

■ Comptes rendus ESC

L'étude ENTRUST-AF PCI : quelle stratégie antithrombotique après une angioplastie coronaire avec stent en cas de fibrillation atriale ?

*“La complexité laisse vite place à l'erreur, et dans l'erreur, nous sommes toujours victimes de préjugés.”
~ Genesis, Bernard Beckett*

L'étude ENTRUST-AF PCI montre que, chez des patients ayant une fibrillation atriale nécessitant un traitement anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent, l'utilisation d'edoxaban associée à un antiagrégant plaquettaire du groupe des antagonistes du récepteur P2Y12 et sans aspirine n'est pas inférieure à l'utilisation d'un antivitamine K associée à de l'aspirine et un antagoniste du récepteur P2Y12 en matière de risque hémorragique à 12 mois.

Cette étude clôt un cycle de 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant eu comme objectif principal de tenter d'évaluer la meilleure stratégie antithrombotique chez des patients ayant une fibrillation atriale nécessitant un anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent.

→ **F. DIÉVART**
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI ont été présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie (ESC) en septembre 2019, conjointement à leur publication dans le *Lancet*. Cet essai thérapeutique contrôlé avait comme objectif d'évaluer si une stratégie antithrombotique reposant sur un anticoagulant oral direct (AOD), l'edoxaban, à 60 mg par jour, associé à un antiagrégant plaquettaire du groupe des antagonistes du récepteur P2Y12, n'est pas inférieure à celle reposant sur un AVK associé à 2 antiagrégants plaquettaires, en matière de risque hémorragique à 12 mois, chez des patients ayant une fibrillation atriale (FA) et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent. Faisant partie d'un groupe de 4 études aux critères pri-

maires et groupes contrôles similaires, l'analyse des résultats sera faite en prenant en compte l'ensemble de ces 4 études, dénommées par leur acronyme : PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS et ENTRUST-AF PCI.

Il est à noter qu'à la fin de leur présentation des résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI lors de l'ESC, ses auteurs ont présenté les résultats d'une méta-analyse incluant ces 4 essais et évaluant certains critères. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas publiés mais seront pris en compte dans cet article.

■ Un groupe de 4 études

Avec l'étude ENTRUST-AF PCI s'achève un groupe de 4 études dont l'objectif était

de comparer diverses stratégies antithrombotiques chez des patients ayant une FA justifiant d'un traitement anticoagulant au long cours et venant d'avoir récemment une angioplastie coronaire avec un stent, que cette angioplastie soit programmée ou effectuée dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu (SCA), et justifiant donc d'un traitement antiagrégant plaquettaire. Ces études s'inscrivent dans un groupe plus large permettant de juger de l'efficacité et de la sécurité des AOD chez des patients ayant une maladie coronaire, stable ou non, avec fibrillation atriale ou non, recevant ou non des antiagrégants plaquettaires (**fig. 1**).

Ces 4 études ont comme particularités communes le fait que :

- le groupe contrôle comprenait au moins 1 antivitamine K (AVK) et 2 antiagrégants plaquettaires, à l'exception de la moitié des patients du groupe contrôle de l'étude AUGUSTUS qui recevaient 1 AVK et un seul antiagrégant plaquettaire ;
- les groupes intervention comprenaient toujours 1 AOD dont la dose pouvait varier et être ainsi inférieure à celle validée dans la FA ;
- la randomisation des patients a toujours été effectuée après l'angioplastie coronaire et non avant ou pendant : il s'agissait donc d'évaluer une stratégie de long cours après angioplastie, sans interférer avec le protocole antithrombotique pré- ou per-angioplastie ;
- le critère primaire était constitué des hémorragies majeures avec toujours une hypothèse de non-infériorité du ou des groupes recevant l'AOD par rapport au groupe recevant l'AVK ;
- l'hypothèse principale étant une non-infériorité sur un critère de sécurité, toutes ces études ont individuellement manqué de puissance pour permettre une évaluation fiable de certains événements cliniques pertinents comme le risque d'AVC, ischémique ou embolique, et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) ou de thrombose de stent ;
- la marge supérieure de non-infériorité était comprise selon les études entre 1,20 et 1,38, permettant d'inclure un

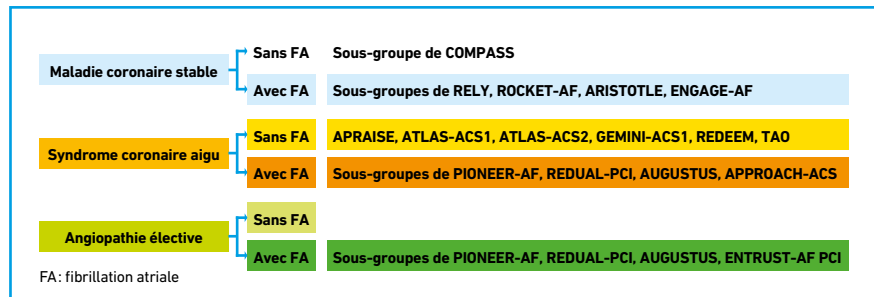


Fig. 1 : Étude permettant de juger de l'effet clinique des anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire.

relativement faible nombre de patients dans l'étude. Mais ces valeurs font considérer que l'on pouvait accepter que les stratégies évaluées aillent jusqu'à augmenter le risque hémorragique de 20 ou 38 % par rapport à la stratégie contrôle, tout en étant jugées non inférieures, en l'absence de supériorité démontrée.

Une fois ceci exposé, il paraît difficile de tirer des conclusions fiables et homogènes de ces études sur les diverses questions de pratique clinique qu'elles auraient pu contribuer à résoudre. En effet, si leurs résultats sont globalement homogènes, démontrant la non-infériorité et le plus souvent d'ailleurs la supériorité du ou des groupes recevant un AOD par rapport au groupe contrôle recevant l'AVK en matière de risque hémorragique, leurs protocoles, du moins dans les stratégies thérapeutiques comparées, sont très différents. Et ce, tant en matière de molécules, de doses et de durée qu'en matière de définition du risque hémorragique choisi comme critère primaire. Dans ce contexte, il semble que seule l'étude AUGUSTUS, par son protocole particulier, permette d'obtenir quelques réponses aux questions posées. Toutefois, son suivi moyen a été court et sa puissance limitée pour évaluer l'efficacité respective des stratégies comparées et donc le rapport bénéfice/risque de celles-ci.

■ Les 4 études

Les points importants à retenir concernant le protocole de ces 4 études – rapportées par ordre chronologique de publication – sont rappelés dans les lignes suivantes.

1. L'étude PIONEER-AF PCI

Dans l'étude PIONEER-AF PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 3 groupes différents définis par la stratégie antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée moins de 72 heures après le retrait du désilet une fois l'angioplastie effectuée.

Le groupe contrôle recevait une stratégie que l'on peut qualifier de classique comprenant un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1, 6 ou 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

Un des 2 groupes intervention ne recevait que 2 antithrombotiques mais pendant la totalité des 12 mois de suivi : du rivaroxaban à 15 mg 1 fois par jour (soit une dose légèrement moindre que celle proposée dans le traitement de la FA) et du clopidogrel à 75 mg/j. Le second groupe intervention recevait une dose moindre d'AOD que celle préconisée dans la FA (mais qui est celle validée comme bénéfique dans la maladie athérombotique par l'étude COMPASS et par l'étude ATLAS) et il recevait donc du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg 2 fois par jour, associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1, 6 ou 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

L'étude a enrôlé 2 124 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies

Comptes rendus ESC

majeures et mineures selon la définition TIMI et les hémorragies justifiant une prise en charge clinique. La marge de non-infériorité avait été fixée à 1,20.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 26,7 % dans le groupe contrôle à 1 an et tant la non-infériorité que la supériorité ont été démontrées dans les 2 groupes intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

2. L'étude RE-DUAL PCI

Comme dans l'étude précédente, dans l'étude RE-DUAL PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 3 groupes définis par la stratégie antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée moins de 120 heures après l'angioplastie coronaire.

Le groupe contrôle était quasi similaire à celui de l'étude PIONEER et recevait donc un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et à du clopidogrel (75 mg/j). La différence avec l'étude PIONEER était que ce traitement triple devait être maintenu au moins 6 mois pour laisser ensuite place à un traitement double comprenant au moins l'AVK et cela pendant 30 mois.

Les 2 autres groupes ne comprenaient qu'une bithérapie dont l'un des éléments était le clopidogrel, à 75 mg par jour, et l'autre du dabigatran. Ce qui différenciait ces 2 groupes était la dose de dabigatran qui devait être fixe dans chaque groupe : 110 mg 2 fois par jour dans l'un, 150 mg 2 fois par jour dans l'autre.

L'étude a enrôlé 2 725 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures en définition ISTH et les hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes. La marge de non-infériorité avait été fixée à 1,38.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 26,9 % dans le groupe contrôle à 14 mois et tant la non-infériorité

que la supériorité ont été démontrées dans les 2 groupes intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

3. L'étude AUGUSTUS

Cette étude se distingue des 2 précédentes par plusieurs critères :

- elle a fait l'objet d'une double randomisation, la première en ouvert, la deuxième en double aveugle contre placebo ;
- elle n'a compris que 2 groupes dans chaque comparaison ;
- elle a inclus un plus grand nombre de patients ;
- elle a inclus des patients ayant un SCA, qu'ils aient ou non une angioplastie coronaire lors de leur prise en charge et, de fait, 23 % des patients inclus seront traités pharmacologiquement n'ayant ni angioplastie précoce ou élective.

Par protocole, tous les patients inclus devaient recevoir une thiénopyridine pendant au moins 6 mois. Ils devaient être randomisés dans l'étude dans les 14 jours suivant l'angioplastie coronaire. La première randomisation définissait 2 groupes, suivis en ouvert : l'un devant recevoir un AVK (avec un INR cible compris entre 2 et 3) et l'autre de l'apixaban à 5 mg 2 fois par jour. Les patients étaient de nouveau randomisés pour recevoir en double aveugle soit du placebo, soit de l'aspirine à 81 mg par jour.

L'étude a enrôlé 4 614 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures ou cliniquement significatives selon la définition ISTH à 6 mois. Une première comparaison, celle de la première randomisation en ouvert, reposait sur une hypothèse de non-infériorité, avec une marge supérieure à 1,20 (avec un test unilatéral à 97,5 % et une possibilité de passer à la supériorité). La seconde comparaison, celle de la deuxième randomisation en aveugle, reposait sur une hypothèse de supériorité du placebo. En d'autres termes il était postulé que l'incidence des hémorragies serait plus élevée sous aspirine que sous placebo.

>>> Concernant la première comparaison, apixaban et AVK, l'incidence des événements du critère primaire à 6 mois a été de 14,7 % dans le groupe contrôle et tant la non-infériorité que la supériorité ont été démontrées dans le groupe intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

>>> Concernant la seconde comparaison, aspirine et placebo, l'incidence des événements du critère primaire à 6 mois a été de 16,1 % dans le groupe sous aspirine et l'étude a validé la supériorité du placebo.

Les incidences des événements du critère primaire, exprimées en pourcentage par an et en prenant en compte les 4 sous-groupes possibles, ont été de 49,1 % dans le groupe AVK associé à l'aspirine, de 33,6 % dans le groupe apixaban associé à l'aspirine, de 26,7 % dans le groupe AVK sans aspirine et de 16,8 % dans le groupe apixaban sans aspirine. Les incidences à 6 mois sont présentées dans la **figure 2**.

Dans la première comparaison (**fig. 3**), apixaban contre AVK, le résultat sur le critère principal a été homogène, que les patients aient reçu l'aspirine (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,57-0,87) ou son placebo (HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,49-0,86), qu'ils aient eu ou non une angioplastie coronaire (valeur de p pour l'interaction : 0,052).

Concernant les critères d'efficacité, tout en reconnaissant qu'il s'agit de critères secondaires, dans une étude ouverte avec double randomisation, plusieurs des événements ischémiques majeurs ont eu une incidence moindre dans le groupe sous AOD que dans le groupe sous AVK, mais il n'y a pas eu de différence de mortalité totale (151 décès au total) entre les groupes (**fig. 4**).

4. L'étude ENTRUST-AF PCI

Dans l'étude ENTRUST-AF PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 2 groupes définis par la stratégie

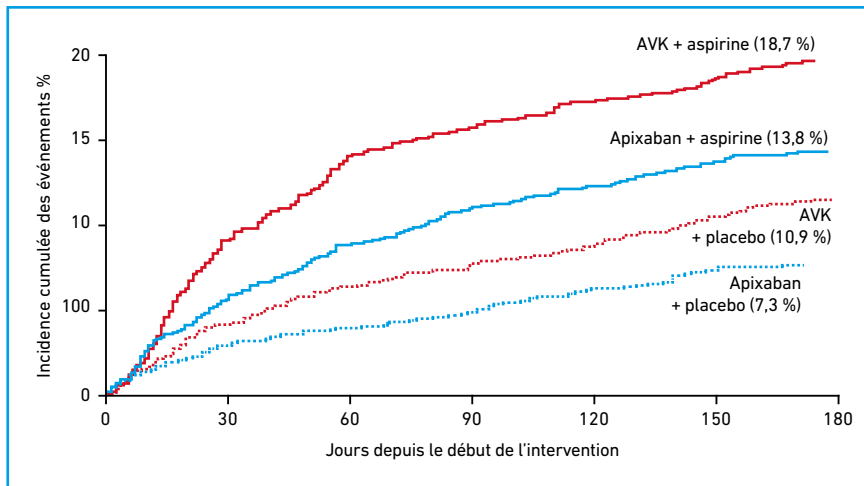


Fig. 2 : Étude AUGUSTUS: incidence à 6 mois des hémorragies majeures et cliniquement pertinentes dans chacun des 4 groupes.

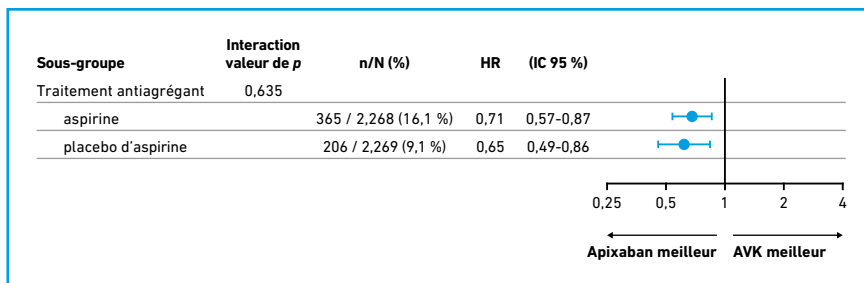


Fig. 3 : Étude AUGUSTUS: analyse en sous groupe, apixaban versus AVK, selon que les patients ont reçu ou non de l'aspirine. Résultat sur le critère primaire (hémorragies majeures ou cliniquement significatives selon la définition ISTH, à 6 mois).

antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée entre 4 heures et 5 jours après l'angioplastie.

Le groupe contrôle recevait une stratégie classique comprenant un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et à du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1 à 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

Le groupe intervention devait recevoir de l'edoxaban à 60 mg par jour et un antagoniste du récepteur P2Y12.

L'étude a enrôlé 1 506 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures selon la définition ISTH et les hémorragies cliniquement signifi-

catives à 12 mois. L'hypothèse évaluée reposait sur une non-infériorité (analysée en ITT) avec une marge supérieure à 1,20 qui, si elle était confirmée, pouvait conduire à évaluer la supériorité.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 25,6 % dans le groupe contrôle à 1 an et seule la non-infériorité a été démontrée, mais pas la supériorité.

■ Enjeux et limites de ces études

Pour un clinicien, ces 4 études ont un enjeu principal : tenter de définir la meilleure stratégie possible de la prise en charge d'un patient ayant une FA justifiant un traitement anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent.

Les deux situations cliniques, FA et angioplastie coronaire avec stent, justifient chacune de recourir à un traitement antithrombotique spécifique :

- pour la FA, un anticoagulant permettant de diminuer le risque embolique ;
- pour l'angioplastie coronaire avec stent, voire pour le SCA, une double antiagrégation plaquettaire (pendant 1 à 12 mois, selon le contexte clinique) pouvant permettre de réduire tout à la fois les risques d'IDM et de thrombose de stent per-procédure et différés.

Mais, sachant que le traitement anticoagulant n'est pas parfaitement adapté à prévenir les complications thrombotiques et ischémiques per-angioplastie coronaire, qu'elle soit programmée ou faite en urgence, et que le double traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas parfaitement adapté à prévenir les complications emboliques de la FA, ces 3 traitements (1 anticoagulant et 2 antiagrégants plaquettaires), dans un objectif d'efficacité, sont le plus souvent associés chez les patients ayant à la fois une FA et une angioplastie coronaire avec stent. Le problème est que, si chacun remplit son rôle préventif spécifique, l'association de ces traitements augmente nettement le risque hémorragique et pose un potentiel problème de sécurité qui pourrait finir par annuler voire inverser le bénéfice espéré (fig. 5).

Peut-on par conséquent modifier cette stratégie thérapeutique pour garantir un rapport où le bénéfice l'emporte assurément sur le risque ? Et donc, quelle peut être la meilleure stratégie thérapeutique dans cette situation clinique compte tenu d'une efficacité nécessaire et d'un risque hémorragique potentiellement accru ? Ce raisonnement rend compte que la seule réponse possible est celle de l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque. Or, aucune des études prises individuellement n'a eu la puissance suffisante pour évaluer ce rapport. Par ailleurs, aucune ne montre de différence de mortalité totale entre les groupes comparés. Dès lors, peut-on tirer des conclusions fiables de

Comptes rendus ESC

Critères	Apixiban (n = 2 306)	AVK (n = 2 308)	HR (IC 95 %)
Décès/événements ischémiques (%)	6,7	7,1	0,93 (0,75-1,16)
Décès (%)	3,3	3,2	1,03 (0,75-1,42)
Décès CV (%)	2,5	2,3	1,05 (0,72-1,52)
AVC (%)	0,6	1,1	0,50 (0,26-0,97)
Infarctus du myocarde (%)	3,1	3,5	0,89 (0,65-1,23)
Thromboses de stent définies ou probables (%)	0,6	0,8	0,77 (0,38-1,56)
Revascularisation urgentes (%)	1,7	1,9	0,90 (0,59-1,38)
Hospitalisations (%)	22,5	26,3	0,83 (0,74-0,93)

Fig. 4 : Étude AUGUSTUS : résultats apixiban versus warfarine sur les critères secondaires.

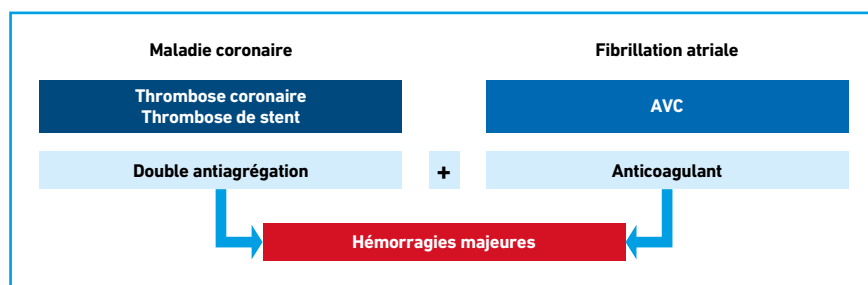


Fig. 5 : FA et angioplastie ou syndrome coronaire aigu. Le problème : on ne peut prévenir les 3 à la fois.

ces études pour la pratique ? La réponse est non. Seuls quelques éléments de réponse de valeur probante faible ou intermédiaire semblent pouvoir être dégagés de ces études.

Quelles conclusions possibles ?

1. Première conclusion : pas de conclusion certaine sur la sécurité respective d'un AOD par rapport à un AVK en cas de FA et d'angioplastie coronaire

On pourrait penser à la lecture rapide de ces études que l'utilisation d'un AOD dans la situation clinique envisagée est plus sûre que celle d'un AVK mais en est-on vraiment sûr ? En d'autres termes, peut-on affirmer que l'utilisation d'un AOD réduit le risque hémorragique par rapport à l'utilisation d'un AVK ?

Alors que tous les résultats d'études sont concordants, indiquant pour

3 d'entre elles une supériorité de l'AOD par rapport à l'AVK et pour la dernière une non-infériorité, force est de reconnaître qu'il n'est pas possible d'admettre comme un fait démontré que l'utilisation d'un AOD diminue le risque hémorragique par rapport à l'utilisation d'un AVK en cas de FA et d'angioplastie coronaire. Pourquoi ? Simplement parce que les groupes comparés n'étaient pas comparables. Hormis le protocole de l'étude AUGUSTUS, dans les 3 autres études, le groupe contrôle comprenait 1 AVK à dose efficace et 2 antiagrégants plaquettaires, mais les groupes intervention ne différaient pas du groupe contrôle uniquement par l'utilisation d'un AOD en place d'un AVK : ils différaient soit par l'utilisation d'un seul antiagrégant plaquettaire en sus de l'AOD (cas d'un des groupes de PIONEER, des 2 groupes de RE-DUAL et du groupe intervention d'ENTRUST), soit par l'utilisation d'une dose moindre de l'AOD que celle validée dans la FA (cas du 2^e groupe intervention dans PIONEER).

Dans ce contexte, la seule comparaison de deux stratégies ne différant que par l'utilisation d'un AOD ou d'un AVK est celle de l'étude AUGUSTUS. Mais ses résultats peuvent être interprétés de deux façons. D'un côté, il est possible d'envisager que la comparaison des groupes est limitée en matière de niveau de preuve car tant le groupe contrôle que le groupe intervention pouvait ou non recevoir de l'aspirine. Donc, pour juger des effets respectifs de l'AOD et de l'AVK sur le risque hémorragique, il faudrait comparer dans des analyses en sous-groupes les groupes AVK plus aspirine et AOD plus aspirine et les groupes AVK sans aspirine et AOD sans aspirine et ce, tant en matière de critère primaire que de critères d'efficacité pour établir le rapport bénéfice/risque et donc, avec une perte de puissance et un risque d'erreur à chaque comparaison qui ne ferait qu'augmenter au fur et à mesure des comparaisons. D'un autre côté, on peut envisager que la stratégie reposant sur un AOD à dose adaptée à la FA est plus sûre, qu'il y ait ou non de l'aspirine associée à celle reposant sur un AVK. L'AOD est donc supérieur en matière de diminution du risque hémorragique. Mais si le rapport bénéfice/risque des deux stratégies thérapeutiques ne peut être évalué avec suffisamment de puissance, on peut envisager qu'il devient préférable d'utiliser un AOD plutôt qu'un AVK et que le problème se déplace ensuite vers l'utilisation ou non de l'aspirine.

La méta-analyse de ces 4 études, présentée à l'ESC (mais non encore publiée) et effectuée dans l'objectif de comparer les groupes contrôle (avec AVK associé à 2 antiagrégants plaquettaires : trithérapie) aux groupes intervention recevant 1 AOD et un seul antiagrégant plaquettaire (bithérapie) a parmi ses résultats le suivant : il y a une diminution significative des hémorragies majeures selon la définition ISTH et des hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes (respectivement 804 événements chez 3 556 patients et 634 événements chez 4 334 patients, HR: 0,62; IC 95 % : 0,47-0,81). Ce résultat

semble donc déplacer lui aussi la réflexion vers l'utilisation ou non d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire lors de l'emploi d'un anticoagulant.

Quoi qu'il en soit, on ne peut pas conclure de ces études qu'un triple traitement antithrombotique (AOD, aspirine, thiénopyridine) diminue le risque d'hémorragie par rapport à l'utilisation du même traitement triple dans lequel l'AOD serait remplacé par un AVK. Seule l'étude AUGUSTUS peut être considérée comme une exception à cette conclusion.

2. Deuxième conclusion : il est prématuré d'affirmer qu'une stratégie antithrombotique serait meilleure qu'une autre

Dès lors que l'on ne peut conclure avec un niveau de preuve suffisant quant à la différence stricte d'effet entre utilisation d'un AOD et d'un AVK, il reste à évaluer si une stratégie antithrombotique parmi celles des groupes intervention fait mieux que la stratégie classique (AVK associé à 2 antiagrégants plaquettaires).

Une des principales conclusions des 4 études est la suivante : en matière de risque hémorragique, une bithérapie comportant 1 AOD et 1 antiagrégant plaquettaire ou 1 AOD à dose réduite et 2 antiagrégants plaquettaires est bénéfique par rapport à une triple thérapie comportant 1 AVK et 2 antiagrégants plaquettaires. Mais cette conclusion peut-elle suffire à faire modifier les pratiques ?

Si cette conclusion constitue celle qui était l'objectif évalué par ces 4 études, en matière d'évaluation de stratégie antithrombotique et/ou de traitement antithrombotique, dans ce domaine, seul compte le rapport bénéfice/risque. Celui-ci est au mieux apprécié par la mortalité totale, mais encore faut-il que les études aient la puissance suffisante pour juger individuellement d'un tel effet ou qu'elles soient suffisamment comparables pour en faire une méta-analyse. Faute de disposer

de tels éléments, force est donc de se rabattre sur les critères d'efficacité, décès cardiovasculaires (CV), IDM, AVC et thrombose de stent, tout en sachant qu'aucune étude n'avait individuellement la puissance suffisante pour évaluer de tels critères.

La méta-analyse présentée lors de l'ESC, comparant les groupes contrôle avec AVK et 2 antiagrégants plaquettaires (trithérapie) aux divers groupes intervention avec AOD et un seul antiagrégant plaquettaire (bithérapie), apporte quelques renseignements (malgré ses limites tenant à l'hétérogénéité des groupes intervention inclus). Elle montre, sous bithérapie par rapport à la trithérapie, une tendance à l'augmentation du risque d'IDM (respectivement 156 IDM chez 4 342 patients et 107 IDM chez 3 585 patients ; HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,93-1,52) et une tendance encore plus nette à la thrombose de stent mais sur un faible nombre d'événements (respectivement 56 thromboses de stent chez 4 342 patients sous bithérapie avec AOD et 30 chez 3 585 sous trithérapie avec AVK ; HR : 1,55 ; IC 95 % : 0,99-2,41). Aucune des deux données présentées n'a atteint la significativité, la comparaison a porté sur une triple association d'antithrombotiques par rapport à une double association et dans les doubles associations, il pouvait y avoir du clopidogrel ou une autre thiénopyridine et les durées des doubles associations étaient variables (notamment 6 ou 12 mois fixes dans certaines études) : de ce fait, il est difficile de juger des efficacités respectives des stratégies thérapeutiques comparées et donc de proposer une conclusion fiable.

Tout au plus peut-on conclure qu'il y a un signal en défaveur de la bithérapie avec une augmentation du risque IDM et surtout de thrombose de stent. Ces résultats pourraient-ils être différents en envisageant une trithérapie comprenant un AOD un peu plus prolongée et suivie d'une bithérapie ? En utilisant les stents

de dernière génération dont le risque thrombogène est moindre ?

3. Troisième conclusion : il semble encore prématuré d'arrêter prématurément l'aspirine

Pour certains, une tendance intuitive est de penser que le clopidogrel seul, ou une autre thiénopyridine seule, serait plus puissant que l'aspirine seule pour réduire le risque de complications ischémiques de l'angioplastie et que, du fait de l'association à un anticoagulant, il pourrait être possible assez précocement d'éviter d'utiliser l'aspirine chez les patients ayant une FA et venant d'avoir une angioplastie coronaire. C'est ce qu'a suggéré dès 2013 l'étude WOEST en montrant que l'arrêt de l'aspirine par rapport à son maintien chez des patients recevant un AVK et une thiénopyridine était associé à une très forte diminution du risque hémorragique. Toutefois, l'étude était de faible puissance, avec seulement 573 patients enrôlés. Et, même s'il était survenu un total de 180 événements hémorragiques à 1 an, ce critère d'évaluation comprenait toutes les hémorragies constatées et, de fait, il n'était survenu que 27 hémorragies majeures selon la définition TIMI sur les 180 prises en compte dans le critère évalué. Il était par ailleurs survenu trop peu d'événements permettant de juger de l'efficacité d'une bi- par rapport à une trithérapie pour conclure (25 décès, 22 IDM, 11 AVC et 13 thromboses de stent).

En prenant les résultats des méta-analyses rapportés plus haut, montrant un signal en défaveur d'une bithérapie (celle-ci étant majoritairement le fait d'une absence d'aspirine) par rapport à une trithérapie, avec une augmentation du risque IDM et surtout de thrombose de stent, il semble donc encore prématuré d'envisager l'arrêt précoce de l'aspirine chez les patients ayant une FA et venant d'avoir une angioplastie coronaire. Dès lors, quelle durée envisager pour la trithérapie ? Aucune réponse validée n'est disponible.

Comptes rendus ESC

4. Alors, quelle stratégie utiliser ?

Il semble que 2 étapes soient à envisager dans la démarche à adopter.

>>> La première consisterait à prendre pour valides les résultats de l'étude AUGUSTUS, seule étude permettant de comparer 2 trithérapies entre elles et 2 bithérapies entre elles. Comme l'AOD l'emporte en matière de réduction du risque hémorragique sur l'AVK, cela incite à remplacer systématiquement l'AVK par l'AOD au décours de l'angioplastie chez les patients traités préalablement par un AVK et n'ayant pas de contre-indication aux AOD. Le remplacement de l'AVK par un AOD est ainsi la stratégie proposée par diverses recommandations depuis 2016 : notamment les recommandations de l'ACC et l'AHA de 2016 sur l'association d'un anticoagulant et d'antiagrégants plaquettaires, les recommandations de l'ESC en 2016 pour la prise en charge de la FA, les recommandations de l'ESC en 2017 pour la revascularisation myocardique et l'actualisation de 2017 des recommandations de l'ESC pour la bi-antiagrégation plaquettaire.

>>> La question se déplace alors vers la seconde étape, celle de l'utilisation ou non de l'aspirine. De fait, cette étape n'est pas tant celle de l'utilisation de l'aspirine, mais celle de la durée de cette utilisation en sus de l'AOD et de la thiénopyridine. En effet, tous les patients ont eu de l'aspirine per-angioplastie, la randomisation vers une bi- ou trithérapie n'étant effectuée que quelques heures ou quelques jours après l'angioplastie dans les études rapportées.

Et là encore, comme le proposent la plupart des avis d'experts et/ou les recommandations, force est de s'en remettre à une appréciation de la balance bénéfice/risque en tentant d'évaluer le risque hémorragique et le risque ischémique du patient. Ainsi, pour certains (Angiolillo *et al.* notamment, qui publient chaque année dans *Circulation* une mise au point sur ce sujet), la bithérapie avec un AOD

sera à proposer très rapidement (parfois dès la sortie du milieu hospitalier) et en place de la trithérapie, en cas de risque hémorragique élevé et de risque ischémique faible. La trithérapie, préférentiellement avec un AOD plutôt qu'un AVK, sera à proposer pour une durée plus prolongée en cas de risque ischémique élevé et de faible risque hémorragique. En cas de risque hémorragique jugé équivalent au risque ischémique ou d'indétermination de ces risques respectifs, il pourrait être utile d'utiliser systématiquement des stents actifs de dernière génération, les plus courts possibles, éventuellement sans polymère et ce, afin de diminuer le plus possible le risque ischémique et ainsi de tendre à faire pencher la balance vers un risque ischémique le plus faible possible permettant d'utiliser précocement une bithérapie et donc de diminuer le risque hémorragique, quelle que soit son ampleur.

Enfin, dans ce contexte, il est utile de rapporter les propositions faites dans les recommandations canadiennes de 2018, qui distinguent plusieurs cas de figure dans une démarche à plusieurs étapes : – la première est d'évaluer si le patient a des critères de haut risque d'événement selon les critères prédictifs suivants : diabète, antécédent de SCA, insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min), antécédent de thrombose de stent, tabagisme en cours, maladie coronaire plurifonctionnelle, plusieurs stents coronaires implantés, longueur totale des stents supérieure à 60 mm, intervention pour occlusion coronaire chronique ou utilisation d'un stent biorésorbable ; – la deuxième est de distinguer l'angioplastie coronaire élective de l'angioplastie coronaire effectuée lors de la prise en charge d'un SCA ; – la troisième est de tenir compte de l'âge du patient (≥ 65 ans) ; – la quatrième est de prendre en compte le score de risque embolique CHADS2.

Et ainsi, par exemple, en cas d'âge inférieur à 65 ans, avec un CHADS2 à 0 et

sans critère de haut risque lors d'une angioplastie élective, seule une bithérapie antiagrégante plaquettaire sera proposée pendant 1 mois en cas d'utilisation de stent nu et au moins 3 mois en cas de stent actif, puis suivie d'une monothérapie par un seul antiagrégant plaquettaire. À l'autre bout du spectre, chez un patient d'au moins 65 ans ayant eu une angioplastie dans le cadre de la prise en charge d'un SCA ou ayant des critères de haut risque d'événements et un CHADS2 au moins égal à 1, il est proposé d'associer un anticoagulant à dose réduite à de l'aspirine et du clopidogrel. L'aspirine pourra être arrêtée dès le lendemain de l'angioplastie voire dans les 6 mois qui suivent, poursuivie par l'association du clopidogrel et d'un anticoagulant à dose validée dans la FA jusqu'à 12 mois. Ensuite, seul l'anticoagulant pourra être prescrit, mais dans quelques cas, associé à un antiagrégant plaquettaire.

Le rapport succinct de ces recommandations illustre la complexité du débat : plusieurs situations cliniques et plusieurs stratégies possibles. Et en fait, aucune certitude absolue sur le bien-fondé des stratégies proposées. De ce fait, il semble dans tous les cas que pour le praticien, quelle que soit la stratégie qu'il envisage, les raisons simples de celle-ci figurent dans le courrier médical de prise en charge du patient.

POUR EN SAVOIR PLUS :

VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2019 Sep 2. pii : S0140-6736(19)31872-0. doi : 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.