

# Trithérapie antithrombotique pour la fibrillation auriculaire et les endoprothèses coronariennes

Danielle Shmyr ACPR Vanessa Van der Merwe MB ChB Erin Yakiwchuk ACPR MSc  
Arden Barry PharmD ACPR Lynette Kosar MSc(Pharm)

La trithérapie désigne ici l'utilisation simultanée d'un anticoagulant oral (ACO), comme la warfarine, et une double thérapie antiplaquettaire (DTAP), comme l'acide acétylsalicylique (AAS) combiné au clopidogrel<sup>1</sup>. Sur le plan clinique, la trithérapie est le plus souvent indiquée chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire (FA) qui ont un syndrome coronarien aigu (SCA) ou qui ont subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec insertion d'une endoprothèse, ce qui représente environ 5 à 8% de l'ensemble des patients qui subissent une ICP<sup>2</sup>. Il existe peu de données probantes pour guider les cliniciens dans la prescription d'une trithérapie. C'est pourquoi il est difficile d'évaluer les bienfaits d'une trithérapie par rapport à la DAPT ou à une bithérapie combinée (p. ex. un ACO combiné à un seul agent antiplaquettaire) chez de tels patients. Il est évident que la trithérapie comporte un risque plus élevé d'hémorragie qu'une bithérapie combinée ou une DTAP<sup>3</sup>. De plus, le risque de saignements augmente avec l'usage continu<sup>4</sup>.

En raison des données probantes limitées et de la complexité de ce schéma thérapeutique, il ne faudrait prescrire une trithérapie qu'après une consultation avec un cardiologue. Il convient de souligner que les habitudes de prescription des cardiologues pour ces patients pourraient varier en raison du manque de données concluantes. Par exemple, une analyse des ordonnances d'agents antithrombotiques pour des patients atteints de FA après une ICP dans un centre canadien de cardiologie a révélé que moins de la moitié des patients recevaient une trithérapie et environ le cinquième d'entre eux suivaient des thérapies non fondées sur des données probantes<sup>5</sup>. Le présent article passe en revue la littérature scientifique pertinente, insiste sur les décisions entourant le choix et la durée d'une thérapie anticoagulante ou antiplaquettaire, et explique comment les prescripteurs en soins primaires peuvent faire la surveillance de la trithérapie, communiquer aux patients la raison

d'être d'une trithérapie et de sa durée, de même que réduire le risque d'hémorragie (**Encadré 1**).

## Description du cas

M<sup>me</sup> L.F., une femme de 80 ans que vous connaissez, se présente à votre clinique se plaignant d'essoufflement, de fatigue et de « cœur qui débat » depuis environ 2 jours. Un électrocardiogramme confirme une FA et une fréquence cardiaque de 120 battements/min. Vous examinez son dossier afin de choisir un agent pour prévenir un AVC dû à la FA et vous constatez

### Encadré 1. Conseils pratiques pour la surveillance d'une trithérapie antithrombotique et la communication aux patients de sa raison d'être et de sa durée

Lorsque la thérapie est amorcée, documenter ce qui suit dans le dossier du patient (dossier médical électronique ou en papier) :

- indication de la trithérapie et durée prévue
- l'objectif de RIN suggéré (p. ex. 2,0-2,5, 2,0-3,0) si la warfarine est utilisée
- les instructions pour la réduction progressive de la thérapie, de même que sa durée
- le score HAS-BLED et les facteurs de risque réversibles à éliminer (passer en revue à chaque visite subséquente pendant la trithérapie)
- la durée prévue de l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons, s'il est pris pour la protection gastrique

Faire inscrire ce qui suit sur l'étiquette de l'ordonnance :

- instructions concernant la durée de la trithérapie (p. ex. « continuer jusqu'à [date], puis arrêter »)

Éducation du patient :

- Insister sur la durée prévue de la trithérapie et encourager le patient à signaler tout saignement
- Veiller à ce que le patient comprenne quels antithrombotiques il doit continuer à prendre quand la trithérapie est terminée (surtout en ce qui concerne l'AAS qui est accessible en vente libre)
- Conseiller au patient d'éviter les produits en vente libre qui peuvent augmenter le risque de saignements (p. ex. AINS, vitamine E, oméga 3 à forte dose [3-4 g/j], produits de santé naturel [p. ex. ginkgo, ginseng, ail])

AAS—acide acétylsalicylique; AINS—anti-inflammatoire non stéroïdien; HAS-BLED—hypertension avec pression artérielle systolique > 160 mm Hg, fonction rénale ou hépatique anormale, AVC (causé par une hémorragie), saignements, RIN labile, âge avancé (> 65 ans), médicaments (AAS, AINS) ou alcool (≥ 8 consommations/semaine); RIN—rapport international normalisé.



Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifié Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien Mainpro+.

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the May 2017 issue on page 375.

qu'elle a subi un infarctus du myocarde sans élévation du segment T il y a 2 mois, qui a été traité par 2 endoprothèses à élution de médicaments. On lui a prescrit 90 mg de ticagrelor 2 fois par jour pendant 12 mois, 81 mg d'AAS par jour à vie, 50 mg de métoprolol 2 fois par jour, 10 mg de ramipril par jour et 40 mg d'atorvastatine par jour. Au nombre de ses antécédents médicaux figurent l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'arthrose. Comme autres médicaments, elle prend 500 mg de metformine 2 fois par jour, 650 mg d'acétaminophène 2 fois par jour et 20 mg de paroxétine 1 fois par jour, qu'elle a commencé à prendre durant sa ménopause à cause des bouffées de chaleur. M<sup>me</sup> L.F. ne fume pas et ne boit presque jamais d'alcool. Elle n'a pas de problèmes de mobilité et habite dans un condominium de manière autonome avec son conjoint.

Les récents résultats de laboratoire de M<sup>me</sup> L.F. révèlent un taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> de 7,8% et un taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité de 2,6 mmol/l. Les résultats de son hémogramme, sa fonction rénale et ses taux d'enzymes hépatiques se situent tous dans la normale. À la clinique, aujourd'hui, son indice de masse corporelle est de 26 kg/m<sup>2</sup> et sa pression artérielle est de 124/82 mm Hg. Son score CHADS<sub>2</sub> (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥75 ans, diabète de type 2, AVC antérieur ou accident ischémique transitoire) s'élève à 3. Son score HAS-BLED (hypertension avec pression systolique de >160 mm Hg, fonction rénale ou hépatique anormale, AVC [causé par une hémorragie], saignements, rapport international normalisé [RIN] labile, âge avancé [>65 ans], médicaments [AAS, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)] ou alcool [≥8 consommations/semaine]) est de 2 et se fonde sur son âge et son utilisation d'AAS. (Ce score ne tient pas compte de ses autres médicaments qui augmentent son risque d'hémorragie [p. ex. ticagrelor et paroxétine]).

Il est indiqué pour M<sup>me</sup> L.F. de prendre un ACO pour la prévention d'un AVC dû à la FA; toutefois, vous décidez de consulter son cardiologue, parce qu'elle prend actuellement une DTAP pour son récent SCA et ses endoprothèses coronariennes.

### Données probantes appliquées à la pratique

La trithérapie pourrait être prescrite aux patients ayant simultanément une FA et un récent SCA, parce qu'il a été démontré que la DTAP était supérieure à un ACO pour réduire le risque de thrombose due à une endoprothèse<sup>6</sup>, mais qu'elle était inférieure à un ACO pour prévenir les incidents thrombotiques chez les patients ayant une FA<sup>7</sup>. Les lignes directrices de 2016 de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la FA recommandent une trithérapie (81 mg/j d'AAS,

75 mg/j de clopidogrel et un ACO) pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints de FA âgés de 65 ans ou plus, qui ont un score CHADS<sub>2</sub> de 1 ou plus et ont subi une ICP, suivie par du clopidogrel avec un ACO pendant 6 à 9 mois (12 mois au total) après l'incident déclencheur, puis d'une monothérapie avec un ACO<sup>1</sup>. Par ailleurs, il s'agit d'une recommandation conditionnelle fondée sur des données probantes de faible qualité<sup>1</sup>. Au lieu d'une trithérapie, certains cardiologues pourraient choisir une DTAP pour les patients dont le score CHADS<sub>2</sub> est inférieur à 2 ou encore une bithérapie combinée (p. ex du clopidogrel et un ACO) chez les patients à risque élevé de saignements<sup>1</sup>.

Même s'il y a plusieurs études randomisées contrôlées (ERC) qui évaluent les schémas antithrombotiques pour le SCA ou la FA individuellement, les données probantes disponibles concernant des patients souffrant à la fois du SCA et de FA sont limitées et se fondent principalement sur des études observationnelles et des ERC ouvertes (**Tableau 1**)<sup>1,2,8-12</sup>. Dans des méta-analyses, on a tenté de quantifier les bienfaits d'une trithérapie par rapport à d'autres schémas antithrombotiques; toutefois, les résultats ne sont pas concluants en raison de la proportion de patients souffrant de SCA au départ, du manque de signalement des facteurs de risque spécifiques aux patients (p. ex. scores CHADS<sub>2</sub> et HAS-BLED), de la durée variable de la trithérapie et de la faible qualité des études<sup>3,13,14</sup>. À l'inverse, le risque d'hémorragie avec une trithérapie a été bien quantifié. Par rapport à une DTAP ou à une bithérapie combinée, la trithérapie double le risque global d'hémorragie et est associée à un taux de 5 à 15% de saignements majeurs à 1 an<sup>3,9,15,16</sup>. Environ 1 hémorragie sur 10 est fatale<sup>9,15</sup>. Il n'est pas surprenant que le taux d'hémorragie augmente avec la durée de la trithérapie<sup>4</sup>.

Deux ERC ouvertes<sup>2,9</sup> ont comparé la trithérapie avec une bithérapie combinée chez des patients qui ont subi une ICP (**Tableau 1**)<sup>2,8-12</sup>. L'étude WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) comparait la warfarine plus du clopidogrel avec une trithérapie (AAS, warfarine et clopidogrel) chez 573 patients qui avaient une endoprothèse coronarienne (69% avaient une FA)<sup>9</sup>. L'étude PIONEER-AF-PCI (Open-label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo PCI), réalisée auprès de 2124 patients ayant une FA et qui avaient subi une ICP, comportait 3 volets de traitement: une bithérapie combinée (rivaroxaban à faible dose [15 mg/j] plus du clopidogrel); une trithérapie avec du rivaroxaban à très faible dose (2,5 mg 2 fois par jour); et une trithérapie avec de la warfarine<sup>2</sup>. Aucune de ces études n'était conçue pour examiner les incidents

Tableau 1. Résumé des ERC

ÉTUDE	POPULATION	INTERVENTION OU COMPARATEUR	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
<b>ERC sur la trithérapie auprès de patients avec endoprothèse coronarienne</b>				
<p>PIONEER-AF-PC<sup>2</sup>, 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude randomisée ouverte</li> <li>26 pays (environ 10% en Amérique du Nord)</li> <li>N = 2124</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA non valvulaire et ICP avec endoprothèse</li> <li>Âge moyen de 70 ans</li> <li>ICP non urgente: 61,5%</li> <li>Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc : 0-1, 9,5%; 2-4, 54,7%; 5-7, 35,9%</li> <li>Score HAS-BLED : ≤2, 29,8%; 3-4, 65,8%; ≥5, 4,5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe 1 : 15 mg/j de rivaroxaban (10 mg/j si ClCr 30-50 ml/min) et inhibiteur de P2Y<sub>12</sub> pendant 12 mois</li> <li>Groupe 2 : 2,5 mg de rivaroxaban 2 fois par jour et DTAP pendant 1, 6 ou 12 mois; réduire au rivaroxaban et à l'AAS (75-100 mg/j) jusqu'à 12 mois après l'endoprothèse</li> <li>Groupe 3 : warfarine (RIN 2,0-3,0) et DTAP pendant 1, 6 ou 12 mois ; réduire à la warfarine et à l'AAS (75-100 mg/j) jusqu'à 12 mois après l'endoprothèse</li> <li>Inhibiteur de P2Y<sub>12</sub> : 94% prenaient du clopidogrel</li> <li>Proportion de patients qui prenaient 10 mg/j de rivaroxaban non signalée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principaux paramètres de saignements cliniquement significatifs (combinaison de saignements mineurs et majeurs après une TIM et saignements exigeant une attention médicale : groupe 1, 16,8%; groupe 2, 18%; groupe 3, 26,7%</li> <li>p &lt; ,01 pour les groupes 1 et 2 c. groupe 3; RIB = 11 et RIB = 12, respectivement à 1 an</li> <li>Incidents CV (décès CV, IM ou AVC) : aucune différence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durée de la DTAP pour les groupes 2 et 3 (non randomisée) : 1 mois, 15,8%; 6 mois, 34,9%; 12 mois, 49,3%</li> <li>IPP utilisé dès le départ : 38%</li> <li>Non conçue pour évaluer les résultats CV</li> <li>La différence dans les saignements majeurs n'était pas statistiquement significative entre les groupes</li> </ul>
<p>ISAR-TRIPLE<sup>8</sup>, 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude randomisée ouverte</li> <li>Allemagne et Danemark</li> <li>N = 614</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indication pour un ACO à long terme et nécessité d'une ICP</li> <li>Âge moyen de 73 ans</li> <li>&gt;65% angine stable</li> <li>&gt;80% FA</li> <li>EEM: 100%</li> <li>Score CHADS<sub>2</sub> : 0-1, 17-21%; 2-3, 61-64%; 4-5, 13-20%; &gt;5, 1-2%</li> <li>Score CHADS<sub>2</sub> ≥ 3 : 6 semaines (22,4%) c. 6 mois (14,5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trithérapie (75 mg/j de clopidogrel, 75-200 mg/j d'AAs et warfarine [RIN de 2,0-3,0]) pendant 6 semaines c. 6 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principaux paramètres (combinaison de décès, IM, thrombose due à une endoprothèse, AVC et saignements majeurs après une TIM) : aucune différence à 9 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune différence significative dans les paramètres secondaires entre les groupes, y compris saignements majeurs après une TIM</li> <li>Aucun bénéfice clinique net entre 6 mois c. 6 semaines de trithérapie</li> </ul>

Suite à la page e272

Tableau 1 suite de la page e271

ÉTUDE	POPULATION	INTERVENTION OU COMPARATEUR	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
<b>ERC sur la trithérapie auprès de patients avec endoprothèse coronarienne</b>				
WOEST <sup>9</sup> , 2013 <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude randomisée ouverte</li> <li>Pays-Bas</li> <li>N = 571</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indication pour un ACO à long terme et nécessité d'une ICP</li> <li>Âge moyen de 70 ans</li> <li>69% de FA</li> <li>Seulement 27% avaient un SCA au départ</li> <li>65% d'EEM, 30% d'EMN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bithérapie combinée (75 mg/j de clopidogrel et warfarine) pendant 12 mois c. trithérapie (80-100 mg/j d'AAS, 75 mg/j de clopidogrel et warfarine) pendant 12 mois</li> <li>RIN ciblé de 2,0-3,0 pour les 2 groupes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principal paramètre (tout saignement à 1 an) : 19,4% c. 44,4%, RR = 0,36, <math>p &lt; ,0001</math>, RIB = 4</li> <li>Paramètres secondaires (combinaison de décès, IM, AVC, revascularisation du vaisseau cible et thrombose due à une endoprothèse) : 11,1% c. 17,6%, RR = 0,6, <math>p = ,025</math>, RIB = 16 en raison de la réduction dans les décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durée :               <ul style="list-style-type: none"> <li>-EMN : 1 mois à 1 an</li> <li>-EEM : au moins 1 an</li> </ul> </li> <li>Aucune différence significative dans les saignements majeurs après une TIM</li> <li>Non conçue pour les incidents ischémiques</li> <li>Utilisation d'un IPP au départ : au moins le tiers</li> </ul>
<b>Études sur la trithérapie avec ACO directs pour la prévention secondaire du SCA*</b>				
ATLAS ACS 2-TIMI 51 <sup>10</sup> , 2012 <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude randomisée à double insu de phase 3</li> <li>44 pays (5,5% en Amérique du Nord)</li> <li>N = 15 526</li> <li>Données absentes pour 15,5% de patients qui ont abandonné l'étude prématurément; état vital non obtenu pour 1117 (7,2%) à la fin de l'étude</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge moyen de 62 ans</li> <li>IMAEST : 50%</li> <li>IMSEST : 25,6%</li> <li>Angine instable : 24%</li> <li>60% de revascularisation</li> </ul>	En plus de l'AAS et du clopidogrel ou de la ticlopidine : <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo c. 2,5 ou 5 mg de rivaroxaban 2 fois par jour</li> </ul> Moyenne de 13 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principaux paramètres (combinaison de décès CV, d'IM et d'AVC) : placebo, 10,7%; 2,5 mg de rivaroxaban, 9,1% (RIB = 63); 5 mg de rivaroxaban, 8,8% (RIB = 53)</li> <li>Par rapport au placebo, 2,5 mg de rivaroxaban (mais non les comprimés de 5 mg) ont réduit les incidents CV (4,1 c. 2,7%) et la mortalité globale (4,5 c. 2,9%) (<math>p &lt; ,05</math> pour les 2)</li> <li>Saignements majeurs après une TIM non associés avec un PACG : placebo, 0,6%; 2,5 mg de rivaroxaban, 1,8% (RIP = 84); 5 mg de rivaroxaban, 2,4% (RIP = 56)</li> <li>Hémorragie fatale : résultat non statistiquement significatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au Canada, les comprimés de 2,5 mg et de 5 mg de rivaroxaban ne sont pas commercialement accessibles et ceux de 10 mg n'ont pas été évalués</li> </ul>

Suite à la page e273

Tableau 1 suite de la page e272

ÉTUDE	POPULATION	INTERVENTION OU COMPARATEUR	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
<b>Études sur la trithérapie avec ACO directs pour la prévention secondaire du SCA*</b>				
RE-DEEM <sup>11</sup> , 2011 • Étude randomisée à double insu de phase 2 • 24 pays (5,4% en Amérique du Nord) • N = 1861	• SCA récent • IMAEST : 60 % • IMSEST : 40 % • ICP : 55 % • Âge moyen de 61 ans	En plus de l'AAS et d'un inhibiteur de P2Y <sub>12</sub> : • Placebo c. 50, 75, 110 et 150 mg de dabigatran 2 fois par jour	• Principal paramètre (saignements majeurs [ISTH] ou mineurs cliniquement pertinents) à 6 mois : placebo, 2,2 %; 50 mg, 3,5 %; 75 mg, 4,3 %; 110 mg, 7,9 %; et 150 mg, 7,8 %; $p < ,001$ pour la tendance linéaire • Incidents CV ischémiques : non statistiquement significatifs (étude non conçue pour cette évaluation)	• L'ajout de dabigatran à une DTAP après un IM était associé à une augmentation proportionnelle à la dose de saignements majeurs ou mineurs cliniquement pertinents • Les doses de 110 mg et 150 mg de dabigatran étaient associées à 4 fois plus de risque de saignements que le placebo
APPRAISE-2 <sup>12</sup> , 2011 • Étude randomisée à double insu • Après l'inscription de 7392 patients, l'étude a pris fin prématurément en raison du risque accru d'hémorragie sans réduction des incidents ischémiques	• SCA récent et $\geq 2$ facteurs de risque élevé • IMAEST : 40 % • IMSEST : 42 % • Angine instable : 18 % • ICP : 44 % • Âge moyen de 67 ans	En plus de l'AAS et d'un inhibiteur de P2Y <sub>12</sub> : • 5 mg d'apixaban 2 fois par jour (2,5 mg 2 fois par jour si la CICr $< 40$ ml/min) c. placebo  8 mois en moyenne	• Principaux paramètres (décès CV, IM ou AVC) : apixaban, 7,5 % c. placebo, 7,9 % ( $p = ,51$ ) • Saignements majeurs après une TIM : apixaban, 1,3 % c. placebo, 0,5 % (RIP = 125)	• L'ajout d'apixaban à une DTAP augmentait le risque de saignements majeurs sans réduire le risque d'incidents ischémiques • Utilisation d'un IPP au départ : 24 %

AAS—acide acétylsalicylique; AINS—anti-inflammatoire non stéroïdien; APPRAISE-2—Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2; ATLAS ACS-2 TIMI 51—Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis in Myocardial Infarction 51; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC—insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge  $\geq 75$  ans, diabète, AVC ou incident ischémique transitoire, maladie vasculaire (IM antérieur, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique), entre 65 et 74 ans, genre (p. ex. femme); CHADS<sub>2</sub>—insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge  $\geq 75$  ans, diabète, AVC ou incident ischémique transitoire; CICr—clairance de la créatinine; CV—cardiovasculaire; DTAP—double thérapie antiplaquettaire; EEM—endoprothèse à élution de médicaments; EMN—endoprothèse en métal nu; ERC—étude randomisée contrôlée; FA—fibrillation auriculaire; HAS-BLED—hypertension avec pression artérielle systolique  $> 160$  mm Hg, fonction rénale ou hépatique anormale, AVC (causé par une hémorragie), saignements, RIN labile, âge avancé ( $> 65$  ans), médicaments (AAS, AINS) ou alcool ( $\geq 8$  consommations/semaine); ICP—intervention coronarienne percutanée; IMAEST—IM avec élévation du segment T; IM—infarctus du myocarde; IMSEST—IM sans élévation du segment T; IPP—inhibiteur de la pompe à protons; ISAR-TRIPLE—Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—Testing of a 6-week versus a 6-month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients with Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting; ISTH—International Society on Thrombosis and Hemostasis; OAC—anticoagulant oral; PACG—pontage aortocoronarien par greffe; PIONEER-AF-PCI—An Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; RE-DEEM—Randomised Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients with Acute Coronary Syndromes Post Index Event with Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel; RIB—ratio interventions/bienfaits; RIN—rapport international normalisé; RIP—ratio interventions/préjudices; RR—rapport de risques; SCA—syndrome coronarien aigu; TIM—thrombolyse dans l'infarctus du myocarde; WOEST—What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting

\*Proportion de patients atteints de FA non rapportée dans les études.

thrombotiques et, par conséquent, les différences dans leur efficacité pourraient ne pas avoir été détectées<sup>2,9</sup>. Les 2 essais étudiaient les saignements comme paramètre principal et ont conclu que la bithérapie combinée causait moins d'hémorragies que la trithérapie<sup>2,9</sup>. Dans l'étude PIONEER-AF-PCI, dont le résumé est accessible en anglais dans **CFPlus\***, le paramètre principal se situait dans les hémorragies exigeant une attention médicale et la différence dans les taux de saignements majeurs n'était pas statistiquement significative entre les groupes<sup>2</sup>. De plus, seulement environ 25 à 50% des patients avaient un SCA comme incident déclencheur<sup>2,9</sup>. En se fondant sur l'étude WOEST, les lignes directrices de la SCC recommandent une bithérapie combinée (du clopidogrel plus un ACO) pendant 12 mois pour les patients atteints de FA qui subissent une ICP *non urgente*<sup>1</sup>.

**Sélection des anticoagulants pour une trithérapie.** La plupart des données probantes limitées concernant la trithérapie portent sur la warfarine. Les méta-analyses susmentionnées qui évaluaient la trithérapie incluaient seulement les antagonistes de la vitamine K; ces études fournissent l'ensemble le plus important de données probantes (15 et 18 études, N=7182 et N=17708, respectivement), même si les 2 se basent largement sur des données observationnelles<sup>3,13</sup>. Si la warfarine est utilisée, il y a lieu d'envisager de cibler un RIN de 2,0 à 2,5 et de surveiller le RIN fréquemment (p. ex. aux 2 semaines), même si cette cible étroite est difficile à atteindre<sup>1,17,18</sup>. Les lignes directrices de 2016 de la SCC sur la FA proposent, en se fondant sur une extrapolation des données des études sur les anticoagulants oraux directs (ACOD) pour la FA, l'utilisation d'un ACOD, comme l'apixaban, le dabigatran ou le rivaroxaban, plutôt que la warfarine pour les patients ayant une FA non valvulaire et un récent SCA<sup>1</sup>. Toutefois, l'efficacité clinique et l'innocuité des ACOD dans un schéma de trithérapie n'ont pas été établies.

Parmi les ACOD, seuls le rivaroxaban et le dabigatran ont fait l'objet de données randomisées contrôlées sur l'*innocuité* par rapport à la warfarine (dans le cadre d'une trithérapie) chez des patients ayant une FA (**Tableau 1**)<sup>2,8-12,19</sup>. Par ailleurs, ces essais n'étaient pas conçus pour évaluer l'*efficacité* et n'ont donc pas déterminé qu'il y avait une réduction des taux d'AVC et d'embolie systémique dans les cas de FA. L'étude PIONEER-AF-PCI comparait 15 mg de rivaroxaban

par jour plus 75 mg de clopidogrel par jour, 2,5 mg de rivaroxaban 2 fois par jour plus une DTAP (75 mg/j de clopidogrel plus 75 à 100 mg/j d'AAS), avec la warfarine plus une DTAP (RIN ciblé de 2,0 à 3,0)<sup>2</sup>. Sur le plan de l'innocuité, les 2 stratégies comportant du rivaroxaban ont eu pour résultat des saignements moins cliniquement significatifs par rapport à la warfarine (les différences dans les taux de saignements majeurs n'étaient pas statistiquement significatives)<sup>2</sup>. Au moment de la publication, les comprimés de 2,5 mg de rivaroxaban n'étaient pas commercialement accessibles au Canada. En ce qui a trait au dabigatran, une analyse d'un sous-groupe de l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and who are at Increased Risk of Stroke) évaluait l'effet d'une DTAP avec un ACO (dabigatran ou warfarine) dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez une petite proportion (4,9%) de patients atteints de FA qui suivaient par inadvertance un schéma de trithérapie à un certain point durant les 2 années du suivi<sup>19</sup>. Les détails sont limités quant à la durée de la trithérapie chez ces patients<sup>19</sup>. L'ajout d'une DTAP à un ACO a augmenté les saignements majeurs, mais le risque absolu était le plus faible avec 110 mg de dabigatran 2 fois par jour<sup>19</sup>. Les autres études marquantes sur la FA qui comparaient des ACOD avec la warfarine excluaient les patients qui prenaient du clopidogrel, et seulement environ le tiers des patients prenaient de l'AAS<sup>20,21</sup>.

Trois des ACOD ont été comparés avec un placebo dans des schémas trithérapeutiques pour la prévention secondaire du SCA (**Tableau 1**)<sup>2,8-12</sup>; par contre, la proportion de patients atteints de FA n'a pas été signalée<sup>10-12</sup>. Les ERC portant sur le dabigatran et l'apixaban n'ont pas réussi à démontrer de bienfaits, mais ont révélé des taux plus élevés de saignements majeurs<sup>11,12</sup>. Dans l'essai sur le rivaroxaban, on utilisait des comprimés de 2,5 mg 2 fois par jour (inaccessibles commercialement au Canada), qui réduisaient le risque d'incidents cardiovasculaires, mais augmentaient celui de saignements majeurs<sup>10</sup>.

**Sélection des antiplaquettaires pour une trithérapie.** Le clopidogrel est l'antiplaquettaire à privilégier en combinaison avec l'AAS et un ACO<sup>1</sup>. Les agents plus récents et plus puissants, comme le prasugrel et le ticagrelor, ne sont pas recommandés en raison d'un risque plus élevé d'hémorragie en comparaison du clopidogrel<sup>22,23</sup> et des données limitées sur leur rôle dans le contexte d'une trithérapie<sup>1</sup>. Par contre, si le clopidogrel n'est pas une option (p. ex. à cause d'une allergie, d'une thrombose due à une endoprothèse pendant le traitement), on pourrait envisager le ticagrelor ou le prasugrel<sup>1</sup>. En plus de l'antiplaquettaire choisi, il est recommandé que les patients en trithérapie prennent de l'AAS à faible dose (81 mg/j)<sup>1</sup>.

\*Le bulletin et le graphique de RxFiles sur la durée de la double thérapie antiplaquettaire et de la trithérapie pour les indications cardiovasculaires et cérébrovasculaires, de même qu'un résumé de l'étude PIONEER-AF-PCI, se trouvent en anglais à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca). Rendez-vous au texte intégral de cet article en ligne et cliquez sur **CFPlus** dans le menu du coin supérieur droit de la page.

**Durée de la trithérapie.** La durée de la trithérapie est très individualisée\*. Les lignes directrices de la SCC recommandent une thérapie de 3 à 6 mois, mais font remarquer que la durée dépend des risques perçus de thrombose due à une endoprothèse coronarienne et d'hémorragie majeure, comme le score HAS-BLED du patient, le type d'endoprothèse posée (métal nu c. à élution de médicaments) et les facteurs de risque de thrombose due à l'endoprothèse (p. ex. diabète de type 2, endoprothèse à élution de médicaments de première génération, nombre d'endoprothèses)<sup>1</sup>.

Des ERC ont évalué diverses durées de trithérapie<sup>2,8,9</sup>. L'étude ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-testing of a 6-week versus a 6-month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients with Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-eluting Stenting) a comparé des trithérapies de 6 semaines et de 6 mois et n'a pas cerné de différences statistiquement significatives entre les groupes selon les principaux paramètres composés du décès, de l'infarctus du myocarde, de la thrombose due à une endoprothèse, de l'AVC ischémique et de l'hémorragie majeure<sup>8</sup>. Toutefois, seulement le tiers de la population à l'étude avait eu un SCA récent et 84 % avaient une FA (**Tableau 1**)<sup>2,8-12</sup>. Les principaux paramètres dans les études WOEST et PIONEER-AF-PCI étaient mesurés à 1 an; par contre, la durée de la trithérapie était à la discrétion du clinicien<sup>2,9</sup>. Seulement 22 % et 66 % des patients inscrits respectivement dans les études PIONEER-AF-PCI et WOEST avaient suivi une trithérapie pendant 12 mois. Une fois la trithérapie terminée, le patient devrait passer à une bithérapie combinée (p. ex. un ACO plus un antiplaquettaire) pendant jusqu'à 12 mois après l'insertion de l'endoprothèse, puis à un ACO seul, indéfiniment<sup>1</sup>.

La communication entre le cardiologue, le prescripteur de soins primaires et le pharmacien est essentielle pour que les patients reçoivent le schéma approprié pendant une période de temps appropriée.

**Réduire le risque d'hémorragie.** Le score HAS-BLED est un outil utile pour évaluer le risque d'hémorragie chez les patients atteints de FA<sup>1</sup>. Il est essentiel de régler les facteurs de risque réversibles pour réduire la possibilité d'une hémorragie, en particulier pour les patients en trithérapie. Parmi ces facteurs de risque figurent une pression artérielle non contrôlée, un RIN labile, l'utilisation de médicaments qui prédisposent le patient à des saignements (p. ex. AINS, corticostéroïdes, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et une consommation fréquente d'alcool (p. ex.  $\geq 8$  consommations alcoolisées par semaine). Il faudrait évaluer le risque d'hémorragie du patient avant de commencer le traitement et pendant toute la thérapie.

Il y a lieu d'envisager l'ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) comme protection gastrique pour

les patients en trithérapie, particulièrement ceux qui ont des antécédents de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcères<sup>1,16,17,24</sup>. Bien qu'il n'y ait pas beaucoup de renseignements sur l'efficacité de la protection gastrique dans une trithérapie, des données probantes démontrent effectivement que les IPP réduisent le risque de saignements du tractus gastro-intestinal supérieur d'au moins 50 % chez les patients qui suivent une DTAP<sup>25</sup>. Auparavant, on s'inquiétait d'une possible interaction médicamenteuse entre les IPP et le clopidogrel sur la base des données d'une étude observationnelle<sup>26</sup>. Les données d'ERC plus récentes font valoir l'improbabilité d'une interaction cliniquement significative. Par contre, si un patient qui prend du clopidogrel commence un IPP, il faudrait envisager de choisir un autre agent que l'oméprazole ou l'ésooméprazole pour réduire le risque d'interaction médicamenteuse<sup>27</sup>. Une fois la trithérapie terminée, l'IPP devrait être discontinué s'il n'est plus nécessaire.


À l'**Encadré 1** se trouve une liste de suggestions pratiques pour faciliter la trithérapie dans la pratique.

### De retour au cas de M<sup>me</sup> L.F.

Le cardiologue de M<sup>me</sup> L.F. souhaite la voir à son cabinet mais, entre-temps, il vous demande d'arrêter son ticagrelor et de commencer à administrer 75 mg de clopidogrel par jour (à débiter le matin après sa dernière dose de ticagrelor la veille au soir), et ce, pendant 10 mois (c.-à-d. qu'elle recevra un inhibiteur de P2Y<sub>12</sub> pendant un total de 12 mois après l'insertion d'une endoprothèse coronarienne). Elle doit continuer à prendre sa faible dose d'AAS pendant un autre mois, puis arrêter (c.-à-d. qu'elle aura pris une thérapie à l'AAS pendant 3 mois au total après l'insertion d'une endoprothèse coronarienne). On lui prescrit 3 mg de warfarine par jour et le seuil de RIN suggéré se situe entre 2,0 et 2,5 pendant la trithérapie.

Vous décidez de prescrire 40 mg de pantoprazole par jour pendant la trithérapie de M<sup>me</sup> L.F. et d'augmenter aussi son métoprolol à 75 mg 2 fois par jour pour obtenir un meilleur contrôle des taux. Vous réévaluez sa paroxétine, parce que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale<sup>28</sup>. Étant donné qu'elle n'a plus de bouffées de chaleur depuis des années, vous décidez de réduire la dose de paroxétine pour la discontinuer éventuellement. Vous insistez également sur l'importance de se conformer à la trithérapie pendant toute la durée prescrite, vous lui décrivez les signes et les symptômes d'hémorragie et vous lui recommandez d'éviter d'utiliser des produits en vente libre qui pourraient augmenter son risque de saignements (p. ex. AINS, vitamine E, oméga 3 à forte dose [3 à 4 g/j]), produits de santé naturels comme le ginkgo, le ginseng et l'ail).

## Conclusion

Il reste des questions entourant le schéma antithrombotique idéal et la durée appropriée du traitement pour les patients atteints de FA qui ont un SCA ou ont subi une ICP avec insertion d'une endoprothèse coronarienne. Atteindre l'équilibre entre le risque d'incidents thrombotiques et celui d'une hémorragie constitue tout un défi thérapeutique. Il faudrait consulter un cardiologue avant d'amorcer une trithérapie et d'en déterminer la durée, puis établir un plan précis pour passer à une bithérapie combinée ou à un seul agent lorsque la trithérapie est terminée. Puisque le risque d'hémorragie est cumulatif, une bonne communication entre tous les professionnels de la santé, les patients et les aidants est importante pour faciliter la conformité à la durée de trithérapie recommandée. De plus, il importe aussi d'éliminer les facteurs de risque réversibles d'hémorragie et d'envisager une protection gastrique afin d'optimiser la sécurité des patients. 

M<sup>me</sup> Shmyr est pharmacienne membre du personnel du District régional de la santé de Saskatoon, en Saskatchewan. M<sup>me</sup> Van der Merwe est professeure clinicienne adjointe au Programme d'évaluation et de prise en charge gériatriques du District régional de la santé de Saskatoon. M<sup>me</sup> Yakiwchuk est coordonnatrice clinique au Département de pharmacie et pharmacienne clinicienne au Programme d'évaluation et de prise en charge gériatriques du District régional de la santé de Saskatoon. M. Barry est spécialiste en pharmacie et en recherche cliniques pour les Services de pharmacie de la vallée du bas Fraser à l'Hôpital général de Chilliwack, en Colombie-Britannique, et professeur adjoint (partenaire) à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique. M<sup>me</sup> Kosar est spécialiste en information pour le Programme de formation continue en pharmacothérapie RxFiles du District régional de la santé de Saskatoon et professeure clinicienne adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université de la Saskatchewan à Saskatoon.

## Remerciements

Nous remercions de son aide M. Roland Halil, pharmacien clinicien au sein de l'Équipe universitaire de santé familiale Bruyère à Ottawa, en Ontario.

## Intérêts concurrents

RxFiles et les auteurs qui y collaborent n'ont aucun intérêt concurrent de nature commerciale. Le Programme de formation continue en pharmacothérapie RxFiles est financé par l'intermédiaire d'une subvention du ministère de la Santé de la Saskatchewan à la Régie régionale de la santé de Saskatoon; les recettes « sans but lucratif ni perte de bénéfice » proviennent de la vente de livres et des abonnements en ligne. Aucune aide financière n'a été obtenue pour cette publication.

## Correspondance

M<sup>me</sup> Lynette Kosar, courriel [lynette@rxfiles.ca](mailto:lynette@rxfiles.ca)

## Références

- Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL et coll. 2016 Focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32(10):1170-85. Publ. en ligne du 6 sept. 2016.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et coll. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423-34. Publ. en ligne du 14 nov. 2016.
- D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, Omedè P, Grossomarra W, Persson J et coll. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1185-93. Publ. en ligne du 12 févr. 2015.
- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL et coll. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126(10):1185-93. Publ. en ligne du 6 août 2012.
- Woods EA, Ackman ML, Graham MM, Koshman SL, Boswell RM, Barry AR. Anticoagulant and antiplatelet prescribing patterns for patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Can J Hosp Pharm* 2016;69(4):280-5. Publ. en ligne du 31 août 2016.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et coll. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339(23):1665-71.
- ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibuprofen for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D et coll. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1619-29.
- Dewilde WJW, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herman JP et coll. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381(9872):1107-15. Publ. en ligne du 13 févr. 2013.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et coll. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9-19. Publ. en ligne du 13 nov. 2011.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et coll. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32(22):2781-9. Publ. en ligne du 7 mai 2011.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et coll. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699-708. Publ. en ligne du 24 juill. 2011.
- Liu J, Fan M, Zhao J, Zhao B, Zhang C, Liu C et coll. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. *Int J Cardiol* 2016;205:89-96. Publ. en ligne du 17 déc. 2015.
- Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, Li SH, Zhang Y, Zhong M et coll. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011;139(2):260-70.
- Andrade JG, Deyell MW, Khoo C, Lee M, Humphries K, Cairns JA. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013;29(2):204-12. Publ. en ligne du 2 oct. 2012.
- Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C et coll. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1967-74.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et coll. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(5):1243-75.
- Lip GH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM et coll. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35(45):3155-79. Publ. en ligne du 25 août 2014.
- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M et coll. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40. Publ. en ligne du 27 déc. 2012.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92. Publ. en ligne du 27 août 2012.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91. Publ. en ligne du 10 août 2011.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57. Publ. en ligne du 30 août 2009.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15. Publ. en ligne du 4 nov. 2007.
- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GHY, Verheugt FWA et coll. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34(23):1708-13. Publ. en ligne du 20 févr. 2013.
- Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(12):2624-41.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT, Szmilko PE, Austin PC, Tu JV et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8. Publ. en ligne du 28 janv. 2009.
- Bhatt DL, Cryer BL, Constant CF, Cohen M, Lanasa A, Schnitzer TJ et coll. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-17. Publ. en ligne du 6 oct. 2010.
- Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(6):811-9. Publ. en ligne du 29 avr. 2014.