

European Society of Cardiology 2016 Actualités sur les antithrombotiques

Coordination : Dr O. Barthélémy

Ce numéro 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 des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

European Society of Cardiology 2016

Actualités sur les antithrombotiques

Coordination : Dr O. Barthélémy

Rédactrices : Dr P. Balagny – Dr L. Legrand – Dr A. Mameri

Institut de Cardiologie, CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Le congrès de l'ESC 2016, qui s'est tenu à Rome du 27 au 31 août 2016, a été une nouvelle fois l'occasion de faire le point sur les avancées récentes du traitement antithrombotique. Un sujet en pleine mutation depuis l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AODs) – un antithrombine direct (dabigatran) et 3 anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, et plus récemment l'edoxaban) – sans oublier les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor). Les données récentes sur les AODs ainsi que la question des antidotes ont été largement débattues cette année.

Les nouvelles recommandations concernaient la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA) et la place des AODs lors de la cardioversion.

Par ailleurs, des études concernant les antiagrégants plaquettaires avec une comparaison "en tête à tête" en phase aiguë d'infarctus et une nouvelle étude négative sur les tests plaquettaires, ainsi que la question sensible du traitement antithrombotique optimal après TAVI, ont été les points d'orgue de ce congrès majeur.

AODs : une efficacité et une sécurité confirmées

L'analyse poolée des études RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF et ENGAGE AF-TIMI 48 montre une balance bénéfice/risque favorable aux AODs comparativement aux AVK [1]. L'utilisation des AODs réduit de 19 % le risque d'AVC ou d'embolie systémique (HR: 0,81; IC 95 % : 0,73-0,91) (*fig. 1*), essentiellement du fait d'une réduction de moitié des AVC hémorragiques (HR:

0,49; IC 95 % : 0,38-0,64) (*fig. 2*). Le risque d'hémorragies intracrâniennes est très significativement diminué (-52 %) (HR: 0,48; IC 95 % : 0,39-0,59) mais on retrouve un surrisque de saignements gastro-intestinaux de 25 % (HR: 1,25; IC 95 % : 1,01-1,55) (*fig. 2*). La mortalité est également significativement réduite de 10 %. Point important, le bénéfice des AODs est maintenu dans les diffé-

rentes populations à risque telles que les patients âgés, les insuffisants rénaux ou les patients ayant déjà fait un AVC, et reste inchangé qu'il y ait ou non eu un prétraitement par AVK [1].

L'utilisation des AODs est en pleine croissance. Dans le registre GARFIELD-AF [2], incluant plus de 57 000 patients dans 35 pays, les AODs sont devenus les trai-

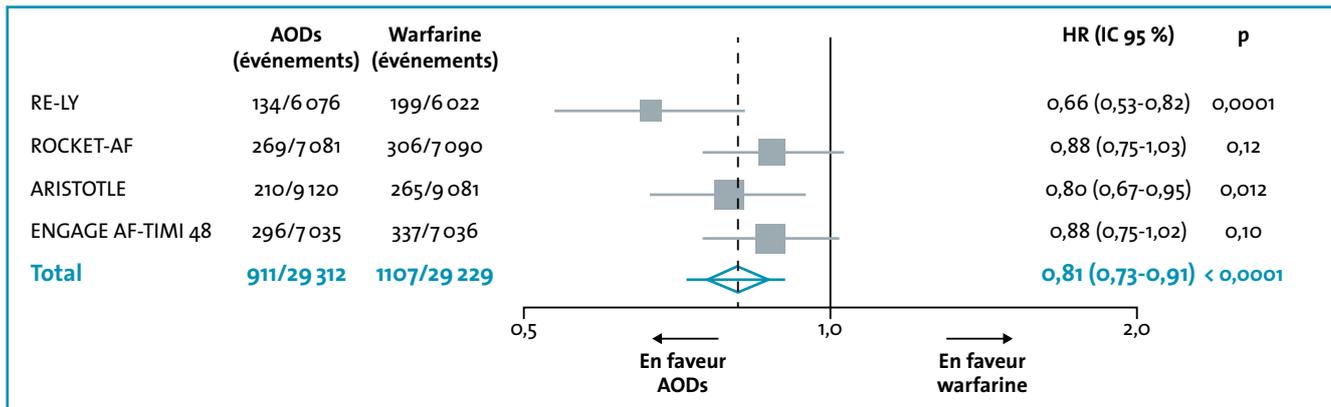


Fig. 1 : Risque d'AVC ou d'embolie systémique des AODs comparés aux AVK.

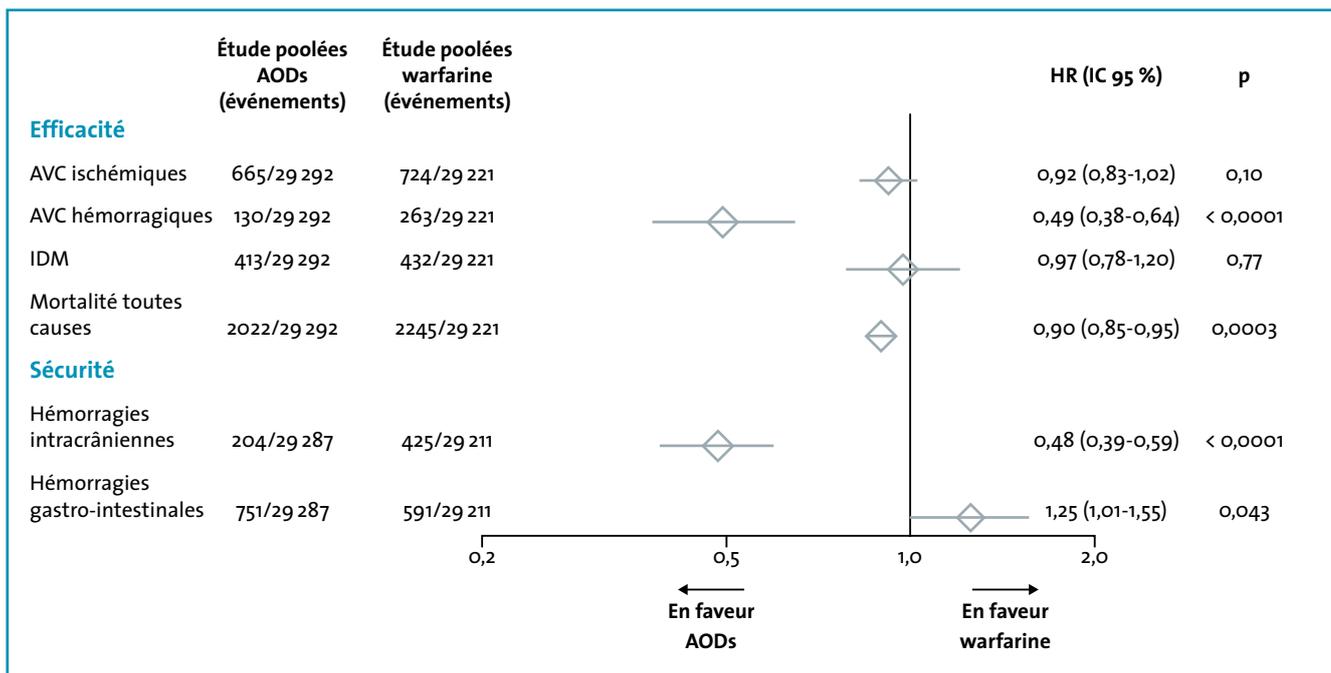


Fig. 2 : Balance efficacité/sécurité des AODs.

tements le plus utilisés en Europe pour la prévention des événements thromboemboliques de la FA (fig. 3).

Les AODs ont des caractéristiques différentes (anti-Xa ou anti-IIa, durée de la demi-vie, monoprise ou biprise, ajustement des doses, élimination rénale, etc.). La comparaison de leur effet reste difficile du fait des différences dans le design des études et les populations étudiées.

En comparaison aux AVK, le rapport bénéfice/risque est différent en fonction des molécules (fig. 4)

>>> Dabigatran

Dans l'étude RE-LY [3], le dabigatran, à la posologie de 150 mg × 2/j, réduit le risque d'AVC et d'embolie systémique de 34 %, d'AVC ischémique de 24 % et de mortalité vasculaire de 12 % par rapport

aux AVK, sans différence sur les complications hémorragiques à l'exception d'une augmentation des saignements gastro-intestinaux.

>>> Apixaban

Dans l'étude ARISTOTLE [4], l'apixaban, à la posologie de 5 mg × 2/j, réduit le risque d'AVC et d'embolie systémique de 21 %, d'hémorragie majeure de 31 %

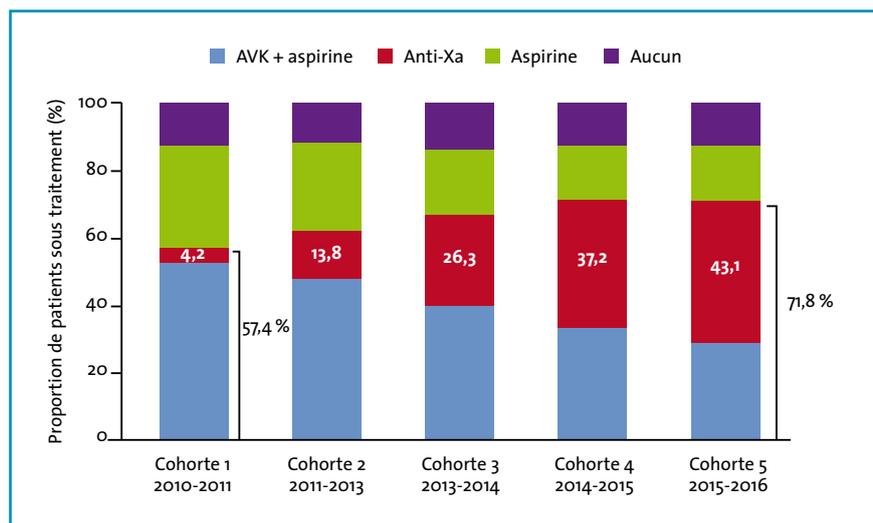


Fig. 3 : Utilisation des AODs pour la FA dans le monde (Registre GARFIELD).

et de mortalité de 11 % par rapport aux AVK. Les taux d'AVC ischémique étaient comparables avec cependant une diminution significative des hémorragies intracrâniennes. Il n'y a pas d'augmentation des saignements gastro-intestinaux.

>>> Rivaroxaban

Dans l'étude ROCKET-AF [5], le rivaroxaban, à la posologie de 20 mg × 1/j – avec un ajustement des doses à 15 mg en cas de clairance de la créatinine de

30-49 mL/min –réduit de 21 % les AVC et embolies systémiques ainsi que les hémorragies intracrâniennes en comparaison aux AVK. Les taux de mortalité, d'AVC ischémique et d'hémorragie majeure étaient comparables et le taux de saignements gastro-intestinaux augmenté.

>>> Edoxaban

De nombreuses sessions ont concerné le plus récent des AODs : l'edoxaban. Cette molécule a une forte spécificité

pour le facteur Xa, avec donc une forte inhibition. Sa disponibilité absolue est de 62 %. Environ 35 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale. Le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent à l'élimination du reste de la dose. La concentration maximale du médicament est atteinte en 1 à 2 heures après sa prise. L'edoxaban a été approuvé en Europe dans la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La dose recommandée est de 60 mg/j sauf dans trois situations cliniques pour lesquelles il faut envisager une adaptation de la posologie à 30 mg/j en raison d'un surrisque d'événements hémorragiques : poids < 60 kg, clairance de la créatinine selon Cockcroft comprise entre 15 et 50 mL/min et prise de traitements interférant avec la glycoprotéine P (ciclosporine, kétoconazole, dronédarone et érythromycine).

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 [6] est l'étude la plus large dans la FANV.Elle a démontré que l'edoxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques (HR : 0,79; IC 95 % : 0,63-0,99) et réduisait significativement les saignements

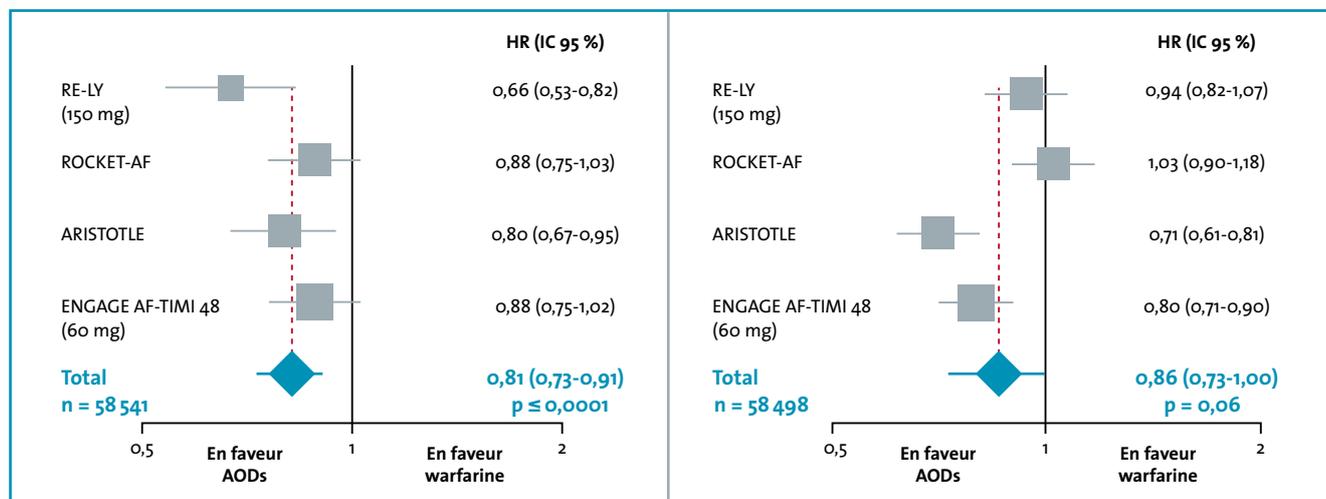


Fig. 4 : À gauche : risque relatif d'AVC ou d'embolie systémique. À droite : risque d'hémorragie majeure des différents AODs comparés aux AVK.

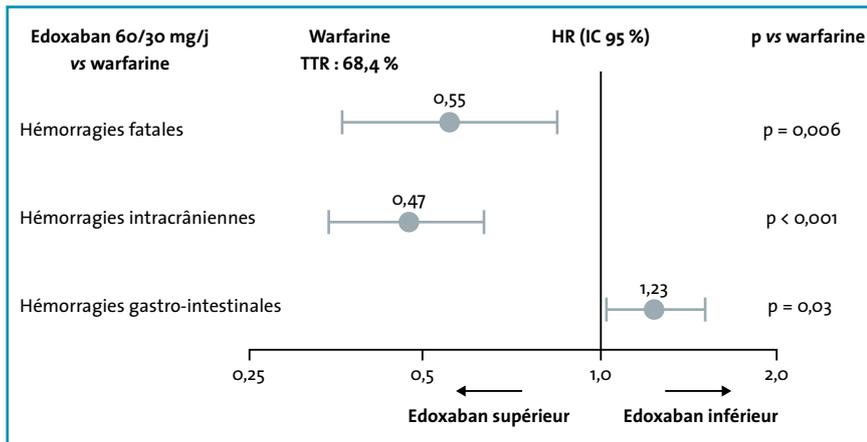


Fig. 5 : Risques hémorragiques comparés de l'edoxaban vs AVK (ENGAGE AF-48). TTR : temps dans la cible thérapeutique.

majeurs (HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,71-0,91) et la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,97) [3]. L'incidence des hémorragies intracrâniennes était

également réduite de moitié (HR : 0,47 ; IC 95 % : 0,34-0,63) et les hémorragies fatales de 45 % sous edoxaban (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,36-0,84 ; p = 0,006) (fig. 5).

Le bénéfice de l'edoxaban est maintenu chez les patients âgés avec même une meilleure protection contre les hémorragies intracrâniennes comparativement aux plus jeunes. Aucune différence n'est observée en fonction du sexe. Par ailleurs, l'adaptation des doses est validée puisque les taux de saignements majeurs sont similaires dans les deux groupes edoxaban (60 ou 30 mg), alors qu'ils sont supérieurs dans le groupe warfarine chez les patients ayant un critère d'ajustement de dose. Un excès de saignements gastro-intestinaux est observé, mais il ne concerne pas les hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.

De nombreuses sous-analyses ont été communiquées lors du congrès de l'ESC. Elles confirment l'association nette entre réduction des hémorragies et réduction de la mortalité [7].

Cardioversion et AODs

Quelle soit pharmacologique ou électrique, la cardioversion est associée à un surrisque d'événements thromboemboliques. C'est pourquoi une anticoagulation efficace est recommandée pour une durée minimale de 3 semaines avant la cardioversion suivie d'une durée minimale de 4 semaines après. Le traitement standard consiste en un traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) suivi d'un relais par AVK. Cependant, les difficultés d'équilibrage du traitement par AVK conduisent à un temps dans la cible thérapeutique (TTR) suboptimal pouvant être associé à un surrisque d'événements thromboemboliques et/ou retarder la cardioversion. Ce délai peut être écourté en cas de nécessité par la réalisation d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) qui permet d'éliminer l'existence d'un

thrombus intra-auriculaire contre-indiquant la procédure.

Plusieurs analyses *post-hoc* d'études sur la cardioversion ont suggéré un bon profil de sécurité des AODs représentant ainsi une alternative au traitement par AVK :

>>> L'étude X-Vert, première étude randomisée, a comparé un AOD (rivaroxaban) au traitement AVK chez les patients en FA bénéficiant d'une cardioversion électrique [8]. Dans cette étude de taille limitée (1 504 patients randomisés en 2:1), le critère de jugement primaire (AVC, AIT, embolie périphérique, infarctus du myocarde et décès d'origine cardiovasculaire) et le critère de sécurité (saignements majeurs) étaient non significativement différents (RR : 0,50 ; IC 95 % : 0,15-1,73 et RR : 0,76 ; IC 95 % : 0,21-2,67, respectivement).

>>> L'étude ENSURE-AF (*edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation*) est l'étude randomisée la plus large évaluant l'intérêt de l'edoxaban pour la cardioversion de la FA [9]. L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban) avait certes démontré une non-infériorité en termes d'efficacité et un profil de tolérance en faveur d'edoxaban *versus* la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients porteurs d'une FANV, mais peu de patients bénéficiaient d'une cardioversion dans cette étude. L'étude ENSURE-AF, présentée en *hotline* à l'ESC et publiée dans le *Lancet*, est une étude randomisée, prospective, en ouvert, évaluant la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban comparativement au traitement standard (HBPM-AVK) chez les patients porteurs d'une FA et bénéficiant d'une cardioversion. Les patients

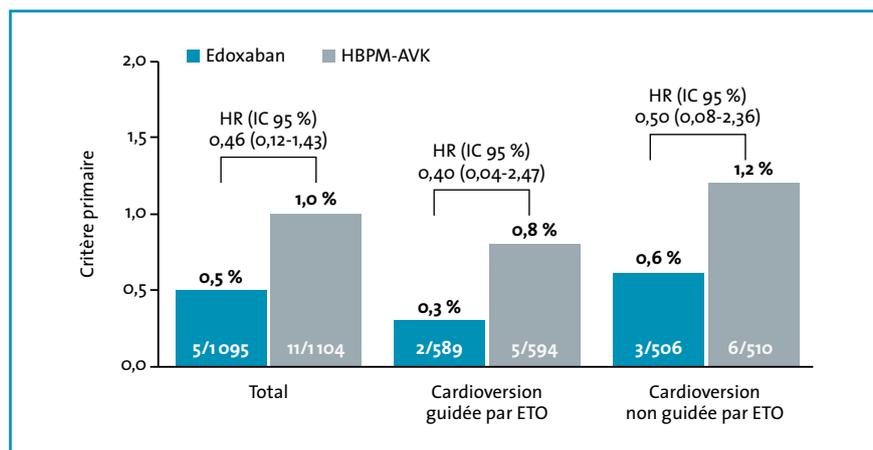


Fig. 6 : Résultats de l'étude ENSURE-AF sur le critère de jugement principal.

pouvaient être stratifiés dans un groupe où la stratégie thérapeutique était guidée par une ETO ou non selon le choix de l'investigateur. L'edoxaban est administré par voie orale, une seule fois par jour. Les études précédentes ont établi que la dose de 60 mg était la plus adaptée et elles ont aussi montré qu'une réduction de dose à 30 mg en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), d'un poids \leq 60 kg ou d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, permettrait de limiter les saignements chez ces patients présentant un risque de surexposition au traitement.

Le critère de jugement principal d'efficacité est un critère composite associant AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire. Le

critère composite de tolérance associait les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs pendant la période effective de traitement. Le critère secondaire de jugement est un critère de bénéfice clinique net associant AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, mortalité cardiovasculaire et survenue d'un saignement majeur. Au total, 2 199 patients ont été inclus : 1 095 dans le groupe edoxaban et 1 104 dans le groupe enoxaparine-warfarine. 589 patients dans le groupe edoxaban et 594 patients dans le groupe enoxaparine-warfarine ont été stratifiés pour une stratégie guidée par ETO. L'âge moyen de la population était de 64 ans, avec 2/3 d'hommes, et le score de CHA₂DS₂-VASc moyen était de 2,6. Dans le groupe AVK, le temps dans la cible thérapeutique (TTR) était élevé (> 70 %). Dans le groupe

edoxaban, l'observance thérapeutique était très bonne (> 99 %) et la cardioversion était un succès dans 80 % des cas.

Au terme du suivi, le critère primaire a été observé chez 5 patients (< 1 %) dans le groupe edoxaban versus 11 patients (1 %) dans le groupe AVK (OR : 0,46 ; IC 95 % : 0,12-1,43) (fig. 6) avec des résultats équivalents dans les deux stratégies (cardioversion guidée ou non par ETO). Le critère de tolérance a été observé chez 16 patients dans le groupe edoxaban versus 11 patients dans le groupe AVK (OR : 1,48 ; IC 95 % : 0,64-3,55) avec des résultats équivalents dans les deux stratégies (cardioversion guidée ou non par ETO). Le critère de jugement secondaire (bénéfice clinique net) a été observé chez 8 patients dans le groupe edoxaban versus 16 patients dans le groupe AVK (OR : 0,5 ; IC 95 % : 0,19-1,25).

L'étude ENSURE-AF reste cependant sous-taillée pour démontrer une différence d'efficacité ou de sécurité et la randomisation en ouvert représente un biais. Cependant, l'absence de différence et les taux très bas d'événements thromboemboliques ou hémorragiques observés pourraient faire de l'edoxaban une alternative au traitement standard HBPM/AVK bien conduit pour les patients en FA nécessitant une cardioversion. La cardioversion peut être effectuée 2 heures après la première prise d'edoxaban en cas de stratégie guidée par ETO ou après 3 semaines d'edoxaban en l'absence d'ETO.

Antidotes des AODs

Bien que les AODs diminuent le taux de saignements majeurs par rapport aux AVK, le risque d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital reste une réalité avec ce type de traitement comme le risque de devoir recourir à une chirurgie urgente. Il n'existe pas

encore d'antidote spécifique commercialisé des anti-Xa. La perfusion d'un concentré de 4 facteurs de complexe prothrombinique (CCP) à la dose de 50 UI/kg permet une réversion complète de l'edoxaban à la dose de 60 mg/j dans les essais de phase II.

Un antidote des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) est déjà commercialisé et les premiers résultats concernant un antidote spécifique des inhibiteurs du facteur X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ont été communiqués en *hotline* à l'ESC.

L'idarucizumab, anticorps monoclonal se liant avec une affinité 350 fois plus grande que la thrombine au dabigatran (antithrombine), est le seul antidote actuellement commercialisé. Il s'administre simplement en 2 bolus de 2,5 mg (50 mL) à 15 minutes d'intervalle [10]. Sa commercialisation fait suite notamment à la publication des résultats de l'étude RE-VERSE AD qui a démontré une réversion complète des effets anticoagulants chez 88 à 98 % des patients pris en charge pour saignements graves ou chirurgie urgente. Il est important de noter que le profil de sécurité est bon avec seulement 1 % des patients ayant présenté un événement thrombotique dans les

72 heures après l'administration de l'antidote.

Les résultats de l'étude ANNEXA-4 évaluant l'andexanet α – antidote spécifique des inhibiteurs du facteur Xa – ont été présentés en *hotline* à l'ESC [11]. L'andexanet α est une protéine humaine recombinée qui s'administre en bolus pendant 15 à 30 minutes suivi d'une perfusion de 2 heures, la posologie étant fonction de la molécule à antagoniser et/ou du délai de la dernière prise. Les résultats concernaient 67 patients (âge moyen : 77 ans) présentant un saignement majeur ou nécessitant une antagônisation urgente dans les 18 heures suivant la prise d'un traitement

anti-Xa direct (apixaban, rivaroxaban ou edoxaban) ou indirect (enoxaparine). Parmi ces patients, 49 % présentaient un saignement gastro-intestinal et 42 % un saignement intracrânien. Dans cette étude, l'andexanet α réduisait l'activité anticoagulante de 90 % en 30 minutes. À 12 heures, l'hémostase clinique était jugée bonne ou excellente pour 79 % des patients. À noter qu'il n'a pas été observé d'intolérance ou de développement d'anticorps anti-Xa. Cependant, on observait la survenue d'événements thrombotiques chez 18 % des patients à 30 jours, taux jugé concordant avec le niveau de risque de cette population (15 % de décès à 30 jours).

Nouvelles recommandations de l'ESC concernant le management de la FA

La prévention des AVC chez les patients en FA a été profondément modifiée ces dernières années avec l'avènement des AODs. Les nouvelles recommandations ESC 2016 [12] sur le management de la FA rappellent la supériorité du traitement anticoagulant sur l'absence de traitement, mais aussi sur l'aspirine pour la prévention des AVC, à l'exception des patients à bas risque (**fig. 7**). Par ailleurs, le risque hémorragique de l'aspirine étant jugé comparable à celui des anticoagulants, son utilisation n'est plus recommandée (classe III, B).

L'estimation du niveau de risque fait appel au score de CHA₂DS₂-VASc : l'anticoagulation est recommandée pour un score de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme (classe I, A), elle peut être envisagée pour un CHA₂DS₂-VASc égal à 1 chez l'homme et à 2 chez la femme en fonction de l'esti-

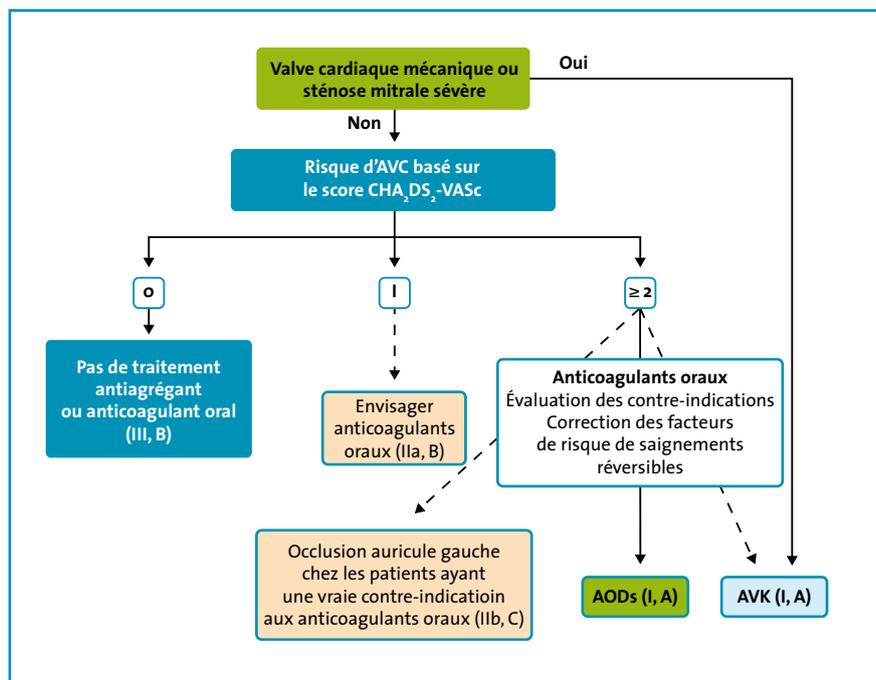


Fig. 7 : Indication des anticoagulants oraux dans la FA.

mation de la balance bénéfique/risque et de la préférence du patient (classe IIa, B).

Les AVK ont démontré une réduction de 60 % du risque d'AVC et de 25 % du risque de décès dans la FA. Malgré ces évidences, les AVK restent sous-utilisés du fait du risque d'hémorragies induit et

des difficultés de *monitoring*. Les AVK restent actuellement les seuls anticoagulants validés dans la FA en cas de valvulopathie mitrale rhumatismale et/ou de prothèse valvulaire mécanique.

Dans la FA non valvulaire (FANV) les AODs (dabigatran, apixaban, rivaroxa-

ban et edoxaban) ont démontré un bénéfice efficacité/sécurité supérieur aux AVK [1]. Leur utilisation en pratique clinique est très simple, avec un effet prédictible, sans nécessité de *monitoring*. Les AODs sont donc recommandés en première intention dans le traitement de la FANV (classe I, A).

Antithrombotiques et syndrome coronaire aigu (SCA)

1. Durée de la bithérapie antiplaquettaire

En ce qui concerne le traitement antiagrégant plaquettaire, la durée de la bithérapie reste sujette à débat. Les recommandations européennes, parues en 2015, sur la prise en charge du syndrome coronaire aigu (SCA) préconisent toujours une durée de 12 mois de bithérapie après un événement aigu, mais laissent la possibilité de prolonger ce même traitement pour les patients à haut risque thrombotique au vu des résultats de l'étude DAPT (classe IIb, A). Elles suggèrent également, en cas de haut risque hémorragique, de raccourcir à 3 ou 6 mois la durée du traitement par inhibiteur des récepteurs P₂Y₁₂ après implantation d'un stent actif (classe IIb, A). Plus récemment, un score de risque, le score DAPT, a été développé afin d'évaluer le risque thrombotique et ainsi déterminer les patients pouvant bénéficier d'une bithérapie antiplaquettaire de plus de 12 mois (**tableau I**). Ce score est établi à partir de critères cliniques, échocardiographiques et procéduraux et définit un risque individuel allant de -2 à 10. Il pourrait représenter une aide à la décision, un score DAPT ≥ 2 étant en faveur d'une DAPT prolongée.

Également présentée en *hotline* à l'ESC, l'étude NIPPON a comparé une durée de

6 mois vs 18 mois de DAP après angioplastie avec un stent actif à polymère bioabsorbable et *coating* abluminal au biolimus A9 [13]. Le critère de jugement était un critère mixte associant complications ischémiques et hémorragiques. Prévue pour inclure 4 500 patients afin d'atteindre la puissance statistique nécessaire pour démontrer la non-infériorité, l'étude a été arrêtée prématurément après inclusion de 3 775 patients et le suivi à 18 mois complété uniquement pour 2 772 patients, ce qui représente un biais important. La population est représentée principalement par des patients stables et près de 40 % sont diabétiques, majoritairement monotronculaires. À 18 mois, la stratégie courte est non

inférieure. Il n'y a pas de différence sur le critère primaire de jugement (HR: 1,114; IC95 % : 0,729-1,700). Cependant, de nombreuses limites rendent ces résultats peu robustes (20 % de *cross-over*, manque de puissance, très nombreux perdus de vue). Une nouvelle étude, donc, pour tenter d'apporter de nouvelles preuves sur ce sujet très largement étudié avec des conclusions qui restent controversées.

2. La triple association antithrombotique

Environ 15 % des patients en FA ont un antécédent d'infarctus du myocarde

Variables	Points
Caractéristiques du patient	
● Âge	
- ≥ 75 ans	-2
- 65-75 ans	-1
- < 65 ans	0
● Diabète	1
● Tabagisme	1
● Antécédent d'IDM ou d'angioplastie	1
● Insuffisance cardiaque ou FEVG < 30 %	2
Caractéristiques de la procédure	
● IDM à l'hospitalisation	1
● Angioplastie d'un greffon veineux	2
● Diamètre stent < 3 mm	1

Tableau I : Score DAPT.

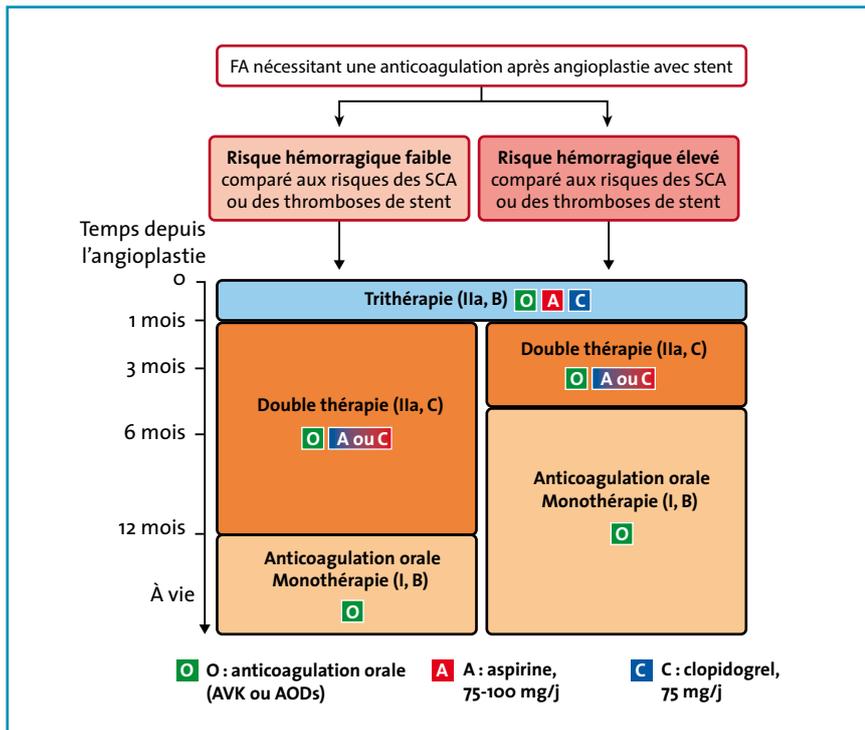


Fig. 8 : Recommandations ESC 2016 sur la durée du traitement antithrombotique après une angioplastie avec stent.

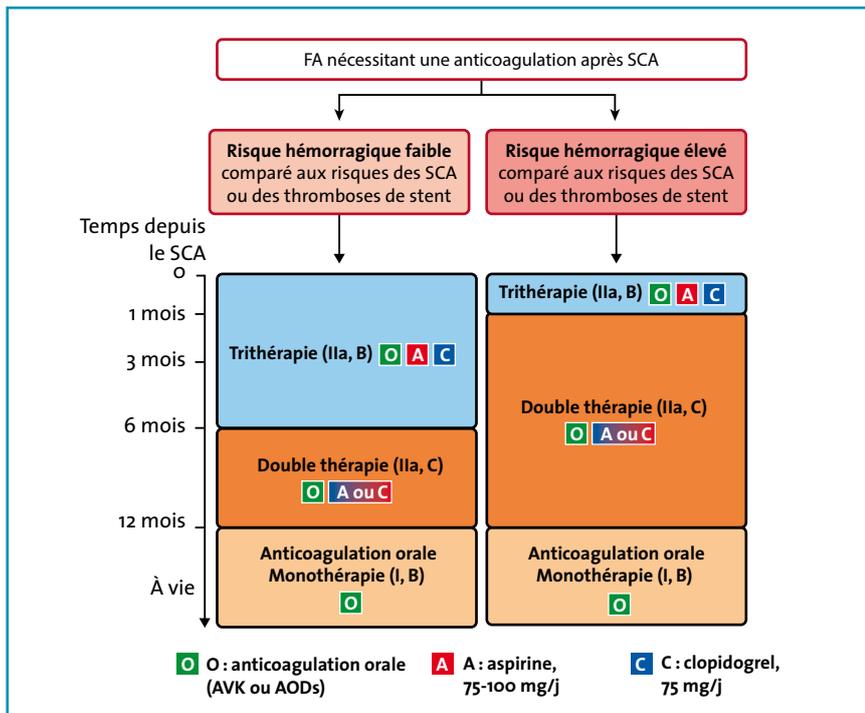


Fig. 9 : Recommandations ESC 2016 sur la durée du traitement antithrombotique après un SCA.

et on estime à 5-15 % la proportion de patients en FA qui vont nécessiter l'implantation d'un stent coronaire [10]. Le traitement antithrombotique reste un challenge chez ces patients avec un subtil équilibre à maintenir entre le triple risque d'hémorragie, d'AVC et de SCA. La trithérapie antithrombotique (TAT) est associée à un surrisque hémorragique et doit être limitée à la durée la plus courte possible.

Schématiquement, on distingue trois situations : la maladie coronaire stable, l'angioplastie élective et le SCA. Dans la maladie coronaire stable (ou angioplastie > 12 mois, ou SCA > 12 mois), un traitement anticoagulant seul est recommandé. Dans les autres situations, le principe général est une TAT de durée réduite au maximum suivie d'une bithérapie (anticoagulant + antiagrégant [aspirine ou clopidogrel]) en fonction du risque hémorragique estimé (ex : HAS-BLED) (fig. 8 et 9). L'utilisation des nouveaux inhibiteurs des P_2Y_{12} pour la TAT n'a pas été évaluée et n'est donc pas recommandée.

3. Tests plaquettaires

L'étude multicentrique ANTARCTIC, présentée en *hotline*, a inclus 880 patients âgés de plus de 75 ans traités par prasugrel 5 mg/j après angioplastie coronaire pour un SCA [14]. Les patients ont été randomisés entre une dose fixe de prasugrel comparée à une stratégie d'adaptation du traitement antiplaquettaire en fonction des tests plaquettaires (groupe *monitoring*). Dans le groupe *monitoring*, deux tests VerifyNow P_2Y_{12} étaient réalisés à 15 jours d'intervalle. Les patients hyporépondeurs ($PRU, P_2Y_{12} \text{ Reaction Unit} \geq 208$) étaient *switchés* pour le prasugrel 10 mg (3,7 %), les patients hyperrépondeurs ($PRU \leq 85$) pour le clopidogrel 75 mg (39 %). Le critère de jugement principal était un critère combiné associant événements ischémiques (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde,

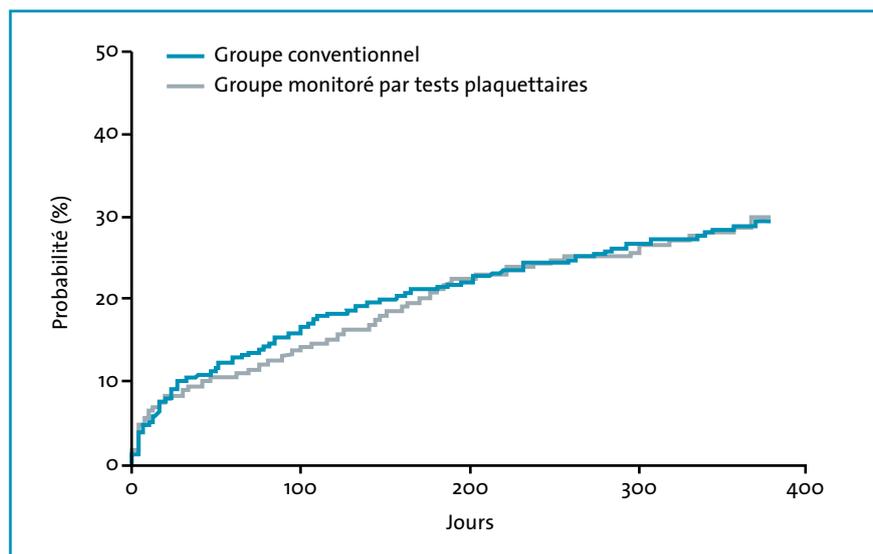


Fig. 10 : Résultats de l'étude ANTARCTIC (traitement antiplaquettaire individualisé).

AVC, thrombose de stent, revascularisation urgente) et hémorragiques (BARC [Blending Academy Research] 2, 3, 5). La population de l'étude est particulièrement à risque avec près de 20 % de patient âgés de plus de 85 ans, 28 % de diabétiques et 30 % pris en charge pour une angioplastie primaire. Dans le groupe monitoré, 42 % des patients ont une inhibition plaquettaire à la cible lors du premier test (à 14 jours) et 66 % lors du second test. La plupart des ajustements de traitement/dose se fait vers un *downgrading* (remplacement du prasugrel 5 mg par du clopidogrel 75 mg), 55 % des patients restent sous prasugrel 5 mg.

À 1 an, les courbes du critère primaire de jugement sont superposables (HR: 1,003; IC 95 % : 0,78-1,29; p = 0,98) (fig. 10). Il n'y a également aucune différence sur les critères ischémique (HR: 1,06; IC 95 % : 0,69-1,62; p = 0,80) et hémorragique (HR: 1,04; IC 95 % : 0,78-1,40; p = 0,77) pris séparément.

Le traitement antiplaquettaire individualisé ne permet pas d'améliorer le pronostic des patients stentés. Une activité plaquettaire élevée sous traitement est un marqueur de risque non modifiable.

4. Comparaison des nouveaux inhibiteurs des récepteurs P₂Y₁₂

L'étude PRAGUE-18 est la première étude randomisée comparant le prasugrel au ticagrelor pour les patients pris en charge par angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde avec élévation du

segment ST+ [15]. 1 230 patients ayant un SCA ST+ documenté ont été randomisés dès leur arrivée en coronarographie. Le critère de jugement principal associait le décès, la récurrence d'IDM, la nécessité d'une revascularisation coronaire urgente, la survenue d'un AVC ou d'un saignement majeur nécessitant une transfusion ou une hospitalisation à 7 jours de l'angioplastie.

Le nombre total de patients prévu pour l'étude était de 2 500, mais l'étude a été prématurément arrêtée après inclusion des 1 250 premiers patients. À 7 jours, aucune différence sur le critère de jugement primaire n'est observée entre les deux groupes (4,0 % vs 4,1 %; p = 0,939) (fig. 11). Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence significative sur le critère de jugement secondaire qui associait la survenue de décès cardiovasculaire, d'IDM non fatal ou d'AVC à 30 jours (2,7 % vs 2,5 %; p = 0,864). Cependant, la portée de cette étude est réduite du fait de limites méthodologiques certaines, liées en particulier à sa puissance statistique insuffisante et à son suivi très court.

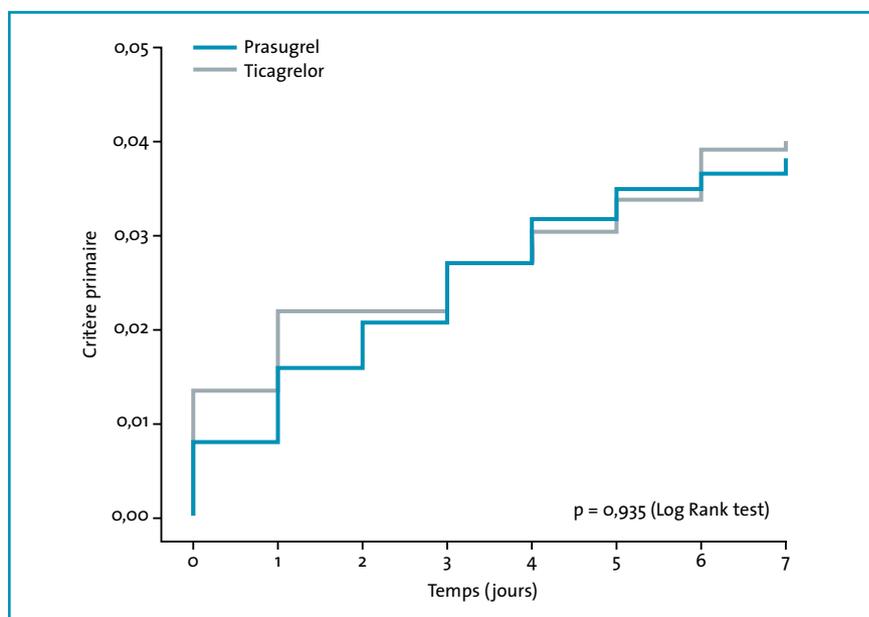


Fig. 11 : Résultats de l'étude PRAGUE-18 (prasugrel vs ticagrelor en phase aiguë d'infarctus).

Antithrombotiques et TAVI

Plus de 200 000 TAVIs ont été implantés à travers le monde depuis la première procédure effectuée par le Pr A. Cribier à Rouen, en 2002. Avec plus de 70 000 TAVIs pour la seule année 2015 et des prévisions de croissance importante suite, notamment, aux données les plus récentes rapportant un profil bénéfice/risque supérieur à la chirurgie de remplacement valvulaire pour les patients à risque intermédiaire.

Les complications thromboemboliques post-TAVI représentent une limite à cette technique, particulièrement dans l'optique d'ouvrir les indications aux patients à bas risque.

On distingue les AVC survenant dans environ 3-4 % des cas (registre FRANCE 2 [16])

et les thromboses de bioprothèses, probablement sous-diagnostiquées et estimées à 1 % des cas. Les recommandations européennes proposent, sur une base empirique, de maintenir une double antiagrégation plaquettaire après un TAVI. En cas de FA, une anticoagulation est indiquée, plus ou moins associée à un antiagrégant plaquettaire en fonction du risque hémorragique. La durée habituelle du traitement antithrombotique est de 3 à 6 mois. Les études anatomopathologiques ont ainsi montré que l'endothélialisation des bioprothèses n'était pas effective avant 3 mois, période correspondant à la période de vulnérabilité aux complications thromboemboliques. En effet, majoritairement périprocéduraux, les AVC surviennent également à distance du geste.

Des anomalies de mouvement des valvules des bioprothèses ont été mises en évidence sur scanner cardiaque 4D. Ces thromboses de bioprothèses sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent parfois générer une dyspnée ou un gradient transvalvulaire. Elles disparaissent sous traitement anticoagulant.

Par ailleurs, 30-40 % des patients bénéficiant d'un TAVI ont une FA nécessitant un traitement anticoagulant et 30 % des patients sans antécédent vont présenter un nouvel épisode de FA après TAVI. La bonne balance entre une prévention des événements cérébraux et des hémorragies reste à définir. Les études GALILEO et ATLANTIS actuellement en cours permettront certainement de préciser cette difficile question.

Antithrombotiques et MTEV

Un épisode thromboembolique majeur (phlébite proximale ou embolie pulmonaire) justifie l'instauration d'un traitement anticoagulant pour une durée minimale de 3 à 6 mois. Les anticoagulants réduisent de 80-90 % le risque de récurrence, mais exposent à un risque hémorragique non nul (1-2 % par an). Faut-il maintenir le traitement au long cours après un événement thromboembolique ?

En présence d'un facteur favorisant évident (chirurgie, immobilisation...), la réponse est non. En l'absence de facteur favorisant (> 50 % des cas), le risque de récurrence est bien supérieur (5-10 % la première année) et la question du maintien de l'anticoagulation au long cours reste donc ouverte. Les recommanda-

tions actuelles suggèrent la poursuite de l'anticoagulation à vie en cas de maladie thromboembolique sans facteur favorisante et en l'absence de surrisque hémorragique, avec cependant un niveau de recommandation faible (IIb).

Les facteurs prédictifs de récurrence sont bien établis (sexe, D-dimères, thrombose veineuse résiduelle...) mais, pris individuellement, ils ne permettent pas de définir un groupe de patients à risque de récurrence.

L'essai REVERSE II a évalué le score HERDOO2 dans un essai international multicentrique prospectif [17]. Ce score regroupe 4 facteurs de risque impliqués dans la récurrence de la maladie thromboembolique: hyper-

pigmentation ou œdème ou érythème d'une jambe, D-dimères > 250 µg/mL sous anticoagulants, obésité avec IMC > 30 kg/m², âge > 65 ans (**tableau II**). 2 785 patients, âgés en moyenne de 54 ans et ayant présenté un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), sans facteur déclenchant retrouvé, ont été inclus après avoir suivi au moins 5 à 12 mois de traitement anticoagulant. Parmi les 621 femmes considérées à faible risque selon les critères HERDOO2, 591 ont arrêté le traitement anticoagulant. Pour ces patientes, le taux de récurrence était de 3 pour 100 patients-années après un an de suivi vs 8 pour 100 patients-années chez 1 802 hommes ou femmes à haut risque (HERDOO2 ≥ 2) ayant arrêté leur traitement anti-

coagulant. Ce taux était de 1,6 pour 100 patients-années chez les patients à haut risque ayant continué leur traitement.

Cette étude apporte des éléments de réponse à la question de la durée du traitement anticoagulant chez les patients ayant fait un événement thromboembolique sans facteur déclenchant. Le traitement anticoagulant à vie est nécessaire chez les hommes ou les femmes à haut risque d'après les critères HERDOO2. Les femmes à faible risque (HERDOO2 < 2) ont un risque de récédive n'excédant

Variables	Points
● Hyperpigmentation Œdème Érythème sur une des jambes	+1
● D-dimères > 250 µg/L	+1
● Obésité, IMC ≥ 30	+1
● Âge ≥ 65 ans	+1
Total	...

Tableau II : Score HERDOO2.

pas 5 % (3 % ; IC 95 % : 1,8 %-4,8 %) à 1 an et doivent donc pouvoir arrêter leur anticoagulant. À noter, l'impact de

la ménopause n'est pas pris en compte par ces critères.

Bibliographie

- RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014;383:955-962.
- TEN CATE V, TEN CATE H, VERHEUGT FWA. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF). Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J*, 2016;24:574-580.
- CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
- CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
- PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
- GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104.2109.
- GIUGLIANO RP, RUFF CT, WIVIOTT SD *et al.* Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *The American Journal of Medicine*, 2016;129:850-857.
- CAPPATO R, EZEKOWITZ MD, KLEIN AL *et al.* X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014;35:3346-3355.
- GOETTE A, MERINO JL, EZEKOWITZ MD *et al.* Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2016 Aug 26 [Epub ahead of print]
- POLLACK CV J, REILLY PA, EIKELBOOM J *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 2015;373:511-520.
- CONNOLLY SJ, MILLING TJ, EIKELBOOM JW *et al.* ANNEXA-4 Investigators.. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 2016 ;375:1131-1141.
- The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016;37:2893-2962.
- NAKAMURA M *et al.* Optimal dual antiplatelet treatment duration following drug eluting stent with bioabsorbable polymer and abluminal coating. NIPPON study. ESC Hotline 28 Aout 2016.
- CAYLA G, CUISSET T, SILVAIN J *et al.* ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2016 Aug 26. [Epub ahead of print].
- MOTOVSKA Z, HLINOMAZ O, MIKLIK R *et al.* Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*, 2016 Aug 3. [Epub ahead of print].
- GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of trans-catheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1705-15.
- RODGER MA, LE GAL G, ANDERSON DR *et al.* HERDOO2 Rule to Guide Treatment Duration for Unprovoked Venous Thrombosis: The REVERSE II Study. Hotline ESC 2016.