

Le point sur les antithrombiques en 2011

ESC – AHA

Morceaux choisis

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard, Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
BP 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2012

Sommaire

Editorial

J.P. Collet

3

Maladie coronaire/Cardiologie interventionnelle : actualités

Compte rendu rédigé par O. Barthélémy et J.P. Collet

4

Etude ROCKET-AF

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Compte rendu rédigé par L. Boubrit

9

Etude ARISTOTLE

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Compte rendu rédigé par J.P. Collet

12

Le “Time in Therapeutic Range” (c-TTR) à l’index !

Compte rendu rédigé par J. P. Collet

13

Etude ATLAS-ACS2 TIMI 51

Compte rendu rédigé par L. Boubrit et J.P. Collet

15

Bithérapie et triple thérapie antithrombotiques : où en est-on en 2011 ?

Compte rendu rédigé par O. Jobard

17

Le point sur les antithrombotiques en 2011

Editorial



→ **J.P. COLLET**

Institut de Cardiologie – INSERM U 937
Groupe A.C.T.I.O.N.
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
PARIS.

Nous n'avons jamais disposé d'autant de nouveautés médicamenteuses antithrombotiques, avec de nouvelles AMM en 2011 pour le rivaroxaban, le dabigatran et le ticagrélor. D'autres molécules sont en attente pour 2012 avec l'apixaban dans la fibrillation auriculaire et probablement le rivaroxaban dans la maladie coronaire. Pareille situation est du jamais vu et n'est pas près de se reproduire.

Qu'a-t-on appris en 2011? Que l'on pouvait traiter une population en fibrillation auriculaire à très haut risque et très fragile en réduisant le risque d'hémorragies fatales (ROCKET-AF). Que l'on pouvait réduire les événements thrombo-emboliques et hémorragiques en même temps (ARISTOTLE). Que la stratégie du millefeuille antithrombotique n'était pas la bonne (TRA-CER). Que l'on pouvait réduire la thrombose de stent avec des anticoagulants (ATLAS). Enfin, que la prescription d'une bithérapie antiplaquettaire au-delà de 1 an après stenting n'est pas forcément bénéfique.

Les enjeux sont de taille tant les combinaisons thérapeutiques sont nombreuses. Le premier enjeu est la bonne pratique: la prescription du bon traitement à la bonne dose et au bon patient. Le respect de l'AMM et la lecture entre les lignes des articles scientifiques sont les atouts indispensables pour se faire sa propre idée.

Le second enjeu, c'est de trouver la bonne combinaison. C'est le rôle de la recherche clinique. Elle s'y emploie et il faut y contribuer. L'avenir de ces nouvelles molécules passera par des dessins d'étude innovants où l'aspirine ne sera plus impliquée dans la maladie coronaire, mais aussi par des études dédiées aux laissés-pour-compte tels les diabétiques ou les sujets âgés que l'on ne sait plus par quel bout prendre!

Les quelques articles de ce numéro spécial de *Réalités Cardiológicas* font le point sur des sujets brûlants de l'actualité des antithrombotiques de l'année 2011.

Maladie coronaire/Cardiologie interventionnelle : actualités

Compte rendu rédigé par O. Barthélémy et J.P. Collet (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris). D'après des communications présentées à l'ESC et à l'AHA 2011.

Si l'année 2011 a fait la part belle aux nouveaux anticoagulants, la maladie coronaire n'est pas en reste. De très belles études qui vont certainement modifier notre pratique ont été communiquées à l'ESC et à l'AHA, notamment sur la durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire après angioplastie coronaire ou l'utilisation des stents actifs de seconde génération pour l'angioplastie primaire. Les recommandations sur la prise en charge du SCA ST- ont été présentées, ces recommandations vont, elles aussi, avoir un impact majeur sur notre pratique avec l'arrivée des troponines hypersensibles et celle des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂. La place de la bivalirudine a été revisitée dans cette indication avec ISAR-REACT 4, tout comme les modalités d'administration des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa dans l'angioplastie primaire avec l'étude AIDA-AMI.

1. Double antiagrégation plaquettaire après angioplastie coronaire : quelle durée optimale ?

Présentée en *hotline* au congrès de l'ESC de septembre 2011, l'étude PRODIGY apporte des éléments de réponse supplémentaires à la question de la durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire (DAP) après implantation d'un stent coronaire.

Les études PCI-CURE et CREDO avaient démontré le bénéfice (réduction des événements ischémiques sans augmentation des hémorragies sévères) de la poursuite du traitement par DAP (aspirine + clopidogrel) sur une durée de 9-12 mois après implantation d'un stent nu pour un syndrome coronaire aigu

(SCA) ou un angor stable. Extrapolée de ces résultats, la durée de DAP recommandée par la Société européenne de cardiologie est de 6 à 12 mois après implantation d'un stent actif en dehors du contexte de l'urgence (Classe IC), et de 9 à 12 mois pour un SCA (Classe IB). Il s'agit de recommandations de grade élevé mais basées sur un niveau de preuve faible ou un consensus d'experts.

Les interrogations portant sur une possible augmentation des thromboses de stent tardives après implantation d'un stent actif de première génération, soulevées au congrès de l'ESC en 2006 à Barcelone, avaient conduit certains praticiens à prolonger la durée de la DAP. Plusieurs analyses (registres DUKE, BASKET-LATE) étaient en faveur d'une diminution de plus de 50 % des événements ischémiques lorsque la DAP était prolongée au delà de 1 an. A l'opposé, d'autres travaux (Lemesle, Park) ne retrouvaient aucun bénéfice de la poursuite de la DAP après 1 an sur la prévention de la thrombose de stent. Enfin, les analyses post-hoc de l'étude CHARISMA ont suggéré l'absence de surrisque hémorragique lorsque la DAP est poursuivie plus d'une année.

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'étude multicentrique PRODIGY qui a donc comparé une stratégie de DAP courte à une DAP prolongée (6 mois vs 24 mois) après angioplastie chez 1 970 patients. Le type de stent utilisé était également randomisé (stent nu ou actif 1^{re} ou 2^e génération). L'âge moyen de la population était de 68 ans, 25 % étaient diabétiques, 75 % présentaient un syndrome coronaire aigu et 75 % également une atteinte

coronaire multitrunculaire. La compliance a été excellente (99,6 %) lors du suivi. Les résultats à 2 ans ne montrent aucune différence sur le critère ischémique primaire (décès/infarctus/AVC : 10,1 % vs 10,0 % ; p = 0,91) entre les deux stratégies. On observe, en revanche, un doublement de la fréquence des complications hémorragiques et du recours à la transfusion dans le groupe DAP prolongée (**fig. 1**).

Commentaires

Ces résultats concordent avec d'autres travaux menés dans le domaine (EXCELLENT, REAL-LATE, ZEST-LATE) et remettent en question la justification de la poursuite de la DAP sur des périodes prolongées après stenting. Cependant, il s'agit d'une étude en ouvert avec un nombre relativement limité de patients qui ne permet pas de conclure, et il faudra certainement attendre les résultats des études françaises en cours (ARCTIC, ITALIC, OPTIDUAL) et de l'étude géante américaine DAPT pour trancher de façon définitive cette question.

Le taux d'événements est très faible (moins de 2 % de thromboses de stent à 2 ans dans certaines études) et remet en cause la puissance statistique de ces études sur le critère principal de jugement, à savoir les événements ischémiques. Les données semblent, en revanche, concordantes quant à l'augmentation du risque hémorragique.

En réalité, le principal biais de ces études randomisées est la sélection des patients. En effet, seuls les patients libres de tout événement ischémique ou hémorra-

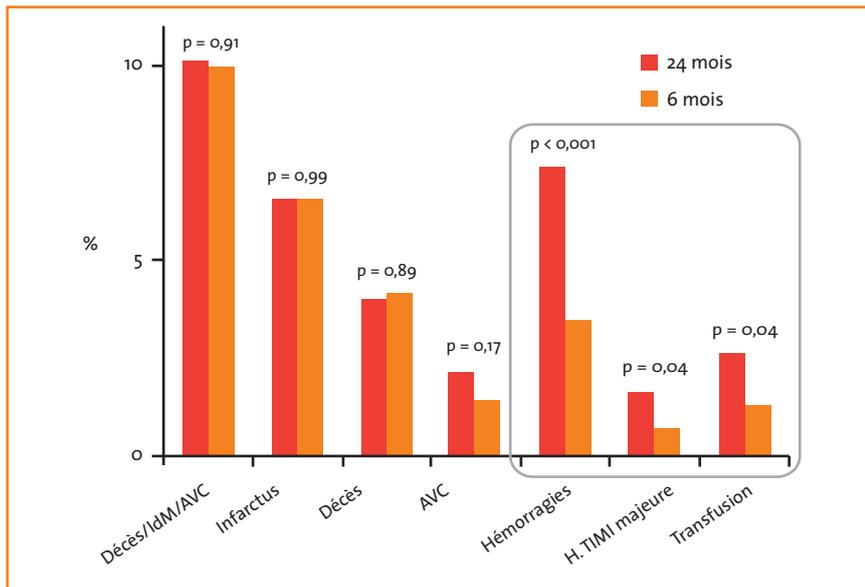


Fig. 1: Événements ischémiques et hémorragiques à 2 ans en fonction de la durée de la DAP (étude PRODIGY).

gique ont été randomisés. On a éliminé de principe les patients à risque. De plus, la randomisation a été effectuée à la discrétion de l'investigateur qui a certainement refusé de randomiser un patient ayant une anatomie coronaire complexe comme un stent dans le tronc commun distal ou des stents multiples chez le patient diabétique. Finalement, seuls des patients idéaux pour lesquels la question de la poursuite ou l'arrêt de la DAP ne se posait pas ont été randomisés. Il conviendrait donc de savoir quelle proportion de la population tout-venant était concernée. Enfin, quel serait le statut répondeur du patient chez lequel on arrête le traitement. En effet, arrêter un traitement qui marche, ce n'est pas la même chose qu'arrêter un traitement qui ne marche pas. Or l'une des limites du clopidogrel est d'être inefficace chez 1 patient sur 4 ! Enfin, les patients ont été randomisés 6 mois avant l'arrêt et l'analyse faite en intention de traiter prend en compte les événements survenant durant cette période, qu'ils soient ischémiques ou hémorragiques. Ainsi, un nombre non négligeable de ces patients initialement randomisés ne seront plus éligibles 6 mois après !

2. Infarctus du myocarde: efficacité et sécurité d'emploi du stent actif de deuxième génération (XIENCE V)

Présentée également en *hotline* à l'ESC 2011, l'étude EXAMINATION confirme l'efficacité des stents actifs de nouvelle génération (diminution des nouvelles revascularisations) dans le contexte à haut risque thrombotique de l'infarctus du myocarde, avec une possible moindre thrombogénicité (diminution des thromboses de stent) à 1 an. Mais cette étude souligne également les progrès obtenus avec les générations

les plus récentes de stent nu (Colbat-Chrome).

Les stents actifs de 1^{re} génération ont montré leur efficacité dans des populations de patients sélectionnés (TYPHOON, HORIZON-AMI) dans le contexte de l'angioplastie primaire, une situation où le taux de thromboses de stent rapporté était relativement élevé (environ 3 % à 1 an). Une première méta-analyse de Kastrati portant sur 2 786 patients avait rapporté une diminution du nombre de nouvelles revascularisations (HR: 0,38; $p < 0,01$), sans augmentation du taux de thromboses de stent sur la première année (HR: 0,8; $p = 0,43$) avec les stents actifs de première génération. La seconde de Piccolo posait la question d'un surrisque de thrombose de stent tardive (HR: 1,7; $p = 0,03$).

L'étude internationale multicentrique EXAMINATION, randomisée en simple aveugle, a l'intérêt d'être une étude "tout-venant" (70 % des infarctus pris en charge dans les centres ont été inclus sur la période de l'étude), avec un large effectif de 1 500 patients. L'étude a inclus en grande majorité des patients pris en charge pour angioplastie primaire dans les 12 heures d'un infarctus du myocarde (> 80%). L'artère coupable devait pouvoir être traitée par un stent (diamètre 2,25 à 4,0 mm), et les patients sous AVK ou pris en charge pour thrombose de stent n'étaient pas éligibles. Les 1 504 patients ont été randomisés entre

	XIENCE V	Vision	p
Survie sans critère primaire	88,0	85,6	0,16
Survie sans décès	96,8	97,2	0,68
Survie sans récurrence d'infarctus	98,6	97,9	0,30
Survie sans TLR	97,8	94,9	0,003
Survie sans TVR	96,1	93,0	0,007
Survie sans thrombose de stent certaine	99,5	98,1	0,01

Critère primaire = décès toute cause + tout type d'infarctus + tout type de revascularisation; TLR = revascularisation sur de la lésion cible; TVR = revascularisation du vaisseau cible.

TABLEAU 1: Résultats à 1 an dans l'étude EXAMINATION.

le groupe stent actif de seconde génération (XIENCE V, Abbott) et stent nu Cobalt-Chrome (Multilink Vision, Abbott) avec un suivi de 1 an (98 %). La complianc e à la DAP était excellente au terme du suivi (95 % vs 90 %).

Les résultats à 1 an (**tableau 1**) montrent une diminution non significative du critère de jugement primaire (décès, infarctus, revascularisation) – survie sans événement 88 % vs 85,6 % ; p = 0,16 – avec une diminution significative du taux de nouvelles revascularisations (p = 0,03) et de thromboses de stent (p = 0,01) avec le stent actif.

Commentaires

Bien que neutres sur son critère primaire, les résultats d'EXAMINATION sont très encourageants avec un taux d'événements global très faible à 1 an dans les deux groupes. Les stents actifs diminuent significativement le nombre de nouvelles revascularisations, ce taux est également plus faible que prévu avec le stent au cobalt-chrome. Enfin, le taux de thromboses de stent est très bas, inférieur à 1 %, avec le stent actif. Cependant, la sécurité au long cours (thrombose de stent tardive) reste à démontrer et le suivi à 3 ans de l'étude sera particulièrement intéressant.

3. Nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge des SCA : ce qui va changer notre vie !

Les recommandations de l'ESC 2007 avaient fait la part belle aux nouveaux anticoagulants (fondaparinux, bivalirudine) et à la stratégie de prise en charge (invasive vs conservative) des SCA.

En 2011, l'accent est mis sur les modalités biologiques (troponine ultrasensible) et d'imagerie (échographie cardiaque) d'aide au diagnostic, la stratification du risque hémorragique (score CRUSADE) et les nouvelles molécules antiagrégantes (prasugrel, ticagrelor).

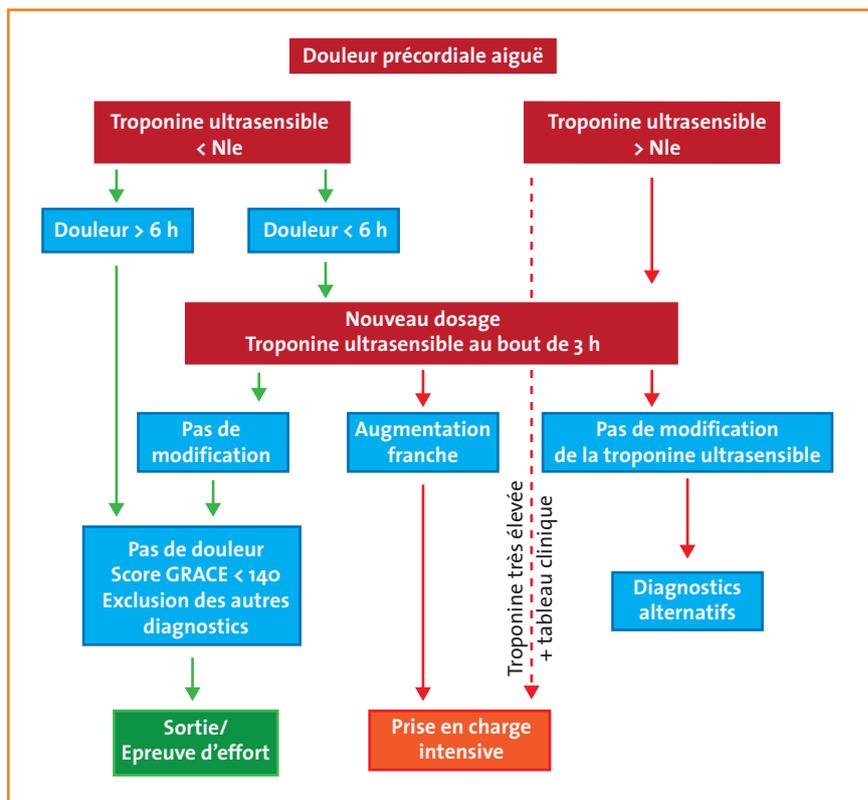


FIG. 2 : Algorithme décisionnel d'élimination rapide du SCA basé sur la troponine ultrasensible.

>>> Une nouveauté importante : l'arrivée de la troponine ultrasensible (hsTn) pour le diagnostic positif du SCA

Avec un seuil de détection 10 à 100 fois inférieur à celui de la troponine, la hsTn permet une détection plus précoce (dès 3 heures) et plus fréquente de la nécrose myocardique, avec une valeur prédictive négative > 95 % sur un seul test (plus performant que 2 troponines à 4-6 heures d'intervalle) et proche de 100 % si le dosage est répété à 3 heures. L'amélioration de sensibilité de ce test diagnostique risque cependant de conduire à détecter plus d'élévations de troponine non liées à un SCA.

C'est pourquoi un protocole de dépistage rapide (*rapid rule-out protocole*) est recommandé (Classe IB), nécessitant un second dosage à 3 heures d'intervalle (notamment en cas d'élévation modérée),

la cinétique de la hsTn permettant de trancher entre élévation aiguë ou chronique de la troponine (**fig. 2**).

Commentaires

Il s'agit d'une véritable révolution. Les avantages sont les suivants : la troponine HS est très bien corrélée avec la troponine standard, elle va nous permettre de sélectionner davantage de patients à risque et d'éliminer plus rapidement les patients non à risque grâce à l'évaluation de la cinétique de sa variation.

A l'inverse, parmi les inconvénients, il faudra connaître les normes de son laboratoire et surtout évaluer avec le biologiste le "meilleur seuil clinique" qui sera probablement entre 2 et 3 fois plus haut que la limite supérieure de la normale classique. En effet, le risque majeur est de sélectionner des patients

à faible risque, de les traiter agressivement et de faire plus de mal que de bien (notamment en termes de risque hémorragique et de revascularisation injustifiée).

>>> Les autres “nouveauautés” de ces recommandations

- **Dans le chapitre imagerie**, l'accent est mis sur l'importance de la réalisation rapide, au lit du patient, d'une échocardiographie à visée diagnostique (anomalie de cinétique, élimination des diagnostics différentiels) et pronostique (dysfonction systolique) (Classe IC). Cela n'était pas écrit et a le mérite de l'être maintenant. C'est important, car EUROHEART Survey nous a appris qu'il existait une grande disparité de réalisation de cet examen avec, dans certains centres, moins de 50 % des patients admis pour SCA ayant une échographie cardiaque avant la sortie de l'hôpital.

- **L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons** – question fortement débattue ces dernières années – est clairement recommandée en association avec la DAP, en cas d'antécédent ou de haut risque gastro-intestinal (en évitant l'oméprazole en association avec le clopidogrel) (Classe IA). Le choix du type d'IPP est laissé à la discrétion du praticien. Il faut probablement utiliser ceux ayant le moins d'interaction avec le clopidogrel (pantoprazole).

- **Un score de risque hémorragique** (CRUSADE) fait son apparition aux côtés des scores de risque ischémique largement validés dans le SCA (GRACE et TIMI). Bien que développé sur des populations de patients traités par angioplastie par voie fémorale (une situation où le risque hémorragique est bien plus élevé que la voie radiale préférée en France), il permet une estimation du risque hémorragique intrahospitalier avec une discrimination relativement bonne (**tableau II**) (Classe IB).

Variables	Pts
Hématocrite, %	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Clairance de la créatinine, mL/min	
≤ 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
Fréquence cardiaque	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 120	11
Sexe	
Masculin	0
Féminin	8
Insuffisance cardiaque congestive	
Non	0
Oui	7
Antécédents vasculaires	
Non	0
Oui	6
Diabète	
Non	0
Oui	6
Pression systolique, mmHg	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
> 200	5

TABLEAU II : Score CRUSADE.

4. Place des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12

Les recommandations sur les traitements antiagrégants plaquettaires ont été profondément remaniés au vu des résultats des études TRITON (prasugrel) et PLATO (ticagrelor).

>>> **Le prasugrel** (dose de charge 60 mg, dose d'entretien 10 mg) est recommandé chez les patients pris en charge pour SCA dont l'anatomie coronaire est connue et pour lesquels une angioplastie est décidée, en l'absence de haut risque hémorragique (Classe IB). Il faut rappeler qu'il est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT et sans bénéfice supplémentaire chez les patients âgés (> 75 ans) ou de petit poids (< 60 kg).

>>> **Le ticagrelor** est recommandé pour tout patient présentant un SCA à risque ischémique modéré ou élevé, quel que soit le traitement initial introduit (Classe IB). Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés étaient la dyspnée, les pauses ventriculaires et l'élévation transitoire des chiffres de créatinine ; ils n'ont que rarement conduit à l'arrêt du traitement.

>>> **Le clopidogrel** passe au second plan et devient recommandé uniquement chez les patients ne relevant pas de ces nouvelles molécules (Classe IA), avec une dose de charge de 600 mg (Classe IB).

>>> **Ce qu'il n'est pas recommandé de faire :**

- **Le génotypage** (CYP2C19, ABCB1) et les tests de fonction plaquettaire peuvent être recommandés chez certains patients sous clopidogrel (Classe IIb B), mais il faudra attendre les résultats des études à venir pour renforcer ou infirmer cette recommandation, et en particulier l'étude ARCTIC, la seule en cours pour étudier le rôle de l'évaluation du monitoring plaquettaire durant l'angioplastie coronaire.

- **L'association de la DAP avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.**

- **Augmenter systématiquement** la dose d'entretien en clopidogrel à 150 mg/j.

5. Bivalirudine dans le SCA traité par angioplastie (ISAR-REACT-4) : réduction des complications hémorragiques, sans bénéfice clinique net

Les résultats de l'étude ISAR-REACT-4, rapportés à l'AHA 2011, confortent ceux de l'étude ACUITY, à savoir une diminution significative du taux d'hémorragies majeures (OR : 1,84 ; p = 0,02), mais cette fois sans impact sur le critère de jugement principal avec la bivalirudine, en comparaison à l'association héparine non fractionnée + abciximab.

Dans cette étude, 1 721 patients pris en charge pour SCA avec troponine positive ont été inclus. Le réseau coronaire devait être compatible avec une dilatation coronaire pour permettre la randomisation en double aveugle et un prétraitement par 600 mg de clopidogrel était administré systématiquement. Enfin, les patients déjà prétraités par un anticoagulant ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Commentaires

L'intérêt de cette nouvelle étude par rapport à la précédente est d'avoir sélectionné une population homogène de patients avec une méthodologie optimale (SCA à troponine positive, réseau coronaire compatible avec une dilatation coronaire, pas de mélange d'héparine, prétraitement par 600 mg de clopidogrel et randomisation en double aveugle).

Cependant, on peut se poser la question de l'impact de cette étude sur nos pratiques. En effet, l'utilisation des inhibiteurs des Gp IIb/IIIa est faible dans le SCA sans sus-décalage du segment ST (en dehors des situations de *bail-out*). Et les études ISAR-REACT-4 et ACUITY comparent, dans une population de patients à risque intermédiaire, une stratégie de traitement du SCA à très haut

	IC	IV	OR	p
Critère primaire	7 %	7,6 %	0,91 (0,91-1,28)	0,58
Décès totaux	4,5 %	3,6 %	1,24 (0,78-1,97)	0,36
Récidive d'infarctus	1,8 %	1,8 %	1,00 (0,51-1,96)	0,99
Insuffisance cardiaque congestive	2,4 %	4,1 %	0,57 (0,33-0,97)	0,04

TABLEAU III : Taux d'événements à 90 jours après abciximab IC vs IV (AIDA STEMI).

risque (héparine + abciximab) à la bivalirudine.

Par ailleurs, la majorité des angioplasties a été réalisée par voie fémorale dans cette étude, or on sait que l'utilisation préférentielle de la voie radiale diminue de façon significative les risques de saignements au point de ponction. *Quid* de l'intérêt de la bivalirudine dans cette situation ?

Ces raisons expliquent probablement le fait que la bivalirudine reste peu utilisée en France (où la voie radiale est préférée).

Une étude du type ATOLL, de comparaison directe de la bivalirudine à l'énoxaparine avec libre choix sur le traitement antiplaquettaire (pas d'utilisation systématique d'inhibiteur des Gp IIb/IIIa) aurait certainement sa place dans le contexte.

6. Abciximab dans l'angioplastie primaire : le bolus intracoronaire ne fait pas mieux que la voie intraveineuse (AIDA STEMI)

Cette étude multicentrique allemande a randomisé 2 065 patients entre une administration intracoronaire (IC) vs intraveineuse (IV) d'abciximab à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde de moins de 12 heures. Les patients avaient tous un traitement antithrombotique optimal (dose de charge de clopidogrel 600 mg ou prasugrel 60 mg, aspirine, héparine) et

20 % ont bénéficié d'une thrombo-aspiration. Cet essai randomisé, bien mené, de grande taille – également présenté à l'AHA et publié depuis – ne confirme pas les résultats des méta-analyses puisqu'il est négatif sur son critère primaire (décès, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque congestive) (*tableau III*).

La qualité de la reperfusion (résolution du segment ST) et la taille de la nécrose ne sont également pas impactées par l'administration IC. On observe cependant moins d'épisodes d'insuffisance cardiaque avec l'administration IC (critère secondaire).

Commentaires

Une dizaine d'essais portant sur la comparaison de l'administration IC vs IV d'antiGpIIb/IIIa dans l'angioplastie primaire a été réalisée. Le rationnel du bolus IC est une désagrégation plus efficace du caillot en phase aiguë d'infarctus du fait d'une concentration supérieure du produit in situ.

Les méta-analyses ont montré une réduction de la taille de la nécrose et une réduction de mortalité avec l'administration IC. Cependant, les résultats de cet essai sont plus robustes que ceux des méta-analyses et ne conduisent donc pas à changer notre pratique.

Le volet des antiGPIIb/IIIa va donc se refermer avec encore beaucoup d'interrogations.

Etude ROCKET-AF

Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation

Compte rendu rédigé par L. Boubrit (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS).
D'après une communication présentée à l'ESC 2011.

L'étude ROCKET-AF annonce une avancée majeure dans la prise en charge des patients avec FA et à risque moyen ou élevé d'événements thrombo-emboliques. Elle permet, à l'instar de l'étude RE-LY avec le dabigatran, de valider une autre nouvelle classe thérapeutique : les anti-Xa. Grâce à sa prise unique, à l'absence de nécessité de contrôle biologique et à sa non-infériorité aux AVK, le rivaroxaban constitue une alternative intéressante aux AVK en prévention des événements thrombo-emboliques.

Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif direct du facteur X activé, dont la demi-vie est de 5 à 13 heures, et dont la concentration maximale est obtenue au bout de 3 heures. Il est métabolisé pour les 2/3 au niveau hépatique via le CYP3A4 ; la moitié de ses métabolites sont excrétés par le rein sous forme inactive, l'autre moitié dans les selles. Le tiers non métabolisé est éliminé sous forme active directement par le rein. Il est administré par voie orale en une seule prise quotidienne et ne nécessite pas de test de surveillance.

1. L'étude princeps

>>> Dessin de l'étude

L'étude ROCKET-AF a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en août 2011. C'est une étude internationale multicentrique (45 pays) comparant le rivaroxaban à la warfarine chez des patients en FA ayant au moins deux facteurs de risque du score CHADS parmi les trois requis : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans et diabète ou FA avec antécédent

d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT) ou encore embolie artérielle systémique. Au total, 14 264 patients ont été randomisés en double aveugle, double placebo, en deux groupes pour recevoir soit 20 mg/j de rivaroxaban en une prise (15 mg/j chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min), soit de la warfarine avec une cible d'INR à 2,5 (et qui restait acceptable entre 2 et 3). Dans les deux groupes, un monitoring de l'INR était réalisé de façon mensuelle et selon les guidelines habituelles. Les INR dans le groupe rivaroxaban étaient des INR factices afin de maintenir l'aveugle dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient représentés par les patients ayant une pathologie valvulaire, une FA transitoire secondaire à une cause réversible, les patients à haut risque hémorragique ou ceux chez qui une cardioversion était programmée.

Le critère principal de l'étude était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique n'intéressant pas le système nerveux central. Sur le plan statistique, cette étude a été réalisée pour montrer la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. Une fois la non-infériorité démontrée, une analyse de supériorité était réalisée dans la population pour évaluation de la tolérance sous traitement, et ensuite dans la population en intention de traiter.

Il est important de signaler d'emblée que la population incluse dans l'étude ROCKET-AF est constituée de patients à risque modéré à élevé : score CHADS élevé (87 % ont un score \geq 3), comorbidités (HTA : 90 %, insuffisance cardiaque : 63 %), patients en prévention secondaire dans plus de la moitié des cas (**tableau I**).

	Rivaroxaban (n = 7081)	Warfarine (n = 7090)
Score CHADS	3,48	3,46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
Patients antérieurement sous AVK (%)	62	63
Insuffisance cardiaque (%)	63	62
Hypertension (%)	90	91
Diabète (%)	40	39
Antécédents d'AVC/AIT/événements thrombo-emboliques (%)	55	55
Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	17	18

TABEAU I : Caractéristiques de la population incluse.

>>> Principaux résultats de l'étude dans l'ensemble de la population

Dans l'analyse de non-infériorité faite dans la population perprotocole, la survenue d'AVC ou d'embolie systémique était de 1,71 %/an sous rivaroxaban et de 2,16 %/an sous warfarine (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,66-0,96 ; p < 0,001) (fig. 1). La supériorité du rivaroxaban n'a pu être mise en évidence dans l'analyse en intention de traiter (incidence du critère primaire 2,12 %/an sous rivaroxaban et de 2,42 %/an sous warfarine ; HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,74-1,03 ; p = 0,117) (fig. 2). En revanche, chez les patients recevant les traitements évalués dans l'étude, le rivaroxaban est supérieur à la warfarine : incidence du critère primaire 1,7 %/an sous rivaroxaban et 2,15 %/an sous warfarine ; p = 0,015).

Concernant le critère de tolérance, si l'incidence des événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement significatifs était identique sous rivaroxaban et warfarine (14,91 %/an et 14,51 %/an respectivement ; p = 0,44) (fig. 3), les hémorragies intracrâniennes et fatales ont été significativement moins fréquentes sous rivaroxaban (fig. 4).

>>> Résultats en prévention secondaire

Plus de la moitié des patients inclus (55 %) avait déjà présenté un premier AVC, AIT ou une embolie systémique au moment de leur inclusion. L'analyse des résultats en perprotocole retrouve un bénéfice du rivaroxaban sur le critère primaire, mais non significatif : 2,26 %/an versus 2,60 %/an pour la warfarine (p = ns). La mortalité toutes causes est également diminuée sous rivaroxaban : 1,74 %/an versus 2,07 %/an (p = ns). Le profil de tolérance est dans cette cohorte satisfaisant avec tendance à la réduction des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies fatales.

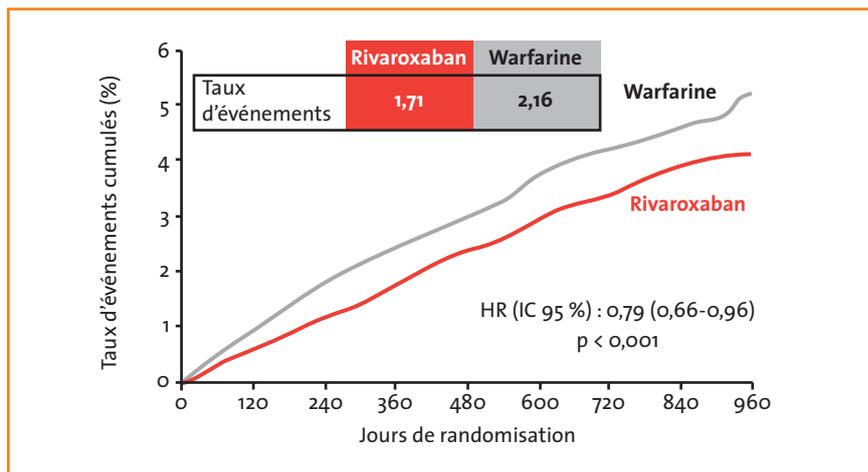


Fig. 1 : Résultats de l'étude ROCKET-AF en analyse perprotocole sur le critère primaire (AVC et embolies systémiques).

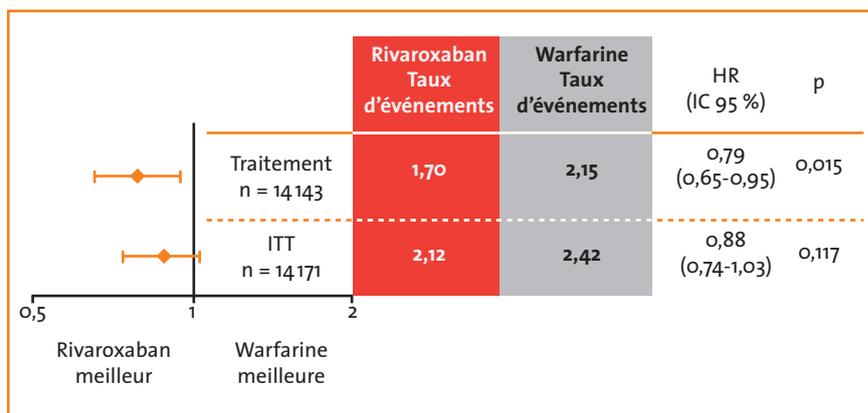


Fig. 2 : Résultats de l'étude ROCKET-AF en analyse en intention de traiter sur le critère primaire (AVC et embolies systémiques).

	Rivaroxaban Taux d'événements	Warfarine Taux d'événements	HR (IC 95 %)	p
Événements hémorragiques majeurs et non majeurs	14,91	14,52	1,03 (0,96-1,11)	0,442
Événements hémorragiques majeurs	3,60	3,45	1,04 (0,90-1,20)	0,576
Événements hémorragiques non majeurs	11,80	11,37	1,04 (0,96-1,13)	0,345

Fig. 3 : Résultats de l'étude ROCKET-AF sur les événements hémorragiques.

	Rivaroxaban Taux d'événements	Warfarine Taux d'événements	HR (IC 95 %)	p
Hémorragies fatales	0,24	0,48	0,50 (0,31-0,79)	0,003
Hémorragies intracrâniennes	0,49	0,74	0,67 (0,47-0,94)	0,019

FIG. 4 : Résultats de l'étude ROCKET-AF sur les hémorragies fatales et intracrâniennes.

2. Etude chez l'insuffisant rénal

Lors du congrès de l'*European Society of Cardiology*, les résultats d'une étude ancillaire conduite dans la population des insuffisants rénaux modérés de l'étude ROCKET-AF ont été présentés dans le cadre de la session des *Clinical trials updates*.

Ce sous-groupe concernait 2 950 patients ayant une clairance comprise entre 30-49 mL/min (mesurée selon la formule de Cockcroft-Gault). Compte tenu des données pharmacocinétiques de la molécule, les investigateurs ont décidé de réduire la dose de rivaroxaban de 25 %, soit 15 mg/j.

Les patients inclus dans cette étude ancillaire étaient plus âgés que ceux de l'essai princeps, avec un score de CHADS plus élevé. La moitié d'entre eux était en prévention secondaire, avec des comorbidités telles que le diabète, l'HTA et l'insuffisance cardiaque (60 % de l'effectif). Les patients étaient plus fréquemment concernés par des événements cliniques quel que soit le bras de traitement (rivaroxaban ou warfarine).

L'incidence du critère primaire associant AVC et embolie systémique a été de 2,32 %/an sous rivaroxaban versus 2,77 %/an pour la warfarine en protocole (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,57-1,23 ;) et de respectivement 2,95 %/an versus 3,44 %/an en analyse en intention de traiter (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,63-1,17).

L'absence d'interaction du bénéfice clinique du rivaroxaban avec la fonction rénale indique que ce bénéfice est observé indépendamment du niveau de la clairance de la créatinine. Dans cette population, l'absence de significativité statistique semble liée au manque de puissance de l'étude du fait d'un effectif insuffisant.

Concernant la tolérance, les résultats sont très comparables à ceux rapportés dans la population générale de ROCKET-AF.

3. Conclusion

H. McHylek (Boston) a rappelé que la FDA avait inclus les AVK dans la catégorie des médicaments potentiellement dangereux en raison de leurs effets secondaires graves et souligné la nécessité d'une surveillance par l'INR, ce qui a probablement empêché des millions de patients de prendre ce médicament. C'est l'une des raisons qui ont incité à trouver une alternative aux AVK.

En comparaison avec les dernières études évaluant les anti-thrombotiques dans la fibrillation auriculaire (SPORTIF, ACTIVE-W ou RE-LY), la population de l'étude ROCKET est plus à risque d'événements thrombo-emboliques, avec des patients plus âgés, ayant davantage de comorbidités, et dont plus de la moitié est en prévention secondaire. Le risque hémorragique est également plus élevé chez ces patients du fait du score CHADS

élevé (3,5 en moyenne) et de la variabilité importante de l'INR chez les patients insuffisants cardiaques (67 % de la population).

L'étude ancillaire chez l'insuffisant rénal est très intéressante. Elle montre premièrement que le bénéfice du rivaroxaban n'est pas altéré en cas de fluctuation de la fonction rénale dont on sait qu'elle diminue avec l'âge chez tous les patients. Le deuxième message à retenir concerne le profil de tolérance du rivaroxaban qui est satisfaisant dans cette population à haut risque, en particulier hémorragique.

Toujours dans le cadre de l'analyse des résultats de l'étude ROCKET-AF, de nombreuses discussions ont été rapportées sur le *Time in Therapeutic Range* (TTR), c'est-à-dire le temps passé à l'INR cible par le groupe AVK qui a pu être jugé insuffisant : 57,8 % en moyenne dans ROCKET-AF, contre 64 % dans RE-LY et 62,2 % dans ARISTOTLE. Un article spécifique est consacré à cette question dans ce numéro. On retiendra néanmoins que le TTR peut être considéré d'une part comme un marqueur de risque des patients, dont l'INR serait d'autant plus difficile à contrôler que l'état général est dégradé, et d'autre part comme un marqueur pronostique, puisque dans les centres à TTR bas, le pronostic était plus péjoratif dans les deux groupes de patients, et pas seulement dans le groupe AVK.

Bibliographie

1. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 365 : 883-91. Epub 2011 Aug 10.
2. FOX KAA, PICCINI JP, WOJDYLA D *et al*. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*, doi : 10.1093/eurheartj/ehr342
3. Food and Drug Administration. FDA draft briefing document for the Cardiovascular and renal Drugs Advisory Committee. 8 septembre 2011.

Etude ARISTOTLE

Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation

Compte rendu rédigé par J.P. Collet (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS).
D'après une communication présentée à l'ESC 2011.

L'objectif principal de cet essai était de comparer l'apixaban, un anti-Xa direct, à la warfarine ajustée sur un INR de 2-3, en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients en fibrillation auriculaire (FA) présentant un facteur de risque additionnel aux AVC.

18 201 patients âgés en moyenne de 70 ans et présentant à la fois une FA et au moins un facteur de risque additionnel d'AVC (âge > 75 ans, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolies systémiques, insuffisance cardiaque (IC) symptomatique dans les trois mois précédents, FEVG < 40 %, diabète, HTA traitée) ont été randomisés. Leur score moyen CHADS était de 2,1.

La dose d'apixaban évaluée dans l'étude était de 2 x 5 mg/j et réduite de moitié, soit 2 x 2,5 mg/j, chez les patients à risque (4,7 %) définis par au moins deux des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL. L'insuffisance rénale sévère était un critère d'exclusion.

Le critère primaire de jugement associait AVC (ischémiques et hémorragiques) et embolie systémique. Les critères secondaires préspecifiés étaient la mortalité toutes causes et les hémorragies majeures définies selon les critères de l'ISTH.

Il s'agit d'une étude randomisée et en double aveugle avec mesures d'INR chez tous les patients recrutés dans 1 034 centres répartis dans 39 pays. L'essai a été conçu pour tester la non-infériorité (analyse en perprotocole) sur le critère primaire de jugement (avec une borne supérieure de 1,38 pour un inter-

valle de confiance à 95 %). Si ce critère était satisfait, la supériorité était alors testée (analyse en intention de traiter) sur le critère primaire de jugement, puis sur les saignements majeurs, et enfin sur les décès toutes causes.

1. Principaux résultats

>>> Sur le critère primaire

Au cours d'un suivi de 1,8 an, l'incidence annuelle du critère primaire a été de 1,27 % dans le groupe traité par apixaban versus 1,60 % dans le groupe AVK, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban, correspondant à un $p < 0,001$ pour la non-infériorité, et égal à 0,011 pour le test de supériorité (fig. 1).

Ce résultat était homogène dans les différents sous-groupes : prise antérieure ou non d'AVK auparavant, âge, sexe, poids, type de FA, antécédent

d'AVC ou d'AIT, diabète, insuffisance cardiaque, score CHADS (< 1, égal à 2 ou > 3), dose d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j), origine géographique, utilisation d'aspirine.

En revanche, dans le groupe de moins de 65 ans, on observe une tendance favorable aux AVK.

>>> Sur les saignements majeurs

Le nombre d'événements hémorragiques recensés dans l'étude était nettement plus important que celui des événements emboliques. Le risque de saignements majeurs selon la définition de l'ISTH a été significativement réduit sous apixaban (2,13 % vs 3,09 % ; RR = 0,69 ; $p < 0,001$), le même résultat étant observé avec la définition GUSTO plus sévère (RR = 0,49 ; $p < 0,001$). Enfin, et de façon inattendue, il existe une réduction de moitié des AVC

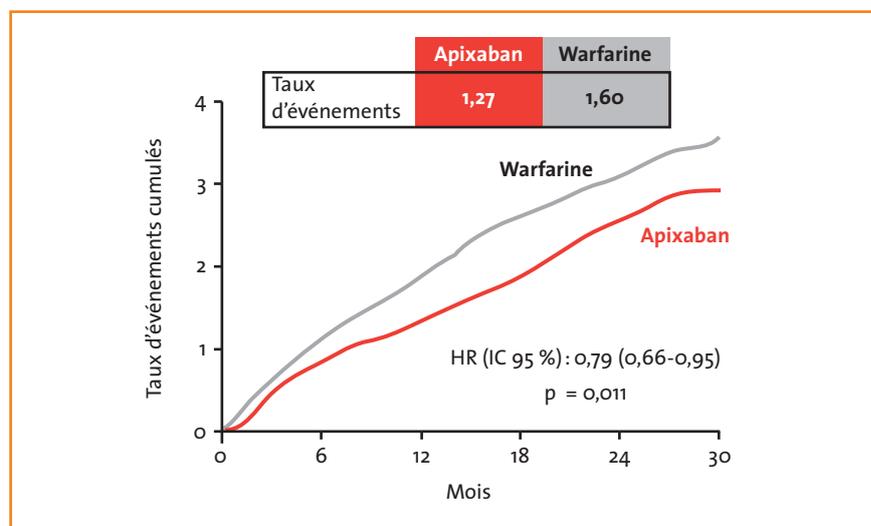


FIG. 1 : Résultats de l'étude ARISTOTLE sur le critère primaire (AVC ou embolies systémiques).

Evénements	Apixaban (n = 9 088) Taux evts (%/année)	Warfarine (n = 9 052) Taux evts (%/année)	HR (IC 95 %)	P
Risque de saignements majeurs selon l'ISTH	2,13	3,09	0,69 (0,60-0,80)	< 0,001
Hémorragies intracrâniennes	0,33	0,80	0,42 (0,30-0,58)	< 0,001
Hémorragies gastrointestinales	0,76	0,86	0,89 (0,70-1,15)	0,37
Hémorragies majeures et non majeures	4,07	6,01	0,68 (0,61-0,75)	< 0,001
Hémorragies sévères (GUSTO)	0,52	1,13	0,46 (0,35-0,60)	< 0,001
Hémorragies sévères (TIMI)	0,96	1,69	0,57 (0,46-0,70)	< 0,001
Pas d'événement hémorragique	18,1	25,8	0,71 (0,68-0,75)	< 0,001

Tableau I: Résultats de l'étude ARISTOTLE sur les événements hémorragiques.

hémorragiques (0,24 % vs 0,47 %/an; RR = 0,51; p < 0,001). En revanche, il n'est pas observé de réduction du risque d'hémorragie digestive, principale localisation chez des patients exposés pour presque un tiers d'entre eux à l'aspirine (**tableau I**).

>>> Sur la mortalité toutes causes

Si l'incidence des AVC ischémiques ou d'origine incertaine (0,97 % vs 1,05 %/an; RR = 0,92; p = 0,42) tout comme celle des infarctus du myocarde (p = 0,37) n'est pas significativement réduite, les auteurs rapportent une diminution de la mortalité toutes causes confondues dans

le groupe apixaban (3,52 % et 3,94 %; RR = 0,89; p = 0,047).

2. Conclusion

Les critères de non-infériorité et de supériorité sont satisfaits. Comparé à la warfarine, l'apixaban en double prise permet d'éviter 6 AVC (2 ischémiques et 4 hémorragiques), 15 événements hémorragiques majeurs et 8 décès. La qualité du groupe contrôle est satisfaisante puisque les patients exposés à la warfarine ont passé plus de 2/3 du temps de l'étude dans l'INR cible. Enfin, une réduction des hémorragies était observée, quel que soit le temps passé dans l'INR cible.

3. Les questions en suspens

Malgré ces résultats intéressants, l'étude ARISTOTLE laisse plusieurs questions en suspens :

- l'observance d'une double prise comme c'est le cas dans ARISTOTLE sera forcément moins bonne qu'une simple prise (par exemple avec le rivaroxaban);
- quel sera l'impact coût-efficacité dans notre système de soins ? Cette question est aujourd'hui pertinente dans le cadre d'une réduction de l'enveloppe budgétaire de soins face à un nombre de patients éligibles en forte croissance;
- comment en pratique gérer les relais avec les AVK et la gestion de la période périopératoire ? Il s'agit là d'une question fondamentale;
- comment gérer une complication hémorragique majeure sous ce type de traitement ?
- quel est le délai d'administration après un AVC cardio-embolique ?
- quelle est la place respective de l'apixaban par rapport aux autres nouveaux anticoagulants ?

Bibliographie

GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY J. *et al.* for the ARISTOTLE Committees and Investigators Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.

Le "Time in Therapeutic Range" (c-TTR) à l'index !

Compte rendu rédigé par J.P. Collet (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS). D'après une communication présentée à l'ESC 2011.

Le TTR a été initialement développé pour déterminer le niveau optimal de l'effet pharmacologique des AVK dans une indication bien précise. En effet, dans les premières études randomisées comparant deux niveaux d'INR différents, le choix de la fenêtre d'INR était arbitraire et le temps passé dans l'index prédéfini n'était pas

pris en compte, constituant de véritables biais d'interprétation. Le TTR a été alors introduit comme un marqueur d'analyse d'efficacité d'une étude, mais aussi comme marqueur de qualité du soin délivré au patient.

Le TTR est le rapport de l'incidence des événements survenu dans une tranche

d'INR par le temps passé dans cette fourchette d'INR.

Les taux d'événements pouvant être calculés en fonction de différentes variables d'ajustement, l'effet de différents facteurs sur le TTR a pu ainsi être facilement évalué et la détermination du niveau d'anticoagulation idéal affinée.

1. Pourquoi ces analyses ?

Le TTR a été développé initialement pour démontrer l'intérêt des cliniques d'anticoagulation. Ainsi, les patients des pays ayant promu ce genre d'approche sont bien mieux traités que ceux pour lesquels la gestion de l'INR est laissée à la discrétion de l'investigateur, sans test *bedside* comme en France.

Dans les grandes études évaluant les nouveaux anticoagulants (NOAC), les analyses de TTR par centre (c-TTR) sont réalisées pour deux raisons :

- valider la qualité du groupe contrôle: les patients randomisés dans le groupe warfarine ont-ils été correctement traités ?
- déterminer si la supériorité des NOAC par rapport à la warfarine est observée quelle que soit la fenêtre d'INR, permettant ainsi de promouvoir le relais de tous les patients sous AVK vers ces NOAC (en particulier chez ceux dont l'INR est parfaitement bien contrôlé).

Dans cette approche, le TTR moyen par centre observé dans le bras warfarine est utilisé comme le temps passé dans l'index de l'ensemble des patients de tous les centres, et les événements cliniques sont évalués en fonction des quartiles de c-TTR.

2. Un marqueur plus complexe qu'il n'y paraît !

Le temps passé dans l'index est un excellent marqueur de tout type d'événement clinique qu'il s'agisse de mortalité, d'événement embolique ou hémorragique (**fig. 1**).

Il est étroitement relié aux comorbidités de la population à l'étude et est, à ce titre, un excellent marqueur du risque des patients inclus. **Ainsi, plus le c-TTR est bas, plus la population étudiée est à risque et donc difficile à traiter avec un risque d'événement élevé.** Cela a été bien observé dans les études RE-LY ou ARISTOTLE où une même relation est observée entre les quartiles de

c-TTR et les principales comorbidités. Cependant, rien ne permet d'affirmer qu'un meilleur contrôle de l'INR permettrait d'améliorer l'évolution clinique des patients, notamment ceux très à risque.

3. Un marqueur de comparaison des études évaluant les NOAC

Savoir si le c-TTR permet d'expliquer la différence de bénéfice entre les études ayant évalué les NOAC par rapport à la warfarine intéresse les autorités d'enregistrement. En effet, il existe des différences importantes entre le rivaroxaban (Etude ROCKET-AF; c-TTR à 55 %) et celles ayant évalué le dabigatran (Etude RE-LY; c-TTR à 64 %) ou l'apixaban (ARISTOTLE; c-TTR à 62 %).

L'interprétation de ces différences est sujette à caution car largement entravée par les différences entre les facteurs déterminant le c-TTR: score CHADS, âge, insuffisance cardiaque, qui tous impliquent des contrôles moins fréquents.

L'étude ROCKET-AF a inclus des patients avec un pourcentage supérieur d'antécédents d'insuffisance cardiaque (67 %), d'antécédents d'AVC (55 %) ou de score CHADS > 3 (87 %). Cependant, la comparaison des scores CHADS doit rester prudente compte tenu de l'ab-

sence de relation linéaire entre le niveau de risque et le risque de récurrence d'événement clinique. Se pose également la question de la valeur du c-TTR en fonction du type de centres ayant recruté les patients. Ne faut-il sélectionner que des centres à c-TTR élevé ou conduire des études randomisées dites de la vraie vie à travers le monde entier ? Les réponses ne peuvent être tranchées aujourd'hui.

4. Un marqueur du dessin de l'étude

Le dessin de l'étude peut-il impacter le c-TTR indépendamment du niveau de risque de la population ? La proportion de patients naïfs, tout comme le caractère ouvert de l'essai randomisé, ont un réel impact sur le c-TTR. A titre d'exemple, dans l'étude RE-LY, le TTR est de 61 % chez les patients naïfs d'AVK contre 67 % chez ceux étant déjà sous AVK. De la même façon, un algorithme rigoureux de l'ajustement de l'INR pourrait être associé à des c-TTR plus élevés.

Enfin, le c-TTR est habituellement calculé sur une approche en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire en ne considérant que les périodes sous traitement, comme cela a été le cas dans ARISTOTLE et RE-LY. Il peut aussi être calculé en tenant compte des périodes avec et sans traitement comme dans ROCKET-AF,

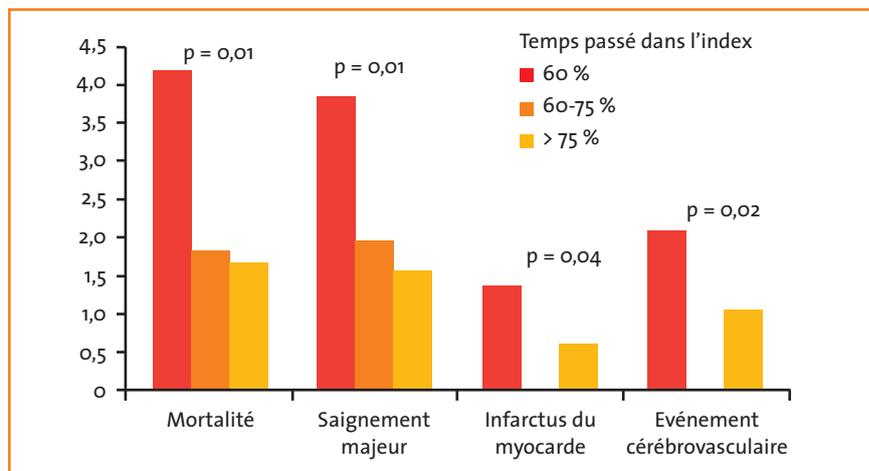


Fig. 1: Temps passé dans l'index et événements cliniques.

contribuant alors évidemment à une plus faible valeur du c-TTR.

5. Un marqueur de l'hypothèse dite de "stabilité" ?

Le rivaroxaban a démontré, par rapport à la warfarine, une non-infériorité en efficacité (analyse en ITT), une supériorité en efficacité chez les patients effectivement exposés à la molécule (population pour évaluation de la tolérance, sous traitement). Cependant, il a été observé une différence d'événements entre l'analyse en ITT et l'analyse pendant la période d'observation sous traitement, différence liée à 147 patients évalués durant la période de relais du traitement à l'étude vers le traitement habituel.

L'impact de la prise en compte de cette période de relais sur le c-TTR a été important, avec un nombre plus élevé d'événements dans le groupe rivaroxaban non capturés dans la période d'analyse sous traitement, mais capturés dans celle en ITT. L'effet du rivaroxaban disparaît en effet rapidement à son arrêt alors qu'il faut plusieurs jours à la warfarine pour

obtenir un effet thérapeutique. Ce fait souligne encore plus la nécessité d'une standardisation du calcul du c-TTR.

6. Que faut-il en retenir ?

L'analyse comparative du c-TTR montre qu'il s'agit d'un bon marqueur global de la qualité d'une étude et pose la question de savoir si "l'hypothèse de stabilité" est satisfaite. Il s'agit d'un prérequis indispensable dans une étude de non-infériorité : le traitement par warfarine tel qu'il est administré dans l'essai doit avoir le même effet bénéfique que celui observé par rapport au placebo dans les essais historiques utilisés pour évaluer son intérêt.

Or la vérification de cette hypothèse dans ROCKET-AF se discute. Le fait que la réduction relative du risque d'accidents emboliques avec le rivaroxaban soit considérablement plus élevée dans les zones élevées de c-TTR par rapport à celles où le c-TTR est voisin de celui de l'étude en général peut poser question. **En réalité, ce plus faible c-TTR reflète probablement la plus grande difficulté**

à traiter ces patients très à risque, mais aussi un artefact de protocole comme nous l'avons discuté plus haut. La césure pour son calcul doit être déterminée avec soin : le dernier jour de la prise du médicament, 2 jours après, 1 mois ou à la fin de l'étude.

Enfin, savoir si le c-TTR est un bon marqueur de l'efficacité d'un traitement à l'étude, en l'occurrence les NOAC, reste en suspens. L'analyse par quartile de c-TTR dans RE-LY confirme la supériorité de la double dose (150 mg x 2/j) de dabigatran et la non-infériorité de la faible dose (110 mg x 2/j) de dabigatran par rapport à la warfarine pour le critère primaire de jugement quelle soit la qualité du contrôle de l'INR qu'un centre puisse obtenir. Mais cela n'est pas vrai pour le risque d'hémorragie intracérébrale. La même conclusion est observée dans ARISTOTLE, mais uniquement pour les hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes.

Il s'agit donc d'une affaire à suivre... mais qui devrait permettre une comparaison plus honnête des études.

Etude ATLAS-ACS2 TIMI 51

Compte rendu rédigé par L. Boubrit et J.P. Collet (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris).
D'après une communication présentée à l'AHA 2011.

Après l'échec de l'essai de phase 3 APPRAISE-2 (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events*) qui évaluait l'apixaban en post-infarctus en complément d'une mono- ou bithérapie antiplaquettaire, l'étude ATLAS-ACS2 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 Trial*) qui a évalué le rivaroxaban marque un progrès dans la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu

(SCA). Ses résultats ont été présentés à l'AHA en novembre 2011.

1. Méthodologie

L'étude ATLAS-ACS2 est un essai multicentrique (766 centres, 44 pays) qui a randomisé 15 526 patients dans les suites immédiates d'un SCA après stabilisation et éventuelle revascularisation, pour recevoir deux posologies différentes de rivaroxaban (2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour) ou un placebo. Toutes les autres thérapeutiques étaient autorisées

(selon les recommandations en vigueur dans chaque pays) et 9 patients sur 10 recevaient une bithérapie antiagrégante plaquettaire. Seuls les nouveaux inhibiteurs du P2Y12 étaient proscrits.

Le critère primaire de jugement était un critère composite associant décès cardiovasculaires, IDM et AVC (ischémiques, hémorragiques ou d'origine incertaine). Les saignements majeurs (TIMI) non associés à un pontage constituaient le critère primaire de sécurité. L'analyse est faite à la fois en intention

de traiter modifiée et confirmée en intention de traiter.

2. Résultats

La durée moyenne du traitement a été de 13,3 mois, avec un maximum à 31 mois. Il s'agissait d'une population de coronarien à haut risque (SCA avec surdécalage du segment ST [50,3 %], sans surdécalage [25,6 %] ou un angor instable [24 %]), dont les 2/3 avaient eu une angioplastie. Les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT étaient exclus et la clairance médiane de la créatinine était de 85 mL/min.

L'analyse poolée des deux posologies de rivaroxaban montre une réduction significative du critère primaire, aussi bien en intention de traiter modifiée (mITT) qu'en intention de traiter en comparaison au placebo : 8,9 % vs 10,7 % (IC 95 % : 0,74-0,96 ; p = 0,008 en intention de traiter modifiée et p = 0,002 en intention de traiter) (fig. 1). Concernant l'analyse des événements en fonction de la dose de rivaroxaban administrée, on constate que les deux dosages réduisent le taux de survenue du critère primaire : 9,1 % vs 10,7 % ; IC 95 % : 0,72-0,97 ; p = 0,02) pour la dose de 2,5 mg et 8,8 %

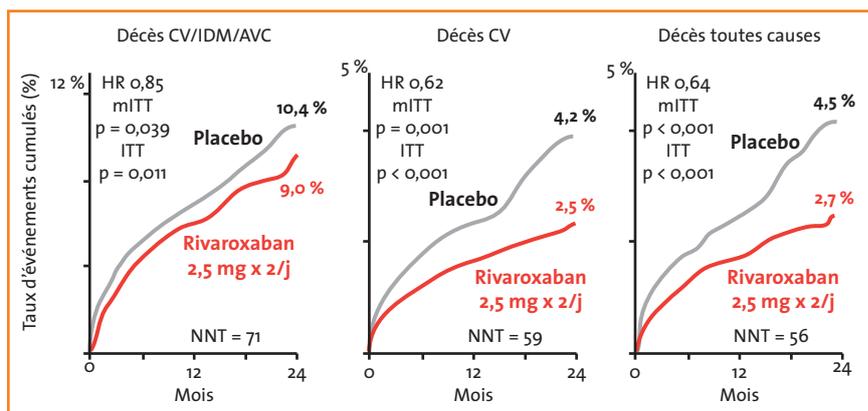


Fig. 2 : Effet de la plus faible dose de revaroxaban sur le critère primaire de jugement et la mortalité.

vs 10,7 % (IC 95 % : 0,73-0,98 ; p = 0,03) pour le groupe recevant 5 mg x 2/j. Le groupe recevant le rivaroxaban à la posologie de 2,5 mg bénéficie d'une réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire : 2,7 % vs 4,1 % ; IC 95 % : 0,51-0,86 ; p = 0,002) et même de la mortalité toutes causes : 2,9 vs 4,5 % ; IC 95 % : 0,53-0,87 ; p = 0,002) (fig. 2). Il n'existe cependant pas de réduction de la mortalité dans le groupe traité à la dose de 5 mg en comparaison avec le groupe placebo.

Une réduction du risque de thrombose est également observée, de l'ordre de 30 %.

Le bénéfice clinique du rivaroxaban est constant dans tous les sous-groupes préspecifiés, sans aucune interaction avec l'âge, le sexe, la fonction rénale, ou encore la présence d'un diabète.

Le bénéfice enregistré tant sur le critère primaire de l'étude que sur la mortalité se fait, comme attendu, au prix d'une majoration du risque hémorragique (non lié au pontage) : 2,1 % vs 0,6 % en comparaison avec le placebo (IC 95 % : 2,46-6,38 ; p < 0,001), quelle que soit la dose de rivaroxaban reçue (p < 0,001 pour les deux posologies). Une analyse plus précise des complications hémorragiques montre une augmentation globale des saignements mineurs (p = 0,003), des hémorragies nécessitant une prise en charge médicale (p = 0,009), mais pas des hémorragies fatales (p = 0,66), et cela quel que soit le sous-groupe de patient analysé.

De plus, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes de patients traités par rivaroxaban : 1,8 % vs 2,4 % (p = 0,12). Les auteurs rapportent cependant une diminution du taux d'hémorragies fatales et intracrâniennes fatales dans le groupe 2,5 mg en comparaison avec le groupe 5 mg.

De façon rassurante, aucun effet rebond ischémique ou hémorragique n'a été observé à l'arrêt du traitement à l'étude,

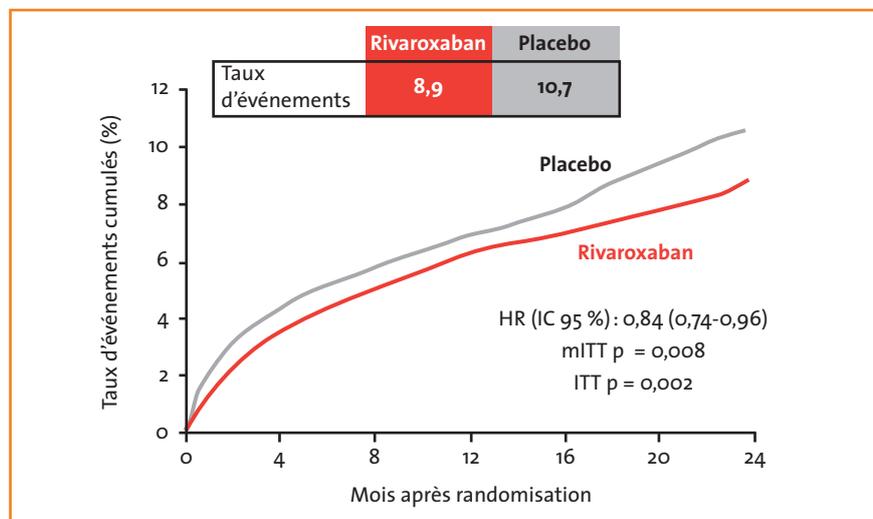


Fig. 1 : Analyse poolée des deux doses sur le critère primaire de jugement.

et aucun effet hépatique délétère significatif n'a été rapporté.

3. Commentaires

ATLAS-ACS2 a été remarquablement bien conduite. Le choix de la dose (dose totale et modalité d'administration en une versus deux prises) s'est appuyée sur une étude de phase 2.

L'étude ATLAS-ACS2 est la première démonstration de l'effet d'une trithérapie antithrombotique au long cours sur la mortalité dans la maladie coronaire. Il reste à expliquer l'effet de la plus faible dose sur la mortalité alors qu'elle n'apparaît pas avec la plus forte dose. Il s'agit probablement d'un véritable effet de la plus faible dose sur la thrombose coronaire conduisant à la mort subite ischémique alors que le bénéfice de la forte dose est contrebalancé par les complications hémorragiques, notamment fatales. Un autre argument est le bénéfice précoce du médicament qui est

observé également indépendamment du nombre des antiplaquettaires associés.

Une autre question reste en suspens, c'est celle de l'échec de l'étude APPRAISE-2 avec l'apixaban alors que l'étude ATLAS-ACS2 avec le rivaroxaban est positive.

4. Conclusion

ATLAS-ACS 2 TIMI 51 marque un progrès considérable dans la prévention secondaire post-infarctus. Ses résultats, avec un bénéfice sur la mortalité de la faible dose et un excès d'hémorragies majeures qui ne représentent que le quart des événements ischémiques, vont certainement alimenter de grands débats au sein de la communauté cardiologique.

Les modalités pratiques de l'utilisation du rivaroxaban restent la question la plus importante. En effet, il a été testé dans une indication où les nouveaux inhibiteurs du P2Y12, le prasugrel et le tica-

grélor, ont pris le pas sur le clopidogrel. Or ces agents réduisent la mortalité dans l'angioplastie primaire et la thrombose de stent post-SCA. Faudra-t-il prescrire le rivaroxaban en relais après 3 mois, 6 mois ou encore 1 an ? Son intérêt chez les patients stentés en FA est une autre question importante.

Bibliographie

1. MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD *et al.* Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9-19.
2. ALEXANDER JH, LOPES RD, JAMES S *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699-708.
3. MEGA JL, BRAUNWALD E, MOHANAVELU S *et al.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009; 374: 29-38.
4. BELLEMAIN-APPAIX A, BRIEGER D, BEYGUI F *et al.* New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1542-1551.

Bithérapie et triple thérapie antithrombotiques : où en est-on en 2011 ?

Compte rendu rédigé par O. Jobard (Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris). D'après des communications présentées à l'ESC et à l'AHA 2011.

Le nombre de patients ayant à la fois l'indication d'une anticoagulation orale (pour fibrillation atriale, valves mécaniques, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires et thrombus ventriculaires gauches) et d'une double antiagrégation plaquettaire après l'implantation d'un stent ne cesse d'augmenter. Environ 25 % des patients admis en USIC et 10 % des patients dilatés relèvent d'une telle indication. La "triple" thérapie augmente le risque de saignements, en particulier le saignement intracérébral. Or à ce jour, les recommandations pour le clinicien ne reposent que sur

des consensus. L'ESC et l'AHA ont été l'occasion de faire le point sur ce sujet difficile où sont combinés bithérapie antiagrégante plaquettaire avec un anticoagulant ou un troisième antiagrégant plaquettaire.

1. Analyse des patients de RE-LY ayant un traitement concomitant par antiplaquettaires

L'étude RE-LY est un essai de non-infériorité ayant inclus 18 113 patients dans 44 pays et 951 sites, qui a comparé 3 bras traitements : warfarine avec un INR entre 2 et 3, dabigatran éxétilate 110 mg x 2/j et

dabigatran éxétilate 150 mg x 2/j avec un suivi de 2 ans. Les résultats démontrent que dans le bras 150 mg, le dabigatran diminue de 34 % le critère primaire (AVC et embolies systémiques) par rapport à la warfarine; la dose de 110 mg démontre, elle, sa non-infériorité par rapport aux AVK sur ce même critère d'efficacité, avec une tolérance meilleure (moins 20 % d'hémorragies majeures).

En France, la dose recommandée dans l'indication prévention de l'AVC et risques emboliques dans la FA non valvulaire est de 150 mg x 2/j (encore non disponible) et de 110 mg x 2/j (non remboursée dans

cette indication) dans la population suivante: âge > 80ans, risque hémorragique accru, patient entre 75 et 80 ans, mais risque thrombotique faible et hémorragique élevé, traitement par vérapamil, et éventuellement patients présentant une gastrite, une œsophagite, un RGO.

Dans cette étude, 6 952 patients, soit un peu plus du tiers de l'effectif total, ont reçu un antiplaquettaire associé au dabigatran. Dans ce sous-groupe, la supériorité du dabigatran, à la dose de 150 mg x 2/j, tend à s'estomper quand il est associé aux antiagrégants, mais la différence n'est pas significative.

Le risque de saignements majeurs augmente lorsque les antiplaquettaires sont associés au dabigatran (aux 2 doses), avec un risque relatif de 1,60 [IC 95 % : 1,41-1,81] après ajustements multiples: âge, sexe, utilisation de warfarine, PAS, cardiopathie ischémique, HTA, DNID, antécédent d'AIT, clairance créatinine, utilisation de statine.

2. Les études randomisées en cours sur la bithérapie ou triple thérapie chez le patient stenté

En introduction de ce chapitre, il faut rappeler qu'une étude publiée en 2010 dans les *Archives de Médecine Interne* a montré que, dans une population de 82 000 patients hospitalisés pour un premier épisode de FA, le risque relatif de saignements fatals et non fatals en fonction du traitement de sortie était de 3,70 pour la triple thérapie (aspirine + clopidogrel + warfarine) par rapport à la warfarine seule, ce risque étant de 3,08 avec l'association warfarine + clopidogrel. En revanche, un plus faible taux d'hémorragies intracrâniennes est constaté dans le groupe à faible dose de dabigatran et ce taux est plus bas que chez les patients recevant la warfarine seule.

À l'heure actuelle, les recommandations de l'ESC préconisent, après implanta-

tion d'un stent actif chez les patients en FA à risque hémorragique faible ou intermédiaire, une anticoagulation triple pendant 6 mois (INR de 2 à 2,5, aspirine 100 mg et clopidogrel 75 mg), double pendant les 6 mois suivants, puis la warfarine à vie avec un objectif d'INR entre 2 et 3. Il ne s'agit que d'un avis d'expert sans aucune étude randomisée!

L'étude néerlandaise WOEST, débutée en décembre 2008 et qui sera probablement publiée en septembre 2013, est une étude prospective, randomisée multicentrique faisant l'hypothèse que la combinaison d'une anticoagulation par AVK et clopidogrel est aussi efficace qu'une trithérapie sur le risque de thrombose et moins pourvoyeuse d'hémorragies majeures et mineures (scores TIMI et GUSTO). L'étude est menée chez 496 patients avec un suivi à 30 jours et à 1 an qui ont l'indication d'une anticoagulation par AVK (fibrillation atriale, valve mécanique, embolie pulmonaire, et la nécessité de l'implantation d'un stent.

L'étude allemande ISAR-TRIPLE (*Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation*), débutée en octobre 2008 et probablement publiée en juillet 2012, a enrôlé 600 patients sous triple anticoagulation (AVK, clopidogrel 75 mg et aspirine 80 mg), soit pendant une période de 6 semaines, soit pendant 6 mois après l'implantation d'un stent actif avec une indication aux AVK (la plus importante étant la FA). Le critère primaire de jugement à 9 mois est un critère composite comportant: décès, IDM, thrombose de stent, AVC, saignements majeurs. En effet, de plus en plus de patients présentent cette triple indication thérapeutique, et seules quelques études rétrospectives donnent des taux de saignements majeurs pouvant varier de 3,1 % à 14,9 %, et jusqu'à 27,5 % pour tous les saignements confondus.

L'étude espagnole MUSICA-2, débutée en juin 2010 et probablement publiée en décembre 2012, a inclus 304 patients en FA ayant un risque faible à modéré d'AVC (score CHADS \leq 2) et une implantation de stent actif ou non. Ils ont été distribués en 2 bras: soit AVK + aspirine 100 mg + clopidogrel 75 mg, soit aspirine 300 mg + clopidogrel pendant 6 mois (pour les stents nus et 12 mois pour les stents actifs) avec un suivi moyen de 12 mois. Le critère primaire de jugement est un critère composite d'AVC, IDM, embolie systémique, thrombose de stent et décès.

3. Actualités sur la trithérapie dans le SCA ST- à l'AHA 2011

L'étude TRA-CER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), présentée à l'AHA en novembre 2011 et publiée simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, montre que l'ajout d'un nouvel antiagrégant plaquettaire, le vorapaxar, au traitement conventionnel d'un SCA non STEMI n'apporte pas de bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (critères durs). Les hémorragies sont toutes augmentées sauf les hémorragies fatales (d'où un arrêt prématuré ou "clôture" de l'essai par le DSMB [*Data and Safety Monitoring Board*], même si la puissance de l'étude est suffisante pour conclure après deux ans de suivi (95 % pour le critères primaire et 90 % pour le critère secondaire), car le nombre d'événements rapporté a été jugé suffisant.

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contre placebo, qui a enrôlé, dans 818 centres de 37 pays, 12 942 patients présentant un SCA ST- de moins de 24 heures (élévation de troponine ou sous-décalage du segment ST) et porteurs d'au moins un facteur de risque majeur (âge = 55 ans, ATCD d'IDM ou de revascularisation, diabète ou artériopathie périphérique).

	Vorapaxar (n = 6 441)	placebo (n = 6 446)	P
Pour le critère primaire	18,5 %	19,9 %	NS
Pour le critère secondaire	14,7 %	16 %	NS
Principaux accidents hémorragiques à deux ans :			
Modérés à sévères (GUSTO)	7,2	5,2	< 0,001
Sévères (GUSTO)	2,9	1,6	< 0,001
Cliniquement significatifs (TIMI)	20,2	14,6	< 0,001
Majeurs (TIMI)	4,0	2,5	< 0,001
Fatals	0,35	0,15	< 0,15
Hémorragies intracrâniennes	1,07	0,24	< 0,001

TABLEAU I : Résultats de l'étude TRA-CER.

En plus du traitement de référence, les patients recevaient soit un placebo, soit le vorapaxar (charge initiale de 40 mg, puis une dose journalière de 2,5 mg).

Le critère d'évaluation primaire était composé de la mortalité cardiovasculaire, des IDM, des AVC, des réhospitalisations pour ischémie ou nécessité d'une revascularisation en urgence ; et chacun de ces 3 événements les plus graves (décès, IDM et AVC) constituait un critère secondaire. La tolérance du traitement était évalué par la survenue et la gravité d'un saignement (selon les critères de GUSTO et TIMI).

Les résultats sont décevants malgré un excès de risque hémorragique non identifié lors des études préliminaires en phase 2 (*tableau I*).

Commentaires

Le vorapaxar est un antagoniste du PAR-1 (*protease-activated receptor 1*), un récepteur plaquettaire responsable de l'activation de la thrombine. L'avantage de ce type d'antagonistes est de ne pas interférer avec l'hémostase primaire ce qui devrait entraîner moins de risques hémorragiques qu'avec les antiplaquettaires classiques. L'étude TRA-CER montre qu'il n'en est rien.

La messe est-elle dite pour le futur des antagonistes de PAR-1 ? L'analyse des données de l'étude TRA2P TIMI 50, enrôlant près de 25 000 patients en prévention secondaire (et non en phase aiguë) et prévue en 2012, nous aidera peut-être à comprendre les résultats de l'étude avec TRA-CER. Mais rappelons que le bras de l'essai TRA2P sur des patients avec antécédents d'AVC a été arrêté prématurément en raison d'une augmentation du taux de saignements intracrâniens dans le sous-groupe recevant le vorapaxar.

4. Conclusions

Les conclusions de ces diverses études sont multiples avec :

– dans le cadre de l'étude RE-LY, une augmentation des saignements majeurs de 60 % sous la triple association quel que soit l'anticoagulant, mais l'adjonction du dabigatran aux antiplaquettaires semble diminuer le risque ischémique et hémorragique par rapport aux AVK, dans un contexte de FA et SCA (\pm stents). Dans cette trithérapie, les doses faibles de dabigatran (110 mg x 2) semblent être un bon choix, mais cela doit être d'abord confirmé dans une nouvelle étude randomisée dabigatran versus AVK,

– dans le cadre du SCA, l'adjonction d'un troisième agent antiplaquettaire est délétère dans toutes les études actuelles. Dans ce contexte, il est intéressant de rappeler les résultats positifs de l'étude ATLAS-ACS2 TIMI-51 avec le rivaroxaban.

Bibliographie

- CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139-1151.
- HANSEN ML, SORENSEN R, CLAUSEN MT *et al.* Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern ed*, 2010; 170: 1433-1441.
- CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al.* European Heart Rhythm Association; European Association for Cardiothoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369-2429.
- WOEST (What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary StenTing); ClinicalTrials. gov Identifier: NCT00769938
- Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (ISAR-TRIPLE); ClinicalTrials. gov Identifier: NCT00776633
- Anticoagulation in Stent Intervention (MUSICA-2); ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01141153
- TRICOCI P, HUANG Z, HELD C *et al.* Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. TRACER Investigators. *N Engl J Med*, 2012; 366: 20-33. Epub 2011 Nov 13.
- MORROW DA, SCIRICA BM, FOX KA *et al.* TRA 2 (o) P-TIMI 50 Investigators. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. *Am Heart J*, 2009; 158: 335-341.e3.
- Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis (TRA 2°P – TIMI50) (StudyP04737AM3) ClinicalTrials. gov Identifier: NCT00526474

