

# Stratégie thérapeutique antithrombotique chez les coronariens stables en fibrillation auriculaire

Jean-Michel Juliard

Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France  
jean-michel.juliard@aphp.fr

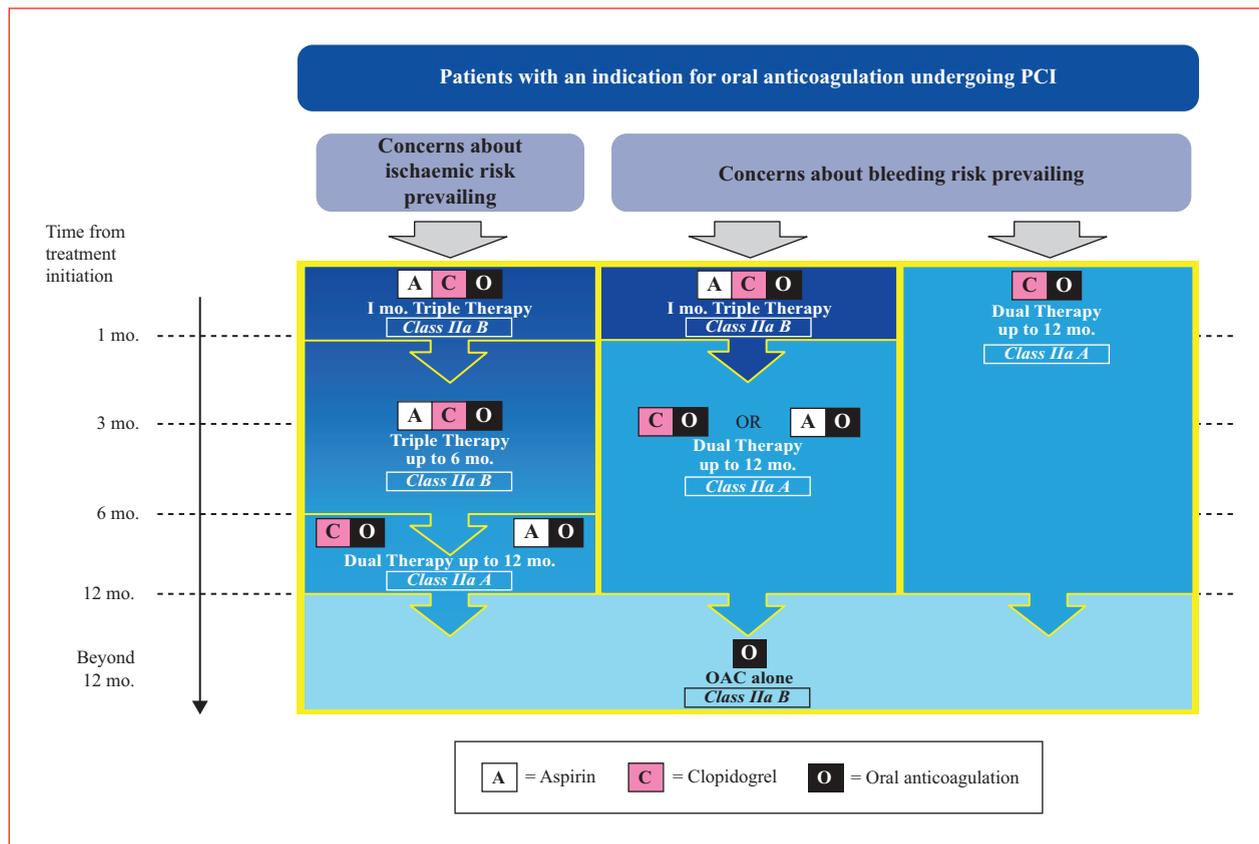
**A**près une revascularisation myocardique, percutanée ou chirurgicale, et grâce à la protection du traitement médical, un nombre croissant de patients coronariens sont stables à long terme. Cependant, avec le vieillissement de la population, certains d'entre eux vont présenter une fibrillation auriculaire (FA) au cours de leur suivi. Que cette FA soit permanente ou paroxystique, un

traitement anticoagulant au long cours sera indispensable pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Dès lors, faut-il associer systématiquement au traitement anticoagulant un antiplaquettaire, compte tenu du risque hémorragique de cette association dans une population âgée ?

Les recommandations 2017 de la Société européenne de cardiologie

(ESC) favorisaient le maintien d'une anticoagulation seule au-delà d'un an après une angioplastie coronaire, avec cependant un faible niveau de preuves (IIa, B) [1] (figure 1).

L'étude AFIRE (*Atrial Fibrillation and Ischemic Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease*) a eu pour but d'évaluer une stratégie thérapeutique limitée au traitement anticoagulant seul en comparaison



**Figure 1.** Stratégie thérapeutique antithrombotique après angioplastie coronaire (PCI) en cas de traitement anticoagulant [1]. Au-delà de un an, anticoagulant seul (OAC alone).

avec un anticoagulant plus un antiplaquettaire chez des patients coronariens stables au-delà de un an après une revascularisation, soit par angioplastie soit par chirurgie [2]. Cette étude, menée au Japon, a inclus 2 215 patients (âge moyen 74 ans, 79 % d'hommes) entre rivaroxaban (10 mg/j si *clearance* < 50 ml/min ou 15 mg/j si *clearance* ≥ 50 ml/min) seul (n = 1 107) ou associé à un antiplaquettaire (n = 1 108), au choix de l'investigateur entre aspirine ou un inhibiteur de P2Y<sub>12</sub>. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, en ouvert, arrêtée prématurément en raison d'un excès de mortalité dans le groupe associant anticoagulant plus aspirine. Le critère primaire d'efficacité associait AVC, embolie systémique, angor instable nécessitant une revascularisation et décès de toutes causes (borne de non-infériorité : 1,46). Le critère primaire de sécurité évaluait les hémorragies majeures en termes de supériorité. Les patients étaient à haut risque embolique (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC en moyenne à 4) et à haut risque hémorragique (score HAS-BLED en moyenne à 2). La majorité des patients ont reçu de l'aspirine (70,2 %) en association avec le rivaroxaban. La durée moyenne du traitement était de 23 mois, avec un suivi moyen de 24 mois. Le rivaroxaban seul était non inférieur au rivaroxaban plus antiplaquettaire, avec des taux d'événements respectivement de 4,14 % et 5,75 % (*Hazard Ratio* [HR] : 0,72 ; IC 95 % : 0,55-0,95 ; p < 0,001 pour la non-infériorité). Concernant la sécurité, le rivaroxaban seul était supérieur au rivaroxaban plus antiplaquettaire avec une réduction significative des hémorragies majeures, 1,62 % *versus* 2,76 % (HR : 0,59 ; IC 95 % : 0,39-0,89 ; p = 0,01). La mortalité toutes causes était plus basse dans le groupe rivaroxaban seul, 1,85 % *versus*

3,37 % (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,38-0,81). Les principales causes de décès étaient insuffisance cardiaque, AVC ou cancer. L'analyse en sous-groupe était homogène dans toutes les catégories pré-spécifiées : âge, antécédent d'AVC, fonction rénale, score embolique ou hémorragique.

Cette étude démontre clairement un rapport bénéfice/risque très favorable d'une anticoagulation seule par le rivaroxaban chez des coronariens stables en FA, en comparaison avec une association rivaroxaban plus antiplaquettaire, avec de plus une réduction très significative de la mortalité toutes causes. Malgré de nombreuses limitations (étude effectuée en ouvert, arrêt prématuré, patients japonais nécessitant de faibles doses de rivaroxaban), les résultats valident les recommandations ESC 2017 et devraient contribuer à renforcer le niveau de preuves. Les doses faibles (10 et 15 mg/j) de rivaroxaban données au Japon sont équivalentes d'un point de vue pharmacocinétique à la dose habituelle de 20 mg/j donnée en Europe. De façon non surprenante, la réduction du risque hémorragique était considérable et conforme aux données d'un registre récent effectué au Danemark chez 273 315 patients âgés en moyenne de 75 ans en FA [3]. Dans cette grande cohorte nationale, avec un traitement par antivitamine K (AVK) seul, le risque hémorragique augmentait de façon continue en comparaison à une bithérapie antiplaquettaire (HR : 1,13 ; IC 95 % : 1,06-1,19), AVK plus un antiplaquettaire (HR : 1,82 ; IC 95 % : 1,76-1,89) et AVK plus bithérapie antiplaquettaire (HR : 3,73 ; IC 95 % : 3,23-4,31). Le risque d'une trithérapie, anticoagulant plus bithérapie antiplaquettaire, chez des patients au-delà de 90 ans ou avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC > 6, devenait

rédhibitoire pour une telle stratégie anti-thrombotique.

D'un point de vue pratique, chez le coronarien stable en FA, le plus souvent âgé, ces résultats plaident pour une monothérapie anticoagulante, plus volontiers avec un anticoagulant oral direct, attitude thérapeutique déjà adoptée par la plupart des cardiologues dans leur pratique quotidienne. L'extension de ces résultats obtenus dans une population asiatique (avec ses particularités propres, de poids, taille et régime alimentaire) à une population « caucasienne » mériterait une étude spécifique afin de renforcer de façon globale le niveau de preuves. C'est un aléa propre à tous les essais médicamenteux car de nombreux médicaments sont disponibles seulement au Japon et pas en Europe et *vice versa*.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare de ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS : The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 213-60.
2. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, *et al.*, for the AFIRE investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1103-13.
3. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. Results from a nationwide danish cohort study. *Circulation* 2019 ; 139 : 775-786.

## Occlusion de l'auricule gauche et nouveaux anticoagulants oraux

Jean-Michel Juliard

Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France

jean-michel.juliard@aphp.fr

Les études PROTECT-AF et PREVAIL ont démontré la non-infériorité de l'occlusion percutanée de l'auricule gauche (en utilisant la prothèse WATCHMAN) en comparaison avec un antagoniste de la vitamine K (warfarine) dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et n'ayant pas de contre-indication à la poursuite des anticoagulants au long cours [1, 2]. Dès lors, la fermeture percutanée de l'auricule gauche est devenue un acte courant de cardiologie interventionnelle avec cependant, initialement, des recommandations différentes entre la Société européenne de cardiologie (ESC) et les recommandations nord-américaines. Par extrapolation, l'ESC (ainsi que la Haute Autorité de santé [HAS]) recommandait la fermeture de l'auricule gauche en cas de score de risque thrombotique élevé ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$ ) et une contre-indication à la poursuite des anticoagulants au long cours, alors que les recommandations nord-américaines 2014 indiquaient cet acte en alternative aux anticoagulants oraux, conformément aux critères d'inclusion des études PROTECT-AF et PREVAIL [3]. Cependant, ces recommandations nord-américaines ont été révisées en 2019 et étendues aux patients ayant une contre-indication à la poursuite des anticoagulants au long cours mais avec un faible niveau de preuves (IIIb, B) [4].

À l'ère des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), utilisés largement chez des patients présentant une FA non valvulaire, en raison

notamment de la réduction du risque hémorragique intracérébral en comparaison avec les antagonistes de la vitamine K, l'efficacité de l'occlusion de l'auricule gauche est-elle également non inférieure aux AOD ? La comparaison entre occlusion de l'auricule gauche et AOD a été faite au cours de l'étude PRAGUE-17 menée en République Tchèque et présentée au dernier congrès de l'ESC en septembre 2019 à Paris. Le schéma de l'étude a été de comparer l'occlusion de l'auricule gauche (en utilisant soit la prothèse WATCHMAN soit la prothèse AMULET) (n = 213) aux AOD (n = 202) [5]. Pour être éligibles à l'étude les patients porteurs d'une FA non valvulaire devaient avoir au moins l'un des critères d'inclusion suivants : saignement ayant nécessité une hospitalisation ou une intervention, accident embolique sous anticoagulant, score  $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$  ou score HAS-BLED  $\geq 2$ . Les patients recevaient une bithérapie antiplaquettaire pour trois mois, terme au bout duquel une échocardiographie transœsophagienne était pratiquée, et en l'absence de thrombus seul l'aspirine était maintenue. Le critère primaire de jugement était composite, associant AVC, accident ischémique transitoire, embolie systémique, hémorragie sévère, décès d'origine cardiovasculaire ou événement directement lié à l'intervention ou à la prothèse implantée. Il s'agissait d'une étude randomisée de non-infériorité effectuée en ouvert. Les patients étaient âgés en moyenne de 73 ans (65 % de femmes), avec un

score de risque thrombotique élevé ( $CHA_2DS_2-VASc$  en moyenne à 4,7) et un score de risque hémorragique HAS-BLED moyen à 3,0. Dans le groupe AOD, la majorité des patients ont reçu de l'apixaban (95 %), pour les 3/4 d'entre eux à la dose de 5 mg deux fois/j. Dans le groupe interventionnel, une prothèse AMULET a été implantée dans 61 % des cas contre 39 % pour la prothèse WATCHMAN. Sur un suivi moyen de 20,8 mois, il n'y a pas eu de différence entre les deux stratégies sur le critère principal de jugement (*Hazard Ratio* [HR] : 0,84 ; IC 95 % : 0,53-1,31 ; p = 0,44 ; p = 0,004 pour la non-infériorité). Il en était de même du risque hémorragique (HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,44-1,52 ; p = NS).

PRAGUE-17 est la première étude randomisée ayant comparé l'efficacité de l'occlusion de l'auricule gauche avec un AOD. En intention de traitement, celle-ci a démontré la non-infériorité entre la fermeture percutanée de l'auricule gauche et un traitement par apixaban en ce qui concerne le bénéfice clinique net associant efficacité et sécurité. Les résultats de cette étude sont déterminants dans notre pratique quotidienne car la majorité des patients porteurs d'une FA non valvulaire sont actuellement sous AOD. Ils sont comparables aux résultats des études PROTECT-AF et PREVAIL, qui avaient comparé la fermeture de l'auricule gauche et la warfarine. On peut donc concevoir la fermeture de l'auricule gauche en alternative aux AOD, notamment en cas de haut risque hémorragique ou

contre-indication aux anticoagulants au long cours. Il persiste néanmoins des incertitudes quant au traitement antithrombotique idéal après occlusion de l'auricule gauche afin de prévenir la thrombose *in situ* tout en réduisant le risque hémorragique au long cours. De nombreux essais randomisés sont en cours, ainsi que des registres nationaux, afin de préciser au mieux le rapport bénéfice/risque à long terme de l'occlusion percutanée de l'auricule gauche chez des patients présentant une FA non valvulaire à haut risque hémorragique. Le but final, chez ces patients, étant d'arrêter tout traitement antithrombotique au long cours.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

1. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, *et al.*, for the PROTECT AF investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 534-42.
2. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, *et al.* Prospective randomised evaluation of the WATCHMAN left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64: 1-12.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 2893-62.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019 ; 140 : e125-e151.
5. Osmancik P, Tousek P, Herman D, *et al.*, on behalf of the PRAGUE-17 Investigators. Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study). *Am Heart J* 2017 ; 183 : 108-14.