

# Supplément

# Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM  
NOVEMBRE / DECEMBRE 2016 ISSN2425-7249

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme

**DES ÉTUDES IMPORTANTES À L'AHA :  
athérosclérose, traitements antithrombotiques,  
sécurité cardiovasculaire...**

Coordinateur *Nicolas DANCHIN*



**American Heart Association®**  
life is why™

**SCIENTIFIC 210  
SESSIONS 16**

12 - 16 NOVEMBRE 2016 - New Orléans, Louisiane



Ce compte rendu de Congrès a été réalisé avec le soutien institutionnel d'AMGEN. Attention ceci est un compte rendu et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Le contenu a été réalisé sous la seule et entière responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication. AMGEN n'est pas intervenue dans le choix des auteurs et dans le contenu des articles. De ce fait, la responsabilité de AMGEN ne saurait être engagée.

**AMGEN®**

[www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr)



### Rédacteur en chef

Nicolas Danchin

### Rédacteurs en chef adjoints

Michel Farnier

Paul Valensi

### Comité éditorial

Nadia Aissaoui

Eric Bonnefoy Cudraz

Serge Boveda

Bertrand Cariou

François Carré

Bernard Charbonnel

Yves Cottin

Sébastien Czernichow

Erwan Donal

Laurent Fauchier

Bruno Guerci

Pascal Gueret

Yves Juillière

Jean-Yves Le Heuzey

Jean-François Leclercq

Pascal Leprince

Eloi Marijon

Nicolas Meneveau

Jean-Luc Monin

Pascal Poncelet

Etienne Puymirat

Alban Redheuil

Philippe Romejko

David Rosenbaum

### Coordination médicale

Paule Guimball

### Contact commercial

Suzanne Ricard

Tél. : +33 (0)1 40 88 94 48

### Direction artistique

Françoise Genton

Imprimerie : Passion Graphic

11 rue Denis Papin

Z.A des 50 Arpents

77680 Roissy en Brie



Cordiam est une publication

d'Impact Medicom

Abonnement :

1 an : 49€

www.e-cordiam.fr

N° de Commission Paritaire :

1121 T 92545

*Ce supplément ne peut être vendu séparément.*

cordiam@impact-medicom.com

3 boulevard Paul-Emile Victor

92200 Neuilly-sur-Seine

Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20

Fax : +33 (0)1 46 41 05 21

SAS au capital de 30 000€

### Directeur de la publication

### et représentant légal

Patricia Lhote



## HA 2016 : beaucoup de nouvelles informations sur des traitements faisant déjà partie du paysage cardiologique.

Le congrès de l'AHA 2016 aura été un bon millésime, apportant des informations importantes pour la pratique et bouleversant certaines idées reçues. C'est ce qu'on attend d'une telle manifestation.

Je retiendrai essentiellement trois grandes thématiques

### L'ATHEROSCLEROSE

- **Une sous-analyse de HOPE 3**, cette étude indépendante ayant évalué l'intérêt d'une statine et d'un traitement antihypertenseur dans une population à relativement faible risque, a analysé l'évolution des fonctions cognitives chez les sujets âgés ( $\geq 70$  ans) en fonction du traitement. L'étude est bien conduite et s'appuie sur des tests évaluant diverses dimensions des fonctions supérieures. La mauvaise nouvelle est que, dans cette population de 74 ans d'âge moyen à l'inclusion, les fonctions cognitives se détériorent chez environ une personne sur cinq ... La bonne nouvelle est que le traitement par statine, comme le traitement antihypertenseur, n'entraînent aucune dégradation des fonctions supérieures.
- **L'étude GLAGOV** a évalué par échographie endocoronaire l'évolution de plaques athéromateuses avec un traitement par evolocumab (inhibiteur du PCSK9) en plus d'un traitement classique par statines. L'evolocumab entraîne une forte réduction du niveau de LDL-cholestérol (0,37 g/L sous traitement) ; il s'accompagne d'une réduction, certes quantitativement modeste, mais très significative sur le plan statistique, du volume moyen des plaques, et le pourcentage des patients pour lesquels est constatée une régression de la plaque est nettement supérieur sous traitement. Ces constatations se retrouvent également chez les patients dont le niveau de LDL à l'entrée dans l'étude était bas,  $< 0,70$  g/L. Un élément de plus pour confirmer le rôle des lipides dans l'évolution de la maladie athéromateuse. Il faut maintenant attendre les résultats de **FOURIER** attendus à l'ACC 2017 pour connaître l'impact de l'evolocumab sur les événements cardiovasculaires.

### LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

- **L'étude EUCLID** a comparé ticagrelor et clopidogrel dans une large population de patients ayant une artériopathie des membres inférieurs. Les deux traitements font jeu égal, tant pour ce qui est de la prévention des accidents ischémiques que pour le risque hémorragique. Dans les analyses de sous-groupes, seuls les patients ayant eu une angioplastie coronaire paraissent avoir de meilleurs résultats avec le ticagrelor. Ces résultats soulèvent des interrogations sur le traitement antithrombotique le plus adapté chez les patients artériopathes. On attendra donc avec d'autant plus d'impatience la fin de **l'étude COMPASS** qui évalue, particulièrement dans cette population, l'intérêt du rivaroxaban.

- **L'étude PIONEER-PCI** donne une meilleure idée du risque hémorragique lié aux différents types de stratégies antithrombotiques chez des patients ayant une fibrillation atriale, traités par angioplastie. Les patients ont été inclus dans les 3 jours suivant le geste de revascularisation. Le taux de saignements majeurs dépasse 3 % chez les patients ayant une stratégie classique (AVK et double traitement antiagrégant), et est réduit d'un tiers chez ceux traités par rivaroxaban très faible dose avec double antiagrégation, ou par rivaroxaban 15 mg associé au clopidogrel (sans aspirine au-delà des 3 premiers jours). Les saignements jugés cliniquement significatifs sont réduits de 40 % environ (27 % avec la stratégie classique, 17% et 18 % avec les stratégies rivaroxaban). La sécurité d'emploi de ces stratégies nouvelles est donc nettement meilleure. En revanche, l'étude n'était pas dimensionnée pour pouvoir répondre de façon certaine à la question de la prévention du risque ischémique (coronaire et cérébral). Il faudra pour cela attendre les résultats des autres études en cours sur ce sujet, ainsi que des données obtenues en vie quotidienne, à travers différents registres.

## LA SECURITE CARDIOVASCULAIRE DU CELECOXIB, INHIBITEUR DE COX 2

Avec le retrait du marché du VIOXX, beaucoup se sont interrogés sur le risque cardiovasculaire potentiel lié à l'utilisation des inhibiteurs de COX 2. Des données d'observation rapportaient des résultats discordants, mais plutôt en défaveur de ces médicaments. **L'étude PRECISION** est remarquable car elle s'est attaquée frontalement à la question, en randomisant 24 000 personnes souffrant de douleurs articulaires en trois groupes (celecoxib, ibuprofène et naproxène). Au terme de plus de 3 ans de suivi, le celecoxib fait au moins aussi bien que les comparateurs. Même si l'étude a des limites (essentiellement le choix de la dose maximale dans les différents groupes), elle apparaît comme très rassurante pour ce qui est de l'utilisation quotidienne des anti-inflammatoires inhibiteurs de COX 2.

On le voit, lors de cet AHA 2016, pas de scoop sur de nouvelles molécules, mais bien des enseignements importants sur l'utilisation quotidienne de médicaments généralement déjà largement employés. C'est aussi cela, le progrès médical.

Nicolas DANCHIN

# SOMMAIRE

	<b>AHA 2016</b>	
<b>2</b>	<b>ÉDITORIAL</b>	<i>Nicolas Danchin</i>
<b>4</b>	<b>ÉTUDE GLAGOV</b>	<i>Michel Zeitouni / Jean Ferrières</i>
<b>8</b>	<b>ÉTUDE EUCLID</b>	<i>Nicolas Danchin / Victor Abovans</i>
<b>11</b>	<b>ÉTUDE PRECISION</b>	<i>Nicolas Danchin / Nicholas Moore</i>
<b>15</b>	<b>ÉTUDE PIONEER</b>	<i>Quentin Fischer / Denis Angoulvant</i>

# LES RÉDACTEURS DE CE NUMÉRO SPÉCIAL AHA



**Pr Nicolas DANCHIN**

Rédacteur en chef  
et coordinateur  
de ce numéro



**Quentin FISCHER**

Interne de cardiologie  
à Paris



**Michel ZEITOUNI**

Interne de cardiologie  
à Paris

*Nous remercions particulièrement les Professeurs cités ci-dessous pour leurs diverses réactions aux études présentées pendant l'AHA*



**Pr Victor ABOYANS**

Limoges



**Pr Denis ANGOULVANT**

Tours



**Pr Jean FERRIÈRES**

Toulouse



**Pr Nicholas MOORE**

Bordeaux

N. Danchin déclare avoir les liens d'intérêts suivants :

Bourses de recherche : Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-aventis, Servier, and The Medicines Company  
Honoraires pour conférences ou honoraires de consultation : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, MSD-Schering, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company

## GLAGOV

## Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound

## Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients

## Contexte et hypothèse

La réduction du niveau de LDL-C est un des piliers de la prise en charge de la maladie coronarienne et de l'athérosclérose en général.

Depuis plusieurs années maintenant, les études ont démontré que cette réduction du LDL-C par les statines était corrélée à une diminution des événements ischémiques cardiovasculaires, et une réduction du volume des plaques d'athérome coronaire évaluée en intravascular ultrasound –IVUS–.

L'Evolocumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'enzyme du PCSK9 impliquée dans le métabolisme du cholestérol dans les hépatocytes, permettant une diminution du LDL-cholestérol circulant.

La question posée par l'étude GLAGOV est la suivante : l'inhibition du PCSK9 par l'Evolocumab, associée à un traitement optimal par une statine, permet-elle une régression de l'athérome coronaire mesuré en IVUS chez des patients coronariens ?

## Critères d'inclusion

Les patients admis pour des symptômes angineux étaient inclus si leur coronarographie retrouvait une sténose évaluée visuellement entre 20 et 50 % sur une coronaire de calibre suffisant pour permettre l'IVUS. Ils devaient être traités par une statine depuis au moins 4 semaines avec un LDL-C supérieur à 80 mg/dl. Un niveau entre 60 et 80 mg/dl était accepté en association à un facteur de risque majeur (athérosclérose extra-coronaire, antécédent de cardiopathie ischémique, ou diabète de type 2) ou 3 facteurs mineurs (tabagisme actif, HTA, HDL bas, hérédité coronarienne, homme de plus de 50 ans ou femme de plus de 55 ans).

## Plan d'étude et traitements étudiés

L'essai clinique GLAGOV est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, et stratifiée en fonction de la zone géographique.

La randomisation a été effectuée en 1 pour 1 avec des blocs de 4 patients, via un serveur vocal interactif qui les a assignés dans le groupe Evolocumab 420 mg ou dans le

groupe placebo.

L'Evolocumab 420 mg et le placebo étaient administrés chaque mois en sous cutané pendant 76 semaines. Une visite médicale était prévue aux semaines 4, 12, 24, 36, 52, 64, et 76.

A la 78<sup>ème</sup> semaine, une évaluation de la plaque coronaire par IVUS était répétée sur la coronaire cible.

L'adjudication des événements cardiovasculaires était effectuée par un comité indépendant, et les images d'IVUS étaient relues par un laboratoire central.

## Critères de jugement

## • Critère principal :

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction du volume de la plaque coronarienne (PAV) entre l'inclusion et la 78<sup>ème</sup> semaine de traitement par evolocumab.

## • Critères secondaires :

Les critères secondaires comportaient la variation du volume de la plaque d'athérome (TAV), le taux d'évènement clinique pendant l'essai (mortalité toute cause, mortalité cardiovasculaire, AVC...) et les variations du taux de cholestérol.

## Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Un échantillon de 356 patients par groupe était requis pour obtenir une différence de 0,71 % entre les deux groupes sur le critère de jugement principal avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral à 0,05. En prenant en compte 25 % de patients perdus de vue, 950 patients étaient requis pour la randomisation.

## Population

Entre Mai 2013 et janvier 2015, 968 patients de 197 centres différents ont été randomisés : 484 patients ont été traités par Evolocumab et 484 dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes (*tableau 1*), on note un niveau de traitement par statine comparable, et un niveau de LDL-C similaire au début de l'étude (LDL-C groupe placebo = 92,6 mg/dl, LDL-C groupe Evolocumab=92,6 mg/dl).

846 patients, soit 87,2 % des patients ont été évalués en IVUS à l'inclusion et à la 48<sup>ème</sup> semaine.

Les patients ont été traités en moyenne 17,6 mois.

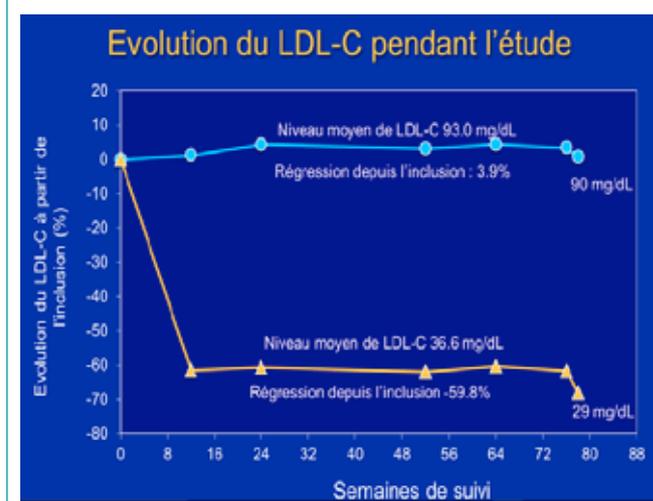
**TABLEAU 1. Caractéristiques de la population**

Paramètres	Placebo (N=484)	Evolocumab (n=484)
Age	59.8	59.8
Hommes	350 (72.3%)	349 (72.1%)
IMC kg/m <sup>2</sup>	29.5	29.4
HTA	405 (83.7)	398 (82.2)
Antécédent d'angioplastie	188 (38.8)	189 (39.0)
Antécédent d'infarctus	171 (35.3)	169 (34.9)
Diabète	104 (21.5%)	98 (20.2%)
Tabagisme actif	113 (23.3%)	124 (25.6%)
Traitement par statine	476 (98.3%)	478 (98.8%)
Traitement intense	59.9%	57.9%
Traitement modérément intense	38.2%	40.5%
Traitement peu intense	0.2%	0.4%
Antiagrégant plaquettaire	465 (96.1)	454 (93.8)
Béta-bloquant	370 (76.4)	362 (74.8)
IEC	264 (54.5)	260 (53.7)
ARA2	92 (19.0)	87 (18.0)
Niveau de LDL-C à l'inclusion	92.4 mg/dL	92.6 mg/dL

## II Résultats

Après 76 semaines de traitement, le niveau moyen de LDL était de 93 mg/dL dans le groupe placebo, contre 36,6 mg/dl dans le groupe Evolocumab ( $p < 0,01$ ), représentant une réduction moyenne de 0,2 mg/dl contre 56,3 mg/dl dans le groupe Evolocumab. ( $p < 0,01$ ). (figure 1)

**FIGURE 1. Évolution du LDL-C pendant l'étude**



Les caractéristiques et l'évolution des plaques athéromateuses constatées en IVUS entre l'inclusion et la 78<sup>ème</sup> semaine sont décrites dans le [tableau 2](#).

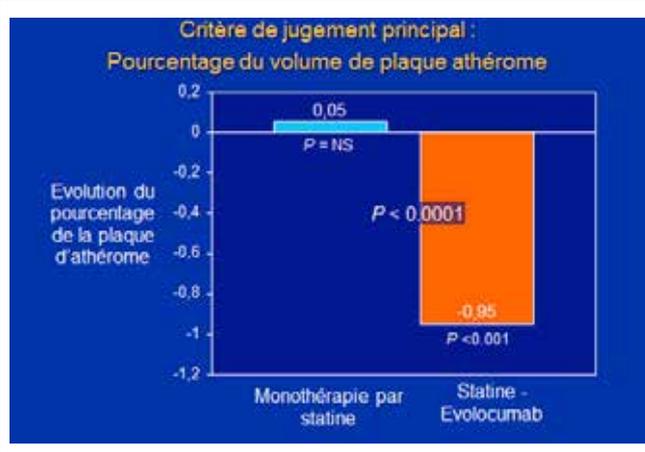
**TABLEAU 2. Caractéristiques et évolution des plaques athéromateuses**

Paramètres	Placebo n=423	Evolocumab n= 423	Différences entre les groupes	valeur de p
<b>A l'inclusion</b>				
<b>Pourcentage du volume d'athérome</b>				
Moyen (95 % CI)	37.2 (36.4 à 38.0)	36.4 (35.6 à 37.2)	-0.76(-1.9 à 0.4)	0,18
Median (95% CI)	37.1 (36.0 à 38.0)	36.4 (35.5 à 37.5)		
<b>Volume total d'athérome</b>				
Moyen (95% CI)	191.4 (183.2 à 199.6)	187.0 (179.1 à 194.8)	-4.3 (-15.6 à 7.0)	0.63
Median (95% CI)	175.8 (164.0 à 187.4)	174.6 (164.1 à 183.1)		
<b>A la 48<sup>ème</sup> semaine</b>				
<b>Pourcentage du volume d'athérome</b>				
IMoyen (95% CI)	37.3 (36.5 à 38.1)	35.6 (34.8 à 36.4)	-1.7 (-2.8 à -0.6)	0.002
Median (95% CI)	36.8 (35.7 à 37.8)	35.7 (34.8 à 36.5)		
<b>Volume total d'athérome, mm<sup>3</sup></b>				
Moyen (95% CI)	190.6 (182.5 à 198.7)	181.5 (174.1 à 188.9)	-8.9 (-19.9 à 2.0)	0.23
Median (95% CI)	174.4 (164.3 à 186.6)	169.6 (160.9 à 180.7)		

## • Critère de jugement principal

Le pourcentage de diminution du volume de la plaque d'athérome coronaire mesurée en IVUS était de 0,95 % dans le groupe Evolocumab, contre une progression de 0,05 % dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). (figure 2)

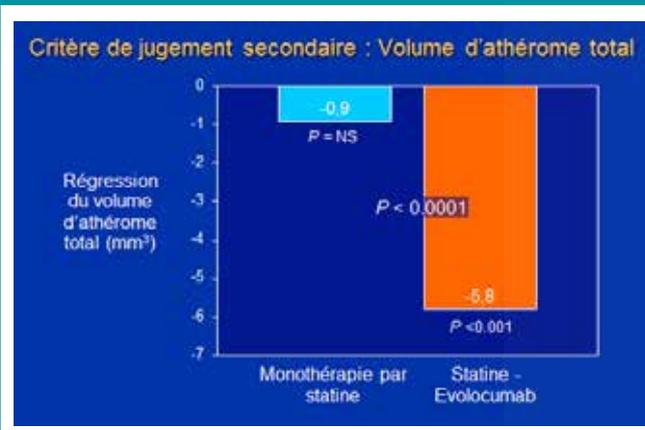
**FIGURE 2. Pourcentage de diminution de volume de la plaque d'athérome**



## • Critères secondaires

La variation du volume de la plaque d'athérome était de 5,8 mm<sup>3</sup> dans le groupe Evolocumab contre 0,9 mm<sup>3</sup> dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). (figure 3) Bien que l'étude ne soit pas construite pour répondre à cette question, les événements cardiovasculaires étaient moins nombreux dans le groupe Evolocumab (12.2% vs 15.3%), notamment sur l'infarctus du myocarde non fatal (2.1% vs 2.9%), et le nombre de revascularisation coronaire (10.3% vs 13.6%).

**FIGURE 3. Variation du volume de la plaque d'athérome**



## • Evénements indésirables et tolérance

L'administration d'Evolocumab a été bien tolérée, le taux d'événements indésirables et d'effets secondaires était bas et similaire dans les deux groupes, notamment les myalgies (7.0% vs 5.8%) et les événements neurocognitifs (1.4% vs 1.2%). A noter qu'un patient a développé des anticorps anti Evolocumab.

## II Conclusion

L'étude GLAGOV montre que chez les patients atteints d'une coronaropathie avec un traitement optimal par une statine, l'ajout d'Evolocumab pendant 76 semaines a entraîné une régression significative de 0,95 % du volume des plaques d'athérome coronaires évaluées par l'IVUS. Cette régression n'a pas été observée dans le groupe traité par statines et placebo.

## RÉACTION

Jean Ferrières, Toulouse

### GLAGOV et LDLC : toujours plus bas et toujours mieux?

Au total, l'étude GLAGOV envoie des signaux positifs à la communauté scientifique internationale qui mériteront d'être confirmés par la publication prochaine des essais cliniques à long terme évaluant la morbidité cardiovasculaire. **Néanmoins, pour la première fois avec une thérapeutique qui n'est pas une statine, les auteurs montrent que l'athérosclérose peut être modulée malgré l'utilisation de doses appropriées de statines et avec un point de départ aux alentours de 0,92 g/l pour le LDL-C.**

Le LDL cholestérol est un facteur causal de l'athérosclérose et donc un élément incontournable à prendre en charge lorsque que l'on veut modifier le pronostic de nos patients.

**Les statines ont illuminé les années 1990** (de 4S avec la simvastatine à JUPITER avec la rosuvastatine) et seront retenues dans l'histoire de la médecine comme des thérapeutiques ayant fait basculer l'athérosclérose d'un domaine incompris vers un monde maîtrisable.

En raison de la gravité de certaines élévations du LDL cholestérol et de quelques myalgies qui rendent l'observance difficile, l'arrivée de nouvelles thérapeutiques vis-à-vis du LDL cholestérol est un souhait de la communauté scientifique partagé par les patients. Avec l'essai clinique GLAGOV, une première étape décisive vient d'être franchie et nous attendons avec impatience la confirmation de cette efficacité à grande échelle.

A l'opposé de ceux qui n'aiment pas ou qui ne comprennent pas la recherche clinique, **l'innovation thérapeutique poursuit son chemin**, crée des concepts et parfois réussit à modifier l'histoire naturelle d'une maladie. Dans les années à venir, nous saurons si les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont une place en cardiologie et de toute façon, la recherche clinique continuera avec enthousiasme et **avec comme unique objectif, la santé de nos patients.**

**L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Amgen, Sanofi, et MSD**

## EUCLID

### Examining Use of ticagrelor In peripheral arterial Disease Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease

Présenté par M. Patel. Publication simultanée Hiatt et al. N Engl J Med

## II Contexte et hypothèse

L'artériopathie des membres inférieurs est une pathologie fréquente, qui s'accompagne d'un taux élevé de complications cardiovasculaires et pour laquelle le traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé. L'étude CAPRIE a montré une meilleure efficacité du clopidogrel par rapport à l'aspirine, en particulier dans le sous-groupe des patients artéritiques. Le ticagrelor s'est avéré supérieur au clopidogrel chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, et l'association ticagrelor-aspirine supérieure à l'aspirine seule chez les patients ayant une maladie coronaire stable, à l'association ticagrelor-aspirine supérieure à distance d'un infarctus du myocarde. L'hypothèse testée par l'étude est celle de la supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel, dans une population de patients ayant une artériopathie des membres inférieurs.

## II Critères d'inclusion

Patients de 50 ans ou plus, avec une artériopathie symptomatique définie par :

- une AOMI symptomatique avec IPS  $\leq$  80
- ou un antécédent de revascularisation des membres inférieurs de plus de 30 jours

Exclusions :

- nécessité d'un traitement par aspirine
- nécessité d'un double traitement antiagrégant
- traitement anticoagulant
- antécédent de maladie hémorragique
- présence d'un double variant allélique de perte de fonction du CYP2C19

## II Plan d'étude et traitements étudiés

Étude en double aveugle comparant le ticagrelor (90 mg deux fois par jour) au clopidogrel (75 mg par jour).

Durée de recrutement 14 mois et durée de suivi 26 mois.

## II Critères de jugement

- **Critère principal :**  
mortalité cardiovasculaire, infarctus ou AVC

- **Critères secondaires :**

- critère principal + ischémie de membre
- analyse hiérarchique de chacun des éléments du critère principal

- **Critères de sécurité principal :** saignement TIMI majeur

## II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Pour mettre en évidence une réduction de 15 % du critère principal (puissance de 90 %, significativité à 4,94 %), une taille d'échantillon minimale de 11500 patients est nécessaire, en estimant la survenue du critère principal dans le groupe contrôle à 6-6,5 %. En raison du taux d'événements plus bas observé pendant l'essai, la taille de l'échantillon a été portée à 13500 patients.

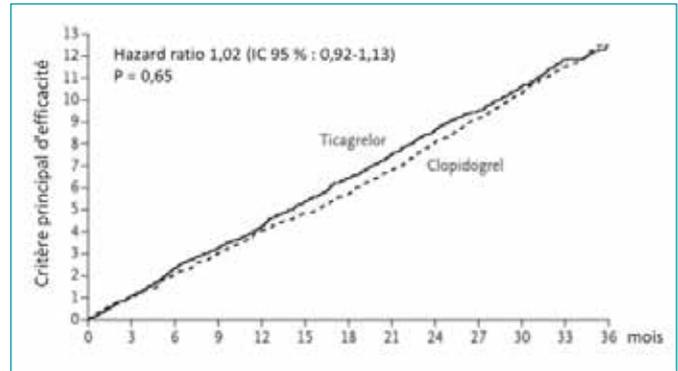
## II Population

Recrutement de 13585 patients dans 28 pays et 811 centres entre décembre 2012 et mars 2014.

	Ticagrelor (N=6930)	Clopidogrel (N=6955)
<b>Age médian (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles) (années)</b>	66 (60, 72)	66 (60, 73)
<b>Femmes, no. (%)</b>	1908 (27.5)	1980 (28.5)
<b>Poids médian (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles), kg</b>	76,4 (66, 88)	76,5 (66, 88)
<b>Tabac, no. (%)</b>		
Jamais fumeurs	1481 (21.4)	1503 (21.6)
Fumeurs	2125 (30.7)	2164 (31.1)
Fumeurs ayant arrêté	3281 (47.3)	3249 (46.7)
AVC, no. (%)	576 (8.3)	567 (8.2)
AIT, no. (%)	279 (4.0)	228 (3.3)
Maladie coronaire, no. (%)	2019 (29.1)	2013 (28.9)
Infarctus du myocarde, no. (%)	1242 (17.9)	1280 (18.4)
<b>Nombre de territoires vasculaires atteints, no. (%)</b>		
1	3874 (55.9)	3930 (56.5)
2	2333 (33.7)	2355 (33.9)
3	723 (10.4)	670 (9.6)
Diabète (Type I & II), no. (%)	2639 (38.1)	2706 (38.9)
Hypertension, no. (%)	5437 (78.5)	5420 (77.9)
Hyperlipidémie, no. (%)	5229 (75.5)	5251 (75.5)

## II Résultats

- **Critère principal :**  
aucune différence significative sur le critère principal d'efficacité.



- **Critères secondaires :**

	Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC 95 %)	P
Décès CV	5,2 %	4,9 %	1,07 (0,92-1,23)	0,40
Infarctus	5,0 %	4,8 %	1,06 (0,91-1,23)	0,48
AVC ischémique	1,9 %	2,4 %	0,78 (0,62-0,98)	0,03
Décès CV, infarctus, AVC ischémique, ischémie aiguë de membre	12,1 %	12,0 %	1,02 (0,92-1,12)	0,74
Mortalité toute cause	9,1 %	9,1 %	0,99 (0,89-1,11)	0,91

- **Critères de sécurité :**

	Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC 95 %)	P
Saignement TIMI majeur	1,6 %	1,6 %	1,10 (0,84-1,43)	0,49
Saignement intracrânien	0,5 %	0,5 %	1,06 (0,66-1,70)	0,82
Hémorragie fatale	0,1 %	0,3 %	0,53 (0,25-1,13)	0,10
TIMI mineur	1,2 %	1,0 %	1,32 (0,96-1,83)	0,09
Dyspnée avec arrêt de traitement	4,8 %	0,8 %	----	<0,001
Saignement avec arrêt de traitement	2,4 %	1,6 %	----	<0,001
Effets secondaires conduisant à un arrêt de traitement	15,4 %	11,1 %	----	<0,001

- **Analyses de sous-groupes :**

La plupart des analyses de sous-groupes (notamment selon l'âge, le sexe, ou la présence de diabète) ne montrent aucune interaction.

Seuls deux sous-groupes paraissent avoir un bénéfice du ticagrelor, les patients ayant des antécédents de revascularisation coronaire ou carotidienne (HR 0,88, 0,75-1,04, P d'interaction 0,03) et ceux ayant des antécédents d'angioplastie coronaire avec pose de stent (HR 0,82, 0,65-1,03, P d'interaction 0,03).

## II Conclusion

Chez des patients ayant une artériopathie périphérique symptomatique, le ticagrelor n'est pas supérieur au clopidogrel en termes de réduction des événements cardiovasculaires ; la survenue d'accidents hémorragiques est similaire sous ticagrelor et sous clopidogrel.

Les effets secondaires conduisant à une interruption de traitement sont plus fréquents sous ticagrelor.

## RÉACTION

### **Victor Aboyans (Limoges)**

Les résultats négatifs de l'essai d'EUCLID quant à l'hypothèse de supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel chez les patients ayant une AOMI nous rendent perplexes et modestes quant à nos connaissances sur cette maladie, qui à plusieurs égards, diffère de la maladie coronaire.

Soulignons que le schéma de l'étude ne mettait pas le ticagrelor dans la situation la plus favorable : les patients ayant un tableau aigu (ischémie aiguë, revascularisation récente) étaient exclus de l'étude, alors même que ces situations auraient peut-être permis de mettre en valeur la pharmacocinétique plus favorable du ticagrelor.

De même, le protocole prévoyait la recherche génétique des formes homozygotes de résistances au clopidogrel, ce qui ne se fait pas en pratique clinique, mais l'exclusion de moins de 5% des patients pour ce motif n'aura probablement rien changé au résultat final qui ne montre pas la moindre tendance significative.

Parmi les différents événements étudiés, le ticagrelor semble supérieur au clopidogrel pour prévenir les AVC qui ne correspondent qu'à une minorité (15%) des événements chez ces patients. On ne peut exclure un effet du hasard de ce bénéfice isolé des autres événements cardiovasculaires, et il faudra attendre les résultats de SOCRATES 2 pour savoir si vraiment le ticagrelor a un intérêt particulier dans la prévention secondaire des AVC.

En attendant, et compte tenu de sa meilleure tolérance, le clopidogrel reste le traitement de référence dans l'AOMI, et même si, 20 ans après CAPRIE, certains ont progressivement reconsidéré l'intérêt de celui-ci par rapport à l'aspirine dans cette indication. Son jeu égal avec un nouvel antiagrégant plaquettaire ne fait que renforcer l'intérêt du clopidogrel dans cette pathologie.

Ce résultat négatif ne fait que nous faire regretter un peu plus l'absence du vorapaxar dans notre pharmacopée, seul antiplaquettaire récent ayant prouvé un intérêt complémentaire à l'aspirine pour réduire les événements cardiovasculaires (y compris les événements ischémiques des membres inférieurs).



# www.e-cordiam.fr

Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

**RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :**

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders

## PRECISION

### Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen

#### II Contexte et hypothèse

La sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) fait l'objet d'interrogations.

L'étude PRECISION compare les événements cardiovasculaires sous un traitement au long cours par celecoxib, naproxène ou ibuprofène, chez des patients nécessitant un traitement anti-inflammatoire pour une polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrose.

- hospitalisation pour angor instable ou AIT) sous celecoxib versus naproxène ou à l'ibuprofène,
- comparaison des événements gastro-intestinaux,
- comparaison des événements rénaux,
- comparaison de la tolérance et de la sécurité des 3 traitements et notamment des effets sur la fonction rénale et de la pression artérielle,
- comparaison de l'efficacité des 3 traitements sur la douleur, l'amélioration globale et fonctionnelle.

#### II Critères d'inclusion

Patients adultes, pour lesquels le médecin jugeait qu'un traitement anti-inflammatoire était nécessaire pour des douleurs articulaires. Ceux dont les douleurs étaient contrôlées par le paracétamol n'ont pas été inclus.

Présence d'une maladie cardiovasculaire avérée.

#### II Plan d'étude et traitements étudiés

Étude randomisée en double aveugle comparant 3 bras :

- Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour
- Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour
- Naproxène 375-500 mg deux fois par jour

Avec stratification sur le type de pathologie articulaire.

Traitement par esomeprazole 20 ou 40 mg fourni à tous les patients ; aspirine faible dose autorisée ( $\leq 325$  mg).

#### II Critères de jugement

- **Critère principal :**  
mortalité cardiovasculaire (incluant le risque hémorragique), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.
- **Critères secondaires :**
  - comparaison des événements cardiovasculaires majeurs (critère primaire + revascularisation ou

#### II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Hypothèse de non-infériorité par rapport au naproxène, reposant sur 3 critères devant tous être réunis :

- borne supérieure de l'intervalle de confiance de risque à 97,5 % fixée à 1,33 en comparaison du naproxène sur la population en intention de traiter (ITT) ;
- hazard ratio ne dépassant pas 1,12 ;
- borne supérieure de l'intervalle de confiance de risque à 97,5 % fixée à 1,33 en comparaison du naproxène sur la population en ITT modifiée censurant les patients 30 jours après l'arrêt des traitements.

Hypothèse de 2 % d'événements par an dans le bras de référence et d'un taux d'arrêt de traitement de 40 %, conduisant à estimer la population d'étude à 20 000 patients (6800 par groupe), pour obtenir 762 événements.

En raison d'un taux d'événements plus faible que prévu et d'un taux d'abandon de traitement plus élevé que prévu, la puissance statistique a été réévaluée à 80 %, et la borne supérieure de l'intervalle de confiance des 2 analyses (ITT et ITT modifiée) a été portée à 1,40.

#### II Population

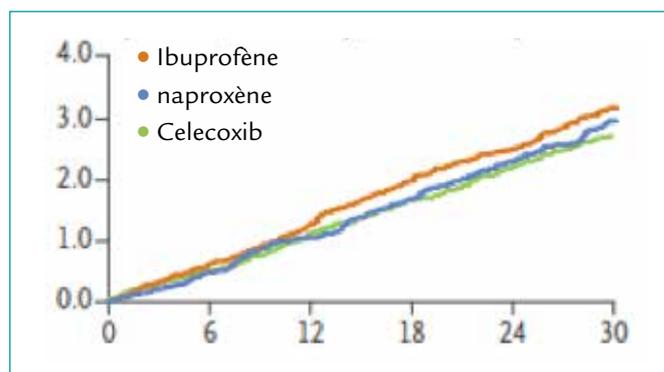
Randomisation de 24 222 patients parmi 31857 patients screenés, dans 13 pays et 926 centres entre octobre 2006 et juin 2014.

**TABLEAU 1. Caractéristiques de la population**

	Celecoxib (n=8072)	Naproxène (n=7969)	Ibuprofène (n=8040)
Age moyen (années)	63.0 ± 9.5	63.3 ± 9.4	62.2 ± 9.4
Femmes (%)	64	64	64
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	33 ± 7	33 ± 7	32.5 ± 7
Ostéoarthrite (%)	90	90	90
Polyarthrite rhumatoïde (%)	10	10	10
Prévention primaire (%)	77	78	77
Prévention secondaire (%)	23	22	23
Diabète (%)	35	35	36
Hypertension (%)	78	77	78
Tabagisme actif (%)	21	20.5	21
Dyslipidémie (%)	63	62	62
Statines (%)	54	54	54
Pression artérielle systolique (mm Hg)	125 ± 10	125 ± 11	125 ± 10

## II Résultats

- **Critère de jugement principal :**  
décès cardiovasculaire, incluant les décès de cause hémorragique, infarctus ou AVC)



	Celecoxib	Naproxène	Ibuprofène
% événements	2,3	2,5	2,7
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,93 (0,76-1,13)	0,85 (0,70-1,04)

• *Critères secondaires :*

	Celecoxib	Naproxène	Ibuprofène
MACE %	4,2	4,3	4,8
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,97 (0,83-1,12)	0,87 (0,75-1,01)
Événements graves gastro-intestinaux %	1,1	1,5	1,6
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,71 (0,54-0,93)	0,65 (0,50-0,85)
Événements rénaux %	0,7	0,9	1,1
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,79 (0,56-1,12)	0,61 (0,44-0,85)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque %	0,6	0,6	0,6
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,92 (0,62-1,39)	0,98 (0,65-1,47)
Décès toute cause %	1,6	2,0	1,8
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,80 (0,63-1,00)	0,92 (0,73-1,17)
Décès CV %	0,8	1,1	1,0
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,78 (0,57-1,07)	0,84 (0,61-1,16)
Infarctus du myocarde %	0,9	0,8	1,1
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	1,14 (0,82-1,59)	0,82 (0,61-1,11)
AVC %	0,6	0,7	0,7
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,88 (0,61-1,30)	0,95 (0,65-1,40)

• *Analyses de sous-groupes :*

Aucune interaction entre les différents sous-groupes étudiés : sexe, type de pathologie rhumatologique, traitement par aspirine, prévention primaire ou secondaire.

## II Conclusion

Le celecoxib est ainsi non-inférieur au naproxène et à l'ibuprofène pour ce qui concerne le risque d'événements cardio-vasculaires. Les événements gastro-intestinaux sont moins fréquents sous celecoxib que sous chacun des comparateurs et les événements rénaux sont moins fréquents que sous ibuprofène.



## RÉACTION

*Nicholas Moore, CHU de Bordeaux*

**L'étude PRECISION** compare les événements cardiovasculaires entre celecoxib 200 mg/j en moyenne, vs naproxène (852 mg/j) ou ibuprofène (2000 mg/j), chez des patients à risque cardiovasculaire, ayant une arthrose ou une polyarthrite rhumatoïde traités en moyenne pendant 20 mois et suivis 34 mois.

L'étude testait la non-infériorité du celecoxib, ou plus exactement la non supériorité du risque. Celle-ci était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97.5% (avec donc un p à 0.025) est inférieure à 1.33. Cette non-supériorité du risque est montrée dans les deux cas, puisque la limite supérieure du rapport de risques était à 1.13 et 1.04.

Ces résultats ne sont pas surprenants : en dehors de l'étude APC, prévention à long-terme et très forte dose des polypes intestinaux, ce qui n'a rien à voir avec les conditions habituelles de son utilisation, le celecoxib n'a jamais montré de risque particulier sur le plan cardio-vasculaire. Aucune étude épidémiologique n'a montré d'augmentation du risque avec le celecoxib. Certains pensent d'ailleurs que cela confirme la faible sélectivité du produit, ou son faible dosage relatif. On peut remarquer que dans l'analyse per-traitement, pour certains des composants du score composite, la possibilité d'une supériorité du risque du celecoxib n'est pas écartée.

**Le naproxène** est généralement considéré comme dénué de risque cardiovasculaire (ce qui n'est pas le cas pour le risque digestif).

**L'ibuprofène** est suspecté d'entraîner un risque cardiovasculaire modéré, dose-dépendant. Ici il est utilisé à dose beaucoup plus forte qu'habituelle en France.

Dans cette étude, le fait est que le celecoxib était utilisé à sa dose habituelle (1 DDD) alors que l'ibuprofène et le naproxène étaient utilisés à doses très largement supérieures à leur DDD, qui sont de 500 mg pour le naproxène et 1200 mg/j pour l'ibuprofène.

Lorsque l'on regarde soigneusement les courbes de survenue des événements, on constate qu'en fait avant un an de traitement continu il n'y a aucune différence dans aucun des événements, sauf pour l'insuffisance rénale. On se retrouve un peu comme dans **l'étude APPROVe** où le rofecoxib ne se différenciait du placebo qu'après 18 mois à 2 ans voire plus.

Cette étude confirme donc qu'il n'y a pas de différence entre les AINS, et que d'une manière générale il n'y a probablement pas de risque cardiovasculaire appréciable à moins d'un an de traitement continu à forte dose.

Les auteurs nous expliquent que le paracétamol n'a pas été choisi comme comparateur, en raison de son inefficacité dans le traitement de l'arthrose. Quelle préscience ! Le papier cité sur l'inefficacité du paracétamol dans l'OA date de 2015, alors que le protocole de l'étude a été publié en 2009 \*. Ils sont forts, quand même !

\* : Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Luscher TF, Borer JS, Mascette AM, Husni ME, Solomon DH, Graham DY, Yeomans ND, Krum H, Ruschitzka F, Lincoff AM, Nissen SE and Investigators P. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J.* 2009;157:606-12

**Nicholas Moore travaille depuis plus de 20 ans sur les risques comparés de divers AINS et du paracétamol, a conseillé les laboratoires Pfizer et Novartis sur les risques des AINS, surtout à faible dose.**

**Il a également fourni des actions de formation auprès des laboratoires et de CRO concernant la méthodologie des études post-AMM. Son équipe de recherche, Bordeaux Pharmacoepi, INSERM CIC 1401 a actuellement en cours une trentaine d'études, pour la plupart demandées par les autorités sanitaires et financées par l'industrie, dans des domaines autres que celui de cet article.**

## PIONEER AF-PCI

### Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

#### II Contexte

Le traitement de référence des patients porteurs d'une fibrillation atriale, traités par angioplastie coronaire avec implantation d'un stent, repose sur l'association d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) et d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire (DAPT), afin de diminuer le risque de thrombose coronaire et d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais ce au prix d'un taux élevé de complications hémorragiques.

#### II Objectif

Évaluation de 3 stratégies thérapeutiques :

- Rivaroxaban + un inhibiteur de P2Y12,
- Rivaroxaban + DAPT
- AVK +DAPT, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Rivaroxaban dans cette indication.

#### II Matériels et méthodes

L'étude Pioneer (étude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, incluant des 2124 sujets porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire et ayant subi une angioplastie coronaire avec pose de stent) comparait chez ces patients trois stratégies débutées dans les 72 heures après implantation du stent :

- **Rivaroxaban 15mg/j + monothérapie par clopidogrel 75mg/j** pendant 12 mois,
- **Rivaroxaban 2,5mg X 2/J + bithérapie par aspirine 75mg/j et clopidogrel 75mg/j** pendant 1, 6 ou 12 mois suivi d'un relais par Rivaroxaban 15mg/j + aspirine si durée < 12 mois,
- **Warfarine (INR cible entre 2 et 3) + bithérapie par aspirine 75mg/j et clopidogrel 75mg/j** pendant 1, 6 ou 12 mois suivi d'un relais par Warfarine + aspirine si durée < 12 mois.

#### II Population

La population de l'étude était représentative de la population de patients concernée par cette pathologie, avec absence de différence significative entre les trois groupes concernant leurs caractéristiques initiales. (*Tableau 1*)

Les principaux critères d'exclusion comprenaient un saignement cliniquement significatif au cours des 12 derniers mois, une clairance de la créatinine < 30 mL/min, anémie de cause inconnue avec une hémoglobine <10 g / dL, des saignements gastro-intestinaux importants au cours des 12 derniers mois ou une affection connue pour augmenter le risque de saignement, un accident vasculaire cérébral, ainsi qu'une resténose intra-stent ou une thrombose de stent.

**TABLEAU 1. Caractéristiques de la population**

Caractéristiques	Groupe 1 (n=709)	Groupe 2 (n=709)	Groupe 3 (=706)
Âge (années)	70.4 +/- 9.1	70.0 +/- 9.1	69.9 +/- 8.7
Âge >65 ans, n (%)	523 (73,8)	516 (72,8)	526 (74,5)
Âge > 75 ans, n (%)	254 (35.8)	245 (34.6)	230 (32.6)
Sexe féminin, n (%)	181 (25.5)	174 (24.5)	188 (26.6)
Tabagisme actif, n (%)	37 (5.2)	56 (7.9)	48 (6.8)
Clairance de la créatinine (ml/min)	78.3 +/- 31.3	77.5 +/- 31.8	80.7 +/- 30.0
Clairance entre 30 et 60 ml/min, n/total (%)	194/674 (28.8)	196/680 (28.8)	175/668 (26.2)

Clairance entre < 30 ml/min, n/total (%)	8/674 (1.2)	7/660 (1.1)	2/668 (0.3)
Inhibiteur de P2Y12 à l'admission, n (%)			
Clopidogrel	660 (93.1)	664 (93.7)	680 (96.3)
Prasugrel	12 (1.7)	11 (1.6)	5 (0.7)
Ticagrelor	37 (5.2)	34 (4.8)	21 (3.0)
Événement initial, n (%)			
SCA ST-	130/701 (18.5)	129/703 (18.3)	123/691 (17.8)
SCA ST+	86/701 (12.3)	97/703 (13.8)	74/691 (10.7)
Angor instable	145/701 (20.7)	148/703 (21.1)	164/691 (23.7)
Type de stent, n (%)			
Stent nu	231/709 (32.6)	220/705 (31.2)	224/704 (31.8)
Stent actif	464/709 (65.4)	471/705 (66.8)	468/704 (66.5)
Stent nu + stent actif	14/709 (2.0)	14/705 (2.0)	12/704 (1.7)
Type de fibrillation atriale, n (%)			
Paroxystique	300/708 (42.4)	325/709 (45.8)	313/705 (44.4)
Persistante	146/708 (20.6)	146/709 (20.6)	149/705 (21.1)
Permanente	262/708 (37.0)	238/709 (33.6)	243/705 (34.5)
Score CHADS2-Vasc, n (%)			
0	11 (1.6)	10 (1.4)	7 (1.0)
1	66 (9.3)	65 (9.2)	44 (6.2)
2	112 (15.8)	93 (13.1)	96 (13.6)
3	125 (17.6)	122 (17.2)	148 (21.0)
4	138 (19.5)	153 (21.6)	174 (24.6)
5	140 (19.7)	163 (23.0)	125 (17.7)
6	93 (13.1)	85 (12.0)	91 (12.9)
7	24 (3.4)	18 (2.5)	21 (3.0)

- **Critère principal de jugement :**

Saignement significatif cliniquement : critère composite incluant les saignements mineurs et majeurs selon les critères TIMI et les saignements nécessitant des soins médicaux.

- **Critères secondaires :**

Incidence de chaque composante du critère primaire, ainsi que les points d'efficacité suivants : l'apparition d'un événement cardiovasculaire majeur (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), chaque composante des événements cardiovasculaires majeurs et la thrombose de stent.

saignement sous antivitamine K et double traitement anti-agrégant ont permis d'estimer le risque sous ce traitement de référence à 16 % environ.

A partir de ces estimations, une population de 750 patients par bras de l'étude donne une puissance de 80 % pour détecter une différence d'incidence des événements hémorragiques > 5 %.

Les analyses sont effectuées sur les populations en intention de traiter. Les taux d'événements cumulatifs ont été estimés à 360 jours en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, avec comparaison entre les groupes par la méthode du log rank.

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées simultanément, sans ajustement du taux d'erreur de type I de 0,05.

## || Analyse statistique et hypothèses

L'étude est conçue comme une étude exploratoire destinée à apprécier les niveaux de risque hémorragique sous différents régimes d'anticoagulants. Les hypothèses sur le risque hémorragique sous rivaroxaban ont été générées à partir des données des études ROCKETT AF et ATLAS ACS TIMI 51 ; différentes études rapportant le risque de

## || Résultats

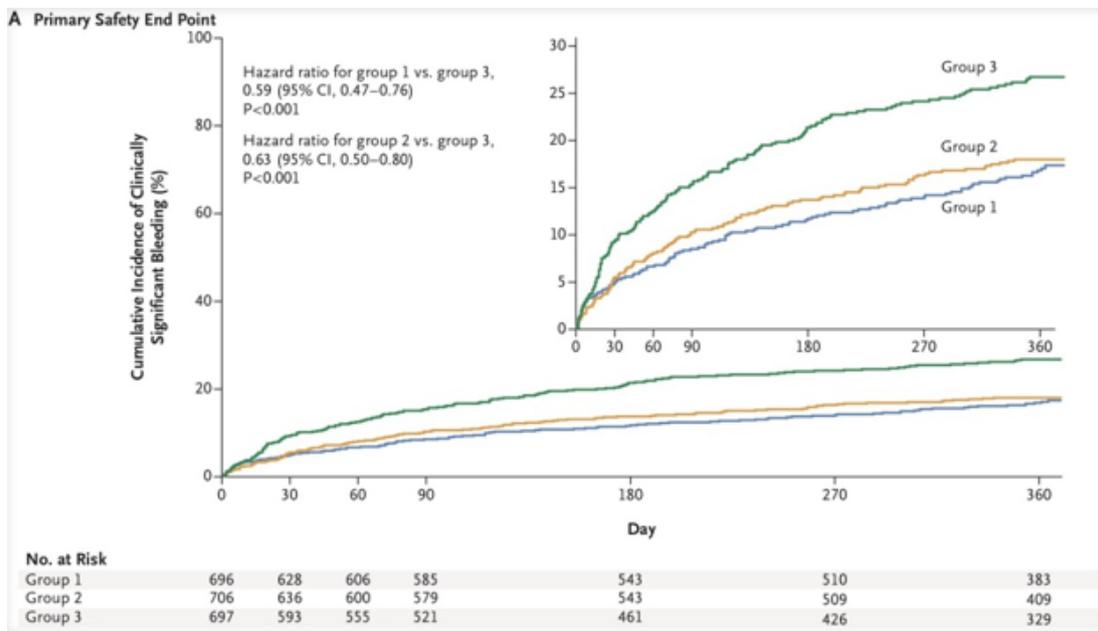
Les 2124 patients ont été inclus entre le 10 mai 2013 et le 30 juillet 2015.

**En comparaison au traitement basé sur la Warfarine, les 2 stratégies avec Rivaroxaban ont entraîné une réduction significative de l'ordre de 40% à 12 mois du critère**

**majeur qui portait sur les complications hémorragiques :** par rapport au groupe recevant le traitement standard par AVK + DAPT, où 26,7 % ont eu une complication hémorragique, le taux était de 16,8 % dans le groupe 1,

hazard ratio : 0,59, intervalle de confiance à 95% [IC], 0,47 à 0,76, P <0,001 et de 18,0 % dans le groupe 3, hazard ratio : 0,63, IC à 95%, 0,50 à 0,80, P <0,001). (cf Figure A)

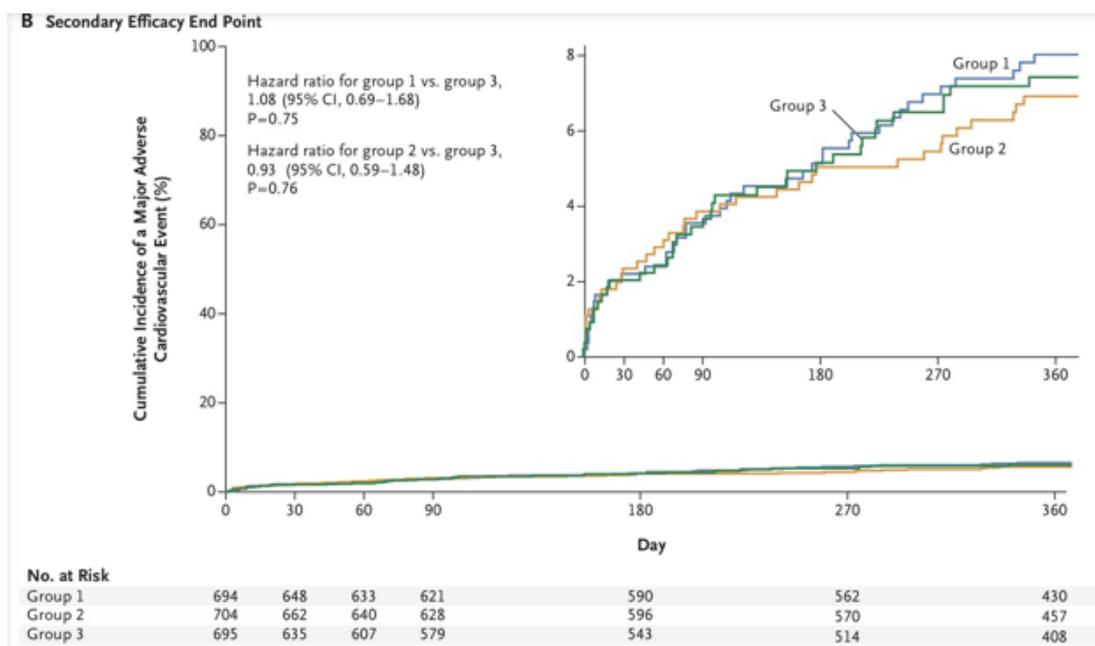
**FIGURE A. Critère principal de jugement : sécurité**



Le critère secondaire qui associait événements hémorragiques et MACE était comparable entre les 3 groupes. Les taux de mortalité par cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral étaient

similaires dans les trois groupes (estimations de Kaplan-Meier, 6,5% dans le groupe 1, 5,6% dans le groupe 2 et 6,0% dans le groupe 3; p non significatif). (cf Figure B)

**FIGURE B. Critère secondaire de jugement : efficacité**



## II Limites de l'étude

L'analyse des critères secondaires a montré que l'efficacité de chacune des deux doses de Rivaroxaban semblait similaire à celle du traitement standard.

Cependant, le nombre d'évènements est faible et l'étude non dessinée pour montrer une supériorité ou une non-infériorité. En effet, il a été estimé qu'il aurait fallu inclure 13 598 participants par groupe (au total 40 794 participants dans trois groupes) pour montrer une supériorité.

Ensuite, la posologie de Rivaroxaban utilisée dans le groupe 2 est celle indiquée en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients avec un syndrome coronarien aigu et non celle utilisée pour prévenir les complications emboliques de la fibrillation atriale.

De même, les posologies utilisées dans le groupe 1 sont infra-thérapeutiques par rapport à celles utilisées dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Enfin, la survenue d'AVC était significativement plus élevée dans le groupe 2 par rapport au groupe 3 lorsque la durée de DAPT était de 6 mois, ce qui relance le débat de l'efficacité du Rivaroxaban à cette posologie. Cependant, il s'agit d'analyses en sous-groupes avec une faible puissance statistique, ne nous permettant pas d'interpréter ces résultats.

## II Conclusion

Parmi les patients atteints de fibrillation atriale subissant une angioplastie coronaire avec pose de stent, l'administration de Rivaroxaban 15 mg par jour et d'un inhibiteur de P2Y12 en monothérapie pendant 12 mois ou 2,5 mg de Rivaroxaban deux fois par jour avec une bithérapie antiagrégante plaquettaire pendant 1, 6 ou 12 mois était associée à un taux inférieur de saignement cliniquement significatif par rapport au traitement de référence (AVK + DAPT).

Les trois groupes étaient par ailleurs similaires en terme d'efficacité, bien que les intervalles de confiance observés soient larges et limitent toute conclusion concernant l'efficacité.

## RÉACTION

*Denis Angoulvant – CHRU de Tours.*

### **Pioneer explore la trithérapie anti thrombotique chez le coronarien stenté en FA**

L'étude Pioneer, présentée à l'AHA 2016, avait pour objectif principal de comparer le risque d'évènements hémorragiques sous différentes combinaisons de traitements anticoagulants et anti-agrégants après implantation de stent coronaire chez des patients porteurs d'une fibrillation atriale.

Cette situation fréquente expose les patients aux risques de thrombose de stent efficacement prévenu par la bithérapie anti-agrégante, d'accident cardio embolique efficacement prévenus par le traitement anticoagulant et d'hémorragie augmenté par cette trithérapie anti thrombotique.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie proposent de moduler la nature (bi ou trithérapie) et la durée de ces associations en fonction des risques cardio-embolique (CHA2DS<sup>2</sup>-VASc) et hémorragique (HAS-BLED). Il n'y avait à ce jour aucune étude ayant comparé AVK et anticoagulants oraux directs dans cette situation.

Les résultats de Pioneer devraient rapidement trouver leur place dans les recommandations et les pratiques concernant le traitement anti thrombotique optimal au décours de l'implantation d'un stent chez les patients en FA. Les cliniciens choisiront probablement entre les deux stratégies basées sur le Rivaroxaban en fonction de l'estimation individuelle du risque cardio embolique et/ou du risque de thrombose de stent.

*Au cours de 3 dernières années, Denis Angoulvant a reçu des financements d'aide à la recherche des sociétés Abbott et Boston et des rémunérations pour expertises et actions de communications des sociétés MSD, Novartis, Bayer, Astra Zeneca, Amgen, Sanofi, Pfizer, BMS, Daiichi-Sankyo, et Lilly.*

# Découvrez sur [www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr) les interviews réalisées...

**SPECIAL**



American  
Heart  
Association®

life is why™

**SCIENTIFIC**  $\frac{20}{16}$   
**SESSIONS**

- ✓ ÉTUDE GLAGOV par *François Schiele*
- ✓ ÉTUDE PIONEER par *Denis Angoulvant*
- ✓ ÉTUDE PRÉCISION par *Nicolas Danchin*
- ✓ ÉTUDE FUTUR par *Gilles Rioufol*
- ✓ ÉTUDE EUCLID par *Philippe Lacroix*



