

## Congrès de 2019 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

### Une bithérapie à base d'antiplaquettaires se révèle sûre pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire subissant une intervention coronarienne percutanée

**Paris** – L'association d'un anticoagulant pour voie orale autre qu'un antagoniste de la vitamine K (NACO) et d'un inhibiteur de la P2Y12 est un nouveau moyen de prévenir les incidents ischémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP). L'étude de phase IIIb intitulée ENTRUST-AF PCI a démontré qu'une bithérapie administrée à dose complète est associée à un risque numériquement plus faible de saignement majeur qu'une trithérapie avec un antagoniste de la vitamine K (AVK). Elle s'est montrée efficace pour prévenir un ensemble d'effets indésirables majeurs comme le décès d'origine cardiovasculaire (CV), l'AVC et la thrombose sur endoprothèse.

Quatrième étude multicentrique portant sur l'emploi d'un NACO chez de tels patients, l'étude ENTRUST-AF PCI est néanmoins la première qui ait permis d'obtenir un équilibre acceptable entre le risque de saignement majeur et une protection contre les incidents ischémiques avec une association médicamenteuse comprenant un NACO à dose complète et unique quotidienne. Elle a été réalisée avec de l'édoxaban, le tout dernier inhibiteur du facteur Xa à avoir été homologué, dont l'efficacité et l'innocuité dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA avaient déjà été établies au cours de l'étude multinationale ENGAGE AF-TIMI 48.

D'après les résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI qui a pris fin récemment, «la bithérapie composée d'édoxaban à 60 mg administré 1 fois par jour et d'un inhibiteur de la P2Y12 peut être considérée comme non inférieure à une trithérapie comportant un antagoniste de la vitamine K», a rapporté le chercheur principal, le Dr Andreas Goette, Chef du Département de cardiologie et des soins intensifs, à l'hôpital St-Vincenz, de Paderborn, en Allemagne.

#### Les NACO sont de plus en plus privilégiés

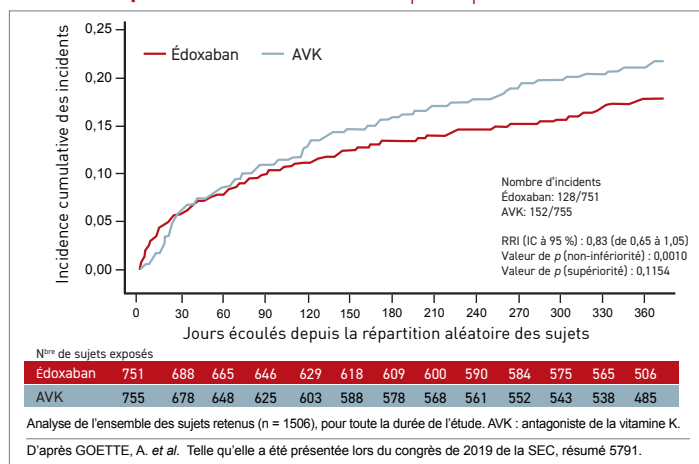
Cette observation est importante parce que la commodité et l'activité plus prévisible des NACO font en sorte que ces agents sont de plus en plus privilégiés au détriment des AVK. Cela dit, une des quatre études précédentes a été réalisée avec du dabigatran, seul inhibiteur direct de la thrombine qui soit offert sur le marché, qui s'administre 2 fois par jour. Une autre a été menée avec de l'apixaban administré à dose complète 2 fois par jour, et la dernière a porté sur le rivaroxaban administré 1 fois par jour, mais selon une stratégie à faible dose.

L'étude ENTRUST-AF PCI est la dernière tentative en date pour trouver «la bonne combinaison de médicaments administrés

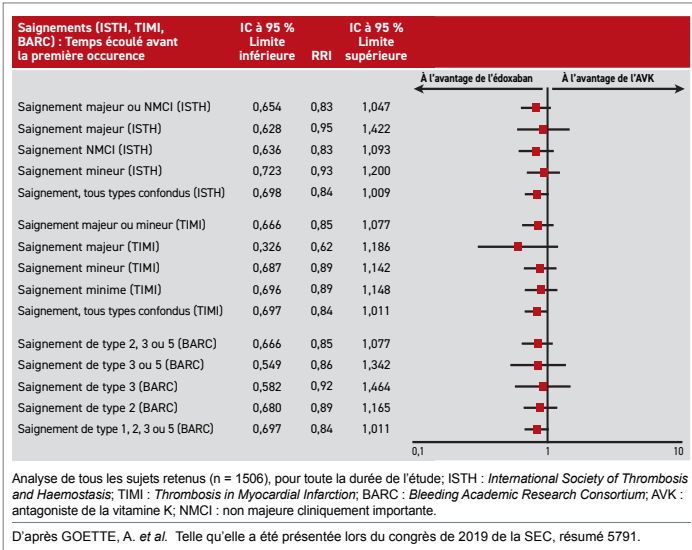
aux bonnes doses afin d'offrir la meilleure prévention possible contre les incidents ischémiques, mais avec un risque de saignement majeur le plus faible possible», a expliqué un des intervenants invités par la SEC, le Dr Renato Lopez, Professeur de cardiologie à l'École de médecine de l'université Duke, de Durham, en Caroline du Nord. Au vu des résultats de cette étude, une association formée d'un NACO et d'un inhibiteur de la P2Y12, sans AAS, «devrait désormais être considérée comme le schéma thérapeutique à privilégier».

Dans le cadre de l'étude ENTRUST-AF PCI, qui comptait 186 centres de recherche participants dans 18 pays, 1506 patients atteints de FA ayant besoin d'une anticoagulation à la suite d'une ICP ont été affectés aléatoirement à l'une des deux stratégies d'anticoagulation. Ceux affectés à la bithérapie ont reçu 60 mg d'édoxaban une fois par jour et un inhibiteur de la P2Y12, alors que ceux affectés à la trithérapie ont reçu un AVK en plus d'un inhibiteur de la P2Y12 et de 100 mg d'AAS par jour. Le paramètre d'évaluation principal était composé de saignements majeurs ou pertinents sur le plan clinique, mais non considérés comme majeurs pour autant. Ces traitements ont été amorcés dans un délai de quatre heures à cinq jours après l'ICP (médiane de 45,1 heures) et se sont poursuivis pendant 12 mois.

**FIGURE 1 | Paramètre d'évaluation principal**



**FIGURE 2 | Saignements**



### Taux de saignement majeur annualisé

Au bout d'un an, le taux de saignement majeur annualisé s'élevait à 20,7 % dans le groupe édoxaban et à 25,6 % dans le groupe AVK. Ce résultat statistiquement significatif a confirmé la non-infériorité de la bithérapie ( $p = 0,001$ ). Quant à sa supériorité, qui faisait l'objet d'une des hypothèses à l'étude, il s'en est fallu de peu que l'avantage numérique constaté dès le début de la troisième semaine et qui a persisté jusqu'à la fin de l'étude franchisse le seuil de la signification statistique ( $p = 0,115$ ) (figure 1).

«Nous avons appliqué de nombreuses définitions pour les saignements majeurs et chaque fois les chiffres étaient à l'avantage de l'édoxaban au terme de l'analyse de l'ensemble des sujets retenus que nous avons réalisée à la fin de l'étude», a rapporté le Dr Goette (figure 2).

### Une protection similaire contre les incidents ischémiques

Le Dr Goette a affirmé que les taux enregistrés pour le paramètre rendant compte de l'efficacité du traitement étaient similaires dans les deux groupes de sujets. Il était composé des décès d'origine CV, des AVC, des embolies systémiques, de l'infarctus du myocarde (IM) ou de la thrombose sur endoprothèse certaine. Les résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI ont été publiés le jour même de leur présentation devant la SEC (VRANCKX, P., *et al. Lancet*, 3 septembre 2019, diffusion en ligne avant impression).

Pendant les deux premières semaines de l'étude, le taux de saignement majeur obtenu avec le traitement à base d'AVK était plus faible que celui observé dans le groupe traité par l'édoxaban, mais la différence n'était pas significative. Or la situation s'est renversée à partir de ce moment-là.

Une analyse réalisée a posteriori sur cette différence a révélé que les doses d'AVK étaient à un niveau sous-thérapeutique avant ce délai comme en témoignait le rapport international normalisé (RIN). Près de 70 % des patients traités au moyen d'un AVK présentaient un RIN subthérapeutique du 2<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour.

### La plupart des patients suivaient un traitement univoque

Les sujets du groupe suivant la bithérapie recevaient 60 mg d'édoxaban une fois par jour en plus d'un inhibiteur de la P2Y12, mais il faut savoir que le protocole de l'étude ENTRUST-AF PCI permettait aux patients dont la clairance de la créatinine était faible ( $\leq 50$  mL/min), qui pesaient 60 kg ou moins ou qui utilisaient certains inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P de recevoir l'édoxaban à des doses univoques de 30 mg. La plupart des sujets des deux groupes (92,5 %) prenaient également du clopidogrel par défaut, mais l'emploi de prasugrel ou de ticagrélor était aussi permis, la décision étant laissée à la discrétion du chercheur. En évitant le ticagrélor, qui s'administre deux fois par jour, la majorité des patients des deux groupes ont toutefois pu continuer de suivre un schéma thérapeutique univoque.

Lors de l'étude PIONEER-AF PCI (GIBSON, C.M., *et al. N Engl J Med*, vol. 375, 2016, p. 2423-2434), le rivaroxaban, un autre NACO administré une fois par jour, s'est aussi comparé favorablement à un traitement à base d'AVK pour ce qui est des saignements majeurs, mais il y a été administré selon deux stratégies à doses réduites, ce qui n'a pas été le cas de l'édoxaban pendant l'étude ENTRUST-AF PCI.

Cela étant dit, les résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI concordent avec ceux d'autres études ayant porté sur l'emploi de NACO dans cette population. Selon le Dr Lopez, les données confirment que «la trithérapie composée d'un AVK, d'un inhibiteur de la P2Y12 et d'AAS devrait être évitée». Dans l'ensemble, l'avantage qu'ont les NACO sur les AVK vient du fait qu'ils rendent inutiles la surveillance systématique des patients et les ajustements posologiques visant à préserver une anticoagulation thérapeutique.

### Conclusion

L'étude ENTRUST-AF PCI a montré que, comparativement à un traitement à base d'AVK, l'édoxaban administré à dose complète avec un inhibiteur de la P2Y12 permet d'abaisser durablement le risque de saignement majeur chez les patients atteints de FA ayant besoin d'une anticoagulation. Il s'est révélé non inférieur pour ce paramètre tout en conférant une protection comparable contre un ensemble de manifestations ischémiques. Ces données confirment que cette stratégie est celle à privilégier plutôt qu'un traitement à base d'AVK. •

**NE PAS DISTRIBUER**

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>