

■ Revues générales

Faut-il adapter la durée de la bithérapie antiagrégante à chaque patient ?

RÉSUMÉ : La durée de bi-antiagrégation plaquettaire est variable après angioplastie coronaire. Dans le cadre de la maladie stable, il semble qu'avec les stents de dernière génération 1 mois soit acceptable même si 6 mois restent recommandés par la Société Européenne de Cardiologie.

Pour le syndrome coronaire aigu, la problématique est différente car ces patients sont à haut risque de récurrence sur le site initial mais aussi sur l'ensemble de l'arbre coronaire et vasculaire. Suite aux larges essais randomisés CURE, TRITON et PLATO, 12 mois de bi-antiagrégation sont recommandés. Néanmoins, il apparaît que certains patients vont bénéficier d'une durée plus courte et d'autres plus prolongée. La balance de risque ischémique et hémorragique est au centre de ces durées. Celle-ci doit être évaluée de façon régulière par les praticiens lors du suivi du patient. Des scores doivent être utilisés en pratique clinique pour guider la durée de la bi-antiagrégation.



P. DEHARO, T. CUISSET
Service de cardiologie, Hôpital de la Timone,
MARSEILLE.

La bithérapie antiagrégante plaquettaire, associant aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂, tient une place centrale dans la prise en charge des patients atteints de coronaropathie. Dans le cadre de la maladie stable, une bithérapie antiagrégante n'aura sa place qu'après angioplastie coronaire. L'introduction d'une double antiagrégation plaquettaire a réduit de façon très significative le risque encadrant l'implantation d'un stent nu (25 % de thromboses de stents à 6 mois dans les premières séries sous anticoagulants *versus* moins de 1 % actuellement) [1]. Une fois ce risque contrôlé, une mono-antiagrégation plaquettaire reste la règle.

Dans le cadre du syndrome coronaire aigu, il a été démontré depuis plusieurs années que l'association d'un deuxième antiplaquettaire à l'aspirine permettait de réduire le risque d'événements récurrents, et ce durant toute la durée de bi-antiagrégation [1]. Néanmoins, le risque de survenue de saignement est proportionnel à cette durée. La durée de

bi-antiagrégation optimale (permettant de contrôler le risque de saignement et d'offrir une prévention optimale de récurrence ischémique) reste une problématique centrale dans la prise en charge des patients coronariens.

Recommandations actuelles concernant la durée de bithérapie

1. Guidelines européennes [1]

Les recommandations actuelles sont très claires (**fig. 1**). Concernant la maladie coronaire stable, la règle (classe IA) est 6 mois de bithérapie par aspirine et clopidogrel. Celle-ci pourrait être raccourcie à 3 mois si le risque hémorragique est élevé (IIa, A) ou à 1 mois s'il est très élevé (IIb, C) et prolongée au-delà de 6 mois (jusqu'à 30 mois) en cas de risque ischémique élevé (IIb, A).

En cas de syndrome coronaire aigu, la durée de bithérapie plaquettaire recom-

Revue générale

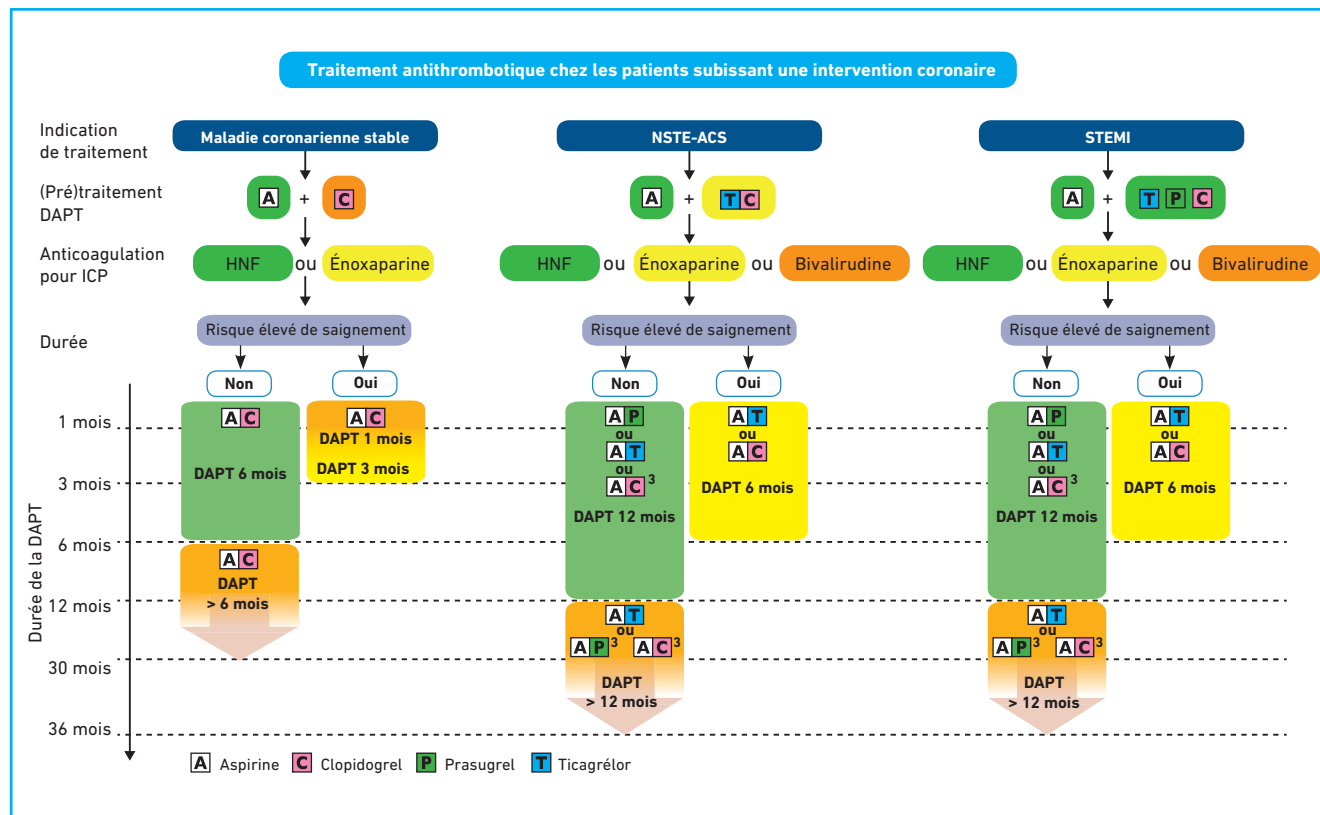


Fig. 1 : Recommandations européennes concernant la bi-antiagrégation plaquettaire.

mandée est de 12 mois (IA). Celle-ci peut être réduite à 6 mois en cas de haut risque hémorragique (IIa, B) ou prolongée après 12 mois si la tolérance est bonne (IIb, A) jusqu'à 36 mois. À noter que ces recommandations s'appliquent aux patients traités par angioplastie coronaire, chirurgie de pontage ou traitement médical [1].

Une particularité est représentée par les patients sous anticoagulants qui sont par définition à haut risque hémorragique et pour lesquels la bithérapie antiplaquettaire sera à maintenir durant 1 à 6 mois selon l'évaluation de la balance de risque hémorragique/ischémique du patient.

2. Grandes études cliniques

Dans la maladie stable, la bi-antiagrégation plaquettaire a pour but de réduire le risque de thrombose précoce de stent. La durée minimale de cette bi-antiagrégation est de 1 mois post-stent nu depuis

l'étude ISAR en 1996 [2]. L'introduction des stents actifs de dernière génération a été suivie d'un surrisque de thrombose de stent qui a conduit les sociétés savantes à étendre la durée de bi-antiagrégation à 12 mois dans cette indication [2]. Néanmoins, les études récentes montrent un profil de sécurité très bon avec les stents contemporains (stents actifs de troisième et dernière génération). Cela a permis de réduire la durée de bi-antiagrégation à 6 mois malgré l'absence d'étude randomisée concernant spécifiquement cette population, de nombreuses méta-analyses ayant confirmé la sécurité d'une réduction de la durée de bi-antiagrégation dans cette population [3].

L'utilisation de la bithérapie antiplaquettaire a été testée dans plusieurs larges essais randomisés dans le cadre du syndrome coronarien aigu. Au début des années 2000, l'étude CURE a démontré la supériorité de l'association aspirine

clopidogrel pour une durée moyenne de 9 mois (entre 3 et 12 mois) en comparaison de l'aspirine seule (20 % de réduction du risque) dans ce contexte [4]. Depuis, les études PLATO et TRITON-TIMI-38 (incluant des patients avec syndrome coronarien aigu) ont démontré la supériorité d'une association aspirine-ticagrélor et aspirine-prasugrel *versus* aspirine-clopidogrel. La durée médiane de la bithérapie était de 9,3 mois (6-12 mois) dans l'étude PLATO et de 14,5 mois (6-15 mois) dans l'étude TRITON-TIMI-38 [5, 6].

Néanmoins, cette supériorité en termes de réduction de récurrence ischémique est associée à un surrisque hémorragique. De ce fait, les *guidelines* recommandent 12 mois de double antiagrégation plaquettaire chez tout patient traité pour un syndrome coronarien aigu. Cette bi-antiagrégation permet de diminuer le risque de

thrombose de stent en cas d'angioplastie mais également de réduire les autres événements cardiovasculaires. Cela explique cette recommandation pour les patients traités par chirurgie coronaire ou médicalement.

Balance ischémique/hémorragique et importance après angioplastie coronaire

Si la durée de 12 mois est aujourd'hui recommandée comme stratégie par défaut par les recommandations européennes, chez un certain nombre de patients il est nécessaire d'adapter la durée de cette bi-antiagrégation à l'évaluation respective du risque de saignement et de récides ischémiques. C'est ce qui est appelé balance de risque hémorragique/ischémique. En effet, il est démontré que la bi-antiagrégation plaquettaire est associée à un surrisque hémorragique qui est proportionnel à sa durée. Ces saignements sous bi-

antiagrégation plaquettaire sont sévères et grèvent le pronostic des patients. Ils sont associés à une surmortalité, de ce fait leur prévention est un enjeu majeur dans la prise en charge du syndrome coronaire aigu.

À l'inverse, des données suggèrent clairement que certains patients, à haut risque ischémique, pourraient bénéficier d'un traitement prolongé, au-delà de 12 mois. Les données des études DAPT, PEGASUS et COMPASS montrent en effet que, chez des patients sélectionnés, le fait d'opter pour la prolongation d'une stratégie antithrombotique agressive (bithérapie antiagrégante plaquettaire prolongée ou association aspirine-rivaroxaban faible dose) est associé à une réduction significative du risque de récide d'événements ischémiques et à un meilleur pronostic [7-9].

Pour évaluer cette balance ischémique/hémorragique plusieurs outils sont disponibles, néanmoins les recommanda-

tions mettent en avant l'utilisation de scores (PRECISE-DAPT) pour aider les praticiens à sélectionner les patients pour lesquels une durée plus courte semble être une meilleure option (**fig. 2**). Ce score, incluant notamment un certain nombre de variables biologiques, est cependant un peu difficile à appréhender en pratique clinique et l'utilisation d'un logiciel dédié est nécessaire pour le calculer [10]. Inversement, certains scores sont disponibles pour évaluer les patients qui pourraient bénéficier d'une durée prolongée de bi-antiagrégation plaquettaire (score DAPT).

L'utilisation de ces scores doit cependant être associée à l'appréciation clinique du praticien qui évaluera le risque hémorragique (âge, fonction rénale, antécédents de chutes, anémie...) et ischémique (diabète non contrôlé, angioplastie complexe, vaisseau unique...) et l'intégrera aux scores qui doivent faire partie de la pratique quotidienne en 2020 (**fig. 3**) [11].

Score PRECISE-DAPT		
Quand l'utiliser ?	Au moment du <i>stenting</i>	Après 12 mois sans événement
Évaluation de la durée de la DAPT	DAPT courte (3-6 mois) D vs DAPT standard/prolongée (12-24 mois)	DAPT standard (12 mois) vs DAPT prolongée (30 mois)
Calcul du score	Hémoglobine ≥ 2 11-5 11 10-5 ≤ 10	Âge ≥ 75 -2 pts
	Globules blancs ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20	65 à < 75 -1 pts
	Âge ≤ 50 60 70 80 ≥ 90	< 65 0 pt
	Clairance de la créatinine ≥ 100 80 60 40 20 0	Tabagisme +1 pt
	Antécédents de saignements Non Oui	Diabète de type 2 +1 pt
	Points de score 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	IDM à l'entrée +1 pt
Score	0 à 100 points	-2 à 10 points
Prise de décision cut-off suggéré	Score $\geq 25 \rightarrow$ DAPT Score < 25 DAPT $\rightarrow$ standard/prolongée	Score $\geq 2 \rightarrow$ DAPT prolongée Score < 2 DAPT $\rightarrow$ DAPT standard
Calculateur	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Fig. 2 : Scores PRECISE DAPT et DAPT [1, 9, 10]. DAPT : double antiagrégation plaquettaire.

Revue générale

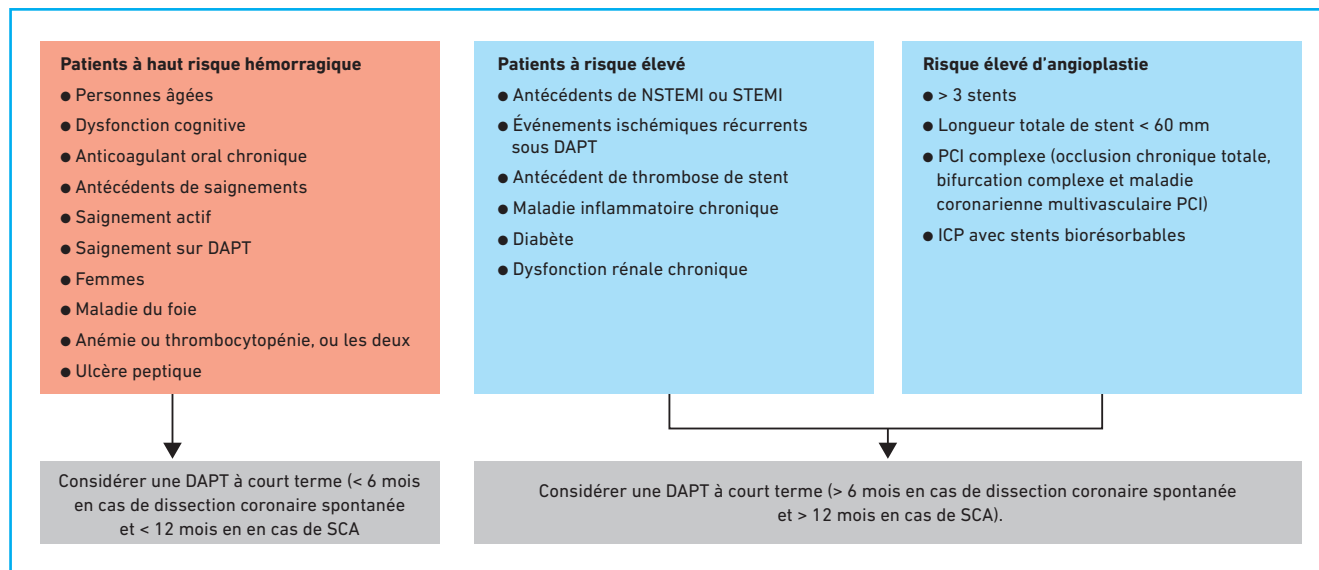


Fig. 3 : Durée de DAPT selon évaluation clinique. D'après [11].

1. Durée minimale de DAPT pour le stent : ZEUS, LEADERS FREE, SENIOR

De nombreuses études et méta-analyses ont démontré la faisabilité d'une durée de DAPT inférieure à 3 ou 6 mois (*versus* 12 mois ou plus) chez le patient traité pour angor stable. Nous disposons actuellement de 3 études randomisées ayant évalué le stent actif de dernière génération *versus* stent nu dans le cadre d'une bi-antiagrégation de 1 mois [12-14].

Ces 3 études confirment les mêmes résultats : les stents actifs de dernière génération chez des patients à haut risque (haut risque hémorragique ou âge avancé) sont supérieurs aux stents nus avec 1 mois de bi-antiagrégation plaquettaire. Les événements, et en particulier les thromboses de stents, sont rares. Cela s'est vérifié dans les sous-groupes avec indication de syndrome coronaire aigu.

De ce fait, même si les recommandations sont de 6 mois en cas de coronaropathie stable et 1 an en cas de syndrome coronaire aigu, en cas de risque hémorragique élevé et risque ischémique faible 1 mois de bi-antiagrégation semble être **acceptable** pour la prévention des

événements liés au stent (thrombose de stent en particulier). Cependant, la bi-antiagrégation plaquettaire a aussi un impact en prévention secondaire sur le risque d'événements sur un autre vaisseau coronaire ou autre localisation vasculaire qui apparaît pour des durées plus prolongées.

2. Durée DAPT pour le patient et prévention des événements récurrents après syndrome coronaire aigu : CHARISMA, DAPT, PEGASUS

L'analyse des études pilotes (CURE, PLATO, TRITON-TIMI) et les données de registres montrent que le risque de récurrence d'événement cardiovasculaire n'est pas nul même après 12 mois de bi-antiagrégation plaquettaire. En effet, les patients présentant un syndrome coronaire aigu sont à très haut risque ischémique. Dès 2007, une analyse de l'essai CHARISMA portant sur les patients aux antécédents d'infarctus ou AVC a démontré un signal en faveur d'un bénéfice à une durée de DAPT par aspirine clopidogrel allant jusqu'à 30 mois [15]. De ce fait, la prolongation de la bi-antiagrégation plaquettaire au-delà des 12 mois préétablis a été testée dans des essais cliniques randomisés.

>>> L'étude DAPT a testé la prolongation de la bi-antiagrégation par aspirine plus thiénopyridine à 12 mois d'un syndrome coronaire aigu *versus* arrêt à 12 mois [9]. Cette étude a démontré des résultats contrastés. En effet, la prolongation de cette durée de bi-antiagrégation aboutit à une réduction persistante du risque de récurrence d'événements cardiovasculaires (confirmant l'existence de ce risque après 12 mois), mais celle-ci est contrebalancée par un excès de saignement et de mortalité non cardiovasculaire.

>>> L'étude PEGASUS-TIMI 54 a enrôlé des patients avec antécédents d'infarctus depuis plus d'un an qui ont été randomisés pour recevoir, en plus de l'aspirine, du ticagrelor ou un placebo [8]. Au terme du suivi de 33 mois, il apparaît que les patients sous aspirine seule conservent un risque d'événement cardiovasculaire linéaire, comparable à la première ou deuxième année post-infarctus. Avec le ticagrelor, le risque de survenue d'un événement est diminué avec un bénéfice persistant à 3 ans. La diminution du risque concernait tous les patients, y compris ceux n'ayant pas eu d'angioplastie coronaire. Comparé au placebo, le risque de saignement a été

augmenté sous ticagrelor, mais le risque d'hémorragie fatale était comparable et le rapport bénéfice/risque était en faveur du ticagrelor.

L'enjeu actuel consiste donc à cibler les sous-groupes de patients qui bénéficieront de ces adaptations de durée de bi-antiagrégation plaquettaire et qui auront un bénéfice à une durée prolongée avec une diminution du risque de récides ischémiques.

Algorithme en pratique courante (fig. 4)

Il est essentiel qu'à la sortie du patient le praticien s'engage sur la durée de bi-antiagrégation recommandée *a priori*. En effet, celle-ci doit être **évolutive** et doit prendre en compte la balance risque ischémique/hémorragique qui va changer lors du suivi du patient.

L'utilisation des scores semble essentielle et devrait apparaître sur le compte rendu de sortie du patient. Le score PRECISE-DAPT sera réalisé à la sortie d'hospitalisation et évaluera le risque hémorragique du patient alors que le score DAPT sera réalisé après 1 an de

bi-antiagrégation pour décider de sa prolongation [9, 10].

En plus des scores à disposition, l'évaluation ischémique spécifique au patient devra être réalisée par le cardiologue traitant. Elle comprendra notamment l'anatomie coronaire (vaisseau unique, occlusion chronique...), la complexité de l'angioplastie réalisée (stents multiples, bifurcations, tronc commun), l'existence de facteurs de risque de thrombose de stent.

POINTS FORTS

- La durée de bi-antiagrégation plaquettaire doit être adaptée à chaque patient en fonction de l'évaluation du risque d'événements hémorragiques et de récides ischémiques.
- Les durées recommandées sont de 6 mois dans la maladie stable après angioplastie coronaire et 12 mois dans le cadre des syndromes coronaires aigus.
- Ces durées peuvent être réduites à 1 mois en cas de très haut risque hémorragique et prolongées jusqu'à 30 mois en cas de très haut risque ischémique.
- Des scores (PRECISE-DAPT) sont recommandés en pratique clinique pour adapter la durée de bi-antiagrégation.

Une autre variable non prise en compte par les scores est la compliance à la bi-antiagrégation plaquettaire. En effet, celle-ci est fréquente et représente un enjeu majeur de la prise en charge du patient après syndrome coronaire aigu (27 % de non-adhérence sous bithérapie antiplaquettaire dans GLOBAL LEADERS). L'arrêt du traitement est associé à un mauvais pronostic et à un surrisque de thrombose de stent. Une relation linéaire entre la durée de traitement et l'incidence de non-compliance existe. De plus, une réduction du nombre de pilules quotidiennes est associée à une meilleure observance. De ce fait, une durée de bithérapie courte sera associée à une meilleure compliance du patient et est à prendre en compte.

Désescalade de la bithérapie antiplaquettaire après syndrome coronaire aigu

Le concept de désescalade du traitement antiplaquettaire est apparu dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. En effet, la phase initiale d'un syndrome aigu est caractérisée par un risque de récurrence ischémique élevé (en particulier thromboses de stents subaiguës et aiguës) qui nécessitera un traitement antiplaquet-

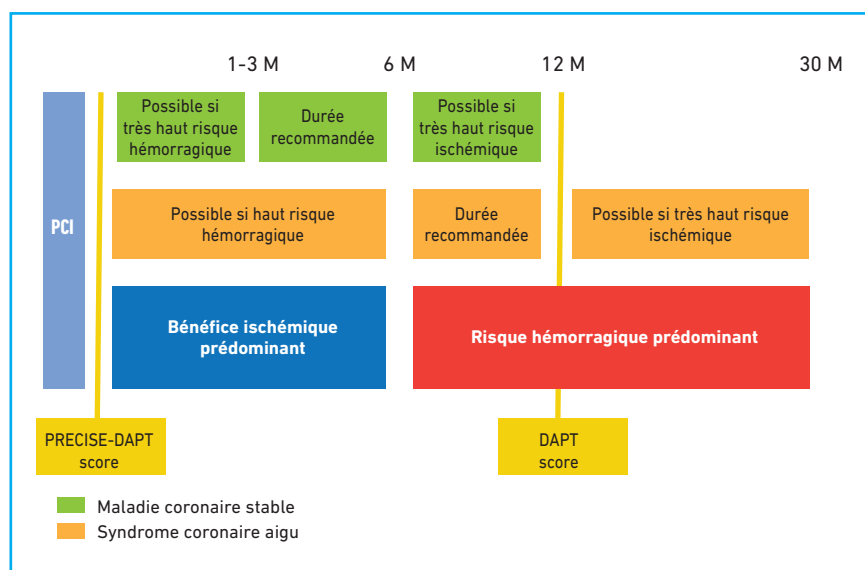


Fig. 4.

Revue générale

taire agressif (prasugrel ou ticagrelor). Ensuite, lors d'une exposition prolongée à une DAPT (*Dual antiplatelet therapy*), ce risque de récurrence ischémique va diminuer progressivement aux dépens d'un surrisque de complications hémorragiques (proportionnel à la durée de DAPT) et à la survenue d'effets indésirables (dyspnée sous ticagrelor principalement).

Le concept de désescalade de traitement antiplaquettaire est ainsi apparu et a été testé dans 2 essais dont les résultats sont comparables [16, 17]. Une désescalade du ticagrelor ou prasugrel au clopidogrel durant le premier mois après un SCA est associée à une diminution du risque hémorragique sans surrisque d'événements ischémiques. Cette stratégie de désescalade est donc à prendre en considération chez les patients à haut risque hémorragique.

Une autre stratégie de désescalade est représentée par l'arrêt de l'aspirine pour maintenir l'inhibiteur du récepteur P2Y₁₂. Elle a été testée par un grand essai randomisé. L'étude GLOBAL LEADERS randomisait des patients après angioplastie coronaire entre 12 mois de bi-antiagrégation *versus* 1 mois puis poursuite du ticagrelor pour une durée de 23 mois [18]. Cette étude est négative en termes de réduction du risque de survenue d'événements ischémiques, y compris dans le groupe syndrome coronaire aigu. Ces données confirment que la bi-antiagrégation reste essentielle après un syndrome coronaire aigu et qu'une réduction ou une prolongation trop importante de sa durée ne semblent pas bénéfiques dans des essais randomisés de grande taille.

Conclusion

La durée de bi-antiagrégation plaquettaire n'est pas définie de façon claire après une angioplastie coronaire. Le contexte clinique (maladie coronaire stable *versus* syndrome coronaire aigu) est essentiel dans le choix de cette durée. Il semble que 1 mois de bi-antiagrégation

soit minimal avec une sécurité acceptable dans les populations à très haut risque hémorragique. La prolongation de la durée de bi-antiagrégation au-delà de 12 mois doit être soumise à une évaluation répétée de la balance de risque ischémique/hémorragique et sera guidée par l'utilisation de scores.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEUMANN FJ, SOUSA-UVA M, AHLSSON A *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2019;40:87-165.
2. SCHOMIG A, NEUMANN FJ, KASTRATI A *et al.* A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996;334:1084-1089.
3. PALMERINI T, BENEDETTO U, BACCHI-REGGIANI L *et al.* Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015;385:2371-2382.
4. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR *et al.* Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001;345:494-502.
5. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357:2001-2015.
6. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009;36:1045-1057.
7. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1319-1330.
8. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015;372:1791-1800.
9. MAURI L, KEREIAKES DJ, YEH RW *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
10. COSTA F, VAN KLAVEREN D, JAMES S *et al.* Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 2017;389:1025-1034.
11. CUISSET T, VERHEUGT FWA, MAURI L. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary revascularisation. *Lancet*, 2017;390:810-820.
12. VALGIMIGLI M, PATALIAKAS A, THURY A *et al.* Zotarolimus-eluting *versus* bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:805-815.
13. URBAN P, MEREDITH IT, ABIZAID A. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*, 2015;373:2038-2047.
14. VARENNE O, COOK S, SIDERIS G *et al.* Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*, 2018;391:41-50.
15. BHATT DL, FLATHER MD, HACKE W *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1982-1988.
16. CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017;38:3070-3078.
17. SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C *et al.* TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:1747-1757.
18. VRANCKX P, VALGIMIGLI M, JÜNI P *et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months *vs* aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*, 2018;392:940-949.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.