

Augustus ou le dilemme du risque hémorragique et ischémique chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire

Augustus or the dilemma of hemorrhagic and ischemic risk in patients with atrial fibrillation

Casado-Arroyo R. et Abugattas De Torres J.-P.

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Le choix d'un traitement antithrombotique pour les patients souffrant de fibrillation auriculaire qui présentent un syndrome coronarien aigu ou qui ont subi une intervention coronarienne percutanée est un défi aujourd'hui. L'anticoagulation orale est indiquée pour prévenir l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, mais il n'a pas été démontré qu'elle prévient la thrombose sur endoprothèse et elle n'est généralement pas indiquée pour la prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu. L'objectif de l'étude AUGUSTUS a été d'évaluer l'efficacité de l'Apixaban par rapport à un antagoniste de la vitamine K et de l'aspirine par rapport à un placebo, sur fond de traitement concomitant par un inhibiteur de P2Y12 dans ce population spécifique. Dans ce contexte, cette étude randomisée a apporté une réponse rassurante par rapport à l'effet de l'Apixaban et à la suppression de l'aspirine en ce qui concerne le nombre d'événements ischémiques et les taux de saignement majeur.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 175-6

Doi : 10.30637/2020.19-089

La bithérapie antiplaquettaire réduit l'incidence des événements ischémiques récurrents et de la thrombose sur endoprothèse, mais elle est moins efficace pour réduire l'incidence de l'accident vasculaire cérébral cardio-embolique associé à la FA. L'association d'agents antithrombotiques, en particulier la trithérapie avec anticoagulation orale et la bithérapie antiplaquettaire, augmente le risque de saignement. Ainsi, un régime antithrombotique oral présentant un profil avantages-risques acceptable serait utile dans le traitement des patients souffrant de FA et de syndrome

ABSTRACT

The choice of antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation who have an acute coronary syndrome or have undergone percutaneous coronary intervention is a challenge today. Oral anticoagulation is indicated for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, but it has not been shown to prevent stent thrombosis and is generally not indicated for secondary prevention after acute coronary syndrome. The objective of the AUGUSTUS study was to evaluate the efficacy of Apixaban versus a vitamin K antagonist and aspirin versus placebo against a concomitant treatment with a P2Y12 inhibitor in this specific population. In this context, this randomized study has provided further evidence in favour of Apixaban treatment and Aspirin suppression with respect to the number of ischemic events and rates of major bleeding.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 175-6

Doi : 10.30637/2020.19-089

Key words : antithrombotic treatment, atrial fibrillation, acute coronary syndrome, oral anticoagulation

coronarien aigu (SCA) ou d'ICP concomitants.

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude AUGUSTUS¹ était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'Apixaban à dose standard par rapport à un antagoniste de la vitamine K et de l'aspirine à faible dose par rapport à un placebo, sur fond de traitement concomitant par un inhibiteur de P2Y12 pendant 6 mois chez des patients souffrant de FA et de SCA récent ou d'ICP. En bref, il s'agit d'une étude randomisée contrôlée avec un design ouvert, utilisant un plan

factoriel 2 x 2, Apixaban versus anticoagulation orale par antivitamines K (AVK) et aspirine versus placebo. Après la première randomisation entre Apixaban et AVK, un inhibiteur P2Y12 a été prescrit à tous les patients pendant 6 mois. Finalement, une deuxième randomisation entre aspirine et placebo a été effectuée. Le traitement a débuté le jour du diagnostic de SCA ou de la réalisation de l'ACP. Le critère de jugement principal était la survenue d'un saignement majeur ou cliniquement significatif (selon la définition de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) à 6 mois et le critère secondaire composite associait décès, infarctus du myocarde, AVC ou thrombose de stent.

Au total, 4.614 patients (âge médian : 70,7 ans ; 29 % de femmes) ont été recrutés dans 33 pays et randomisés dans les 14 jours (moyenne, 6,6 jours). Après six mois, le risque de saignement a été réduit de 31 % chez les patients prenant de l'Apixaban par rapport à l'AVK ($p < 0,001$) et de 47 % chez les patients sous placebo par rapport à l'aspirine. Les taux de saignement les plus élevés ont été signalés chez les patients traités par AVK et aspirine (18,7 %) et les taux les plus faibles chez ceux qui prenaient du Clopidogrel, de l'Apixaban et un placebo (7,3 %).

Le critère de jugement principal a été observé chez 10,5 % des patients prenant de l'Apixaban par rapport à 14,7 % des patients prenant un AVK ($p < 0,001$). Ce taux était de 16,1 % avec l'aspirine et de 9 % avec le placebo (rapport de risque 1,89 ; $p < 0,001$). Le nombre de patients à traiter pour éviter un événement primaire était de 24 avec l'Apixaban par rapport à l'AVK.

Les décès et les hospitalisations étaient plus élevés chez les patients prenant de l'AVK et de l'aspirine (27,5 %) versus ceux prenant de l'Apixaban et un placebo (22 %). Les patients du groupe Apixaban présentaient un risque d'accident vasculaire cérébral 50 % plus faible que ceux qui prenaient de l'AVK. En revanche, l'incidence des événements ischémiques était similaire dans les 2 groupes Apixaban et AVK.

En conclusion, chez les patients en FA, avec SCA récent ou ICP traités par inhibiteur P2Y12, un traitement anti thrombotique par Apixaban sans aspirine est associé à un risque moindre de saignement et d'hospitalisation, sans différence significative sur l'incidence des événements ischémiques, comparative-ment aux groupes AVK, aspirine ou AVK plus aspirine.

Les limites de cette étude sont doubles. Premièrement, le " *time in therapeutic range* " pour l'AVK est moindre que dans d'autres études similaires publiées^{2,3} et deuxièmement l'effectif inclus n'était pas prévu pour mettre en évidence des différences

d'évolution clinique, mais plutôt de détecter un signal sur le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques.

En ce qui concerne la littérature précédemment publiée, deux études sont à ce jour disponibles dans ce domaine : l'étude RE-DUAL PCI² avec le Dabigatran et l'étude PIONEER AF-PCI³ avec le Rivaroxaban. Les deux études ont rapporté un taux moindre de saignement sous anticoagulant oral direct sans aspirine chez les patients en FA ayant présenté un SCA ou bénéficiant d'une ICP, comparativement à l'association AVK et aspirine.

Dans ce contexte, AUGUSTUS apporte une réponse rassurante par rapport à l'effet de la suppression de l'Aspirine. L'interruption de l'Aspirine (versus son maintien) n'implique pas une augmentation significative des événements coronariens ischémiques et aboutit à une réduction de 47 % du risque de saignement.

Sur la base de ces données, il n'y a plus aucune raison de préférer un AVK à un anticoagulant oral direct comme l'Apixaban en cas de double ou de triple thérapie, à moins qu'un anticoagulant oral direct ne soit pas indiqué, par exemple en cas de prothèse valvulaire mécanique. Cette étude apporte des informations essentielles sur la sécurité de l'Apixaban dans le contexte d'une FA et d'un SCA ou d'une ICP concomitante.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R *et al.* Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-24.
2. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24.
3. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-34.

Correspondance :

R. CASADO ARROYO
Hôpital Erasme
Service de Cardiologie
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail: Ruben.Casado.Arroyo@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 19 décembre 2019 ; accepté dans sa version définitive le 21 janvier 2020.