

■ Revues générales

Les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire

RÉSUMÉ : Le traitement antiplaquettaire joue un rôle essentiel dans la prévention des récurrences des événements cardiovasculaires dans la maladie coronaire stable et instable. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été testés en plus de la bithérapie antiplaquettaire dans le syndrome coronaire aigu avec une certaine efficacité pour une faible dose de rivaroxaban mais un excès d'hémorragie et une place difficile à trouver en pratique.

Dans l'angioplastie du patient anticoagulé au long cours, la bithérapie associant AOD (rivaroxaban, dabigatran) et clopidogrel réduit les hémorragies sans excès d'événements ischémiques en comparaison à une triple thérapie associant AVK, clopidogrel et aspirine.

Enfin, le rivaroxaban à faible dose a récemment montré son efficacité dans la maladie coronaire et artérielle périphérique stable. Cette stratégie semble intéressante chez les patients à haut risque évolutif mais leur place exacte dans l'arsenal de la prévention secondaire reste à définir.



G. CAYLA, B. LATTUCA
Service de Cardiologie, CHU de Nîmes.

Les antiagrégants plaquettaires, avec en premier lieu l'aspirine, restent la pierre angulaire du traitement de la maladie coronaire stable ou instable. Par ailleurs, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont considérablement modifié la stratégie antithrombotique orale des patients en fibrillation atriale et leur place reste à définir dans la maladie coronaire en association ou en remplacement des antiagrégants plaquettaires. De nombreux essais cliniques ont été effectués ou sont en cours dans la maladie coronaire stable, dans le syndrome coronaire aigu (SCA) et, enfin, dans l'angioplastie coronaire.

■ Maladie coronaire stable

La monothérapie par aspirine reste le traitement de première intention de la maladie coronaire stable [1]. Ce traitement est efficace et peu coûteux. L'utilisation des AOD dans ce contexte est un véritable challenge compte tenu

de l'efficacité démontrée de l'aspirine avec un risque hémorragique très limité.

Dans la maladie coronaire stable ou la pathologie artérielle périphérique, le rivaroxaban, un anticoagulant oral direct avec une action anti-Xa, a été testé à un faible dosage (2,5 mg 2 × jour ou 5 mg 2 × jour) en association ou en remplacement de l'aspirine dans l'essai COMPASS, large étude randomisée multicentrique (n = 27 395 patients) (**fig. 1**). Les patients éligibles devaient présenter un antécédent de maladie coronaire stable (antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire pluritronculaire, antécédent de pontage aorto-coronaire) ou une atteinte périphérique stable (pontage ou angioplastie des membres inférieurs ou sténose artérielle des membres inférieurs ou carotidienne > 50 %). Pour pouvoir considérer des patients à plus haut risque dans cette étude, ceux de moins de 65 ans devaient avoir au moins 2 facteurs parmi : tabagisme actif, diabète, insuffisance rénale,

Revue générale

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la sécurité du rivaroxaban, du rivaroxaban faible dose plus aspirine ou de l'aspirine seule pour réduire le risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou du décès cardiovasculaire dans une population de maladie coronaire ou artérielle périphérique stable.

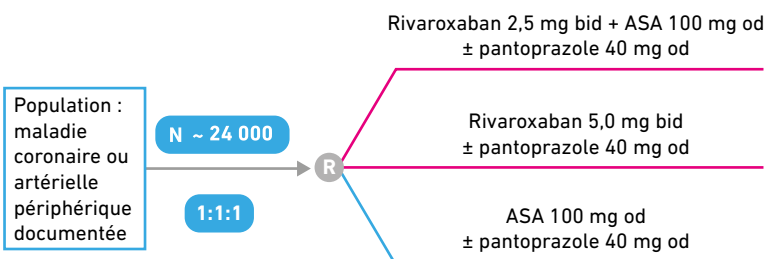


Fig. 1 : Dessin de l'étude COMPASS. ASA: *acetyl salicylic acid*; bid: *bidaily*, 2 × par jour; od: *once daily*, 1 fois par jour.

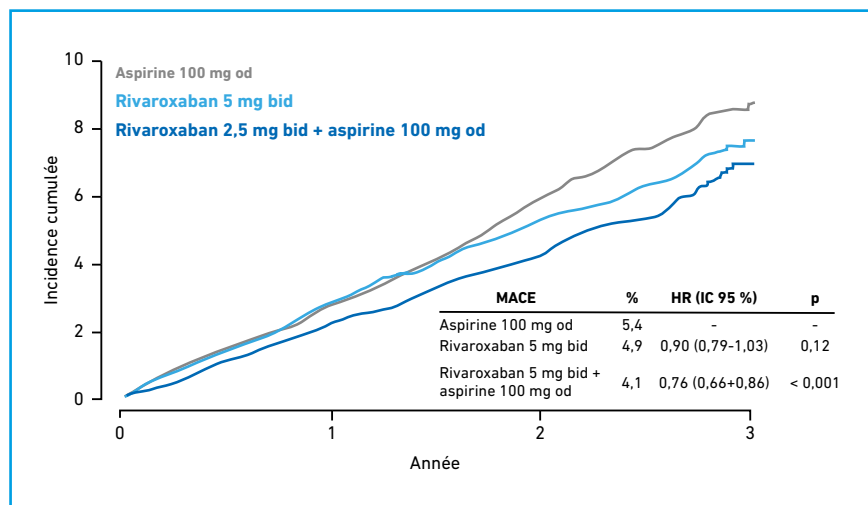


Fig. 2 : Critère principal de jugement de l'étude COMPASS. MACE: *major adverse cardiac events*. bid: *bidaily*, 2 × par jour; od: *once daily*, 1 fois par jour.

antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'AVC sans séquelle.

L'étude a été interrompue prématurément par le comité de surveillance après 23 mois de suivi devant la supériorité du bras rivaroxaban faible dose. Le critère principal (critère composite associant mortalité cardiovasculaire, AVC et infarctus du myocarde) était réduit de manière significative dans le groupe rivaroxaban faible dose en comparaison au groupe aspirine seule (4,1 %

vs 5,4 % ; HR : 0,76 ; p < 0,001) (**fig. 2**) avec une augmentation des complications hémorragiques majeures (3,1 % vs 1,7 % ; HR : 1,7 ; p < 0,001) sans augmentation des hémorragies intracrâniennes. Néanmoins, le bénéfice clinique défini par l'association des événements ischémiques et hémorragiques majeurs était significativement meilleur pour les patients traités par rivaroxaban faible dose + aspirine en comparaison à ceux traités par aspirine seule avec respectivement 4,7 % et 5,9 % d'événements

(p = 0,0005). La mortalité totale était à 3,4 % dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg × 2 vs 4,1 % dans le groupe aspirine (p = 0,01). Le groupe rivaroxaban seul à la dose de 5 mg × 2 n'a pas montré de réduction significative du critère principal avec une augmentation des saignements majeurs. Il est enfin à noter qu'aucune différence significative de compliance thérapeutique n'a été retrouvée dans les différents groupes évalués.

Syndrome coronaire aigu

Les antithrombotiques constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique du SCA. Celui-ci associe une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ à laquelle s'ajoute une anticoagulation très courte, indiquée jusqu'à la reperfusion coronaire chez la grande majorité des patients, par héparine, héparine de bas poids moléculaire, fondaparinux ou bivalirudine. L'utilisation d'un AOD dans le SCA semble donc être intéressante et légitime sur un plan physiopathologique. Des études de phase II et III ont ainsi été réalisées dans ce contexte pour évaluer la meilleure balance bénéfices/risques des AOD en fonction du profil des patients.

1. Dabigatran

L'étude RE-DEEM [2] avec le dabigatran a testé 4 doses (50 mg, 75 mg, 110 mg et 150 mg 2 × jour) contre placebo, en plus d'une bithérapie antiplaquettaire, dans une population de 1 878 patients pris en charge pour un SCA. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance hémorragique des différentes doses. Le traitement par dabigatran s'est accompagné d'une augmentation importante (multiplication par 4 pour les plus fortes doses par rapport au placebo) des hémorragies cliniquement pertinentes. Compte tenu des résultats de cette étude démontrant un mauvais profil de tolérance, il n'y a pas eu d'étude de phase III avec le dabigatran dans cette indication.

2. Apixaban

De même, l'apixaban a été étudié tout d'abord dans APPRAISE-1, une étude de phase II, avec 4 doses différentes (2,5 mg 2 × jour, 10 mg par jour, 10 mg 2 × fois par jour ou 20 mg par jour) dans le SCA (n = 1 715 patients). Une augmentation dose-dépendante des hémorragies était notée. La dose de 10 mg, fractionnée en 2 prises (5 mg 2 × jour) d'apixaban, a donc été choisie pour l'étude de phase III, APPRAISE-2 [3]. L'étude a été stoppée prématurément après l'inclusion de 7 392 patients et l'apixaban n'a pas réduit la survenue du critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral mais était responsable d'une augmentation des hémorragies majeures (1,3 % vs 0,5 % ; p = 0,001). Le développement de l'apixaban dans cette indication a ainsi été stoppé devant ce surrisque hémorragique.

3. Rivaroxaban

Le rivaroxaban a été étudié dans l'essai de phase II ATLAS TIMI-46 avec plusieurs doses (5, 10 et 20 mg). Une augmentation dose-dépendante des hémorragies était observée sous rivaroxaban. Deux doses faibles de rivaroxaban (2,5 mg 2 × jour et 5 mg 2 × jour) ont été choisies pour l'étude de phase III, compte tenu de leur meilleur profil de tolérance. L'étude ATLAS TIMI-51 [4] a ainsi permis de randomiser 15 526 patients pris en charge pour un SCA pour lesquels il était proposé l'une de ces 2 doses de rivaroxaban en association à l'aspirine et au clopidogrel. Le critère principal de jugement composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral était réduit de manière significative (8,9 % vs 10,7 % ; p = 0,008), et ce, avec les 2 doses. La faible dose (2,5 mg 2 × jour) s'est de plus accompagnée d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire et toute cause ainsi que d'une réduction des thromboses de stent. Le taux d'hémorragies majeures non liées à un pontage

était augmenté sous rivaroxaban (2,1 % vs 0,6 % ; p < 0,001) ainsi que les hémorragies intracrâniennes sans augmentation des hémorragies fatales. La dose de 2,5 mg s'est par ailleurs accompagnée de moins d'hémorragies fatales que la dose de 5 mg 2 × jour, (0,1 % vs 0,4 % ; p = 0,04). Ces résultats encourageants ont permis une modification des recommandations européennes de cardiologie [5] qui proposent désormais la possibilité d'associer, en plus de l'aspirine et du clopidogrel, du rivaroxaban à 2,5 mg 2 × jour chez les patients sans antécédent d'AIT/AVC, à faible risque hémorragique dans la 1^{re} année au décours du SCA (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence B).

L'évaluation du rivaroxaban a été complétée par une nouvelle étude de phase II, l'étude Gemini-ACS-1 [6]. La sécurité du rivaroxaban à 2,5 mg 2 × jour en association avec le clopidogrel ou le ticagrelor a ainsi été comparée à une bithérapie par aspirine et clopidogrel ou ticagrelor au décours d'un SCA. Cette étude confirme ainsi qu'une bithérapie par rivaroxaban à faible dose en association à un inhibiteur du P2Y₁₂ offre une tolérance similaire à une bithérapie aspirine et inhibiteur P2Y₁₂. Une étude plus importante portant sur les événements ischémiques et hémorragiques reste néanmoins nécessaire pour valider cette stratégie.

En conclusion, l'utilisation des AOD en association à l'aspirine et au clopidogrel semble intéressante dans le SCA bien que des études complémentaires restent nécessaires. La dose de l'AOD semble avoir un impact sur le résultat clinique avec une meilleure balance efficacité/tolérance des faibles doses au long cours. Les résultats avec le rivaroxaban sont en revanche intéressants, surtout avec la plus faible dose, avec toutefois une augmentation des complications hémorragiques. Seule la dose de 2,5 mg 2 × jour de rivaroxaban a ainsi reçu une AMM européenne en association à l'aspirine et au clopidogrel, mais cette dose n'est pas disponible dans de nombreux pays.

Enfin, les résultats des études Gemini-ACS montrent dans le SCA qu'une bithérapie faible dose de rivaroxaban associée à un inhibiteur P2Y₁₂ entraîne un taux d'hémorragie similaire à une bithérapie aspirine et inhibiteur P2Y₁₂.

Fibrillation atriale et angioplastie coronaire

L'angioplastie coronaire d'un patient sous AOD au long cours pour la prévention des complications emboliques d'une FA est un cas de figure fréquent en cardiologie. Il se pose alors la question du régime antithrombotique à utiliser après l'angioplastie et de l'association AOD avec une mono- ou une bithérapie antiplaquettaire pour une balance bénéfices/risques optimale entre prévention de l'embolie systémique et de la thrombose de stent, d'une part, et augmentation du risque hémorragique, d'autre part.

Vers la fin de la triple thérapie ?

L'étude PIONEER [7] a tenté de répondre à cette question avec la randomisation de 2 124 patients en fibrillation atriale non valvulaire, nécessitant une angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent, en 3 stratégies antithrombotiques :

- rivaroxaban 15 mg + inhibiteur P2Y₁₂ : "stratégie WOEST-like avec du rivaroxaban" ;
- rivaroxaban 2,5 mg 2 × jour + bithérapie antiplaquettaire : "stratégie ATLAS-like" ;
- AVK + bithérapie antiplaquettaire : stratégie conventionnelle.

Le critère principal de jugement était un critère de sécurité (hémorragie cliniquement significative). Les 2 groupes AOD ont montré en comparaison au groupe AVK une réduction significative des complications hémorragiques (**fig. 3**) et le taux de complications ischémiques était similaire mais l'étude manquait de puissance pour évaluer ces complications.

Revue générale

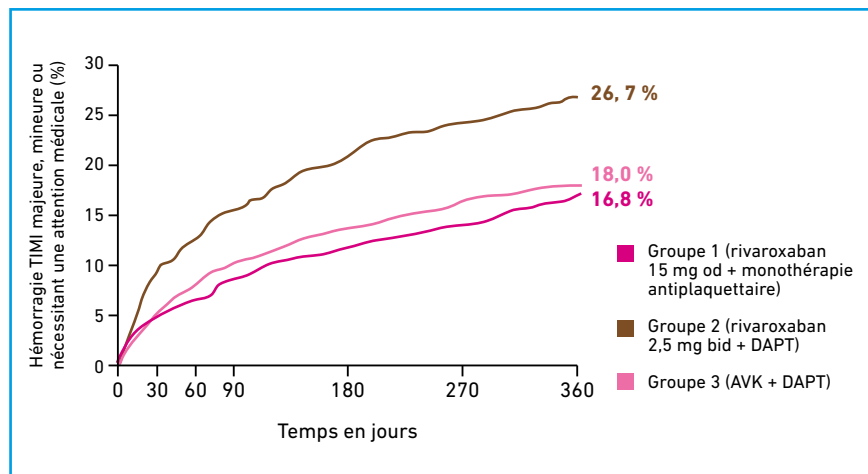


Fig. 3 : Critère principal de jugement de l'étude PIONEER. Bid: *bidaily*, 2 × jour; OD: *once daily*, 1 × jour; AVK: antivitamine K; DAPT: bithérapie antiplaquettaire.

L'étude REDUAL avec le dabigatran a été récemment publiée [8]. Un total de 2 725 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire et nécessitant un traitement anticoagulant au long cours a été randomisé en 3 groupes :

- dabigatran 110 mg × 2 + inhibiteur P2Y₁₂;
- dabigatran 150 mg × 2 + inhibiteur P2Y₁₂;
- triple thérapie AVK + aspirine + inhibiteur P2Y₁₂ (durée de 1 mois si stent nu et 3 mois si stent actif).

La maladie coronaire était représentée par un SCA dans 50,5 % des cas et un stent actif a été utilisé dans 82,6 % des cas. La plupart des patients étaient traités par clopidogrel avec seulement 12 % de la population sous ticagrelor bien que le choix de l'inhibiteur du P2Y₁₂ était laissé à la discrétion du praticien.

Les patients bénéficiant de la stratégie de double thérapie à faible dose ont présenté moins de complications hémorragiques en comparaison aux patients traités par

la triple thérapie de référence avec une survenue du critère de jugement principal respectivement de 15,4 % et de 26,9 % (HR : 0,52 ; $p < 0,001$).

On retrouve par ailleurs une réduction significative aussi bien des complications hémorragiques majeures que de l'ensemble des saignements dans les 2 groupes de double thérapie (fig. 4). Il n'est retrouvé par ailleurs aucune différence significative dans le taux d'arrêts prématurés de traitement dans les 3 groupes. Enfin, l'incidence des événements thrombotiques n'était pas différente entre les 2 groupes mais, comme dans PIONEER, l'étude manquait de puissance pour les événements ischémiques. Il faut noter cependant lorsqu'on analyse en sous-groupe une tendance non significative à plus d'infarctus et de thrombose de stent dans le groupe dabigatran 110 mg × 2 en comparaison à la triple thérapie ; cet excès n'était pas retrouvé dans le groupe dabigatran 150 mg × 2. Les dernières recommandations européennes ont choisi de prendre en compte cela en faisant préférer la dose de 150 mg × 2 de dabigatran associée au clopidogrel en bithérapie (classe IIb, niveau d'évidence B).

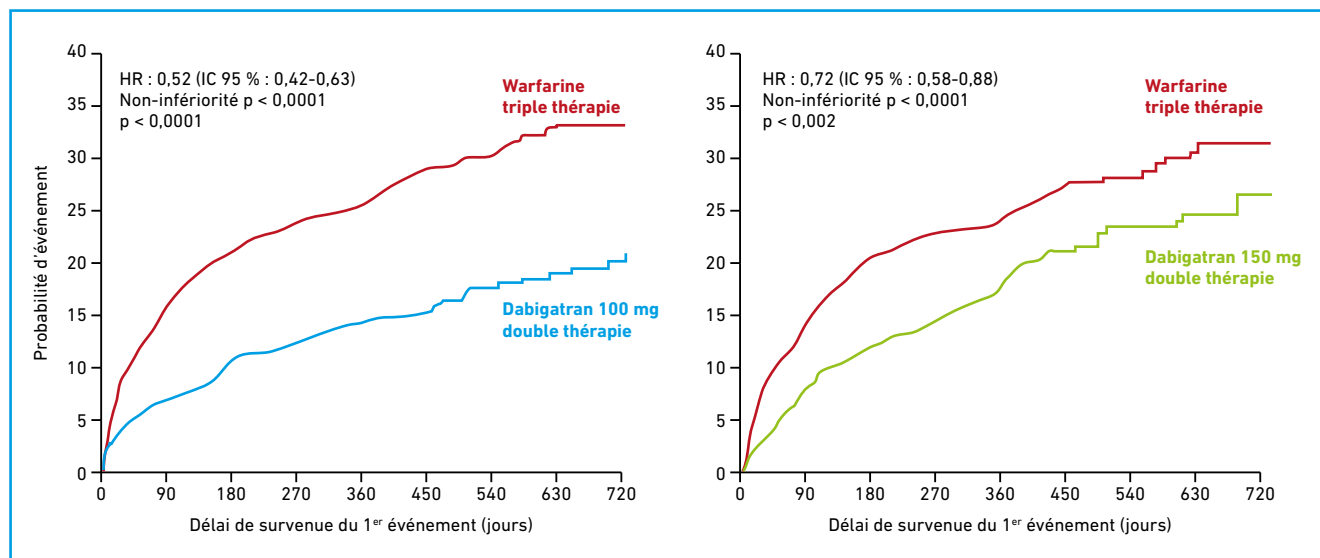


Fig. 4 : Résultats du critère principal de l'étude REDUAL.

Bien qu'une évaluation individualisée reste primordiale dans la prise en charge des patients, l'aspirine semble ne plus être incontournable à la suite d'une angioplastie coronaire en cas d'anticoagulant associé. Les deux études PIONEER et RE-DUAL PCI confirment en effet après l'essai WOEST qu'une bithérapie AOD/clopidogrel est possible et qu'elle s'associe à une importante réduction des complications hémorragiques sans effet sur les complications thrombotiques avec les limites de la taille de ces études pour évaluer les complications rares comme la thrombose de stent. Les résultats des études AUGUSTUS (*fig. 5*) avec l'apixaban seront présentés en *hotline* à l'ACC 2019, son double plan factoriel permettra de répondre aux questions AVK vs apixaban et triple thérapie vs double thérapie. Les résultats d'ENTRUS-AF PCI avec l'edoxaban devraient suivre rapidement.

POINTS FORTS

- **Maladie coronaire stable**: les anticoagulants oraux directs (AOD) à faible dose en association à un antiagrégant plaquettaire semblent intéressants pour réduire les récurrences ischémiques dans la maladie coronaire ou périphérique stable.
- **Syndrome coronaire aigu**: les AOD ont été testés en plus de la bithérapie antiplaquettaire (aspirine, clopidogrel) dans le syndrome coronarien aigu. La faible dose de rivaroxaban réduit les complications mais avec un excès d'hémorragie. Leur place dans cette indication reste difficile à trouver.
- **Angioplastie du patient sous anticoagulant**: une triple thérapie antithrombotique, quand elle est indiquée, doit être de courte durée. Les AOD doivent être privilégiés sur les AVK dans ce contexte.
- **Angioplastie du patient sous anticoagulant**: l'association d'un AOD et d'un inhibiteur du P2Y₁₂ apparaît comme une nouvelle stratégie efficace pour réduire les complications hémorragiques en comparaison à une triple thérapie conventionnelle avec des AVK.

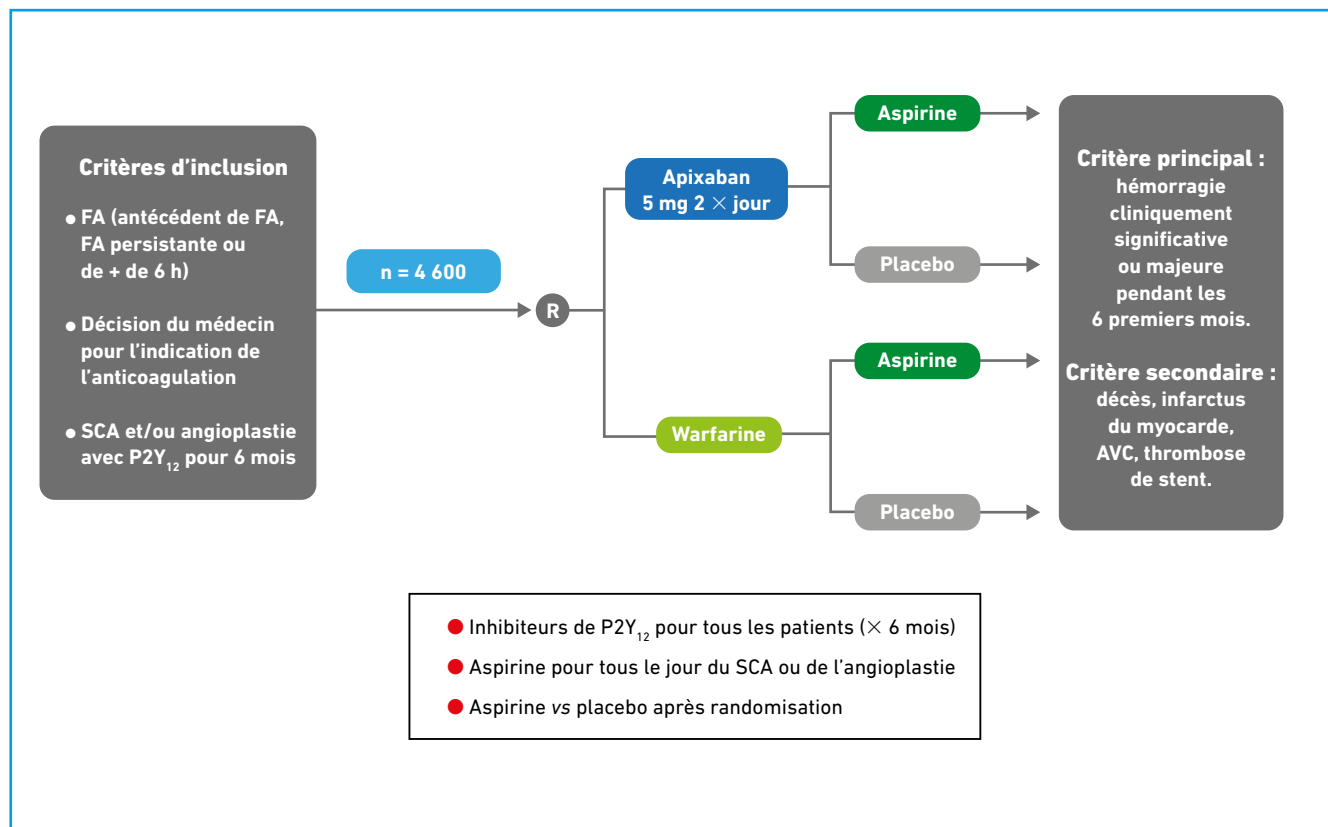


Fig. 5 : Dessin de l'étude AUGUSTUS. SCA: syndrome coronaire aigu ; R: randomisation.

Revue générale

Conclusion

Les AOD constituent une importante avancée dans la prise en charge de la maladie athérotrombotique. Dans la pathologie coronaire stable, les AOD à faible dose, en association avec l'aspirine, semblent intéressants pour réduire les récurrences ischémiques chez les patients à faible risque hémorragique mais une évaluation précise de la balance efficacité/tolérance et du coût de cette stratégie sont nécessaires. Dans le traitement des syndromes coronaires aigus, la place des AOD reste encore limitée.

Les études PIONEER et REDUAL ont permis de montrer qu'une stratégie associant AOD et inhibiteur du P2Y₁₂, en se séparant de l'aspirine, peut réduire les complications hémorragiques en comparaison à une triple thérapie conventionnelle associant AVK, inhibiteur P2Y₁₂ et aspirine. La dose de dabigatran 150 mg x 2 est préférée en bithérapie avec le clopidogrel alors que, pour le rivaroxaban, c'est la dose de rivaroxaban 15 mg qui est choisie pour faire la bithé-

rapie. Des données complémentaires sont toutefois nécessaires pour évaluer plus spécifiquement le risque ischémique de cette stratégie.

BIBLIOGRAPHIE

1. TASK FORCE M, MONTALESCOT G, SECHTEM U *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.
2. OLDGREN J, BUDAJ A, GRANGER CB *et al.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011;32:2781-2789.
3. ALEXANDER JH, LOPES RD, JAMES S *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011;365:699-708.
4. 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.
5. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent

ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.

6. OHMAN EM, ROE MT, STEG PG *et al.* Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2017;389:1799-1808.
7. GIBSON CM, MEHRAN R, BODE C *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016;375:2423-2434.
8. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017;377:1513-1524.

Le Pr Guillaume Cayla a déclaré des liens d'intérêts (bourse de recherche, lectures ou consultant) avec Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston, Biotronik, Bristol-Myers Squibb, Europa, Fédération française de cardiologie, Fondation Cœur et Recherche, Medtronic, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Cardologiques*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an: 50 € ☐ 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an: 80 € ☐ 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:

