dite "complexe" (terrain diabétique, maladie pluritronculaire, terrain polyvasculaire, maladie coronaire précoce, insuffisance rénale, maladie inflammatoire associée) ou peut être lié à la procédure (plus de trois stents, lésions longues > 60 mm, antécédent de thrombose de stent, une seule artère perméable, etc.).

En fonction de l'association de ces facteurs, le patient peut ainsi être défini à risque ischémique ou thrombotique élevé ou modéré (**tableau II**).

Risque thrombotique élevé (classe IIa)	Risque thrombotique modéré (classe IIb)
Maladie coronaire complexe et au moins un critère	
Facteurs de surrisque	Maladie coronaire simple et au moins un critère
<ul style="list-style-type: none"> ● Diabète sucré requérant un traitement ● Antécédents d'IM ● Maladies pluritronculaires ● Atteintes polyvasculaires ● Maladie coronaire prématurée (< 45 ans) ou récurrente (nouvelle lésion dans un délai de 2 ans) ● Maladie inflammatoire systémique concomitante (VIH, lupus érythémateux systémique ou polyarthrite chronique) ● Maladie rénale chronique et débit de filtration glomérulaire estimé (15-59 mL/min/1,73 m²). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabète sucré requérant un traitement ● Antécédents d'IM ● Atteintes polyvasculaires ● Maladie rénale chronique et débit de filtration glomérulaire estimé (15-59 mL/min/1,73 m²).
Aspects techniques	
<ul style="list-style-type: none"> ● Au moins trois stents implantés ● Au moins trois lésions traitées ● Longueur totale du stent > 60 mm ● Antécédent de revascularisation complexe (tronc commun stent au niveau d'une bifurcation avec ≥ 2 stents implantés, occlusion chronique totale, <i>stenting</i> du dernier vaisseau perméable) ● Antécédent de thrombose de stent sous traitement antiplaquettaire 	

Tableau II : Critères de risque pour un traitement prolongé avec un deuxième agent antithrombotique.

- Antécédent d'hémorragie cérébrale ou d'AVC ischémique
- Antécédent de pathologie intracrânienne
- Hémorragie digestive récente ou anémie possiblement en rapport avec un saignement digestif
- Toute pathologie digestive à risque hémorragique
- Insuffisance hépatique
- Coagulopathie ou thrombopathie à risque hémorragique
- Âge très avancé ou fragilité liée à l'âge
- Insuffisance rénale dialysée ou DGG < 15 mL/min/1,73 m²

Tableau III : Situations cliniques à risque hémorragique élevé, en défaveur de la trithérapie au-delà de la phase hospitalière (recommandations européennes 2021).

À noter que ces dernières recommandations concernent les SCA et peuvent être appliquées par défaut à la maladie coronaire stable où le risque ischémique est souvent mais pas toujours moins important (facteurs anatomiques ou procéduraux à considérer notamment).

Le risque hémorragique peut être évalué par des scores (HAS-BLED notamment pour la FA) mais aucun d'eux n'a été validé pour évaluer le risque hémorragique associé à la trithérapie antithrombotique.

Les recommandations considèrent ainsi certaines situations cliniques comme associées à un risque hémorragique élevé et donc en défaveur de la trithérapie (*tableau III*).

Comment diminuer le risque hémorragique

1. Sélection des anticoagulants

La diminution du risque d'hémorragie grave constatée avec les AOD comparés aux AVK dans la FA laisse à penser que ce bénéfice pourrait être maintenu en cas de trithérapie antithrombotique. Ainsi, les études en sous-groupes, faites dans les principales études menées dans la FA avec

les AOD, confirment le maintien de ce bénéfice comparé aux AVK quand ils sont associés à un ou deux antiagrégants plaquettaires; les sous-groupes avec trithérapie sont cependant très petits [18-21, 23].

Parmi les études ayant validé la bithérapie avec les AOD après angioplastie chez les patients avec indication de traitement anticoagulant, seule l'étude AUGUSTUS, menée avec l'apixaban, a comparé la trithérapie avec des AOD vs celle utilisant des AVK et montre une supériorité de l'AOD en termes d'événements hémorragiques [21]. Les autres études comparent une bithérapie avec AOD à une trithérapie avec des AVK, et sont logiquement en faveur de la bithérapie concernant le risque hémorragique [19, 20, 22].

À noter également que les études REDUALPCI (dabigatran) et AUGUSTUS (apixaban) utilisaient les AOD à la dose recommandée pour la prévention des accidents thromboemboliques de la FA, alors que le rivaroxaban dans l'étude PIONEER était utilisé à une dose moindre, et non validée dans la FA (15 ou 10 mg selon le risque hémorragique).

Une méta-analyse récente de ces trois études est cependant en faveur de l'utilisation des doses pleines d'AOD pour prévenir le risque thromboembolique lié à la FA, dans cette indication particulière d'association à des antiagrégants plaquettaires [24].

Il n'est ainsi pas possible d'affirmer que la prévention du risque thromboembolique en relation avec une FA soit assurée avec de plus faibles doses d'AOD que celles validées dans les études.

2. Sélection des antiplaquettaires

Le clopidogrel est l'antiplaquettaire à privilégier en combinaison avec l'aspirine et un anticoagulant oral. Les inhibiteurs du P2Y₁₂ plus récents et plus puissants, prasugrel et ticagrelor, ne sont pas recommandés en raison d'un

risque plus élevé d'hémorragie en comparaison du clopidogrel et des données limitées sur leur rôle dans le contexte d'une trithérapie. Par contre, si le clopidogrel n'est pas une option (allergie, antécédent de thrombose d'endoprothèse, par exemple), on peut envisager d'utiliser le ticagrelor ou le prasugrel dans un contexte de bithérapie, ces associations étant d'ailleurs possibles dans les études menées avec les AOD. En plus de l'antiplaquettaire choisi, il est recommandé que les patients avec trithérapie prennent de l'aspirine à faible dose (maximum 100 mg/j).

3. Protection gastro-intestinale

Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être envisagé comme protection gastrique pour les patients avec trithérapie, particulièrement ceux qui ont des antécédents de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcère [25]. Bien qu'il n'y ait pas beaucoup de données sur l'efficacité de la protection gastrique dans une trithérapie, les IPP ont montré une réduction du risque de saignements gastro-intestinaux d'au moins 50 % chez les patients qui suivent une DAPT [26].

L'hypothèse d'une possible interaction médicamenteuse entre certains IPP (oméprazole et ésoméprazole) et le clopidogrel sur la base des données observationnelles a été évoquée mais n'a pas été confirmée comme associée à des conséquences cliniques dans les études randomisées [27]. Une fois la trithérapie terminée, l'IPP devrait être arrêté s'il n'est plus nécessaire.

4. Dépister les facteurs de risque réversibles d'hémorragie

Une pression artérielle non contrôlée, un INR labile, l'utilisation de médicaments qui prédisposent le patient à des saignements (AINS, corticostéroïdes, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et une consommation fréquente d'alcool (p. ex. ≥ 8 consommations alcoolisées par semaine) peuvent

I Revues générales

augmenter le risque d'hémorragie du patient. Ces facteurs de risque doivent être dépistés et contrôlés avant de commencer le traitement et pendant toute la thérapie.

5. Stratégie pour limiter le risque hémorragique en cas de bi ou de trithérapie :

- limiter au maximum la durée de la trithérapie (un mois maximum);
- privilégier les anticoagulants oraux directs aux anti-vitamine-K;
- cibler un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 et 2,5 sous anti-vitamine-K;
- sous anticoagulant oral direct, les doses sont : apixaban 5 mg × 2/j, dabigatran 110 mg ou 150 mg × 2/j, rivaroxaban 15 ou 20 mg/j (les doses réduites sont à privilégier si insuffisance rénale ou si patients à risque hémorragique élevé);
- utiliser l'aspirine à la plus faible dose (75 à 100 mg/j);
- sous inhibiteur du P2Y12 : privilégier le clopidogrel au prasugrel et au ticagrelor;
- utiliser largement un IPP afin de prévenir les complications hémorragiques gastro-intestinales;
- dépister et contrôler les facteurs de risque réversibles d'hémorragie : éviter AINS, antidépresseurs antisérotoninergiques, attention à l'alcool.

■ Conclusion

L'indication conjointe d'un traitement anticoagulant et d'un traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas rare chez le coronarien. Les études récentes montrent que la trithérapie peut être réduite au minimum (phase hospitalière) dans un grand nombre de cas après angioplastie ou SCA et indication de traitement anticoagulant au long cours. Il est cependant nécessaire d'évaluer précisément le risque ischémique et hémorragique du patient pour proposer une stratégie thérapeutique personnalisée. Une trithérapie d'un mois maximum sera donc à envisager en cas de

POINTS FORTS

- La trithérapie antithrombotique doit être raccourcie le plus possible pour limiter le risque hémorragique.
- Pour un grand nombre de patients, la durée de la trithérapie doit se limiter à la phase hospitalière.
- En cas de risque ischémique coronaire élevé (antécédent de thrombose de stent, lésions complexes longues ou diffuses, stents multiples, terrain diabétique ou insuffisance rénale sévère, maladie polyvasculaire...), et de risque hémorragique faible ou modéré, la trithérapie peut être étendue à un mois maximum.
- Les AOD seront privilégiés dans une association aux antiagrégants plaquettaires, en utilisant des doses validées dans la FA.
- Les mesures pour limiter le risque hémorragique doivent être encouragées (thérapeutiques associées à risque hémorragique telles que AINS stoppées, doses faibles d'aspirine, clopidogrel seul utilisable, INR dans la cible, utilisation large des IPP).

risque ischémique coronaire élevé, lié au patient ou à la procédure (prévention de la thrombose de stent). La dose du traitement anticoagulant devra, si possible, être celle qui prévient efficacement les accidents thromboemboliques (FA le plus souvent) en privilégiant les AOD. Enfin, dans tous les cas, il faudra dépister et corriger les facteurs de risque réversibles d'hémorragie.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIBSON CM, MEHRAN R, BODE C *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016;375:2423-2434.
2. COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al.* Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The 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*, 2021;42:1289-1367.
3. GOLDSMITH HL, TURITTO VT. Rheological aspects of thrombosis and hemostasis: basic principles and applications. *Thromb. Haemost.*, 1986;55:415-435.
4. ACTIVE writing group clopidogrel plus aspirin *versus* oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367:1903-1912.
5. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
6. LEON MB, BAIM DS, POPMA JJ *et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998;339:1665-1671.
7. STEINHUBL SR, BERGER PB, MANN T *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
8. LAMBERTS M, OLESEN JB, RUWALD MH *et al.* Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction.

- tion and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012;126:1185-1193.
9. LIP GY, HUBER K, ANDREOTTI F *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*, 2010;103:13-28.
 10. VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018;39:213-225.
 11. KASTRATI A, MEHILLI J, PACHE J *et al.* Analysis of 14 Trials comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med*, 2007;356:1030-1039.
 12. TADA T, BYRNE RA, SIMUNOVIC I *et al.* Risk of Stent Thrombosis Among Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents and Second-Generation Drug-Eluting Stents, Results From a Registry of 18,334 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:1267-1274.
 13. GWON HC, HAHN JY, PARK KW *et al.* Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation*, 2012; 125:505-513.
 14. SCHULZ-SCHÜPKE S, BYRNE RA, TEN BERG JM *et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015;36:1252-1263.
 15. Gilard M, Barragan P, Noryani AL *et al.* 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients non-resistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:777-786.
 16. FIEDLER KA, MAENG M, MEHILLI J *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65:1619-1629.
 17. DEWILDE WJM, OIRBANS T, VERHEUGT FWA *et al.* WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013;381:1107-1115.
 18. STEG PG, HUBER K, ANDREOTTI F *et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011;32:1854-1864.
 19. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017; 377: 1513-1524.
 20. LOPES RD, HEIZER G, ARONSON R *et al.* For the AUGUSTUS Investigators Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2019; 380:1509-1524.
 21. VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L *et al.* Edoxaban treatment versus vitamin k antagonist in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention (ENTRUST-AF-PCI). *Lancet*, 2019;394:1335-1343.
 22. GARGIULO G, GOETTE A, TIJSSEN J *et al.* M Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2019;7:3757-3767.
 23. DANS AL, CONNOLLY SJ, WALLENTIN L *et al.* Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY). *Trial*, 2013;127:634-640.
 24. POTPARA TS, MUJOVIC N, PROIETTI M *et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*, 2020; 22:33-46.
 25. AGEWALL S, CATTANEO M, COLLET JP *et al.* Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013;34:1708-1713.
 26. SILLER-MATULA JM, JILMA B, SCHRÖR K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010;8:2624-2641.
 27. BHATT DL, CRYER BL, CONTANT CF *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010;363:1909-1917.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.