

**Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Céline PELLEGRIN

Née le 30 juin 1983 à Nice

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2011

**ANTICOAGULATION ORALE CHEZ LES PATIENTS AVEC FIBRILLATION ATRIALE APRES
UNE ANGIOPLASTIE CORONAIRE
AVEC IMPLANTATION DE STENT**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Fabrice PRUNIER

Monsieur le Docteur Denis ANGOULVANT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER
G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBELLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques

LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
LEBRANCHU Yvon	Immunologie
LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie

Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur BABUTY,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Merci pour la richesse de votre enseignement.

Je vous prie de trouver par ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour cette mission et de m'avoir guidée tout au long de sa réalisation. Ta disponibilité sans faille m'a été très précieuse.

Je te prie de trouver dans cette thèse l'expression de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Fabrice PRUNIER,

Vous me faites l'honneur de venir d'Angers pour juger ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur de Docteur Denis ANGOULVANT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Recevez l'assurance de mon profond respect.

A Bertrand, je te remercie pour la richesse de ton enseignement et toutes ces heures passées à expliquer aux internes les rouages de la rythmologie, si passionnante.

A Nicolas, Bénédicte, Annabelle et Anne, pour votre enseignement et votre disponibilité.

A Christophe pour son soutien informatique bien utile.

A mes co-internes Hélène, Nazih et Yann, la « sweet family » de la cardio B, ce semestre avec vous était formidable.

A Estelle, je garde en souvenir nos premiers jours d'internes passés côte à côte. Je te souhaite plein de bonheur avec Fabien et ta petite Laura.

A Marion et Florence, mes copines chéries, pour la joie d'avoir une si grande amitié avec vous, merci pour votre soutien sans limites, et à tous ces moments formidables passés ensemble.

A Isabelle et Marie, qui ont parcouru ce chemin avant moi, j'ai marché dans vos pas tout au long de ces années.

A Béatrice et Bernard, pour les bons moments passés ensemble. Je sais que je peux compter sur vous.

A mon grand père et parrain, tu aurais voulu être là aujourd'hui, toutes mes pensées sont pour toi.

A Maman, à qui je dois tant, merci pour ton amour, et ton soutien toutes ces années. Je sais combien tu as donné pour me voir devenir ce que je suis aujourd'hui.

A Magali et Audrey mes sœurs adorées, merci d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir encouragé tout au long de cet internat, vous êtes des coachs formidables et j'ai tellement de chance de vous avoir.

A François mon amour, tu illumines ma vie, merci pour ton soutien infaillible dans tous les moments, marcher à tes côtés est un bonheur immense.

Table des matières

1	Introduction.....	12
2	Patients et méthodes	13
2.1	La population étudiée	13
2.2	Les critères de jugement.....	14
2.3	Analyse statistique.....	15
3	Résultats	15
3.1	Population étudiée et traitement de sortie	15
3.2	Evénements pendant le suivi.....	16
3.3	Les facteurs de risque d'événements.....	17
4	Discussion.....	18
4.1	Nos résultats	18
4.2	Une population à haut risque et un grand nombre d'événements	18
4.3	L'étude de Ruiz-Nodar.....	19
4.4	Quel traitement optimal ?.....	20
4.5	Le risque hémorragique d'une triple thérapie antithrombotique	21
4.6	Des recommandations basées sur des études rétrospectives.....	22
4.7	Perspectives thérapeutiques	22
4.8	Limites	24
5	Conclusion	25
6	Article en anglais pour soumission dans une revue avec comité de lecture ...	26
7	Bibliographie.....	41
8	Légendes des figures.....	44
9	Tableaux.....	44
10	Figures	50

Abréviations et acronymes

AVC = Accident vasculaire cérébral

AVK = anti-vitamines K

ATC = angioplastie coronaire

ECM = Evénements cardiaques majeurs

FA = fibrillation atriale

IC = intervalle de confiance

HAS-BLED = hypertension artérielle, insuffisance rénale ou hépatique, accident vasculaire cérébral, antécédent ou risque hémorragique, INR labile, âge > 65 ans, consommation d'alcool ou de drogues

SCA = syndrome coronaire aigu

Score CHA₂DS₂-VASC = insuffisance cardiaque, hypertension, âge ≥ 75 ans (2 points), diabète, accident vasculaire cérébral (2 points), maladie vasculaire, âge entre 65 et 74 ans, sexe féminin.

Résumé

Objectif. Les données de la littérature pour déterminer le traitement antithrombotique optimal chez les patients en FA après une angioplastie coronaire sont limitées. Le but de cette étude a été d'évaluer l'intérêt des antivitamines K (AVK) après une angioplastie coronaire avec implantation de stent chez les patients en fibrillation atriale (FA) nécessitant une anticoagulation à long terme.

Matériel et méthode. Parmi 8962 patients consécutifs avec FA hospitalisés en cardiologie entre 2000 et 2010, 2709 (30%) avaient une maladie coronaire. Parmi ceux-ci, 417/2709 (15%) avaient un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 et furent traités par angioplastie avec implantation de stent.

Résultats. A la sortie, 97/417 patients (23%) recevaient des antivitamines K (AVK). Pendant le suivi (médiane =650 jours, écart interquartile =1859 jours), les incidences des différents événements cardiaques majeurs (décès, syndromes coronariens aigus, revascularisation de lésion cible) n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes traités ou non par AVK, de même que celles de la mortalité totale et des accidents thromboemboliques. Ces résultats étaient comparables après ajustement sur l'âge et les facteurs de confusion. Cependant, l'absence de traitement par AVK à la sortie était un facteur de risque indépendant du critère composite associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique (RR=2.22, 95% IC 1.04-4.76, p= 0.04), avec l'âge avancé (RR=1.12, 95% IC 1.04-1.20, p=0.003), et un antécédent d'accident vasculaire cérébral (RR=18.87, 95% IC 3.08-111.11, p=0.002). La prescription d'AVK à la sortie n'augmentait pas le risque d'hémorragies majeures.

Conclusion. Dans notre cohorte, la prescription d'AVK semble nécessaire chez les patients en FA avec un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , car c'est un facteur protecteur indépendant du critère composite de décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique.

1 Introduction

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, survenant chez 1 à 2% de la population (1). Les dernières recommandations européennes concernant la prise en charge de la FA ont étendu les indications des antivitamines K (AVK) aux patients présentant au moins un facteur de risque thromboembolique (2). On estime qu'environ 20 à 30% des patients ayant une FA ont également une maladie coronaire, pouvant être ainsi candidats à une angioplastie coronaire (ATC) avec stent (3,4). Après une implantation de stent, le taux de thrombose intrastent est élevé en l'absence d'une double antiagrégation plaquettaire (5), et les recommandations actuelles préconisent donc l'emploi d'une bi antiagrégation pendant 1 mois après un stent nu dans le cadre d'un angor stable, 6 à 12 mois après l'implantation d'un stent actif, et 1 an si l'indication d'implantation du stent est un syndrome coronarien aigu (SCA), quelle que soit le type de procédure réalisée (2).

Chez les patients avec une FA à bas risque thromboembolique (ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≤ 1), une anticoagulation orale systématique n'est pas recommandée, ainsi ces patients reçoivent généralement une double antiagrégation plaquettaire. Chez les patients à risque embolique modéré à élevé (ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2), une anticoagulation orale à long terme est recommandée. Dans ce cas, il faut en effet prévenir le risque thromboembolique par la prescription d'anticoagulants oraux, et prévenir le risque de thrombose de stent avec l'emploi d'antiagrégants plaquettaires, tout en restant vigilant au risque hémorragique lié à l'association de ces antithrombotiques. Néanmoins, les risques et bénéfices des AVK ne sont pas encore bien établis chez les patients en FA après une implantation de stent coronaire.

L'objectif de notre étude a été de déterminer si la prescription d'AVK est bénéfique après une hospitalisation pour ATC avec implantation de stent chez les patients ayant une FA avec un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 . Pour cela, nous avons recueilli l'incidence des décès, des événements cardiovasculaires, et des hémorragies majeures selon le type de traitement antithrombotique dans le cadre de l'analyse d'une base de

données prospectivement collectée, avec ajustement secondaire des facteurs confondants potentiels pouvant affecter le type de traitement pour chaque patient.

2 Patients et méthodes

La population étudiée

Nous avons inclus tous les patients avec un diagnostic de FA ou de flutter atrial et un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 qui ont nécessité une angioplastie coronaire avec stent dans le service de cardiologie de notre hôpital entre 2000 et 2010. Le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours dessert environ 400 000 habitants et constitue la seule institution publique d'un territoire d'environ 4000 km². La FA (paroxystique, persistante, ou permanente) était définie sur l'électrocardiogramme par le remplacement des ondes P sinusoïdales par des oscillations rapides ou ondes de fibrillation qui varient en amplitude et dans le temps, associées à une réponse ventriculaire rapide, irrégulière en cas de conduction atrio-ventriculaire préservée. Les caractéristiques de chaque patient étaient obtenues par les données de notre système de codification informatisé, et par l'étude des comptes rendus d'hospitalisation. Le score CHA₂DS₂-VASC était calculé comme décrit précédemment : un point pour un antécédent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, un âge entre 65 et 75 ans, la présence d'un diabète, d'une maladie vasculaire périphérique, et le sexe féminin ; deux points pour un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident vasculaire ischémique transitoire, ou un âge ≥ 75 ans (6). Nous avons également calculé le score de risque hémorragique HAS-BLED (hypertension artérielle, insuffisance rénale ou hépatique, AVC, antécédent ou risque hémorragique, INR labile, âge > 65 ans, consommation d'alcool ou de drogues pouvant accroître le risque hémorragique), pour lequel un score ≥ 3 indiquerait un risque hémorragique élevé (7). Pour chaque patient, les décisions telles que le type de revascularisation réalisée, le type de stent implanté, de même que le type de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire à la sortie était décidé par le

cardiologue interventionnel et/ou le cardiologue clinicien prenant le patient en charge, selon le type de FA, le risque thromboembolique, les comorbidités et la procédure de revascularisation.

Le traitement de sortie était obtenu par l'étude des courriers et comptes-rendus d'hospitalisation. Depuis mai 2002, les stents actifs sont couramment utilisés dans notre hôpital. Lorsqu'une double antiagrégation plaquettaire était prescrite, un des deux antiagrégants était généralement interrompu 1 mois après l'implantation d'un stent nu et 3 à 6 mois après un stent actif.

Les patients ont été classés en deux groupes, ceux recevant des AVK et ceux n'en recevant pas

Les critères de jugement

Pendant le suivi, toutes les informations concernant les décès, syndromes coronariens aigus, revascularisations de lésion cible, les complications hémorragiques et les accidents vasculaires cérébraux ont été recueillies dans notre institution, qui comprend un ensemble de 4 hôpitaux regroupant l'ensemble de toutes les spécialités médicales et chirurgicales.

Les critères étudiés étaient la mortalité, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies systémiques, les syndromes coronariens aigus, et les événements hémorragiques majeurs.

Les Evénements Cardiaques Majeurs (ECM) étaient définis par la survenue d'un décès, d'un syndrome coronarien aigu et/ou la nécessité de revascularisation de lésion cible. Les Evénements Majeurs étaient définis par la survenue d'un événement cardiaque majeur, d'un accident hémorragique majeur et/ou d'un accident vasculaire cérébral durant la période de suivi. Un autre critère composite était défini par la survenue d'un décès, d'un accident vasculaire cérébral et/ou d'une embolie systémique. Les syndromes coronariens aigus étaient définis par la présence de symptômes en rapport avec une ischémie myocardique, et une élévation des créatine kinase-MB > 2 x la limite supérieure de la normale, avec ou sans sus-décalage du segment ST ou l'apparition d'une onde Q. Les hémorragies majeures étaient définies par une diminution de plus de 5.0 g/dL du taux d'hémoglobine (incluant la période péri-procédurale), la nécessité de transfusion

d'au moins un culot globulaire, d'une prise en charge chirurgicale, la survenue d'un saignement intracrânien ou rétro péritonéal, ou l'association de ces événements. La nécessité de revascularisation de lésion cible était définie selon les critères de consensus de l'Academic Research Consortium (8).

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients étaient données en pourcentages et moyennes $\pm$ déviations standard. Les comparaisons entre les deux groupes étaient établies grâce au test du chi-deux pour comparer des catégories variables et au test de Student pour les variables continues. Un modèle de régression continue était utilisé pour identifier les caractéristiques indépendamment associées avec la survenue d'événements particuliers pendant le suivi.

Les potentiels facteurs confondants étaient inclus dans le modèle statistique pour ajustement. Ce modèle était utilisé pour évaluer l'association éventuelle du traitement anticoagulant avec la survenue d'événement durant le suivi. Les résultats étaient exprimés en risque relatif avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Une valeur $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley CA, USA).

3 Résultats

Population étudiée et traitement de sortie

Parmi 8962 patients en FA non sélectionnés entre 2000 et 2010, 2709 (30%) avaient une maladie coronarienne et 417/2709 (15% d'entre eux) ont eu une angioplastie coronaire avec implantation de stent.

Parmi ces 417 patients, 97 (23%) recevaient des AVK à la sortie et 320 (77%) n'en recevaient pas (Figure 1 page 45). Le score HAS BLED était ≥ 3 chez 45/97 patients traités par AVK (46%) et 152/320 patients ne recevant pas d'AVK (48%) (Tableau 1, page 40).

Par ailleurs, 29% des patients traités par AVK étaient diabétiques vs. 28% des patients ne recevant pas d'AVK ($p=0.93$). Les deux groupes de patients avaient un âge comparable (âge = 74 ± 8 vs. 73 ± 10 , $p=0.20$). Les patients recevant des AVK avaient plus volontiers une fibrillation atriale permanente que ceux n'en recevant pas (89% vs. 52 %, $p < 0.0001$). Le score HAS BLED était comparable dans les deux groupes ($p=0.94$).

L'indication de revascularisation était moins fréquemment un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST dans le groupe traité par AVK (13% vs. 35% $p < 0.0001$).

Parmi les traitements de sortie (tableau 1, page 40), l'aspirine était moins prescrite chez les patients prenant des AVK (89% vs 97%, $p=0.0005$) et le clopidogrel était prescrit à 293 patients (91%) ne recevant pas d'AVK et 81 patients (83%) recevant des AVK ($p=0.03$).

Une triple thérapie (AVK, aspirine, clopidogrel) était prescrite chez 72 patients (76%).

Seulement 9 patients recevaient du prasugrel, et aucun d'entre eux ne recevait d'AVK.

Les deux groupes de patients avaient des caractéristiques comparables par ailleurs.

Evénements pendant le suivi

Durant le suivi de 1063 ± 1136 jours (médiane =650, écart interquartile =1859 jours), il y a eu 60 décès, 10 syndromes coronariens aigus, 18 procédures de revascularisation de lésion cible, 35 accidents vasculaires cérébraux ou embolies systémiques (24 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, 7 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, 4 embolies systémiques) et 48 hémorragies majeures, enregistrés chez 187 patients.

L'incidence du critère combiné associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique était de 7.3% par an. L'incidence des ECM était de 22% par an, l'incidence des hémorragies majeures de 4.8% par an, et l'incidence totale des événements majeurs était élevée (31% par an). La mortalité totale était de 5.0% par an durant le suivi.

Les courbes actuarielles ne montraient pas de différence significative pour l'incidence des ECM entre les deux groupes, les patients prenant des AVK, ou n'en prenant pas (RR=0.58, 95% IC 0.32-1.05 p=0.07) (Figure 2, page 45). Le taux de revascularisation de lésion cible n'était pas significativement différent dans les deux groupes (Tableau 2, page 41). Dans notre cohorte, le pronostic des patients concernant la mortalité de toute cause n'était pas différent en fonction du type de traitement, anticoagulant ou non (RR=0.47, 95% IC 0.18-1.19 p=0.10) (Figure 3, page 46).

Des accidents hémorragiques graves ont été enregistrés chez 14 patients traités par AVK (14.4%) et chez 3 (10.6%) patients n'en recevant pas (RR=1.41, 95% IC 0.75-2.63 p=0.28) (Figure 4, page 46). L'incidence des événements majeurs n'était pas significativement différente dans les deux groupes (Figure 5, page 47). Par ailleurs, l'incidence du critère associant accident vasculaire cérébral et/ou embolie n'était pas significativement différente dans les deux groupes (RR = 0.56, 95% IC 0.22-1.45 p= 0.23) (Figure 6, page 47).

Enfin, l'incidence du critère combiné associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique avait tendance à être plus faible chez les patients recevant des AVK que chez ceux n'en prenant pas, mais de façon non significative (RR=0.51, 95% IC 0.25-1.03 p=0.06) (Figure 7, page 48).

Les facteurs de risque d'événements

Les différents facteurs de risque potentiels de la survenue d'événements ont été étudiés en analyse univariée et multivariée (tableau 2, page 41). Les facteurs indépendamment associés avec une augmentation de risque du critère combiné associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique étaient l'absence

d'AVK dans le traitement de sortie, (RR=2.22, 95% IC 1.04-4.76, p= 0.04), l'âge avancé (RR=1.12, 95% IC=1.04-1.20, p=0.003), et un antécédent d'accident vasculaire cérébral (RR=18.87, 95% IC 3.08-111.11, p=0.002) (tableau 3, page 42).

Le seul facteur indépendamment associé à un risque de décès de toutes causes était l'insuffisance rénale (RR=3.45, 95% IC 1.52-7.87, p=0.003) (tableau 3, page 42).

L'antécédent d'accident vasculaire cérébral était le seul facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral et/ou d'embolie systémique (RR=37.04, 95% IC 3.00-500, p=0.005) (tableau 4, page 43). Nous n'avons pas trouvé de facteur de risque indépendant d'ECM (tableau 5, page 44).

4 Discussion

Nos résultats

Dans notre cohorte de patients ayant une FA et un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 chez qui une angioplastie avec implantation de stent est réalisée, nous n'avons pas obtenu de différence significative concernant la survenue des différents événements (décès, AVC et/ou embolies systémiques, SCA, revascularisations de lésion cible ou hémorragies majeures) pour les patients traités par AVK à la sortie d'hospitalisation par rapport à ceux n'en recevant pas. Cependant, il est intéressant de noter qu'en analyse multivariée, l'absence d'AVK augmente le risque de survenue du critère combiné associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique.

Une population à haut risque et un grand nombre d'événements

A notre connaissance, cette étude concerne l'une des plus grandes séries avec évaluation du pronostic chez les patients avec FA ayant eu une angioplastie coronaire avec stent en fonction du traitement

antithrombotique. Notre population reflète les situations de la «vraie vie », et nos données ne proviennent pas d'un registre déclaratif.

Cette cohorte constitue une population à haut risque au regard de son âge élevé, de ses comorbidités, et de ses nombreux facteurs de risque thromboemboliques. Il faut également noter l'incidence élevée des SCA constituant l'indication d'angioplastie.

L'ensemble de notre cohorte avait un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , néanmoins la concordance avec les recommandations européennes actuelles concernant la prescription des antithrombotiques après une angioplastie coronaire était très faible. En effet, seulement 23% des patients de cette cohorte recevaient des AVK à la sortie de l'hospitalisation, et 23% une triple thérapie antithrombotique.

Par ailleurs, l'incidence des événements pendant le suivi était élevée, notamment celle des ECM et des hémorragies majeures mais sans différence significative entre les deux groupes. En analyse univariée, nous avons observé une incidence plus faible mais non significative d'accidents thromboemboliques et de décès dans le groupe traité par AVK que dans le groupe n'en recevant pas. Cependant, en analyse multivariée la prescription d'AVK à la sortie était un facteur protecteur du critère combiné associant décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique. Ceci peut en partie s'expliquer par une puissance statistique supérieure à celle obtenue dans l'analyse isolée de chacun des événements.

L'étude de Ruiz-Nodar

Dans l'étude rétrospective d'une cohorte de 416 patients ayant une FA nécessitant une angioplastie coronaire avec stent, Ruiz-Nodar et al ont observé que l'absence d'AVK à la sortie de l'hospitalisation augmente le risque de mortalité de les ECM (9). De plus, en analyse multivariée, l'absence d'anticoagulant et l'âge étaient des facteurs indépendants de risque d'ECM.

Par ailleurs, dans notre étude, la proportion de patients recevant une triple thérapie antithrombotique était plus faible que dans la cohorte de Ruiz-Nodar. Cependant, de même que dans notre étude, il n'a pas été observé dans la série de Ruiz-Nodar de sur-risque hémorragique dans le groupe traité par AVK.

Quel traitement optimal ?

Les antiagrégants plaquettaires sont recommandés dans le traitement des SCA. Cependant, lorsque des patients ayant une FA, avec une indication à une anticoagulation orale par AVK, nécessitent une angioplastie coronaire avec stent, ils reçoivent également une double antiagrégation plaquettaire, avec le risque hémorragique que cette triple thérapie comporte (10). En effet, l'association aspirine et clopidogrel est moins efficace pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec FA que les AVK seuls (5).

Dans une série de 7554 patients avec FA chez qui un traitement par AVK n'était pas possible, l'association clopidogrel et aspirine réduisait le risque d'événements majeurs, notamment d'AVC, et majorait le risque hémorragique par rapport à une monothérapie par aspirine (11).

Par ailleurs, après une angioplastie avec implantation de stent, les AVK seuls ne sont pas suffisants pour prévenir la thrombose de stent (12).

Dans une méta-analyse, Rothberg a démontré que l'association d'aspirine et AVK après un infarctus du myocarde réduisait la mortalité en comparaison avec l'aspirine seule, occasionnant cependant un risque hémorragique plus important (13).

La combinaison de clopidogrel et AVK a été rapportée comme équivalente à une triple thérapie comprenant aspirine, AVK et clopidogrel sans augmenter les événements thrombotiques ou thromboemboliques dans une étude rétrospective réalisée chez des patients sous AVK au long cours, à la suite d'une angioplastie coronaire avec stent (14).

Parmi les traitements possibles, cette triple thérapie est néanmoins considérée comme supérieure pour la prévention des ECM, AVC, et thromboses de stent chez les patients ayant une anticoagulation orale au long cours, et nécessitant un stenting coronaire, en comparaison à l'association aspirine et AVK ou aspirine et clopidogrel (10). Dans l'étude de Gao, 622 patients avec FA ayant bénéficié d'une angioplastie avec stent actif avaient pour traitement de sortie soit une triple thérapie, soit une double antiagrégation plaquettaire, soit l'association d'un AVK et d'un antiagrégant plaquettaire. Le groupe recevant la double antiagrégation plaquettaire avait le taux d'AVC le plus élevé (15), ce qui va dans le sens de nos résultats.

Le risque hémorragique d'une triple thérapie antithrombotique

Ainsi, la triple thérapie antithrombotique semble être la meilleure option pour prévenir la thrombose de stent et les accidents thromboemboliques, même si le risque hémorragique associé à cette combinaison est élevé, estimé à 7% lors de la 1^e année (16). C'est probablement la raison pour laquelle les praticiens pourraient hésiter à prescrire cette association, comme c'est le cas dans notre étude.

Stenstrand a montré dans une étude observationnelle que seulement 30% des patients ayant une FA et un infarctus du myocarde recevaient des AVK à la sortie (17).

Nous avons également constaté l'hétérogénéité des pratiques concernant le traitement antithrombotique à la sortie chez les patients avec FA à haut risque embolique.

Plusieurs études observent néanmoins lors d'une triple thérapie antithrombotique la survenue d'hémorragie mineures plutôt que majeures (16). Une surveillance rigoureuse de l'INR est probablement nécessaire dans cette population à haut risque hémorragique.

Quoi qu'il en soit, puisque les stents actifs nécessitent une bi antiagrégation prolongée, il est préférable chez ces patients de privilégier les stents nus, notamment chez les patients à faible risque de resténose, non diabétiques, lorsque l'observance est faible, le risque hémorragique élevé, ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue (18).

Dans notre cohorte, le taux d'hémorragies majeures n'était pas significativement plus élevé chez les patients ayant un score HAS-BLED élevé (i.e. ≥ 3) que chez ceux ayant un score plus bas. Ceci illustre la difficulté d'évaluer le risque hémorragique chez ces patients.

La fréquence des hémorragies majeures dans notre étude était de 4.8%, ce qui est un pourcentage élevé en soi, mais pourtant plus faible que dans d'autres études (9).

Des recommandations basées sur des études rétrospectives

La stratégie optimale du traitement antithrombotique chez les patients avec FA nécessitant une angioplastie coronaire avec stent n'est pas bien établie. En effet, nous ne disposons actuellement que de données provenant de petites études rétrospectives, unicentriques ou de registres rétrospectifs (19). Dans un consensus concernant la gestion optimale des antithrombotiques chez les patients ayant une FA nécessitant une angioplastie coronaire avec stent, différentes stratégies sont recommandées selon le risque hémorragique et l'indication de la procédure (SCA ou procédure élective) (20). A la sortie, une triple thérapie comprenant AVK, clopidogrel, aspirine est recommandée, pendant au moins 2 semaines pour les procédures électives avec haut risque hémorragique, et jusqu'à 6 mois pour les procédures réalisées au cours d'un syndrome coronarien aigu avec un risque hémorragique faible ou intermédiaire. Selon le type de procédure et le risque hémorragique, le traitement est en général remplacé ensuite par une association AVK et clopidogrel jusqu'à 12 mois, et les AVK seuls sont ensuite recommandés au long cours.

Perspectives thérapeutiques

De nouvelles études à grande échelle, prospectives sont indispensables pour déterminer le traitement optimal dans cette population.

L'étude WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant in patients with oral anticoagulation and Stenting) a pour objectif de déterminer dans une cohorte prospective de patients prenant des anticoagulants au long cours si après une angioplastie coronaire avec stent l'association AVK et clopidogrel est supérieure à une triple thérapie (AVK+ clopidogrel + aspirine), en diminuant les événements thrombotiques ou hémorragiques (21). Les résultats sont attendus pour 2011-2012.

Le développement de nouveaux antiagrégants plaquettaires (tels que le prasugrel ou le ticagrelor) qui ont démontré leur efficacité au cours des syndromes coronariens aigus pourraient devenir une alternative au clopidogrel (22), avec cependant une majoration du risque hémorragique. Toutefois, les données concernant les bénéfices et risques de l'usage de ces nouveaux antiagrégants chez les patients sous anticoagulants sont encore limitées. De plus, de nouvelles molécules telles que le dabigatran (anti II), qui semble plus efficace que les AVK pour la prévention des AVC et des embolies systémiques sans majorer les hémorragies majeures (23), sont prometteuses pour les patients nécessitant une triple thérapie. Cependant, dans l'étude RE-LY, un nombre plus important mais non significatif de syndromes coronariens aigus était constaté avec le dabigatran comparé aux AVK. Étant donné les bénéfices des AVK pour la réduction des événements coronaires, qui peut être substantielle chez les patients avec FA à haut-risque thromboembolique également à haut risque d'événement coronaire, les recommandations canadiennes proposent les AVK plutôt que le dabigatran pour ces patients (24).

Dans l'étude récente ARISTOTLE, un traitement par apixaban, un nouvel inhibiteur d'anti Xa oral, était supérieur aux AVK chez les patients avec FA pour la prévention des AVC ou des embolies systémiques, en occasionnant moins d'hémorragies, avec au total une diminution de la mortalité (25). Il est intéressant de constater que le taux de syndromes coronariens aigus chez les patients avec FA était plus faible chez les patients traités par apixaban que ceux traités par AVK (bien que cette différence ne soit pas significative). Par ailleurs, dans l'étude AVERROES étudiant une population de patients avec FA pour qui la prise d'AVK ne semblait pas possible, l'apixaban réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral ou embolie systémique par rapport à l'aspirine sans augmenter significativement le risque d'hémorragies majeures (26). Dans cette

étude, les patients recevant l'apixaban présentaient moins de syndromes coronariens aigus que ceux recevant l'aspirine. Cependant, l'étude APPRAISE-2 qui évaluait l'intérêt d'associer l'apixaban à une double antiagrégation au long cours chez des patients ayant eu un syndrome coronarien aigu a été arrêtée prématurément en raison d'une majoration des accidents hémorragiques, et l'absence de réduction d'événement ischémique (27).

Limites

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique, cependant elle reflète les caractéristiques d'une population de la vie réelle, et est complémentaire aux données rapportées par les études randomisées prospectives ou les registres déclaratifs. Les études observationnelles incluent des patients à haut risque qui ne sont pas souvent représentés dans les essais cliniques. Bien que nous ayons ajusté notre analyse avec plusieurs variables, d'autres facteurs confondants, notamment liés à la sévérité des atteintes coronaires, pourraient rendre compte des différences observées entre les patients avec une FA traités par AVK et ceux traités par d'autres antithrombotiques.

Par ailleurs, dans cette étude, les patients recevant des AVK avaient moins souvent de SCA avec sus-décalage du segment ST, ce qui pourrait diminuer le taux de certains événements dans ce groupe.

Dans notre cohorte, il y avait une certaine hétérogénéité de stratégie thérapeutique concernant le traitement antithrombotique et l'on peut supposer qu'un effet temps pourrait influencer nos résultats. D'autre part, nous ne savons pas avec certitude si les patients ont poursuivi le même traitement antithrombotique pendant toute la durée du suivi, et combien de temps ils l'ont reçu.

En outre, nous n'avons pas d'information certaine concernant la qualité d'anticoagulation qui peut avoir un impact sur les événements thromboemboliques et les hémorragies chez ces patients. Cela reflète néanmoins la réalité de la gestion de ces traitements dans la « vraie vie », avec des contrôles de l'International Normalized Ratio probablement perfectibles.

5 Conclusion

L'importance de la prescription des anticoagulants pour prévenir les AVC est encore renforcée lorsque le score CHA2DS2-VASC est pris en considération. Ce score de risque est prédictif d'un risque d'accident thromboembolique chez les patients avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 , et c'est pourquoi chez ces patients un traitement par anticoagulant est fortement recommandé. A la vue des résultats obtenus dans notre cohorte de patients avec FA qui nécessitaient une implantation de stent coronaire, la prescription d'anticoagulant semble nécessaire chez les patients ayant un CHA2DS2-VASC ≥ 2 en association avec une double antiagrégation plaquettaire, puisque c'est un facteur indépendant protecteur de décès, accident vasculaire cérébral et/ou embolie systémique.

6 Article en anglais pour soumission dans une revue avec comité de lecture

Abstract

Objective. The aim of this study was to evaluate the role of oral anticoagulant therapy adopted after coronary stenting in patients with atrial fibrillation (AF) requiring long-term anticoagulation.

Background. In patients with AF undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation, the available evidence from clinical trial data is limited and the best antithrombotic strategy is a matter of debate. While oral anticoagulation (OAC) is recommended in most cases, a dual antiplatelet therapy without OAC is an alternative that is frequently preferred in this setting.

Methods. Among 8962 unselected patients with AF seen in our institution between 2000 and 2010, 2709 (30%) had coronary artery disease and 417/2709 (15%) underwent percutaneous coronary intervention with stent implantation while having CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 .

Results. At discharge, OAC was used for only 97/417 patients (23%). During follow-up (median=650 days, interquartile range=1859 days), all thromboembolism, bleeding episodes, and major adverse cardiac events (MACE; i.e. death, acute coronary syndrome, target lesion revascularization) were recorded. The incidence of MACE was not significantly different in both groups as well as the incidence of all-cause mortality and thromboembolism. However, factors independently associated with an increased risk of death/stroke/systemic thromboembolism were the lack of use of vitamin K antagonist at discharge (RR=2.22, 95% CI 1.04-4.76, p= 0.04), older age (RR=1.12, 95% CI 1.04-1.20, p=0.003) and history of stroke (RR=18.87, 95% CI 3.08-111.11, p=0.002). Use of anticoagulation at discharge was not significantly associated with a higher risk of major bleeding.

Conclusion. The systematic use of vitamin K antagonist at discharge seems needed in patients with AF and CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 after stent implantation since it is independently associated with a decreased risk of subsequent death/stroke/systemic thrombo-embolism.

Keywords: Atrial fibrillation; oral anticoagulant; antiplatelet agent, drug-eluting stent; bare-metal stent.

Condensed abstract

In a real life cohort of unselected patients with atrial fibrillation, 417 underwent percutaneous coronary intervention with stent implantation while having a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 . Of the drugs prescribed at discharge, aspirin plus clopidogrel were used in 357 patients (86%), whereas 72 patients (17%) were discharged with triple therapy (coumarins, aspirin, and clopidogrel). All in all, oral anticoagulant was used for only 97 patients (23%) at discharge. The incidence of major adverse cardiac events (i.e. death, acute coronary syndrome, target lesion revascularization) was not significantly different in both groups during follow-up. However, the use of vitamin K antagonist at discharge was independently associated with a lower risk of death/stroke/systemic thromboembolism, while it was not significantly associated with a higher risk of major bleeding during follow-up.

Abbreviations and Acronyms

ACS = acute coronary syndrome

AF = atrial fibrillation

BMS = bare-metal stents

CHA₂DS₂-VASC score = Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65 – 74, and Sex category (female)

CI = confidence interval

DES = drug-eluting stents

HAS-BLED bleeding risk score = hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly to assess bleeding risk

NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction

OAC = oral anticoagulation

PCI = percutaneous coronary intervention

STEMI = ST-elevation myocardial infarction

VKA = vitamin K antagonist

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, occurring in 1-2% of the general population (1). In high-risk patients with AF, anticoagulation with warfarin is recommended to reduce the risk of stroke and thromboembolic events, and the most recent European guidelines on the management of AF have even extended indications for anticoagulation for those patients with one or more stroke risk factors (2). Among AF patients, 20-30% have associated coronary artery disease and may undergo percutaneous coronary interventions (PCI), often with stent implantation (3, 4).

After a stent implantation, the rate of stent thrombosis is high without dual antiplatelet therapy (5), and current guidelines therefore recommend the use of aspirin–clopidogrel combination therapy for 1 month after BMS implantation in stable angina; 6-12 months after DES implantation; and for 1 year in all patients after acute coronary syndrome (ACS), irrespective of the type of revascularisation (2).

In AF patients at low risk of stroke (i.e. those with a CHA₂DS₂-VASC score ≤ 1), anticoagulation is not systematically recommended and these patients will easily receive a dual antiplatelet therapy. In subjects with AF at moderate-high risk of stroke (i.e. those with a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2), there is theoretically the requirement for long-term OAC, and there will be the need to balance the risk of stroke prevention and stent thrombosis following PCI with stenting, versus the harm of recurrent cardiac ischemia (in cases of ACS) and bleeding with combined antithrombotic therapy. Nonetheless, the risks and benefits associated with the use of VKA have not been extensively studied in patients with AF who have undergone PCI with stenting.

The objective of this study was to assess whether use of OAC at discharge is associated with any benefit in reducing morbidity or mortality compared to when OAC is not prescribed for patients with AF and a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 . In order to answer this question, the incidence of death, cardiac events and bleeding was evaluated with respect to the type of antithrombotic treatment at discharge in the analysis of a large prospectively completed database of such patients, with a secondary adjustment for potential

confounding factors that might affect the choice of treatment for each patient.

Methods

Population

We included all patients with a diagnosis of AF or atrial flutter and a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting examined by the cardiology department of our institution between the years 2000 and 2010. The Centre Hospitalier Régional et Universitaire at Tours serves approximately 400,000 inhabitants and is the only public institution in an area of around 4000 km². AF (paroxysmal, persistent or permanent) was defined on the electrocardiogram by the replacement of consistent P waves by rapid oscillations or fibrillatory waves that vary in amplitude, shape, and timing, associated with an irregular, often rapid ventricular response with atrio-ventricular conduction intact. The patients' characteristics were obtained with the records of our institution's computerized codification system for each patient hospitalized in the cardiology department, and by screening hospitalization reports. The CHA₂DS₂-VASC score could be calculated as previously described (one point each for a history of heart failure, a history of hypertension, age 65-75, the presence of diabetes, vascular disease, and sex category (female); two points for a prior stroke or TIA or age ≥ 75 (6). We also calculated the HAS-BLED bleeding risk score, (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly to assess bleeding risk), where a score of ≥ 3 indicates high risk (7).

Individual patient management decisions, such as the type of revascularization performed, type of stent implanted, as well as the regimen of oral anticoagulation and/or antiplatelet drugs at discharge were decided by the interventional cardiologist and/or the responsible clinical cardiologist, based on the type of AF, stroke/thromboembolic risk factors, co-morbidities, and revascularization procedure.

Treatment at discharge was obtained by screening hospitalization reports.

Since May 2002, DES was routinely used in our hospital. Of the patients discharged with dual-antiplatelet

therapy, one antiplatelet agent was usually stopped at 1 month following PCI when a BMS was used, at between 3 and 12 months when a DES was used.

Patients were classified in two groups, those who received vitamin K antagonist (VKA) at discharge at those who did not.

Endpoints

During patient follow-up, death, acute coronary syndrome, target lesion revascularization, bleeding complications, and stroke were recorded whenever documented within our institution, which includes a total of 4 hospitals covering all medical and surgical specialties.

For the follow-up analysis, the endpoints of interest were death, stroke and systemic thromboembolism, acute coronary syndrome, target lesion revascularization and bleeding events. 'Major adverse cardiac event (MACE)' was defined as the occurrence of any episode including death, acute coronary syndrome, or target lesion revascularization. 'Major adverse events' (MAE) was defined as the occurrence of any MACE, major bleeding complications, and/or stroke during the follow-up period. Another endpoint was a combined one with death, stroke and systemic thromboembolism.

Non-fatal myocardial infarction was defined as ischemic symptoms and an elevation of creatine kinase-MB >2x the upper limit of normal, with or without ST-segment elevation or development of Q waves. Major bleeding was defined as a decrease in the blood haemoglobin level of more than 5.0 g/dL (including the period around the coronary interventional procedure), the need for transfusion of one or more unit of blood, the need for corrective surgery, the occurrence of an intracranial or retroperitoneal haemorrhage, or any combination of these events. Target lesion revascularisation definition used was the consensus of the Academic Research Consortium (8).

Statistical analysis

The characteristics of the patients were given as percentages and means $\pm$ standard deviation. Comparisons

between groups were made using chi-square tests to compare categorical variables, and the Student test for continuous variables. A logistic regression model was used to identify independent characteristics associated with the occurrence of selected events during follow-up. Potential confounding factors were entered into the model for adjustment. This model was then used for associating the treatment at discharge with OAC or not with an event during follow-up. The results were expressed as relative risk and 95% confidence intervals (CI). A p value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out with the Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley CA, USA).

Results

Population and treatment at discharge

From 8962 unselected patients with AF between 2000 and 2010, 2709 (30%) had coronary artery disease, and 417/2709 (15%) underwent percutaneous coronary intervention with stent implantation. Of these 417 patients, 97 patients (23%) received VKA at discharge and 320 (77%) did not (Figure 1).

HAS BLEED score was ≥ 3 in 45/97 patients treated by a VKA (46%) and in 152/320 patients treated by antithrombotic except VKA (48%) (Table 1). Among patients treated with OAC 29% had a history of diabetes mellitus vs. 28% patients treated without OAC ($p=0.93$).

Patients treated by VKA were not younger (age = 74 ± 8 vs. 73 ± 10 , $p=0.20$), but they more frequently had a permanent atrial fibrillation (52 % vs. 89%, $p<0.0001$). The bleeding HAS BLEED score was similar in both groups ($p=0.94$).

In our series, the indication of the procedure was less frequently acute STEMI for patients treated with VKA than for others patients not receiving VKA (13% vs. 35% $p<0.0001$).

Of the drugs used at discharge (table 1), aspirin was less frequently prescribed in patients receiving VKA (89% vs. 97%, $p=0.0005$). Furthermore, clopidogrel was prescribed in 293 patients (91%) not receiving VKA and 81 patients (83%) receiving VKA ($p=0.03$).

Triple therapy (VKA, aspirin, and clopidogrel) was used in 72 patients (76%).

Prasugrel was used in a very small number of patients (n=9) since 2010; none of them received VKA.

Patients in the two groups were similar regarding the remaining characteristics.

Events during follow-up

During a follow-up of 1063 ± 1136 days (median=650, interquartile range=1859 days), there were 60 deaths, 109 acute coronary syndrome, 18 procedures of target lesion revascularization, 35 strokes or systemic embolism (24 ischemic strokes, 7 hemorrhagic strokes, 4 systemic embolisms) and 48 major bleedings recorded in 187 patients. The incidence of endpoint combining death, stroke, and systemic thromboembolism was 7.3% per year (Table 2). The incidence of MACE was 22% per year with an incidence of major bleeding of 4.8% per year and a high overall incidence of major adverse events (31 % per year). The incidence of all-cause mortality was 5.0 % per year during follow-up.

Kaplan-Meier event-free curves show that the incidence of MACE was not significantly different in both groups (RR=0.58, 95% CI 0.32-1.05 p=0.07) for patients treated by VKA compared to those who did not receive VKA (Figure 2). The rate of target lesion revascularisation was similar in both groups (table 2). The AF population also had a similar prognosis for all cause mortality, irrespective of treatment type (RR=0.47, 95% CI 0.18-1.19 p=0.10) (Figure 3). Severe bleeding complications were recorded in 14 patients treated with VKA (14 .4%) vs. 34 (10.6%) in those not treated with VKA, and no significant difference was found for both groups (RR=1.41, 95% CI 0.75-2.63 p=0.28) (Figure 4). The incidence of MAE was not significantly different in both groups (Figure 5). The incidence of stroke or systemic thromboembolism was not different in both groups (RR = 0.56, 95% CI 0.22-1.45 p= 0.23) (Figure 6).

Finally, the risk of the combined endpoint death/stroke/systemic thromboembolism was not significantly decreased in patients receiving VKA (relative risk=0.51, 95% CI 0.25-1.03 p=0.06) (Figure 7).

Risk factors for adverse events

The different presumed risk factors for the occurrence of the events were analyzed by univariate and multivariate analysis (table 2). Factors independently associated with an increased risk of the combined endpoint death/stroke/systemic thromboembolism were non-use of vitamin K antagonist at discharge (RR=2.22, 95% CI 1.04-4.76, p= 0.04), older age (RR=1.12, 95% CI=1.04-1.20, p=0.003), and history of stroke (RR=18.87, 95% CI 3.08-111.11, p=0.002) (Table 3). The only factor independently associated with an increased risk of all cause death was renal failure (RR=3.45, 95% CI 1.52-7.87, p=0.003) (Table 3). History of stroke was the only factor independently associated with an increased risk of stroke/systemic thromboembolism (RR=37.04, 95% CI 3.00-500, p=0.005) (Table 4). No factor was independently associated with an increased risk of MACE (Table 5).

Discussion

Our results

In our series of patients with AF and a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 and who underwent coronary stenting, we did not find a significantly different rate of events (i.e. incidence of death, stroke or systemic embolism, myocardial infarction, need for target vessel revascularisation or major bleeding) among patients treated with VKA at discharge as compared with patients not receiving VKA. Importantly, in a multivariate Cox regression analysis, non-anticoagulation with VKA significantly increased the endpoint death, stroke, and/or systemic embolism.

High risk population and great number of events

To our knowledge, this is one of the largest published datasets of AF patients who have undergone PCI/stenting with DES, where management strategies have been related to clinical outcomes. Our AF population reflects the ‘real-world’ scenario, and our data does not come from a declarative registry. This cohort represents a high-risk population owing to age, co-morbidities, and the presence of high stroke

risk factors with a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 , as well as the relatively high incidence of acute coronary syndromes as the indication for PCI. In our studies the whole population had a CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 , yet, the adherence to ESC guidelines about management of anticoagulant was very low. Indeed, only 23% of patients in the cohort received anticoagulants and 17% received triple therapy. However, we found a high prevalence of co-morbidities, and a high risk of major complications at mid-term.

In this series there was a high rate of MACE and major bleeding but no significant difference in both group treated or not treated with VKA. In univariate analysis, a non-significant lower rate of thromboembolism and all-cause mortality was observed in patients treated with VKA during follow-up.

Ruiz Nodar study

In a retrospective cohort of 426 patients with AF who had undergone percutaneous coronary intervention with stent, Ruiz-Nodar and al. found that non-anticoagulation with VKA increased mortality and MACE (i.e. death, acute myocardial infarction, or target lesion revascularization) (9). In addition, in a Cox-regression analysis, non-anticoagulation and age were independent predictors of MACE.

Besides, the rate of patients receiving triple therapy in our series was much lower than compared to the series. However, in this cohort Ruiz-Nodar did not find a higher incidence of major bleeding in the group treated by OAC than in the group without OAC, as we found in our study.

Which is the optimal treatment?

Antithrombotic therapy is indicated for the treatment of STEMI and non-STEMI. However, problems arise in patients with AF undergoing PCI with stenting, who also require oral anticoagulation and also bi-antiplatelet therapy, which may consequently increase the risk of bleeding (10). Combined aspirin-clopidogrel therapy is however less effective in preventing stroke compared to OAC alone (5).

In a study of 7554 patients with atrial fibrillation for whom OAC therapy was unsuitable, the addition of clopidogrel to aspirin reduced the risk of major vascular events, especially stroke, and increased the risk of

major haemorrhage (11).

OAC alone is nevertheless insufficient to prevent stent thrombosis (12). In a meta-analysis, Rothberg and al. showed that the combination of aspirin and warfarin for patients with myocardial infarction reduces mortality compared with the use of aspirin alone; however, bleeding rates are higher (13).

Warfarin plus clopidogrel has been reported to be equivalent to triple therapy of warfarin, aspirin, and clopidogrel with respect to both thrombotic/thromboembolic and bleeding complications in a small, retrospective study of patients on oral anticoagulation therapy undergoing PCI with stenting (14).

Of the various possible regimens, triple therapy is, yet, considered superior at preventing major adverse cardiac events, stroke, and stent thrombosis in patients receiving OAC therapy and undergoing PCI with stenting, when compared to the combinations of treatment with warfarin plus aspirin or clopidogrel plus aspirin (10). In the study of Gao and al., 622 consecutive patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary intervention using a DES were discharged either on tri-therapy, dual antiplatelet therapy, or the combination of warfarin plus a single antiplatelet agent. The group receiving dual antiplatelet therapy had the highest incidence of stroke (15) and our findings are in accordance with these results.

Bleeding risk in triple antithrombotic therapy

Thus ‘triple therapy’ seems to be the best option to prevent stent thrombosis and thromboembolism, but has been associated with major bleeding rates as high as 7% at one year (16) and physicians may be reluctant to use this strategy, as shown in our study. Stenestrand and al. showed in an observational study that only 30% of patients with AF and STEMI received oral anticoagulation therapy at discharge (17).

Our study of primary PCI also shows heterogeneity of practice regarding the use of antithrombotic therapy at discharge in high-risk AF patients. However several studies underline the association of triple therapy with minor, rather than major, bleeding complications (16). Finally, in this population, with a high bleeding risk, careful and frequent INR monitoring should be performed. Since DES requires prolonged dual antiplatelet therapy, we should favour the use of a BMS when the adherence to a drug regimen is poor, increased

bleeding risk exists, or when a future surgical procedure is likely. Individuals at very low risk for restenosis such as those without diabetes and with a focal lesion in a large vessel, would be expected to do well with a BMS (18).

In our cohort, we did not find a significantly higher risk of bleeding in patients with a high HAS-BLED score (i.e. ≥ 3) than in patients with a lower score. This illustrates the difficulty of assessing the risk of bleeding in these patients. In our cohort the annual frequency of major bleeding was 4.8%, which is a high percentage *per se*, but a lower bleeding rate than in other studies (9).

Current guidelines are based on retrospective studies

Overall, there is a lack of published evidence on what is the optimal management strategy in patients with AF requiring VKA who undergo percutaneous coronary intervention and, hence, need stent implantation. Indeed, only limited data are provided by some small series, single-centre reports or retrospective registry (19). In a consensus document on the optimal management of antithrombotic therapy in AF patients undergoing PCI/stenting, different antithrombotic strategies are currently recommended according to the haemorrhagic risk and the clinical setting (elective or ACS) (20). At discharge, triple antithrombotic (OAC, aspirin plus clopidogrel) is recommended, ranging from at least 2 weeks for elective procedures with high haemorrhagic risk, up to 6 months for ACS procedures when the bleeding risk is low or intermediate. According to the type of procedure, this regime is then followed or not by OAC plus clopidogrel up to 12 months. Thereafter, warfarin is recommended alone lifelong.

Areas for new treatments

There is a definite need for large-scale registries and prospective clinical studies appear to determine the optimal management of patients with AF undergoing coronary interventions. The What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant in patients with oral anticoagulation and Stenting (WOEST) study (21) will assess in patients receiving BMS or DES the hypothesis that the combination warfarin + clopidogrel 75

mg/day is superior to triple therapy (warfarin + clopidogrel 75 mg/day + aspirin 80 mg/day) with respect to bleeding complications while equally safe with respect to the prevention of thrombotic complications in patients with both indications for warfarin use and dual antiplatelet (clopidogrel 75 mg/day + aspirin 80 mg/day) treatment. This trial is expected to run until 2011–2012.

The availability of more potent antiplatelet agents (e.g. prasugrel, ticagrelor) that shows improved efficacy in current ACS trials might become an alternative to clopidogrel (22), but greater bleeding risk. However, data on prasugrel in patients treated with anticoagulant are also lacking. Moreover, the development of new molecules such as dabigatran, which is more effective than warfarin in reducing the rates of stroke and systemic embolism with similar rates of major haemorrhage (23), may be promising for patients who need triple therapy. However, in the RE-LY trial, there was a numerical but non-significant increase in myocardial infarction events with dabigatran compared to warfarin. Given the known benefits of warfarin for the reduction of coronary events, which can be substantial in those patients at higher risk, when oral anticoagulation is indicated to prevent stroke in those who have AF and are also at high risk of a coronary event, the Canadian guidelines have even recommended warfarin in preference to dabigatran for those patients (24). In the recent ARISTOTLE study a treatment by apixaban, a novel oral direct factor Xa inhibitor, was superior to warfarin in patients with atrial fibrillation, in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality (25). Interestingly, the rate of myocardial infarction in AF patients was lower in patients treated with apixaban, than in those treated with warfarin (although the difference was not significant).

Moreover, in the AVERROES trial in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonist therapy was unsuitable, apixaban vs. aspirin reduced the risk of stroke or systemic embolism without significantly increasing the risk of major bleeding (26). In that study, few patients receiving apixaban had a myocardial infarction than those receiving aspirin.

However, the APPRAISE-2 clinical trial, comparing apixaban with placebo, in addition to standard

antiplatelet therapy for long term, in patients with a recent acute coronary syndrome and at least two additional risk factors for recurrent ischemic events, was terminated prematurely because of an increase in major bleeding events with apixaban in the absence of a counterbalancing reduction in recurrent ischemic events (27).

Limitations

Our study was limited by its registry design and as well as being the experience of only one centre.

However, real-world registry data from a large cohort of consecutive patients recruited are complementary to the data reported in randomized trials or in declarative surveys. Observational studies include patients at higher risk who are frequently not represented in clinical trials. Although we adjusted for several variables, other residual confounding variables, including some related to the severity of coronary artery disease, could account for some of the observed differences between patients with AF treated with VKA or with a different antithrombotic strategy. In our cohort, patients receiving VKA less frequently had STEMI, which may decrease the rate of events in this group.

There was a wide variability in the antithrombotic regime and duration of treatment used for our patients and a possible time effect might have influenced our results. Moreover, we do not know whether patients received the same antithrombotic drug during the entire follow-up period and how long they received it. Finally, we do not have unequivocal information about the quality of anticoagulation control for VKA, a factor that could have an impact on stroke and major haemorrhagic events, but which on the other hand reflects the reality of 'real-life' clinical management of these patients, whereby strict control of the international normalized ratio is probably suboptimal.

Conclusion

The key importance of OAC for preventing cerebral events is reinforced when the CHA₂DS₂-VASc score of AF patients is taken into account. This risk score is most powerfully predictive of future embolic stroke in patients with CHA₂DS₂VASc score ≥ 2 , and in these patients, OAC therapy is strongly advised. In our cohort of AF patients with coronary artery disease who also underwent stent implantation, the use of VKA also seemed needed when CHA₂DS₂-VASC score is ≥ 2 in addition to dual antiplatelet therapy since it was a factor independently associated with a lower risk to death, stroke and/or systemic embolism.

7 Bibliographie

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86:516–521.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, and al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010; 31:2369-2429.
3. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, and al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-434.
4. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, and al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J* 2005; 26:2422-2434.
5. Connolly S, Pogue J, Hart R, and al. The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W). *Lancet* 2006; 367:1903-1912.
6. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thrombo-embolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user- friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-1100.
8. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, and al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-2351.
9. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, and al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:818–825
10. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, and al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008; 40:428–436.
11. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, and al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2066-2078.
12. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, and 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.

13. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143:241–250.
14. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, and al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2007; 28:726-732
15. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, and al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 74: 701-708.
16. Khurram Z, Chou E, Minutello R, and al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:162-164.
17. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005; 112:3225 – 3231.
18. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008; 371:2134-2143.
19. Rubboli A., Kovacic J.C., Mehran R, Lip GY. Coronary stent implantation in patients committed to long-term or anticoagulation therapy: successfully navigating the treatment options. *Chest* 2011; 139; 981-987.
20. Lip GY, Huber K, Andreotti F, and al. The European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. 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.
21. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulation therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST). *Am Heart J*. 2009; 158:713-718.
22. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, and al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a sub analysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353-1363.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and al. The RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-1151.
24. Cairns JA, Connolly S, Mc Murtry S, Stephenson M, Talajic M; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*. 2011; 27:74-90.
25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, and al. The ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-992.
26. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, and al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364:806-817.

27. Alexander JH, Lopes RD, James S, and al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365:699-708.

8 Légendes des figures

Figure 1. Traitement antithrombotique prescrit chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 2. Événements cardiaques majeurs (décès, syndromes coronariens aigus, et/ou revascularisations ciliaires (bypass, angioplastie avec implantation de stent) chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 3. Mortalité totale chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 4. Hémorragies majeures chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 5. Événements majeurs (événements cardiaques majeurs, hémorragies majeures, et/ou accidents vasculaires cérébraux) chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 6. Accidents vasculaires cérébraux ou embolies systémiques chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

Figure 7. Décès, accidents vasculaires cérébraux, et/ou embolies systémiques chez les patients avec FA ayant un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 après une angioplastie avec implantation de stent.

9 Tableaux

Table 1. Characteristics of patients with AF and CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 with stent implantation.

	Patients without OAC (n=320)	Patient with OAC (n=97)	p
Age (years, mean±SD)	73±10	74±8	0.20
Age over 75	148 (46%)	46 (47%)	0.84
Male sex	220 (69%)	75 (77%)	0.10
Permanent atrial fibrillation	89 (28%)	50 (52%)	<0.0001
Heart Failure	155 (48%)	56 (58%)	0.11
Hypertension	188 (59%)	60 (62%)	0.30
Diabetes mellitus	91 (28%)	28 (29%)	0.93
Previous Stroke or thrombo embolism	16 (5%)	5 (5%)	0.95
CHADS ₂ score (mean±SD)	1.9±1.1	2.1±1.0	0.26
CHA ₂ DS ₂ -VASC score (mean±SD)	4.0±1.4	4.2±1.3	0.32
HAS-BLED score (mean±SD)	2.5±1.0	2.5±0.8	0.94
HAS-BLED score ≥ 3	152 (48%)	45 (46%)	0.85
Procedural characteristics			
Drug-eluting stent implantation	76 (24%)	21 (22%)	0.67
Stent diameter used (mm, mean±SD)	3.1±2.1	3.0±0.5	0.73
Total stent length (mm, mean±SD)	22±11	21±10	0.57
Indication of the procedure			
Acute STEMI	112 (35%)	13 (13%)	<0.0001
Acute NSTEMI	105 (33%)	28 (29%)	0.44
Elective	103(32%)	56 (57%)	<0.0001
Medication at discharge			
Aspirin	311 (97%)	86(89%)	0.0005
Clopidogrel	293(91%)	81(83%)	0.03
Prasugrel	9 (3%)	0 (0%)	0.10
Triple therapy	0 (0%)	72 (76%)	<0.0001

BMS, bare-metal stent; DES, drug-eluting stent; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI, ST-elevation myocardial infarction. CHA₂DS₂-VASC is an acronym for stroke risk factors = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (doubled), Diabetes, Stroke/TIA/thrombo-embolism (doubled), Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), Age 65-74 years, Sex category (female). HAS-BLED is an acronym for bleeding risk factors = Hypertension, Abnormal kidney and/or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly (age ≥ 65 years), Drugs and/or alcohol.

Table 2. Events during follow-up

	Whole cohort	OAC at discharge	No OAC at discharge	p
--	-------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------

	(n=417)	(n=97)	(n=320)	
Major bleeding (%)	11.5	14.4	10.6	0.28
Stroke and embolism (%)	8.2	5.2	9.1	0.23
Death (%)	10.3	5.2	11.9	0.10
Acute myocardial infarction (%)	24.0	20.6	25.0	0.38
Target lesion revascularisation (%)	3.8	5.2	3.4	0.60
MACE (%)	30.5	23.7	32.5	0.06
MAE (%)	38.6	36.1	39.3	0.48

MACE = Major adverse cardiovascular events i.e. death, acute myocardial infarction, and target lesion revascularization; other abbreviations, see table 1. MAE = major adverse events i.e. MACE, major bleeding complications, and/or stroke; other abbreviations, see table 1.

,

Table 3. Cox regression analysis for prediction of events.

	<i>Multivariate analysis</i>		Abbreviations, see table 1 and 2.
	Hazard Ratio (95% CI)	p	
Analysis for the endpoint of death/stroke/systemic thromboembolism			
Vitamin K antagonist at discharge	0.45 (0.21-0.96)	0.04	
Aspirin at discharge	0.72 (0.20-2.63)	0.62	
Clopidogrel at discharge	2.55 (0.77-8.47)	0.12	
Age	1.12 (1.04-1.20)	0.003	
Male sex	0.42 (0.15-1.15)	0.09	
Heart failure	3.34 (1.21-9.26)	0.02	
Hypertension	2.37 (0.83-6.76)	0.11	
Diabetes mellitus	2.14 (0.76-6.02)	0.15	
History of stroke	18.87 (3.08-111.11)	0.002	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.44 (0.19-1.03)	0.06	
Smoking history	1.15 (0.63-2.11)	0.65	
Dyslipidemia	1.14 (0.67-1.95)	0.63	
Alcohol abuse	0.33 (0.04-2.51)	0.28	
Renal failure	1.60 (0.83-3.09)	0.16	
HASBLED score >=3	1.20 (0.59-2.43)	0.62	
Acute coronary syndrome	1.28 (0.74-2.22)	0.37	
Use of DES	1.41 (0.77-2.60)	0.27	
Permanent AF	1.19 (0.69-2.06)	0.53	
Analysis for the endpoint of all cause death			
Vitamin K antagonist at discharge	0.40 (0.15-1.11)	0.08	
Aspirin at discharge	0.67 (0.14-3.16)	0.62	
Clopidogrel at discharge	3.13 (0.71-13.89)	0.13	
Age	1.08 (0.99-1.18)	0.06	
Male sex	0.80 (0.21-3.02)	0.74	
Heart failure	1.87 (0.53-6.58)	0.33	
Hypertension	1.07 (0.29-3.92)	0.92	
Diabetes mellitus	0.61 (0.16-2.43)	0.49	
History of stroke	1.43 (0.12-16.67)	0.78	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.90 (0.32-2.53)	0.84	
Smoking history	1.56 (0.75-3.26)	0.23	
Dyslipidemia	0.91 (0.46-1.79)	0.79	
Renal failure	3.45 (1.52-7.87)	0.003	
HASBLED score >=3	0.85 (0.35-2.04)	0.71	
Acute coronary syndrome	1.30 (0.65-2.58)	0.46	
Use of DES	1.77 (0.80-3.91)	0.16	
Permanent AF	1.07 (0.53-2.14)	0.85	

Table 4. Cox regression analysis for prediction of events

	<i>Multivariate analysis</i>		Abbreviations, see table 1 and 2.
	Hazard Ratio (95% CI)	p	
Analysis for the endpoint of stroke/systemic thromboembolism			
Vitamin K antagonist at discharge	0.50 (0.18-1.36)	0.17	
Aspirin at discharge	1.51 (0.18-12.99)	0.71	
Clopidogrel at discharge	3.36 (0.44-25.64)	0.25	
Age	1.10 (0.99-1.22)	0.09	
Male sex	0.27 (0.07-1.04)	0.06	
Heart failure	2.47 (0.58-10.53)	0.22	
Hypertension	2.25 (0.51-10.00)	0.29	
Diabetes mellitus	2.39 (0.58-9.80)	0.23	
History of stroke	37.04 (3.00-500)	0.005	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.43 (0.13-1.39)	0.16	
Smoking history	0.60 (0.23-1.57)	0.30	
Dyslipidemia	1.72 (0.78-3.82)	0.18	
Alcohol abuse	1.3 (0.16-10.87)	0.81	
Renal failure	0.68 (0.22-2.13)	0.51	
HASBLED score ≥3	1.09 (0.40-2.99)	0.86	
Acute coronary syndrome	1.04 (0.49-2.21)	0.91	
Use of DES	2.04 (0.90-4.61)	0.09	
Permanent AF	1.63 (0.76-3.48)	0.21	
Analysis for the endpoint of bleeding events			
Vitamin K antagonist at discharge	1.38 (0.69-2.75)	0.36	
Aspirin at discharge	6.49 (0.8-52.63)	0.08	
Clopidogrel at discharge	0.82 (0.32-2.07)	0.67	
Age	0.99 (0.94-1.05)	0.82	
Male sex	1.12 (0.38-3.33)	0.84	
Heart failure	0.81 (0.29-2.25)	0.69	
Hypertension	0.83 (0.27-2.51)	0.74	
Diabetes mellitus	0.61 (0.21-1.72)	0.35	
History of stroke	0.13 (0.01-1.60)	0.11	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.41 (0.65-3.07)	0.38	
Smoking history	0.99 (0.50-1.96)	0.97	
Dyslipidemia	0.76 (0.41-1.42)	0.39	
Alcohol abuse	2.53 (0.79-8.13)	0.12	
Renal failure	1.43 (0.62-3.34)	0.40	
HASBLED score ≥3	1.55 (0.67-3.57)	0.30	
Acute coronary syndrome	0.71 (0.39-1.32)	0.28	
Use of DES	1.18 (0.56-2.46)	0.67	
Permanent AF	1.57 (0.85-2.90)	0.15	

Table 5. Cox regression analysis for prediction of events.

	<i>Multivariate analysis</i>		MACE = Major adverse cardiovascu lar events i. death, acut myocardial infarction, and target lesion revasculari ation, see table 1 and 2.
	Hazard Ratio (95% CI)	p	
Analysis for the endpoint of MACE			
Vitamin K antagonist at discharge	0.68 (0.36-1.27)	0.22	
Aspirin at discharge	1.44 (0.43-4.88)	0.56	
Clopidogrel at discharge	1.07 (0.52-2.21)	0.86	
Age	1.02 (0.97-1.08)	0.39	
Male sex	0.97 (0.42-2.24)	0.94	
Heart failure	1.17 (0.54-2.54)	0.70	
Hypertension	0.75 (0.32-1.75)	0.51	
Diabetes mellitus	0.99 (0.43-2.30)	0.99	
History of stroke	0.88 (0.20-3.95)	0.87	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.10 (0.57-2.14)	0.78	
Smoking history	1.24 (0.77-2.02)	0.38	
Dyslipidemia	0.98 (0.63-1.51)	0.92	
Renal failure	1.11 (0.60-2.04)	0.74	
HASBLED score >=3	1.33 (0.67-2.63)	0.42	
Acute coronary syndrome	1.39 (0.87-2.23)	0.17	
Use of DES	1.46 (0.84-2.54)	0.18	
Permanent AF	1.07 (0.67-1.71)	0.77	

10 Figures

Figure 1. Antithrombotic treatment in patients with AF and CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 with stent implantation.

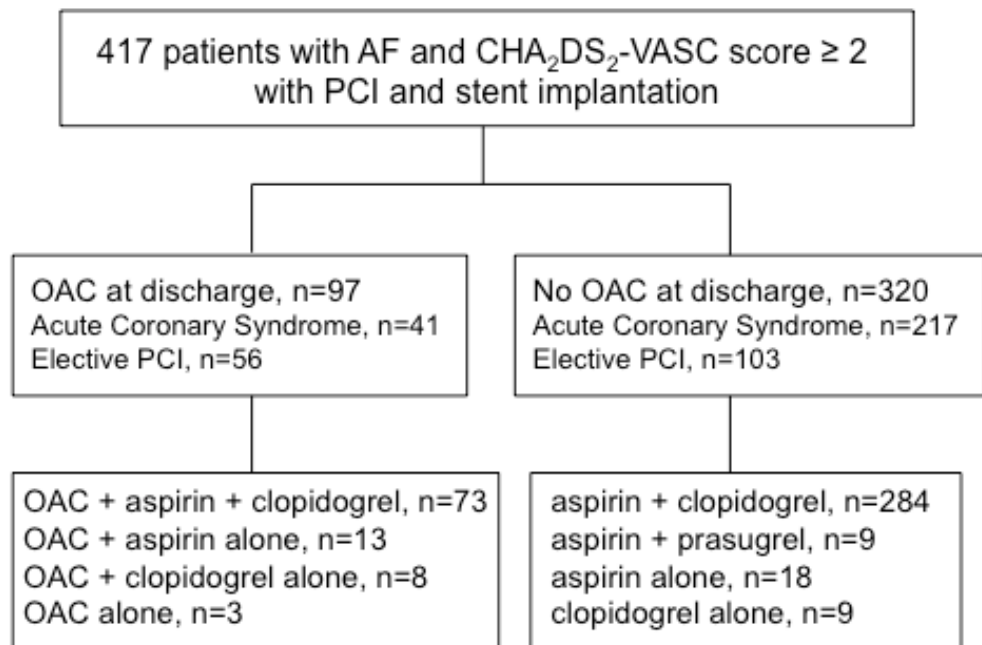


Figure 2.

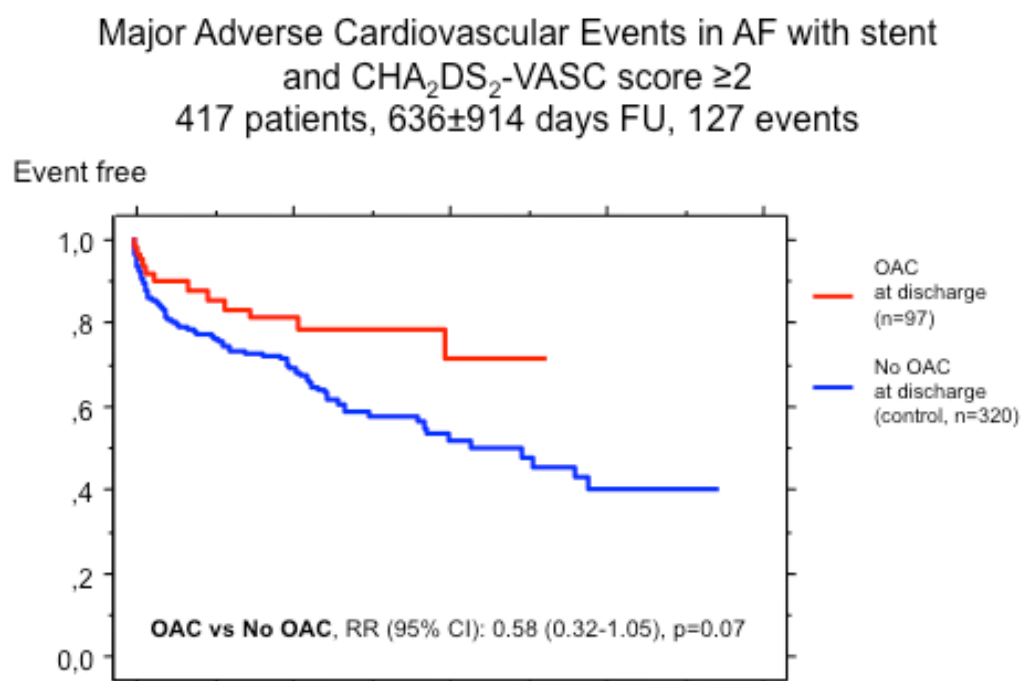


Figure 3.

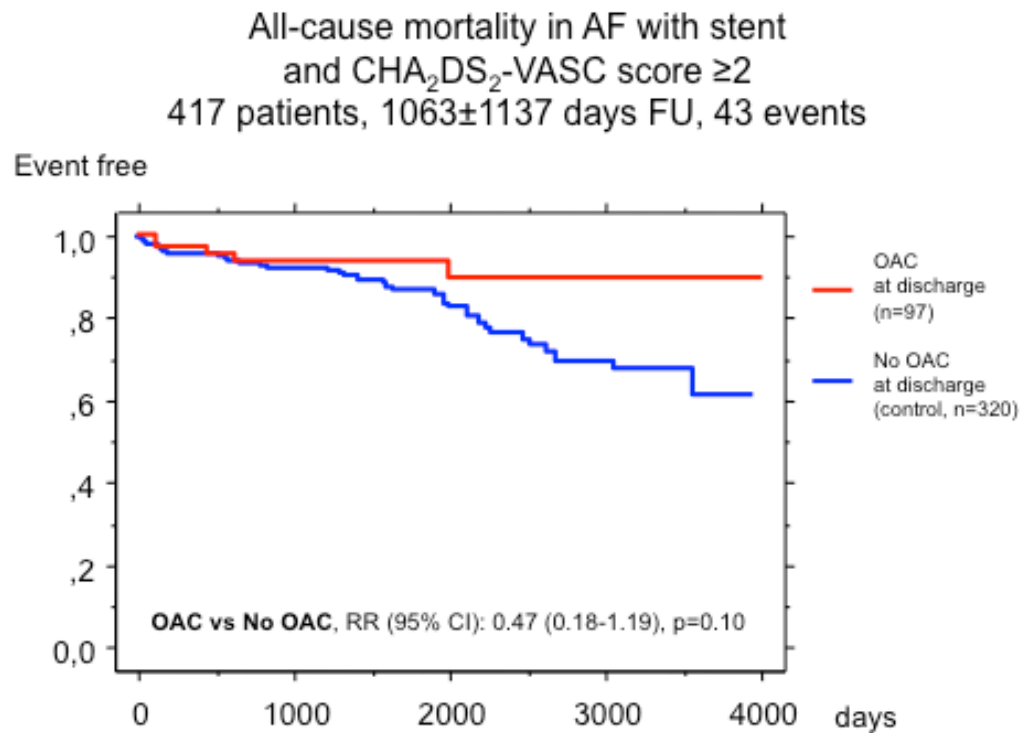


Figure 4.

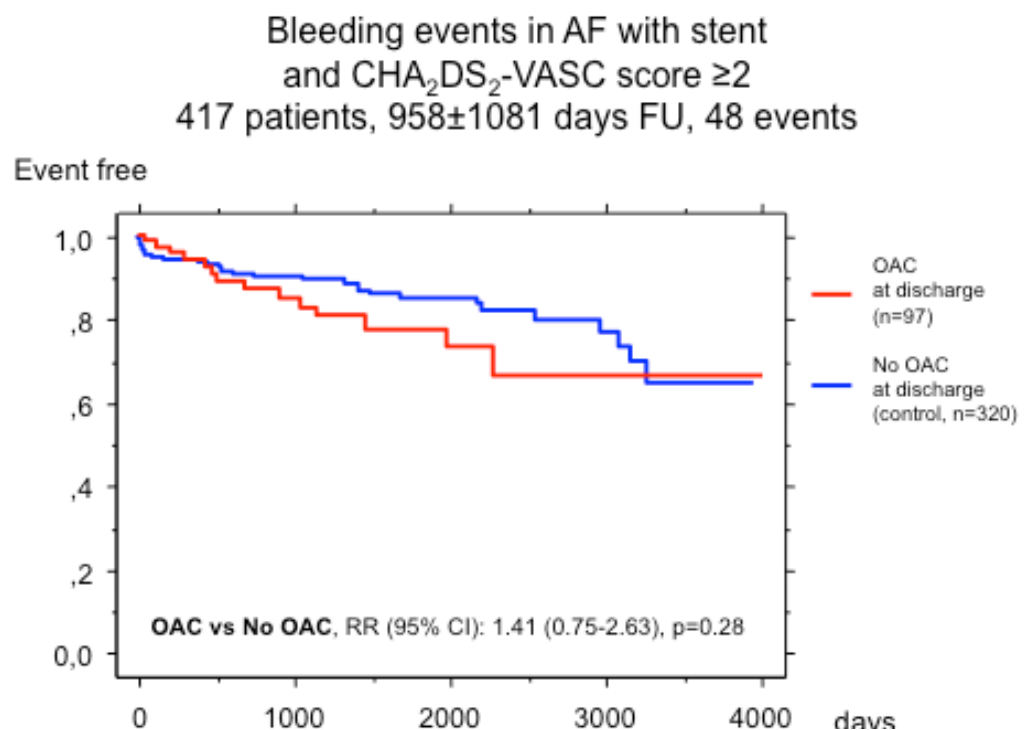


Figure 5.

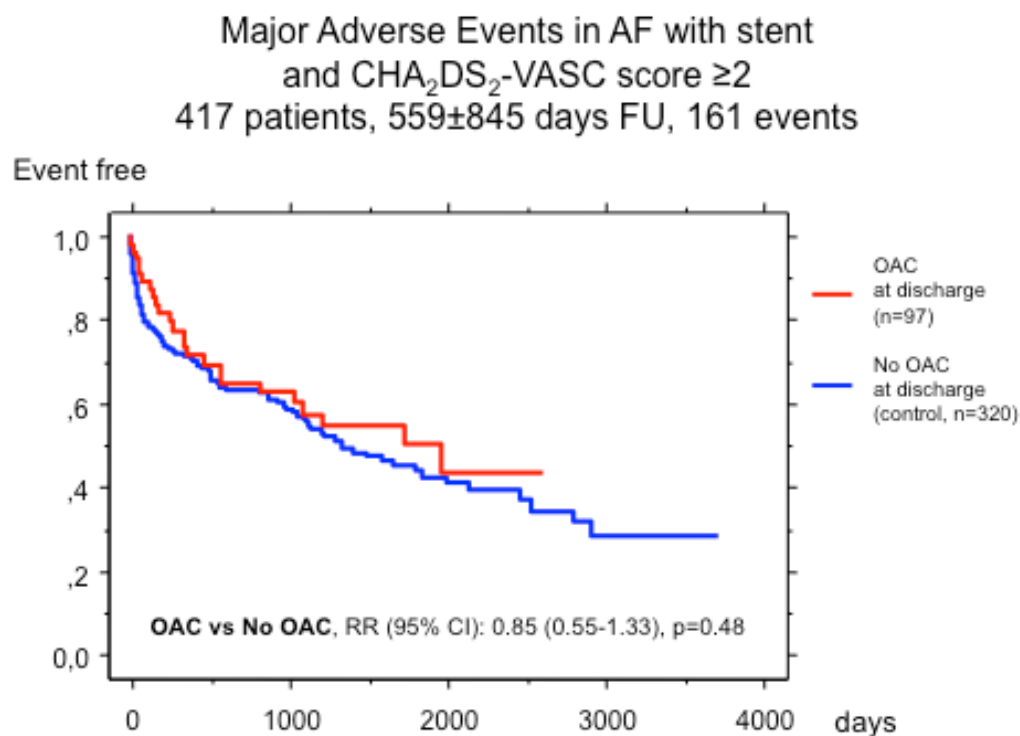


Figure 6.

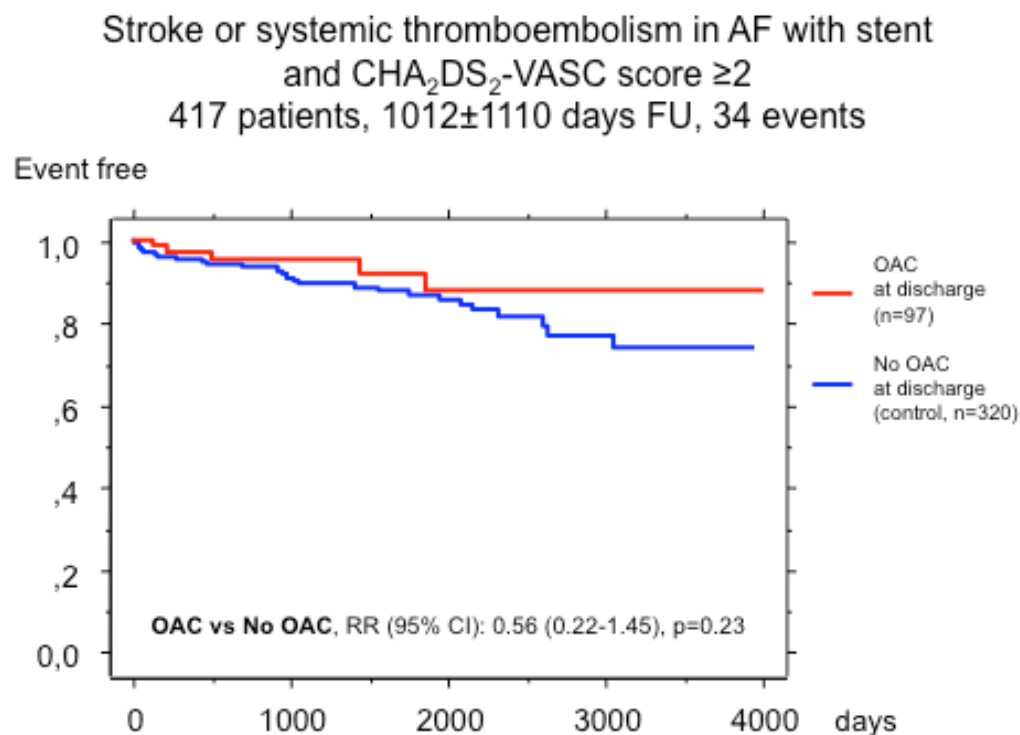


Figure 7.