

Revue générale

Accidents hémorragiques graves sous antiplaquettaires : que faire ?

RÉSUMÉ : Le traitement antiplaquettaire est la pierre angulaire du traitement et de la prévention de la maladie coronaire. L'association de l'aspirine et d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 est recommandée dans le syndrome coronarien aigu et après une angioplastie coronaire dans le syndrome coronaire chronique. La durée optimale de la bithérapie antiplaquettaire est très variable et dépend du risque ischémique et hémorragique du patient. Les accidents hémorragiques associés à la bithérapie antiplaquettaire restent les complications les plus fréquentes des agents antiplaquettaires, bien qu'elles soient généralement minimales ou modérées.

Au-delà de l'évaluation individualisée du risque hémorragique, la prise en charge des patients présentant des complications hémorragiques graves est une situation difficile qui nécessite des recommandations générales et spécifiques. La principale adaptation thérapeutique reste l'arrêt de la bithérapie avec la poursuite d'une monothérapie au décours.

Cette revue propose un état des lieux des complications hémorragiques sous traitement antiplaquettaire ainsi que des différentes stratégies thérapeutiques possibles en cas d'hémorragie aiguë.



L. CORNILLET, B. LATTUCA, G. CAYLA
Service de Cardiologie, CHU de NÎMES.

L'utilisation de la double antiagrégation plaquettaire (DAP) s'accompagne d'une augmentation des complications hémorragiques liées notamment au vieillissement de la population présentant plus de comorbidités, à l'utilisation d'antiagrégants puissants (ticagrelor et prasugrel), à une durée de bithérapie non adaptée et au recours à une stratégie invasive de première intention. Les accidents hémorragiques graves sous DAP restent heureusement rares, mais leur gestion est souvent complexe, nécessitant d'évaluer le risque ischémique et le risque hémorragique pour chaque patient. Comment traiter et prévenir ces saignements ?

Généralités sur les agents antiplaquettaires

Plusieurs agents antiplaquettaires administrables par voie orale sont

disponibles. Leurs caractéristiques (**tableau 1**) sont importantes à prendre en compte dans la gestion des accidents hémorragiques. L'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclooxygénase de type 1. Le clopidogrel et le prasugrel sont des thiéno-pyridines, inhibiteurs irréversibles des récepteurs P2Y12 à l'adénosine diphosphate (ADP). Le ticagrelor est lui un inhibiteur réversible des récepteurs P2Y12 à l'ADP classé dans les cyclopentyltriazolopyrimidines.

Stents actifs et bithérapie antiplaquettaire

Les stents actifs sont apparus il y a une vingtaine d'années et ont progressivement totalement remplacé les stents métalliques classiques (stents nus). La première génération de stents actifs (années 2000) était caractérisée par des épaisseurs de maille importantes (130

Revue générale

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe chimique	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Cyclopentyltriazolopyrimidine
Posologie (dose de charge puis d'entretien)	600 mg puis 75 mg/j	60 mg puis 10 mg /j	180 mg puis 90 mg x 2 /j
Réversibilité	Non	Non	Oui
Activation	Prodrogue, biotransformation hépatique	Prodrogue, biotransformation hépatique	Drogue active avec métabolite actif additionnel
Début d'effet après dose de charge	2-6 heures	30 minutes	30 minutes
Durée de l'effet	3-10 jours	7-10 jours	3-5 jours
Arrêt avant chirurgie	5 jours	7 jours	5 jours
Demi-vie plasmatique de la forme active du récepteur P2Y12	30-60 minutes	30-60 minutes	6-12 heures
Inhibiteur de la recapture de l'adénosine	Non	Non	Oui

Tableau I : Principales caractéristiques des inhibiteurs des récepteurs P2Y12 par voie orale.

à 150 µm) et l'utilisation de polymères durables. Un signal concernant la sécurité de ces stents avait été observé avec un taux annuel cumulatif de 0,6 % de thromboses de stent [1] très tardives (> 1 an après implantation) attribué à un retard ou à un défaut d'endothélisation. La durée minimale de DAP après implantation de ces stents s'était à l'époque considérablement allongée, passant de 3 mois à plus de 12 mois.

Depuis, d'importantes améliorations techniques ont été observées avec l'avènement des endoprothèses actives de deuxième et troisième générations. La diminution de l'épaisseur des mailles (passant de 150 à 80 µm et moins) et l'utilisation de polymères biocompatibles ou résorbables se sont accompagnées, sur le plan clinique, d'une réduction des thromboses de stent, notamment des thromboses tardives.

Hémorragies graves sous antiagrégants plaquettaires : définitions, fréquence et impacts

Dans la littérature médicale, il existe une grande hétérogénéité de définitions des hémorragies (BARC, TIMI, GUSTO,

Type 1	Hémorragie ne nécessitant aucune prise en charge
Type 2	Hémorragie non classée ailleurs, mais nécessitant une prise en charge médicale, une hospitalisation ou une évaluation rapide
Type 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Hémorragie avec baisse de Hb \geq 3 g/dL nécessitant une transfusion, un traitement vasopresseur ou une chirurgie ● Hémorragie intraoculaire, hémorragie intracrânienne et tamponnade
Type 4	Hémorragie après pontage coronarien
Type 5	Hémorragie fatale

Tableau II : Classification simplifiée des hémorragies selon la définition BARC [2].

PLATO, CURE, ACUITY, STEEPLE...), rendant par conséquent difficile la comparaison des résultats des études cliniques entre elles. Pour réduire ces limites, le consortium international BARC (*Bleeding Academic Research Consensus*) a été proposé et est actuellement la classification la plus utilisée, prenant en compte des critères simples et objectifs (**tableau II**) [2]. Le haut risque hémorragique sous antiplaquettaire est défini ainsi : risque \geq 4 % de saignement important (BARC 3 ou 5) et/ou risque \geq 1 % de saignement intracrânien par an à la suite d'une angioplastie coronaire.

La survenue d'une hémorragie grave sous antiagrégant plaquettaire (AAP) dépend de nombreux facteurs et notamment des comorbidités du patient. Le **tableau III** reprend l'incidence des hémorragies majeures retrouvées dans les études sur

le syndrome coronarien aigu (SCA) ou l'angioplastie coronaire. Précisons qu'il s'agit d'une survenue continue, tout au long de la vie du patient coronarien, avec une incidence moyenne retrouvée entre 0,3 % et 2,8 % par an dans les cohortes les plus récentes.

La localisation des hémorragies est très variable. Les hémorragies cutanéomuqueuses et gastro-intestinales restent les hémorragies les plus fréquentes sous antiagrégants plaquettaires, pouvant correspondre à 30 à 50 % des localisations [4]. Au-delà de leur survenue fréquente, l'impact pronostique de ces complications est majeur dans la vie du patient coronarien. En effet, la survenue d'un saignement grave est directement corrélée à un risque accru de mortalité et d'événements ischémiques (infarctus du myocarde et accident vasculaire céré-

Études (année de publication)	Patients, n	Taux d'hémorragie à 1 an, %	Définition utilisée
RESET (2012)	2117	0,7	TIMI majeur et mineur
EXCELLENT (2012)	1443	1	TIMI majeur et mineur
ARCTIC (2012)	2440	2,8	STEEPLE majeur
PRODIGY (2012)	1970	2,0	BARC 3 ou 5
OPTIMIZE (2013)	3119	0,5	Défini par protocole
DAPT (2014)	22 866	2,7	GUSTO modéré ou sévère
SECURITY (2014)	1 399	0,9	BARC 3 ou 5
PRECISE-DAPT (2017)	14 963	1,5	TIMI majeur et mineur
SMART-DATE (2018)	2712	0,3	BARC 3 ou 5
GLOBAL-LEADERS (2018)	15 968	1,9	BARC 3 ou 5

Tableau III : Taux d'hémorragie à 1 an sous antiagrégant plaquettaire (AAP) après angioplastie retrouvés dans les principales études [3].

bral). Plusieurs explications peuvent être avancées : l'hypotension, l'augmentation de la fréquence cardiaque ou l'hypoxie tissulaire secondaires au saignement, le rebond ischémique et le risque de thrombose de stent secondaire à un arrêt prématuré de traitement antiplaquettaire, mais aussi l'anémie amenant à une transfusion sanguine dont les effets potentiellement délétères sont toujours débattus.

Évaluation du risque hémorragique et prévention

L'intensification de l'inhibition plaquettaire pour lutter contre les récurrences ischémiques doit être contrebalancée par le risque de complications hémorragiques. Plusieurs scores ont été développés (PRECISE-DAPT, ARC-HBR...) pour tenter d'évaluer ce risque mais ils

n'ont qu'une valeur prédictive modérée. En effet, l'évaluation individualisée du risque est rendue complexe par le chevauchement de nombreux facteurs de risque tels que l'âge, le diabète ou l'insuffisance rénale chronique qui sont associés aussi bien à un surrisque ischémique qu'hémorragique.

Les critères ARC-HBR sont des critères cliniques et paracliniques définis par un consensus d'experts [3] permettant d'identifier les patients à haut risque de saignement après une angioplastie. Les patients sont considérés à haut risque si au moins 1 critère majeur est rempli ou bien 2 critères mineurs (**tableau IV**). L'application ARC Portal, disponible en ligne, permet un calcul rapide du risque ischémique et hémorragique ainsi qu'une proposition de pondération individualisée du risque selon le profil du patient (www.cerc-europe.org/arc-hbr-high-bleeding-risk-evaluator).

Les critères de haut risque les plus fréquemment retrouvés sont l'âge, l'anémie chronique, l'insuffisance rénale chro-

Patient à haut risque hémorragique = 1 critère majeur ou 2 critères mineurs	
Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> ● Traitement anticoagulant au long cours ● Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 mL/min) ● Hémoglobine < 11 g/dL ● Hémorragie spontanée nécessitant une hospitalisation ou une transfusion dans les 6 derniers mois ou n'importe quand si récurrente ● Thrombopénie modérée ou sévère (< 100 x 10⁹/L) ● Maladie hémorragique chronique ● Cirrhose hépatique avec hypertension portale ● Tumeur maligne active (exclusion des tumeurs cutanées non mélanomes) dans les 12 mois ● Antécédent d'hémorragie spontanée intracrânienne, antécédent d'hémorragie traumatique dans les 12 mois, présence d'une malformation artério-veineuse cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique modéré ou sévère dans les 6 mois ● Chirurgie majeure récente ou traumatisme majeur dans les 30 jours précédant l'angioplastie ● Chirurgie majeure ne pouvant être décalée sous bithérapie antiplaquettaire 	<ul style="list-style-type: none"> ● Âge > 75 ans ● Insuffisance rénale modérée (GFR 30-59 mL/min) ● Hémoglobine 11-12,9 g/dL pour les hommes et 11-11,9 g/dL pour les femmes ● Hémorragie spontanée nécessitant une hospitalisation ou une transfusion dans les 12 derniers mois ou qui ne correspond pas au critère majeur ● Utilisation au long cours d'AINS ou de corticothérapie ● AVC ischémique ne remplissant pas les critères majeurs

Tableau IV : Critères ARC-HBR. Patients à haut risque hémorragique en post-angioplastie = 1 critère majeur ou 2 critères mineurs [3]. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Revue générale

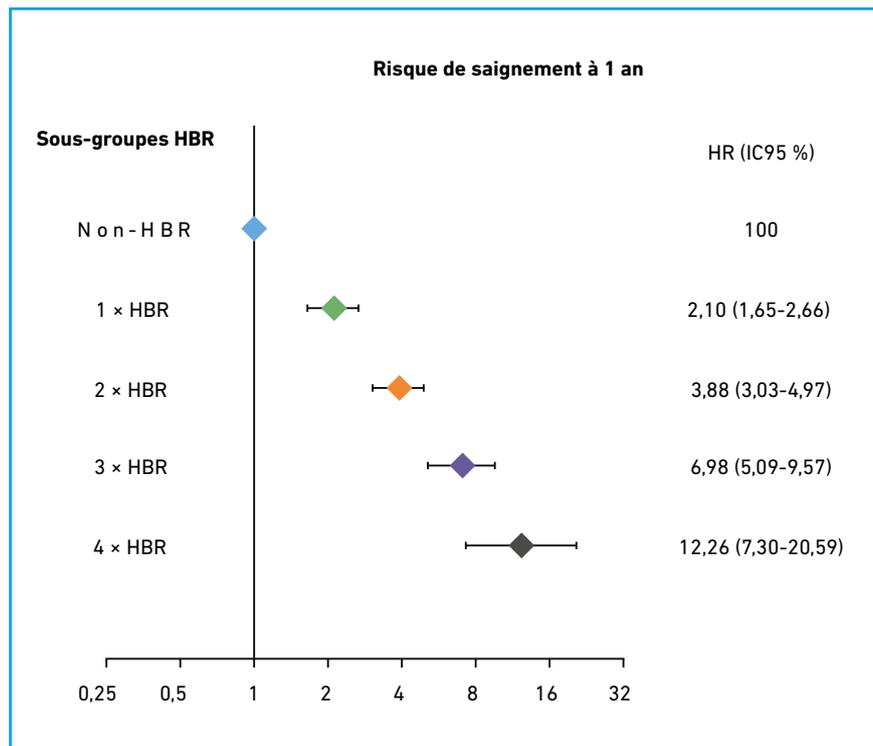


Fig. 1 : Risque hémorragique sous DAP en fonction de critères ARC-HBR [5]. HBR : risque hémorragique élevé.

nique et un traitement anticoagulant concomitant. Par ailleurs, l'association de critères de risque augmente de manière exponentielle le risque hémorragique comme le montre la **figure 1** [5].

Durée du traitement antiplaquettaire double

Une double antiagrégation plaquettaire (DAP) de 12 mois associant l'aspirine à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel) est recommandée pour les patients bénéficiant d'une angioplastie dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu. Cette durée peut être raccourcie à 3 mois en cas de risque hémorragique élevé (PRECISE-DAPT score > 25 ou critère BARC-HBR rempli). En cas de très haut risque hémorragique, l'arrêt à 1 mois peut être envisagé (**tableau V**) [6].

Dans le syndrome coronaire chronique, la durée habituelle est de 6 mois avec,

de la même manière, une réduction à 3 mois, voire 1 mois en cas de risque hémorragique élevé ou très élevé (**tableau VI**) [7].

Nouvelles approches pour diminuer les complications hémorragiques

L'arrêt précoce de l'aspirine (entre 1 mois et 6 mois) avec poursuite d'une monothérapie antiplaquettaire par inhibiteur de P2Y12 a été étudiée dans de nombreux essais. Une méta-analyse publiée en 2021 [8], poolant les résultats de 32 145 patients (études GLOBAL LEADERS, SMART-CHOICE, STOP-DAPT 2, TWILIGHT et TICO), montre que la stratégie de DAP courte ≤ 3 mois suivie d'une monothérapie (SAP) s'accompagne d'une réduction des hémorragies majeures d'environ 40 % sans excès significatif d'événements ischémiques, et notamment sans majoration du risque de thromboses de stent (**fig. 2**).

Traitement antithrombotique pour les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST	Classe	Niveau
Chez les patients NSTEMI traités par angioplastie, une DAP associant un inhibiteur du récepteur P2Y12 à l'aspirine est recommandée pendant 12 mois sauf contre-indication, telle qu'un risque hémorragique excessif	I	A
Après implantation de stent avec risque hémorragique élevé (ex. PRECISE-DAPT ≥ 25 ou critères ARC-HBR remplis), l'arrêt de l'inhibiteur du récepteur P2Y12 après 3 mois doit être considéré	IIa	B
Chez les patients à très haut risque hémorragique (saignement récent au cours du dernier mois et/ou chirurgie planifiée non reportable), l'arrêt du clopidogrel après 1 mois doit être considéré	IIa	B

Tableau V : Durée de la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) et syndrome coronaire aigu ST- : recommandations ESC 2020 [6].

Traitement antithrombotique après angioplastie pour les patients présentant un syndrome coronaire chronique (rythme sinusal)	Classe	Niveau
Le clopidogrel (75 mg/j) est recommandé en association à l'aspirine, pendant 6 mois après une angioplastie, quel que soit le type de stent	I	A
Le clopidogrel doit être envisagé pendant 3 mois chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie menaçant le pronostic vital	IIa	A
Le clopidogrel peut être envisagé pendant 1 mois chez les patients présentant un risque très élevé d'hémorragie menaçant le pronostic vital	IIb	C

Tableau VI : Durée de la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) et syndrome coronaire chronique : recommandations ESC 2019 [7].

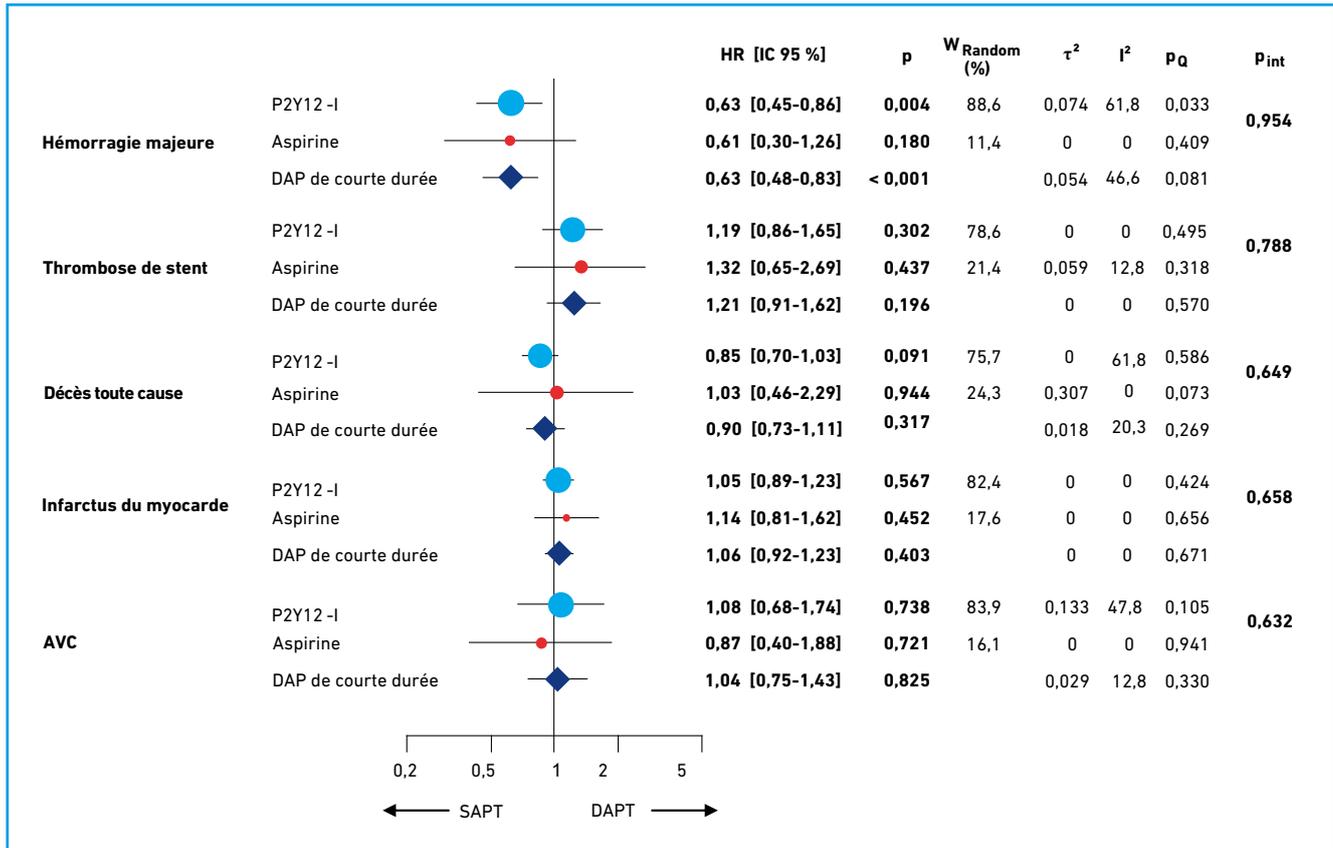


Fig. 2 : Méta-analyse comparant une DAP courte ≤ 3 mois suivie d’une SAP, versus DAP de 12 mois après angioplastie avec stent actif de deuxième génération (n = 32 145 patients) [8]. DAP : double antiagrégation plaquettaire.

Les dernières recommandations [6] reprennent cette possibilité de stopper l’aspirine au bout de 3 à 6 mois, en fonction de la balance entre le risque ischémique et le risque hémorragique (tableau VII).

Par ailleurs, afin de prévenir les complications hémorragiques de la DAP, une stratégie de remplacement du ticagrelor ou du prasugrel par du clopidogrel est envisageable sans majoration du risque ischémique, comme cela a été mis en évi-

dence dans l’étude TOPIC [9], avec un “switch” effectué 1 mois après le SCA. Cette désescalade de traitement antiplaquettaire peut être basée sur le simple jugement clinique ou, plus rarement, sur des tests biologiques de réponse plaquettaire (tableau VIII) [6].

NSTEMI : raccourcissement de la durée du traitement antithrombotique	Classe	Niveau
Après angioplastie, chez les patients bénéficiant d’une DAP, l’arrêt de l’aspirine après 3 à 6 mois doit être considéré en fonction de la balance entre le risque ischémique et hémorragique	Ila	A
La désescalade du traitement inhibiteur des récepteurs P2Y12 (par exemple en passant du prasugrel ou ticagrelor au clopidogrel) peut être considérée comme une alternative, en particulier pour les patients jugés inadaptés à une puissante inhibition plaquettaire. La désescalade peut se faire soit non guidée basée sur le jugement clinique, soit guidée par les tests fonctionnels plaquettaires ou le génotypage CYP2C19 selon le profil à risque du patient et la disponibilité des tests	Ilb	A

Tableau VII : Réduction de la durée de la DAP : recommandations syndrome coronarien aigu ST- ESC 2020 [6]. DAP : double antiagrégation plaquettaire.

Prise en charge d’une hémorragie sévère

Les études cliniques dans un contexte d’hémorragie grave sont difficiles à mener et il n’existe pas de données randomisées sur la prise en charge des saignements graves sous antiplaquettaires. En 2017, les recommandations européennes sur la bithérapie antiplaquettaire [10] ont abordé la prise en charge des hémorragies en se basant sur des mesures générales et des mesures spécifiques.

I Revues générales

>>> Suspendre le ou les traitements antiagrégants plaquettaires (\pm anticoagulant) : de préférence l'inhibiteur P2Y12 en cas d'hémorragie gastro-intestinale haute. Un arrêt complet du traitement antiplaquettaire est à considérer si le saignement persiste. Après l'épisode hémorragique, il faut alors se reposer la question du traitement antiplaquettaire à proposer. Le plus souvent, la bithérapie ne sera pas reprise et une monothérapie au long cours sera proposée, sauf si l'angioplastie est inférieure à 1 mois. En cas de reprise de la bithérapie, il faut envisager d'utiliser un inhibiteur moins puissant du récepteur P2Y12 comme le clopidogrel.

>>> Mesures réanimatoires associant remplissage et traitement vasopresseur en cas d'hypotension sévère.

>>> Mesures générales comprenant la perfusion intraveineuse d'inhibiteurs de la pompe à protons en cas d'hémorragie digestive et le traitement chirurgical, endoscopique, voire interventionnel (embolisation) de la cause si possible.

>>> Transfusion CGR en cas de saignement actif. Le seuil de transfusion est à ce jour encore débattu et habituellement envisagé en cas d'hémoglobine (Hb) $< 7-8$ g/dL. La transfusion ne doit en effet pas être systématique car elle pourrait augmenter l'activité plaquettaire et donc majorer le risque ischémique. Dans l'étude française REALITY [11], deux stratégies transfusionnelles ont été comparées chez les patients hospitalisés ($n = 668$) pour un SCA avec une hémoglobine comprise entre 7 et 10 g/dL, l'une restrictive (si Hb < 8 g/dL) et l'autre libérale (si Hb < 10 g/dL). La stratégie restrictive s'avère non inférieure (risque relatif pour la borne de non-infériorité à 1,25) à la stratégie libérale en termes d'événements cardiovasculaires majeurs à 1 mois, avec cependant une non-infériorité non maintenue après un suivi de 1 an [12]. L'importante étude internationale multicentrique MINT (*Myocardial Ischemia aNd Transfusion*), prévoyant

d'inclure 3 500 patients, devrait pouvoir répondre à la question toujours très débattue du seuil transfusionnel.

>>> Transfusion plaquettaire : elle peut être envisagée pour reverser l'effet des agents antiplaquettaires bien que son utilisation ne repose que sur des données observationnelles non randomisées. La dose proposée [13] est de $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ par 10 kg de poids pour neutraliser l'effet de l'aspirine. Pour les thiéno-pyridines, qui sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12 (clopidogrel et prasugrel), la dose est majorée à au moins deux fois la dose standard.

>>> Perfusion de bentracimab chez les patients sous ticagrelor : la neutralisation du ticagrelor pose un problème spécifique car son métabolite actif a une demi-vie plasmatique longue (6 à 12 h), ce qui rend la transfusion plaquettaire inefficace comme cela a pu être montré *in vitro* [14]. Le mode de liaison réversible du ticagrelor au récepteur P2Y12 a offert la possibilité de développer un antidote, le bentracimab. Ce fragment d'anticorps monoclonal se lie de façon très spécifique au ticagrelor et à son

métabolite actif. Une première étude de phase I, réalisée sur des volontaires sains, a montré une efficacité très rapide (< 5 min) et prolongée (> 24 h) de neutralisation de l'effet antiplaquettaire du ticagrelor, sans rebond à l'arrêt du traitement [15].

Dans l'étude de phase III, REVERSE-IT [16], 150 patients bénéficiant, pour la très grande majorité, d'une intervention chirurgicale urgente ou d'une procédure invasive, ont reçu le bentracimab en perfusion intraveineuse (18 g sur 12 h). La réversion de l'effet antiplaquettaire mesuré par VerifyNow PRU et VASP a été obtenue très rapidement après le début de la perfusion et s'est maintenue pendant 24 h (réduction de 135 % de l'inhibition du PRU ; $p < 0,001$). Sur le plan clinique, le taux de patients atteignant l'hémostase était significativement plus élevé que celui observé dans une population similaire ne recevant pas l'antidote (98,4 % vs 50 % ; $p < 0,001$). Des événements thrombotiques post-réversion ont été rapportés chez 5 % des patients (3 infarctus du myocarde, 3 accidents vasculaires cérébraux et 2 ischémies de membre dans les 30 jours).

Comment réduire le risque hémorragique des antiplaquettaires ?	
Évaluer le risque de saignement	Critères cliniques et biologiques ARC-HBR (voir tableau IV)
Coronarographie	Utilisation de la voie radiale par défaut
Inhibiteur de pompe à protons (IPP)	Indiqué si : – ATCD d'ulcère ou d'hémorragie gastro-intestinale ; – traitement anticoagulant ; – traitement AINS ou corticoïdes ; – ≥ 2 critères parmi : âge ≥ 65 ans, dyspepsie, RGO, infection à <i>Helicobacter pylori</i> ou alcoolisme chronique
Durée DAP	Raccourcir DAP à 3 mois voire 1 mois chez les patients à haut risque hémorragique, puis poursuivre P2Y12 ou aspirine seule
Désescalade	Switch possible ticagrelor ou prasugrel par clopidogrel à 1 mois
Association aux AOD	Triple thérapie pendant 1 semaine, voir AOD + clopidogrel d'emblée

Tableau VIII : Stratégies thérapeutiques pour réduire le risque hémorragique sous antiagrégants plaquettaires. ATCD : antécédent ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; AOD : anticoagulant oral direct ; DAP : double antiagrégation plaquettaire.

Prévention des accidents hémorragiques sous antiplaquettaires

La réduction du risque de saignement chez les patients sous antiagrégants plaquettaires passe par la prise en considération de stratégies résumées dans le **tableau VIII**.

Conclusion

Le traitement antiagrégant, qui est essentiel dans le traitement de la maladie coronaire, peut provoquer des hémorragies sévères. La prise en charge de ces hémorragies passe avant tout par une stratégie de prévention. La gestion de la complication hémorragique grave associe des mesures générales (remplissage, transfusion, traitement étiologique) à des mesures spécifiques telles que le passage d'une bithérapie plaquettaire à une monothérapie. La prévention des saignements nécessite une évaluation du risque hémorragique et du risque ischémique permettant de proposer au patient à la fois le type mais aussi la durée du traitement antiagrégant les mieux adaptés à sa situation.

Même s'ils ne sont pas parfaits, des scores et des recommandations aident le praticien dans sa prise de décision. La période critique reste le premier mois de traitement ; au-delà, dans les situations le nécessitant, l'arrêt d'un antiagrégant est possible sans surrisque ischémique, comme le montrent la plupart des études récentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAEMEN J, WENAWESER P, TSUCHIDA K *et al*. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*, 2007;369:667-678.
2. MEHRAN R, RAO SV, BHATT DL Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011;123:2736-2747.
3. URBAN P, MEHRAN R, COLLERAN R *et al*. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*, 2019;40:2632-2653.
4. CAYLA G, SILVAIN J, BARTHÉLÉMY O *et al*. Trans-radial approach for catheterisation in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: an analysis of major bleeding complications in the ABOARD Study. *Heart*, 2011;97:887-891.
5. MARQUIS-GRAVEL G, URBAN P, COPT S *et al*. Drug-coated stents versus bare metal stents in Academic Research Consortium-defined high bleeding risk patients. *Eurointervention*, 2021;17:240-247.
6. COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent-ST segment elevation. *Eur Heart J*, 2021;42:1289-1367.
7. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A *et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020;41:407-477.
8. GIACOPPO D, MATSUDA Y, FOVINO LN *et al*. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2021;42:308-319.
9. CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J *et al*. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017;38:3070-3078.
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;39:213-260.
11. DUCROCQ G, GONZALEZ-JUANATEY JR, PUYMIRAT E *et al*. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia. The REALITY trial. *JAMA*, 2021;325:552-560.
12. GONZALEZ-JUANATEY JR, LEMESLE G, PUYMIRAT E *et al*. One-Year Major Cardiovascular Events After Restrictive Versus Liberal Blood Transfusion Strategy in Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The Reality Randomized Trial. *Circulation*, 2022;145:486-488.
13. GODIER A, GARRIGUE D, LASNE D *et al*. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:199-216.
14. O'CONNOR SA, AMOUR J, MERCADIER A *et al*. Efficacy of *ex vivo* autologous and *in vivo* platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015;8:e002786.
15. BHATT DL, POLLACK CV, WEITZ JI *et al*. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *N Engl J Med*, 2019;380:1825-1833.
16. BHATT DL, POLLACK CV, MAZER CD *et al*. Bentracimab for ticagrelor reversal in patients undergoing urgent surgery. [published online ahead of print December 1, 2021]. *N Engl J Med Evid*, 2022;1.

L. Cornillet a déclaré être consultant pour Boston.

G. Cayla a déclaré les liens d'intérêt suivants (bourse de recherche, lectures ou consultant): Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston, Biotronik, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Europa, Fédération française de cardiologie, Fondation Cœur et Recherche, Medtronic, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis.

B. Lattuca a déclaré les liens d'intérêt suivants: consultant pour Amarin, AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Novartis, Sanofi et bourse de recherche avec Biotronik, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Fédération française de cardiologie et Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, Medtronic France.



Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.