

## RE-DUAL PCI

Randomized Evaluation of **DUAL** Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing **P**ercutaneous **C**oronary **I**ntervention

### II Contexte et hypothèse

Le traitement conventionnel des patients porteurs d'une fibrillation atriale après une angioplastie coronaire repose sur une trithérapie antithrombotique. Cette stratégie agressive permettrait de diminuer les complications ischémiques, au prix d'un taux important de complications hémorragiques.

Cependant, des données récentes suggèrent l'utilisation d'une trithérapie antithrombotique de courte durée (ISAR-TRIPLE), voire d'une bithérapie associant un anticoagulant oral direct (AOD) et un inhibiteur de P2Y12 (PIONEERAF), afin de diminuer les complications hémorragiques.

L'hypothèse étant que l'utilisation d'une bithérapie comprenant du dabigatran et un inhibiteur de P2Y12 permettrait de diminuer les complications hémorragiques sans augmenter les complications ischémiques.

### II Critères d'inclusion

- Patients  $\geq 18$  ans atteints de fibrillation atriale non valvulaire et non secondaire à une cause réversible ET
- Présentant au moins une lésion revascularisée par angioplastie avec implantation d'au moins un stent (nu ou actif) dans les 120 heures précédentes (l'implantation du stent pouvant être effectuée dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu ou d'une angioplastie élective)

### II Critères d'exclusion

- Patients ayant une prothèse valvulaire mécanique ou biologique
- Choc cardiogénique pendant l'hospitalisation actuelle
- Accident vasculaire cérébral dans le mois précédant l'inclusion
- Patients ayant eu une chirurgie majeure dans le mois précédant l'inclusion
- Hémorragie gastro-intestinale dans le mois précédant l'inclusion
- Un épisode de saignement majeur dans le mois précédant l'inclusion
- Anémie (hémoglobine  $< 10$ g/dL) ou thrombocytopenie, y compris la thrombopénie induite par l'héparine (nombre de plaquettes  $< 100$ G/L) à l'inclusion

- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft-Gault)  $< 30$  ml/min
- Maladie hépatique active

### II Plan d'étude et traitements étudiés

Les patients ont été randomisés en utilisant des blocs permutés avec une stratification selon l'âge ( $< 70$  ou  $\geq 70$  ans au Japon et  $< 80$  ou  $\geq 80$  ans dans les autres pays) et le pays d'inclusion (Etats-Unis, Japon ou les autres pays).

Tous les sujets américains, ainsi que les sujets japonais  $< 70$  ans et ceux des autres pays  $< 80$  ans ont été randomisés en 1 : 1 : 1 dans l'une des trois stratégies suivantes :

- Bithérapie par dabigatran 110 mg x2/ jour et un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/j ou ticagrelor 90 mg x2/jour)
- Bithérapie par dabigatran 150 mg x2/ jour et un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/j ou ticagrelor 90 mg x2/jour)
- Trithérapie par warfarine, aspirine et un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/j ou ticagrelor 90 mg x2/jour).

En dehors des Etats-Unis, les sujets de plus de 80 ans (70 ans pour le Japon) étaient seulement éligibles à la posologie réduite de dabigatran étant donné les recommandations en vigueur et ne pouvaient donc être randomisés que dans le groupe dabigatran 110 mg x2/ jour ou dans le groupe trithérapie sous AVK.

L'inhibiteur du P2Y12 était prescrit pour une durée minimale de 12 mois et son choix était laissé à la discrétion des praticiens entre le clopidogrel et le ticagrelor. Dans le groupe trithérapie, l'aspirine était prescrite pour une durée d'un mois en cas de stent nu ou de 3 mois en cas de stent actif.

### II Critères de jugement

- **Critère principal** : survenue de saignements majeurs ou de saignements significatifs cliniquement au cours du suivi selon les critères de la classification de la société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH).
- **Critères secondaires** : critère d'efficacité composite de non-infériorité comprenant les événements thrombo-emboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique), les décès ou les revascularisations coronaires non programmées

## Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Utilisation d'une régression de Cox stratifiée en fonction de l'âge pour comparer le groupe Dabigatran 110mg au groupe trithérapie sous Warfarine et d'une régression de Cox non stratifiée pour comparer le groupe Dabigatran 150mg au groupe trithérapie sous Warfarine. La borne de non-infériorité utilisée était à 1.38 pour un intervalle de confiance de 95%. Ainsi, en supposant un taux d'événement du critère primaire de jugement de 14% dans chaque groupe de traitement, il a été calculé que 167 patients donneraient une puissance de 83,6% pour une non-infériorité du dabigatran par rapport à une trithérapie avec warfarine. Ce calcul a donné lieu à une estimation de la taille totale de l'échantillon d'au moins 2500 patients.

## Population

Recrutement de 2725 patients dans 41 pays (414 centres au total) entre juillet 2014 et octobre 2016, avec une durée moyenne de suivi de 14 mois.

L'âge moyen dans la population était de 70.8 ans avec 16.8% de patients âgés de plus de 80 ans (plus de 70 ans au Japon) et plus de 35% de patients diabétiques.

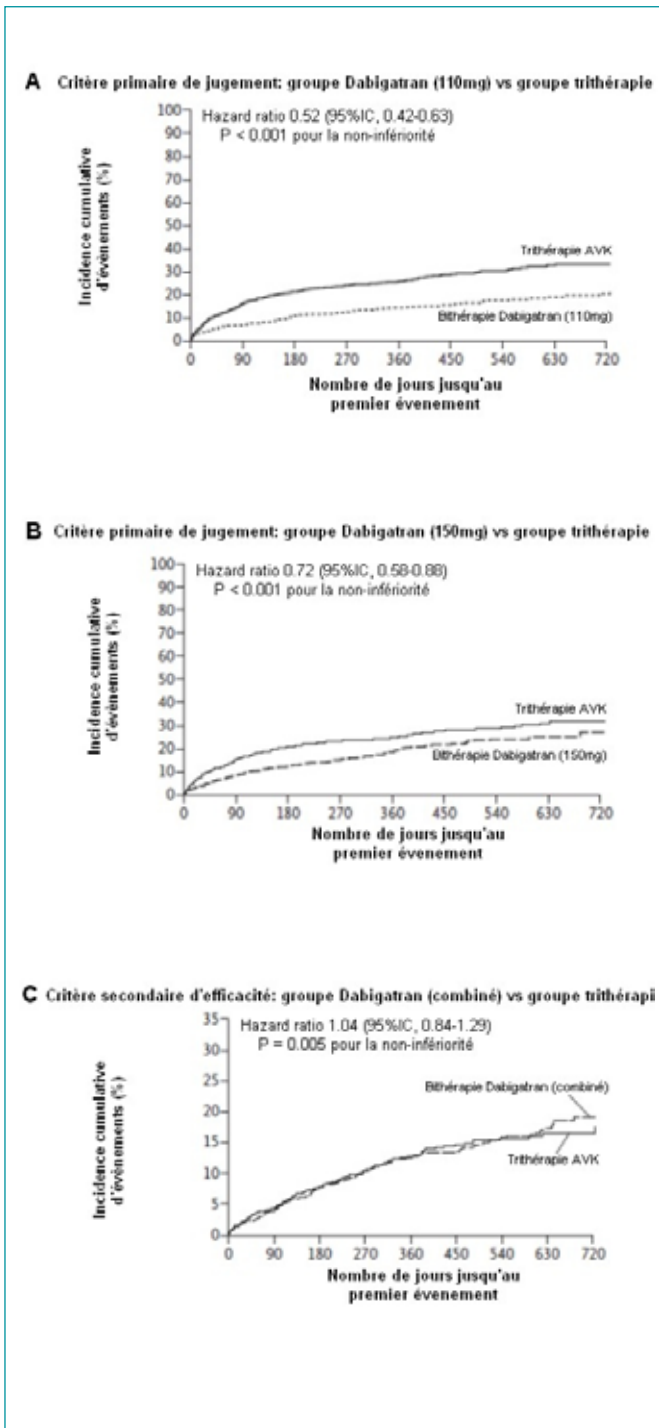
Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC moyen variait de 3.3 à 3.8, tandis que le score HAS-BLED moyen variait de 2.6 à 2.8, sans différence significative entre les différents groupes.

L'inhibiteur de P2Y12 le plus majoritairement utilisé était le clopidogrel, avec seulement 12% de la population sous ticagrelor.

Tableau : RESULTATS

	Bithérapie avec Dabigatran 110 mg (n=981)	Trithérapie avec Warfarine (n=981)	Bithérapie avec Dabigatran 150 mg (n=763)	Population correspondante avec trithérapie par Warfarine (n=764)
Age moyen (années)	71.5±8.9	71.7±8.9	68.6±7.7	68.8±7.7
Age moyen (années) Sexe masculin (%)	728 (74.2)	750 (76.5)	592 (77.6)	594 (77.7)
Diabète de type 2 (%)	362/981 (36.9)	371/980 (37.9)	260/763 (34.1)	303/763 (39.7)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score	3.7±1.6	3.8±1.5	3.3±1.5	3.6±1.5
HAS-BLED score	2.7±0.7	2.8±0.8	2.6±0.7	2.7±0.8
Clairance de la créatinine-ml/min	76.3±28.9	75.4±29.1	83.7±31.0	81.3±29.6
Antécédent d'IDM (%)	237 (24.2)	268 (27.3)	194 (25.4)	211 (27.6)
Antécédent d'ATL coronaire (%)	326/981 (33.2)	347/980 (35.4)	239/763 (31.3)	272/763 (35.6)
Indication de l'ATL coronaire (%) Syndrome coronaire aigu Angor d'effort	509 (51.9) 433 (44.1)	475 (48.4) 429 (43.7)	391 (51.2) 320 (41.9)	369 (48.3) 339 (44.4)
Implantation d'un stent actif (%)	804/979 (82.1)	826/976 (84.6)	621/762 (81.5)	638/759 (84.1)

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IDM : infarctus du myocarde. Clairance de la créatine estimée par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)



### Critères secondaires

Concernant le critère d'efficacité sur les événements ischémiques, son incidence était de 13.7% dans les groupes sous bithérapie contre 13.4% dans le groupe trithérapie (HR 1.04; 95% CI [0.84-1.29]; p = 0.005 pour la non-infériorité).

Cette incidence était de 15,2% dans le groupe dabigatran 110 mg x2/ jour contre 13,4% dans le groupe trithérapie (HR 1,13, IC 95% [0,90-1,43], p = 0,30) et 11,8% dans le groupe dabigatran 150 mg x2/ jour contre 12,8% dans le groupe trithérapie correspondant (HR 0,89; IC à 95% [0,67-1,19]; P = 0,44).

### Evénements indésirables et tolérance

La survenue d'événements indésirables graves était équivalente dans les trois groupes : 42.7% dans le groupe Dabigatran 110 mg, 39.6% dans le groupe Dabigatran 150 mg et 41.8% dans le groupe trithérapie par AVK.

Enfin, il n'y avait pas de différence significative dans le taux d'arrêts prématurés de traitement dans les 3 groupes avec 13,3% pour la double thérapie à dose réduite, 13% pour la double thérapie à dose pleine et 16,6% pour la triple thérapie.

## II Conclusion

Chez les patients revascularisés par angioplastie avec implantation d'un stent coronaire et atteints de fibrillation atriale, une bithérapie par dabigatran et un inhibiteur de P2Y12 permet de réduire le risque de saignement par rapport aux patients traités par une trithérapie comprenant des AVK, sans augmentation des événements ischémiques.

**Quentin Fischer, Hôpital Bichat**

## II Résultats

### Critère de jugement principal :

L'incidence du critère principal de jugement (première complication hémorragique majeure ou cliniquement significative) était de 15.4% dans le bras dabigatran 110 mg x2/jour contre 26.9% dans le bras triple thérapie comprenant un AVK (HR 0.52 ; 95%IC [0.42-0.63] ; p<0.001 pour la non-infériorité et p<0.001 pour la supériorité) et de 20.2% dans le bras dabigatran 150 mg x2/jour contre 25.7% dans le groupe correspondant sous AVK, excluant les sujets non-américains âgés (HR 0.72; 95% IC [0.58-0.88]; p<0.001 pour la non-infériorité et p<0.002 pour la supériorité).

