



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Peut-on personnaliser le traitement antithrombotique ?

Can we customize antithrombotic therapy?

E. Puymirat*, N. Danchin

Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), département de cardiologie, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France ; université Paris-Descartes, Paris, France

MOTS CLÉS

Maladie coronaire stable ;
Associations antithrombotiques ;
Aspirine ;
Rivaroxaban ;
Ticagrélor

Résumé

La maladie coronaire chronique représente une population très hétérogène. L'aspirine reste encore à ce jour le traitement antithrombotique de référence mais des études récentes ont montré qu'il peut être intéressant de renforcer ce traitement par une association avec un inhibiteur du P2Y12 ou un anticoagulant oral direct à faible dose chez certains patients bien sélectionnés. Les scores de risques ischémique et hémorragique doivent être utilisés pour guider les praticiens dans ce choix, mais ne sont probablement pas les seuls critères à prendre en compte. Le bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (décès, accident vasculaire cérébral, récurrence d'infarctus) ne peut toutefois s'envisager qu'au prix d'une augmentation des saignements mineurs, ce qui amène à individualiser le rapport bénéfices/risques pour chaque patient. Enfin, pour le cas spécifique des patients nécessitant un traitement anticoagulant, par exemple en fibrillation atriale chez les patients coronariens stables, il est recommandé de privilégier un traitement anticoagulant isolé, sans traitement antiagrégant associé, à distance d'une revascularisation coronaire (1 an).

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Stable coronary artery disease;
Combination therapy;

Summary

Patients with stable coronary artery disease represent a heterogeneous population. In terms of antithrombotic medications, low dose aspirin represents the accepted standard of therapy. Recent trials, however, have shown that the addition of a P2Y12 inhibitor or of a low dose anticoagulant may be profitable in selected patients. Ischemic and bleeding scores may help in selecting the patients who will benefit most from combined

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : etienne.puymirat@aphp.fr (E. Puymirat).

Aspirin;
Rivaroxaban;
Ticagrelor

antithrombotic treatment, but they are not the sole criteria to be used. The benefit of combination treatment in terms of reduction of ischemic events, however, goes along with an increased risk of bleeding complications so that assessment of the benefit/risk ratio should be individualised for each patient. In patients who require oral anticoagulants, the current expert consensus is to propose to maintain the anticoagulant alone, without combined antiplatelet therapy.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CV	Cardiovasculaire
DAP	Double antiagrégation plaquettaire
IDM	Infarctus du myocarde

La maladie coronaire stable est caractérisée par la présence d'une athérosclérose coronaire, qui peut s'accompagner ou non d'épisodes réversibles d'ischémie myocardique provoquée par des efforts, des émotions ou tout autre stress. Elle comprend également les patients stabilisés après un infarctus du myocarde (IDM) sans que le délai de passage à une situation clinique stable soit clairement défini [1].

Le traitement antithrombotique de référence chez ces patients repose sur l'aspirine [2]. Des études récentes ont toutefois démontré que ce traitement pouvait être renforcé soit par l'association d'un deuxième antiagrégant plaquettaire, soit par un anticoagulant oral direct administré à faible dose, chez certains patients bien définis selon le niveau de risques ischémique et hémorragique [3,4].

Recommandations actuelles

Les recommandations actuelles de la Société européenne de cardiologie préconisent l'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire (DAP) de 12 mois pour les patients présentant un IDM et de 6 mois après une angioplastie programmée (recommandation I-A) [2]. En cas de risque hémorragique élevé (défini par un score PRECISE-DAPT ≥ 25), cette durée peut être raccourcie à 6 mois après un infarctus et à 1-3 mois après une angioplastie programmée (recommandations IIa-A et IIa-B respectivement). Ces durées sont similaires après revascularisation chirurgicale ou traitement médical chez les patients présentant un IDM.

En revanche, l'aspirine reste le traitement antithrombotique de référence dans la maladie coronaire chronique (indépendamment ou, le cas échéant, au-delà de la DAP faisant suite à l'implantation d'un stent) [2]. Dans la situation particulière d'antécédents d'infarctus, les recommandations européennes considèrent que l'adjonction d'un traitement par

ticagrelor ou par rivaroxaban à faible dose (2,5 mg $\times$ 2/j) peut être envisagée à long terme lorsque le risque de saignement n'est pas élevé (recommandation IIb-B) [5].

De même, chez les patients stables, dont le risque hémorragique est faible, la poursuite du clopidogrel au-delà de 1 an après stenting peut être envisagée [2].

Évaluation du risque ischémique et hémorragique : les scores

La balance du risque ischémique-hémorragique est l'élément primordial pour juger du bénéfice ou non d'un renforcement du traitement antithrombotique. De nombreux scores de risque ont été proposés.

Concernant l'évaluation du score hémorragique, la Société européenne de cardiologie préconise l'utilisation de deux scores : le PRECISE-DAPT dont l'objectif est de définir lors de la prise en charge initiale les patients à haut risque hémorragique chez qui une durée courte de DAP (3-6 mois) doit être privilégiée [6] ; et, le DAPT score qui permet de définir chez quels patients il est possible ou non de prolonger la DAP au-delà des recommandations standards préalablement citées (≤ 2 vs > 2) [7].

De la même manière, de nombreux scores ont été proposés pour définir les patients ayant un profil de risque cardiovasculaire (CV) élevé. Ces scores de risque ont été principalement conçus pour évaluer les patients lors de leur prise en charge initiale. En prévention secondaire, en revanche, il existe relativement peu de scores validés. Parmi ces scores, le TRS-2P a été récemment proposé par le groupe TIMI à partir de l'étude *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events* (TRA-2P) TIMI trial ayant évalué un agent antithrombotique (le vorapaxar) chez des patients ayant un antécédent d'IDM [8]. Ce score repose sur 9 variables (âge ≥ 75 ans, hypertension artérielle, diabète, tabagisme actif, antécédent d'insuffisance cardiaque, d'AVC, de pontages aorto-coronariens, d'artériopathie périphérique ou d'insuffisance rénale). La somme des variables (1 point par variable présente) permet ainsi de définir 3 catégories de risque : les patients à bas risque (TRS-2P ≤ 1), à risque intermédiaire (TRS-2P = 2), et à haut risque (TRS-2P ≥ 3). En outre, ce score permet de définir les patients qui bénéficient le plus des traitements antithrombotiques et des traitements hypolipémiants [9,10].

La diffusion de ces scores dans la pratique cardiologique quotidienne reste cependant limitée.

Personnalisation du traitement antithrombotique à partir des données des essais cliniques

Les patients coronariens chroniques représentent une population hétérogène en termes de risques ischémique et hémorragique. Le traitement antithrombotique doit donc s'adapter au profil de chaque patient. Deux études méritent d'être rappelées :

- L'étude PEGASUS, qui a montré chez 21 162 patients l'effet favorable sur les événements ischémiques de la réintroduction du ticagrélor 60 mg ($\times 2/j$) chez les patients de plus de 50 ans ayant un antécédent d'IDM de plus de 1 an et au moins un critère d'enrichissement (âge ≥ 65 ans, diabète traité, ≥ 2 antécédents d'IDM, lésions plurifonctionnelles, insuffisance rénale) [3]. Dans cette étude, la réintroduction de la DAP par rapport à l'aspirine seule a permis une réduction de 16 % de la survenue des décès CV, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), ou la récurrence d'IDM après 3 ans de traitement. Ces bénéfices ont été observés au prix d'une augmentation des saignements mineurs et majeurs, sans toutefois provoquer plus de complications hémorragiques fatales. Suite à ces résultats, les recommandations européennes proposent d'envisager l'utilisation du ticagrélor 60 mg ($\times 2/j$) en association avec l'aspirine au-delà de 12 mois dans cette population (niveau de recommandation IIb-B). Cependant, en France, la commission de transparence a récemment estimé que le service médical rendu n'était pas suffisant pour justifier le remboursement de ce traitement dans cette indication.
- L'étude COMPASS a évalué l'association rivaroxaban 2,5 mg ($\times 2/j$) + aspirine et rivaroxaban 5 mg ($\times 2/j$) par rapport à l'aspirine seule (traitement de référence), chez 27 395 patients coronariens stables ou ayant une artériopathie périphérique. Les coronariens stables devaient avoir plus de 65 ans (ou dans le cas contraire : un athérome documenté dans au moins deux territoires vasculaires, et au moins deux facteurs de risque CV parmi les suivants : tabagisme actif, diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, AVC ischémique de plus de 1 mois). Cette étude a été interrompue précocement à la suite des résultats favorables observés dans les analyses intermédiaires pour l'un des bras de l'étude. En comparaison du traitement de référence par aspirine seule, l'association aspirine + rivaroxaban faible dose (2,5 mg $\times 2/j$) et le rivaroxaban seul à la dose de deux fois 5 mg ont permis de réduire respectivement de 24 et 10 % le risque de décès CV, d'AVC ou d'IDM (critère principal) ; la différence observée entre le bras aspirine seule et le bras aspirine + rivaroxaban faible dose est statistiquement significative ($p < 0,001$), avec un bénéfice observé sur chacun de ces 3 composants en particulier sur la survenue d'AVC. Une augmentation des saignements majeurs était toutefois observée par rapport à l'aspirine seule (3,1 % pour l'association aspirine + rivaroxaban, 2,8 % dans le groupe rivaroxaban seul vs 1,9 % dans le groupe aspirine seule) sans augmentation significative ni des saignements responsables de décès, ni des

hémorragies cérébrales. En outre, la mortalité toutes causes est diminuée de 18 % dans le bras aspirine + rivaroxaban faible dose (*Hazard Ratio* = 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,71-0,96).

Ces deux études montrent qu'il existe bien un intérêt à renforcer le traitement antithrombotique chez les coronariens stables bien sélectionnés. Toutefois, bien que ces essais apparaissent positifs sur leur critère principal d'efficacité sur l'ensemble de la population incluse, il paraît licite, dans la pratique, d'essayer de cerner au mieux les patients pour lesquels le rapport bénéfices/risques sera le meilleur. En dehors de l'utilisation possible des scores de risques ischémique et hémorragique, l'examen des résultats des sous-groupes des études permet d'apprécier les populations pour lesquelles, en termes absolus, la diminution du risque ischémique sera la plus marquée, sans majoration excessive du risque hémorragique.

Nous envisagerons ici uniquement les données présentées pour l'étude COMPASS, puisque le ticagrélor à la dose de 60 mg n'est pas disponible en France.

Sous-groupes en fonction de l'âge

Chez les patients de moins de 65 ans, qui avaient par ailleurs les critères d'enrichissement précédemment décrits, le risque absolu d'événement ischémique est diminué de 1,9 %, tandis que le risque d'hémorragie majeure n'est accru que de 0,2 % (bénéfice clinique net = 1,7 %). Entre 65 et 74 ans, le risque ischémique est diminué de 1,2 %, pour une augmentation équivalente du risque hémorragique (bénéfice clinique net = 0). À partir de 75 ans, la réduction du risque ischémique est de 0,7 %, mais la majoration du risque hémorragique est de 2,7 % (bénéfice clinique net = -2 %).

Sous-groupes en fonction du genre et du poids

Il y a peu de différence pour la balance bénéfices/risques en fonction du sexe. En revanche, les patients ayant un petit poids (≤ 60 kg) ont une baisse du risque ischémique de 0,8 %, tandis que le risque hémorragique est accru de 2,5 %.

Sous-groupes en fonction des facteurs de risque (quel que soit l'âge)

La baisse du risque ischémique est plus marquée chez les fumeurs (2,1 %) que chez les non-fumeurs (1,1 %), tandis que le risque hémorragique est majoré respectivement de 1,5 et 1,2 %. Chez les diabétiques, le risque ischémique est réduit de 1,7 %, tandis que le risque hémorragique est plus élevé de 1,3 %, mais la différence par rapport aux non-diabétiques est peu importante. Enfin, pour ce qui est du rapport bénéfices/risques du traitement double, il n'y a guère d'impact de l'existence d'une hypertension artérielle ou d'une hypercholestérolémie, tant sur le risque ischémique que sur le risque hémorragique.

Sous-groupes des patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 2 ans

Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus de moins de 2 ans, la baisse du risque ischémique est de 1,6 %, pour une majoration du risque hémorragique de 0,4 %, aboutissant à un bénéfice clinique net de 1,2 %.

Impact de l'insuffisance rénale

Les événements ischémiques sont réduits de 2,0 % chez les insuffisants rénaux (eGFR < 60 mL/min), et de 1,0 % en l'absence d'insuffisance rénale ; le risque hémorragique est, quant à lui, majoré de 1,2 et 1,3 %, respectivement.

Impact de l'artériopathie périphérique concomitante

Enfin, chez les patients ayant également une artériopathie périphérique, la diminution du risque ischémique est de 1,8 % contre 1,1 % en l'absence d'artériopathie, tandis que le risque d'hémorragie majeure est majoré de 1,2 et 1,4 %, respectivement.

Patient coronarien stable nécessitant un traitement anticoagulant pour fibrillation atriale

Environ 10 % des patients coronariens nécessitent un traitement anticoagulant. L'indication la plus commune est l'existence d'une fibrillation atriale, ou d'antécédents de fibrillation atriale. À distance d'un geste de revascularisation ou d'un syndrome coronaire aigu, le consensus est actuellement de privilégier une monothérapie anticoagulante avec les molécules et à la dose recommandées pour la prévention du risque thromboembolique dans la pathologie sous-jacente [2]. Il faut reconnaître cependant que, dans la pratique quotidienne, un grand nombre de ces patients conservent à la fois un traitement par aspirine et leur traitement anticoagulant. En réalité, la recommandation actuelle repose uniquement sur un consensus d'experts et non sur des données récentes solides. Il sera important pour le futur de mettre en place une authentique étude randomisée ayant la puissance suffisante pour comparer deux stratégies dans cette population : traitement anticoagulant seul, ou association du traitement anticoagulant avec de l'aspirine à faible dose.

Conclusion

Le traitement antithrombotique ne peut pas être identique chez tous les patients coronariens stables. Une personnalisation de ce traitement prenant en compte les risques ischémique et hémorragique semble primordiale.

Les scores de risque peuvent être une aide pour définir les patients pouvant bénéficier d'une optimisation thérapeutique avec notamment la prolongation de la DAP ou l'introduction d'un anticoagulant oral direct. Pour ce qui est du rivaroxaban à petite dose, associé à l'aspirine, le rapport bénéfices/risques paraît particulièrement favorable chez les patients les plus jeunes (< 65 ans), qui ont par ailleurs au moins deux facteurs de risque ischémique associés à la maladie coronaire ou à l'artériopathie périphérique ; de même, certains sous-groupes comme les insuffisants rénaux ou les patients ayant une artériopathie périphérique pourraient être des populations bénéficiant particulièrement du traitement combiné. Enfin, il pourra être intéressant dans le futur d'évaluer l'intérêt du traitement associant aspirine et faible dose de rivaroxaban dans d'autres populations, telles que les patients ayant une atteinte coronaire multitrunculaire, quelle que soit leur présentation clinique, en observant à la fois le rapport bénéfices/risques à partir des événements ischémiques, mais aussi la mortalité globale.

Liens d'intérêts

E. Puymirat : aucun.

N. Danchin : Au cours des 5 dernières années, ND a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Intercept, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Références

- [1] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 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.
- [3] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- [4] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- [5] Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment eleva-

- tion: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- [6] 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;389:1025-34.
- [7] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
- [8] Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:304-13.
- [9] Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al; TRA 2°P-TIMI 50 Steering Committee Investigators. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317-24.
- [10] Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911-21.