

AUGUSTUS trial

Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation

Traitement antithrombotique après un syndrome coronarien aigu ou une angioplastie chez les patients avec une fibrillation atriale.

I Contexte et hypothèse

Plus de 1 patient coronarien sur 10 est porteur d'une fibrillation atriale (FA). La question de la stratégie antithrombotique dans les suites d'un syndrome coronarien aigu (SCA) ou d'une angioplastie est maintenant une problématique bien connue des cardiologues, et exhaustivement explorée par les investigateurs – surtout depuis l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AOD). C'est l'étude **WOEST** qui avait ouvert le pas en 2013 en montrant la supériorité d'une stratégie d'éviction précoce de l'aspirine pour privilégier une double thérapie AVK – clopidogrel chez les patients stentés et anticoagulés pour une FA. L'étude **ISAR-TRIPLE** publiée en 2015 avait appuyé ces résultats.

Avant AUGUSTUS, deux études avaient évalué la bithérapie AOD et inhibiteur du P2Y12 contre une thérapie incluant les AVK et les antiplaquettaires chez les patients stentés nécessitant une anticoagulation :

PIONEER-AF PCI (n=2124) avait montré que les stratégies avec rivaroxaban 15 mg et anti-P2Y12 ou rivaroxaban 2.5 mg x 2 / j et bithérapie antiplaquettaire classique étaient associées à moins de saignements majeurs en comparaison à un bras traité par AVK et bithérapie antiplaquettaire avec des délais s'étendant de 1 à 12 mois.

REDUAL-PCI (n=2725) avait démontré des résultats similaires en faveur de l'association dabigatran 150 ou 110 mg x 2 / j et anti-P2Y12 contre une stratégie classique AVK -aspirine-clopidogrel.

On note que ces 2 études utilisaient pour bras contrôle une stratégie de triple thérapie, qui n'est plus vraiment d'actualité depuis l'étude WOEST.

A contrario, via une randomisation bi-factorielle de 4 stratégies différentes, l'étude **AUGUSTUS** nous propose une évaluation intéressante de l'apixaban chez les patients coronariens avec une indication d'anticoagulation pour une FA.

II Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient réunir les 2 critères suivant :

- ✓ une FA paroxystique, persistante ou permanente ayant une indication d'anticoagulation au long cours.
- ✓ un SCA ou une angioplastie récente nécessitant 6 mois de traitement par inhibiteur du P2Y12.

Les patients avec une FA valvulaire, un antécédent d'hémorragie intra crânienne ou une contre-indication à un des traitements de l'étude étaient exclus.

III Plan d'étude et traitements étudiés

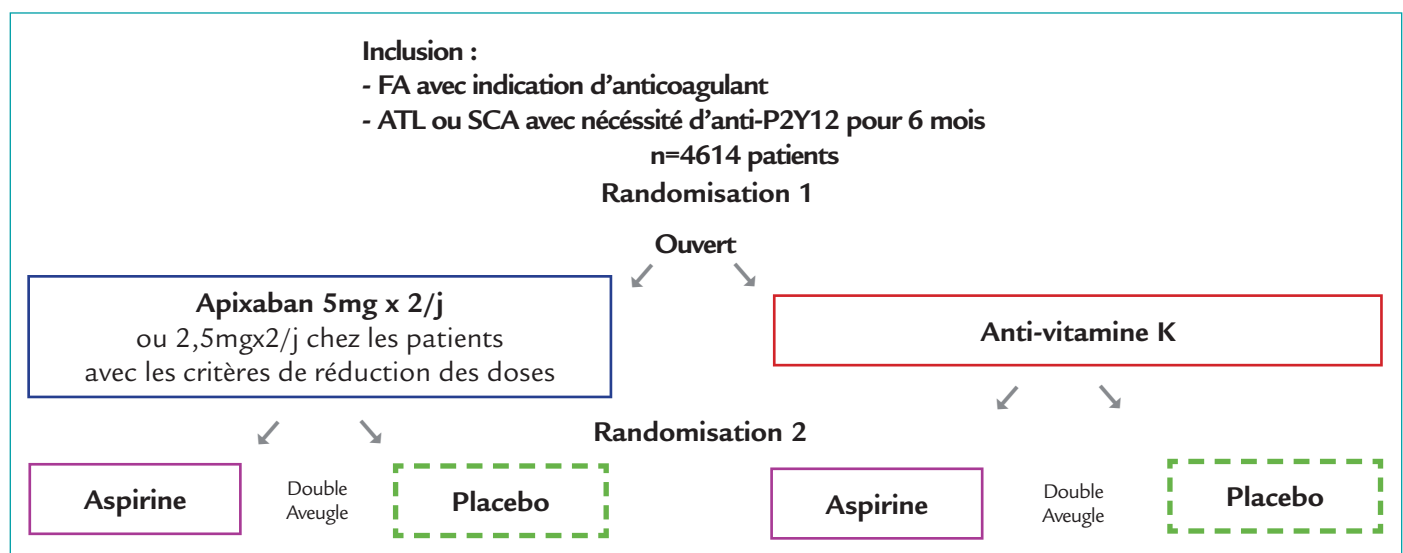
AUGUSTUS est un essai thérapeutique prospectif, multicentrique, international avec une randomisation bi-factorielle comprenant 4 bras. La dose d'apixaban était de 5 mg x 2 / j sauf pour les patients avec l'indication classique de réduction de dose (association des critères suivants : > 80 ans, créatinémie > 133 µmol/l, poids < 60 kg), et les patients étaient tous sous un inhibiteur du P2Y12 (en majorité le clopidogrel).

Bras 1 : Apixaban + placebo

Bras 2 : Apixaban + aspirine

Bras 3 : AVK + placebo

Bras 4 : AVK + aspirine



II Critères de jugement

- **Critère principal** : saignement majeur ou non-majeur mais cliniquement pertinent selon les critères ISTH à 6 mois de la randomisation.
Pour rappel, selon ces critères, un saignement majeur est défini par une hémorragie entraînant la mort, situé dans un organe majeur ou associé à une diminution d'hémoglobine de 2 g/dL ou d'une transfusion de 2 culots globulaire. Un saignement non-majeur mais cliniquement pertinent est un saignement ayant entraîné une consultation aux urgences, une hospitalisation, une procédure interventionnelle ou chirurgicale, ou ayant motivé l'arrêt d'un antithrombotique.
- **Critères secondaires** :
 - o Composite du décès et hospitalisation à 6 mois
 - o Composite du décès ou d'événements ischémiques majeurs (AVC, infarctus du myocarde, thrombose de stent, revascularisation urgente) à 6 mois

III Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Deux hypothèses sont testées dans l'essai AUGUSTUS.

- Apixaban est non-inférieur et possiblement supérieur aux AVK sur le critère de jugement principal à 6 mois.

- L'association anticoagulant + anti-P2Y12 sans aspirine est supérieure à une triple thérapie comprenant l'aspirine sur le critère de jugement principal à 6 mois.

Pour cela, les investigateurs se sont aussi assurés de l'absence d'interaction entre les facteurs de randomisation. En prenant une puissance de 77 % pour détecter une marge de non-infériorité de 1.2 avec une marge unilatérale de confiance de 97.5 % et 1 % de patients perdus de vue par an, le nombre nécessaire de patient à inclure était de 4600.

En cas d'une non-infériorité atteinte, les investigateurs ont pré-spécifié l'analyse de la supériorité de l'apixaban sur les critères de jugement primaires et secondaires.

II Population

De septembre 2015 à avril 2018, 4614 patients avec un SCA ou une angioplastie et une indication d'anticoagulation pour FA ont été inclus via 492 sites dans 33 pays différents.

C'est la plus grande étude menée à ce jour en termes de patients. La population était à risque ischémique élevé avec une moyenne de CHA2DS2-VASc score de 4. Le clopidogrel était l'anti-P2Y12 utilisé chez 92.6 % des patients.

Événements	Apixaban n= 2306	AVK n=2308	Aspirine N = 2307	Placebo n= 2307
Age moyen (années)	70.4	70.9	70.8	70.6
Femmes (%)	29.1 %	28.9 %	30.2 %	27.8 %
CHA2DS2-VASc	3.9	4.0	3.9	3.9
HAS-BLED score	2.9	2.9	2.8	2.9
Antécédent d'AVC ou d'accident thrombo-embolique	14.2 %	13.4 %	13.0 %	14.7 %
Inhibiteur du P2Y12 utilisé				
o Clopidogrel	93.4 %	91.8 %	92.1 %	93.2 %
o Prasugrel	1.2 %	1.1%	1.4 %	0.9 %
o Ticagrelor	5.4 %	7.1 %	6.5%	5.9 %
Évènement qualifiant pour l'inclusion				
o SCA + ATL	38 %	36.6 %	36.8 %	37.8 %
o SCA traité médicalement	23.8 %	23.9%	23.9 %	23.9 %
o ATL élective	38.2 %	39.5 %	39.3 %	38.3 %

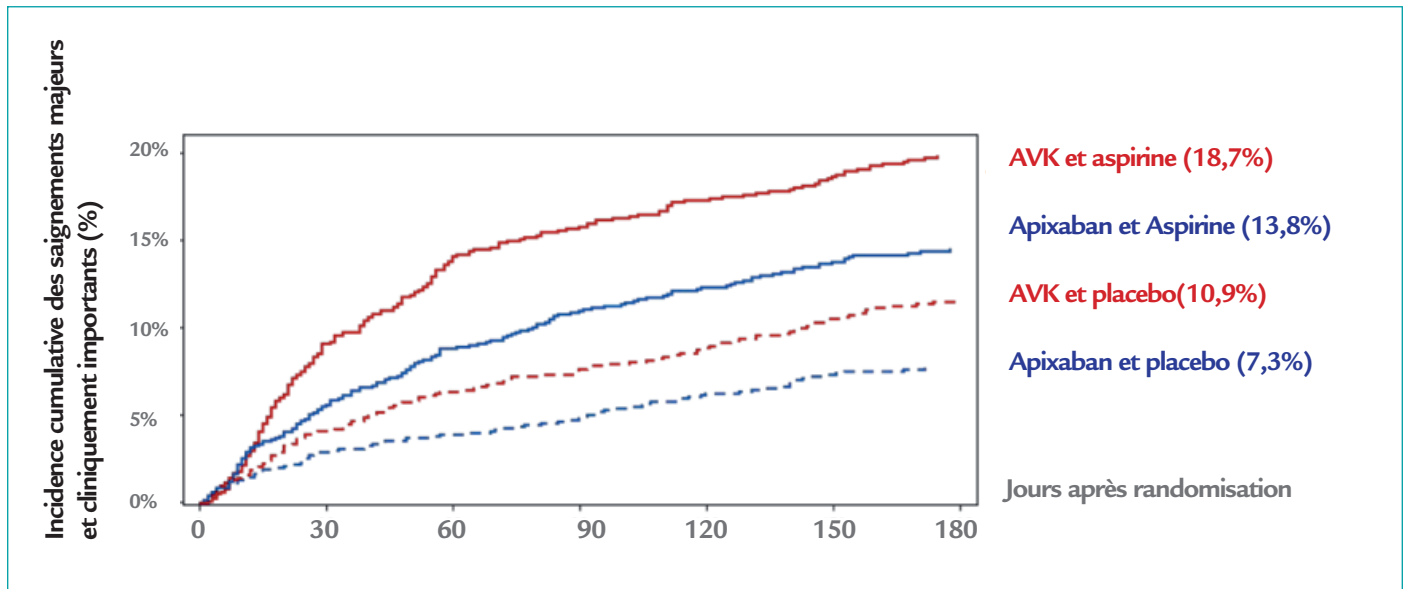
II Résultats

- **Critères de jugement principal** :
On rappelle que tous les patients étaient traités par inhibiteur du P2Y12 (principalement clopidogrel).

- 1) Les résultats du groupe traité par apixaban étaient supérieurs à ceux du bras AVK, avec une diminution du risque relatif absolu de saignements majeurs et cliniquement importants de 4.2 % quel que soit le régime plaquettaire adopté : 10.5 % versus 14.7 % avec un HR à 0.69, 95 % CI 0.58 – 0.81, p<0.001 pour la non infériorité et p<0.001 pour la supériorité.

- 2) Le bras aspirine était associé à une augmentation du risque relatif absolu de 7.1 % de saignements majeurs et cliniquement importants comparé au placebo, quelle que soit l'anticoagulant utilisé : 16.1 % versus 9.0 % HR = 1.85, 95 % CI 1.59 – 2.24, p<0.001.
- 3) Le bras Apixaban et placebo s'est révélé le plus efficace pour prévenir les hémorragies (7.3%), suivi du bras AVK et placebo (10.9 %), puis du bras apixaban et aspirine (13.8%) et enfin du bras AVK et aspirine (18.7%).

Autrement dit, on évite 1 hémorragie tous les 9 patients traités par apixaban seul comparé au régime AVK et aspirine.



• Critères secondaires :

Événements	Apixaban et placebo n=1153	Apixaban et aspirine n=1153	AVK et placebo n=1154	AVK et aspirine n=1154
Décès et hospitalisation	22.0 %	24.9%	27.3 %	27.5 %
Hospitalisation	20.8 %	24.1 %	26.0 %	26.6 %
Décès	3.4 %	3.3 %	3.5 %	2.9 %
Décès et évènements ischémiques	6.2 %	6.2 %	7.3 %	6.2 %

II Conclusion

Chez les patients avec une fibrillation atriale et un SCA/angioplastie récente traités par un inhibiteur du P2Y12, le traitement par apixaban sans aspirine était associé à une diminution des hémorragies majeures comparé au traitement par AVK. Cette étude a confirmé aussi l'effet délétère du maintien de l'aspirine en plus de l'anticoagulation et de l'inhibiteur du P2Y12, quelle que soit les molécules utilisées. Il n'y a pas eu de différence constatée sur les évènements ischémiques.

AUGUSTUS a eu la particularité de comparer 4 stratégies différentes, notamment les stratégies apixaban et anti-P2Y12 face à AVK et anti-P2Y12, alors que les études d'AOD précédentes avait pour bras contrôle

une triple thérapie comprenant l'aspirine. L'autre particularité est que 1 patient sur 4 était un patient non stenté.

Aucune de ces études – AUGUSTUS, PIONEER-AF-PCI et REDUAL-PCI – n'ont été dessinées avec la puissance nécessaire pour mettre en évidence un effet sur les évènements ischémiques, notamment la thrombose de stent – qui est pourtant une des craintes des praticiens lorsqu'ils arrêtent un antithrombotique. Peut-être qu'une future méta-analyse de ces 3 études nous apportera bientôt des réponses ?

Michel Zeitouni - Duke Clinical Research Institutue