

Étude WOEST : Utilisation du clopidogrel avec ou sans acide acétylsalicylique pour les patients anticoagulés subissant une intervention coronarienne percutanée

Mylène Beauchemin^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Maya Bystrycki^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Claudie Richer^{1,4}, Pharm.D., M.Sc.

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada;

² Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec), Canada;

³ Pharmacienne, Royal Alexandra Hospital, Edmonton (Alberta), Canada;

⁴ Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec), Canada

Reçu le 29 octobre 2013, Accepté après révision par les pairs le 31 mai 2014

Titre: *Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial.* Lancet 2013;381:1107-15¹.

Auteurs : Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP et coll. Pour le groupe d'étude *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST)*.

Commanditaires : L'étude WOEST a été financée par les fondations Antonius Zeikenhuis et Strect.

Cadre de l'étude : De nombreux patients sous anticoagulant oral subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP) dans un contexte de maladie cardiaque ischémique. Après la pose de tuteur à un patient sous warfarine, la conduite à tenir n'est pas pleinement élucidée. Pour les patients anticoagulés pour une fibrillation auriculaire et exposés à un risque thromboembolique élevé (score CHADS₂ supérieur ou égal à deux), le journal du collège américain de pneumologie (American College of Chest Physicians [CHEST]) et la Société canadienne de cardiologie recommandent l'ajout d'acide acétylsalicylique (ASA) et de clopidogrel à la warfarine (trithérapie) pendant un mois après la pose d'un tuteur métallique et pendant trois à six mois après la pose d'un tuteur médicamenté^{2,3}. Pour les patients courant un risque thromboembolique plus faible (CHADS₂ inférieur ou égal à un) on recommande la combinaison d'ASA et de clopidogrel (bithérapie antiplaquettaire) plutôt que la trithérapie. On précise toutefois que ce sont des recommandations de niveau faible basées sur des données probantes de mauvaise qualité, puisqu'aucune étude prospective n'a évalué jusqu'à maintenant la conduite à tenir pour les patients anticoagulés nécessitant une ICP. On indique aussi que le traitement doit être individualisé en fonction du risque thromboembolique et du risque de saignements du patient, puisque la trithérapie expose ce dernier à un risque accru de saignements^{2,3}. L'arrêt de l'anticoagulant pourrait toutefois être associé à une augmentation des événements cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux (AVC), et l'arrêt de l'antiplaquettaire pourrait exposer le patient à une augmentation du risque de thrombose du tuteur⁴⁻⁷.

L'objectif de cette étude consiste à démontrer que, pour les patients sous warfarine, subissant une ICP, l'ajout du clopidogrel seul (sans ASA) occasionnerait moins de saignements que ces trois agents combinés (trithérapie), tout en conférant une protection équivalente en termes d'événements thromboemboliques.

Protocole de recherche : Essai à répartition aléatoire contrôlé avec groupes parallèles, dont le protocole de recherche était ouvert pour les participants à l'étude. Les patients ont été répartis aléatoirement par blocs en fonction du centre de santé, avec un schéma 1:1. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Le recrutement des patients a été réalisé entre novembre 2008 et novembre 2011 dans plus de 15 centres en Belgique et aux Pays-Bas. En ce qui concerne l'objectif primaire, les auteurs ont calculé qu'une taille d'échantillon de 248 patients par groupe à l'étude était nécessaire pour atteindre une puissance de 80 %, permettant de démontrer la supériorité de la bithérapie par rapport à la trithérapie pour la prévention des saignements.

Patients : Les 573 patients participant à l'étude étaient âgés entre 18 et 80 ans, avaient une indication d'anticoagulation orale à long terme (soit pendant au moins un an après la fin de l'étude) et devaient avoir une lésion coronarienne sévère (sténose de plus de 75 %) qui nécessitait une ICP. On excluait les femmes enceintes, les patients en choc cardiogénique, ceux avec un décompte plaquettaire inférieur à 50 000 plaquettes/mL de sang, des antécédents de saignements intracrâniens, d'ulcère peptique dans les six derniers mois ou de saignements majeurs (selon les critères du *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*) dans les 12 derniers mois et les patients présentant une contre-indication à la warfarine, à l'ASA ou au clopidogrel.

Interventions : Tous les patients avaient reçu un traitement préalable avec du clopidogrel à 75 mg par jour pendant un minimum de cinq jours. Une dose de charge de 300 mg était administrée au moins 24 heures avant l'ICP alors qu'une dose de charge de 600 mg devait être administrée au moins quatre heures avant l'ICP si cette dernière devait être réalisée plus rapidement. Au total, 279 patients ont reçu la bithérapie (warfarine et clopidogrel) et 284 patients étaient sous trithérapie (warfarine, clopidogrel et ASA). L'assignation à un des deux groupes de traitement pouvait se faire jusqu'à quatre heures après l'intervention. L'administration de warfarine était poursuivie dans la mesure du possible, pour viser un ratio normalisé international (RNI) de 2,0 pendant l'intervention. Le médecin pouvait aussi choisir de remplacer la warfarine par une héparine de bas poids moléculaire durant la période périopercutée. La warfarine était ensuite reprise de manière à viser le RNI recommandé pour la maladie sous-jacente du patient. Les patients assignés au groupe trithérapie antithrombotique devaient prendre l'ASA à raison de 80 à 100 mg par jour. Une dose de charge de 320 mg était administrée aux patients qui n'étaient pas sous ASA avant la répartition aléatoire. Le traitement assigné devait être poursuivi pendant un à douze mois (à la discrétion du médecin) après l'implantation d'un tuteur métallique dans le contexte d'une maladie coronarienne stable. Lorsqu'un tuteur médicamenteux était installé ou si l'ICP était réalisée dans le contexte d'un syndrome coronarien aigu, le traitement devait alors être administré pendant un minimum de 12 mois. Pour réduire le risque de saignements, l'utilisation d'un accès radial, d'un inhibiteur de pompes à protons (IPP) et d'un système de fermeture vasculaire pour accès fémoral était recommandée mais non obligatoire. Les patients rencontraient un professionnel de la santé au troisième, sixième et douzième mois, et un suivi téléphonique était effectué après un et 12 mois de traitement. À l'aide de questions standardisées, on notait la présence de saignements, d'événements thromboemboliques et la prise de la médication. Un comité indépendant examinait à l'insu de l'assignation du traitement les événements thromboemboliques et les saignements nécessitant une attention médicale.

Points évalués : L'objectif principal concernait la survenue de saignements durant l'année suivant l'intervention coronarienne percutanée. Ces saignements ont été classés selon plusieurs critères, soit le score TIMI (minime, mineur, majeur), le score GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* : léger, modéré, sévère) et l'échelle BARC (*Bleeding Academic Research Consortium* : classification entre un et cinq, où un correspond à un saignement mineur et cinq à un saignement fatal). L'objectif secondaire était un objectif composite incluant la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisation du vaisseau cible, de thrombose de tuteur et de décès. Chacun des paramètres des deux objectifs étaient aussi analysés de façon individuelle.

Résultats : Des 563 patients répartis aléatoirement, 279 ont été assignés au groupe sous bithérapie et 284 au groupe sous trithérapie. Toutes les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes (tableau I). À un an, 225 patients (80,6 %) du groupe sous bithérapie étaient encore sous clopidogrel, alors que dans le groupe sous trithérapie, 224 patients (78,9 %) étaient sous clopidogrel et 189 (66,3 %) sous ASA.

Globalement, des saignements sont survenus chez 126 patients (44,4 %) sous trithérapie et chez 54 patients (19,4 %) sous bithérapie (rapport de risques [RR]:0,36; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]:0,26-0,50, $p < 0,0001$). Une diminution des saignements mineurs et minimes (score TIMI), des saignements mineurs et modérés (score GUSTO) et des saignements classés 1, 2 et 3 (échelle BARC) a été démontrée de façon statistiquement significative. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée en ce qui concerne le risque de saignements majeurs selon le score TIMI, des saignements sévères selon le score GUSTO et des saignements classés 3a, 3b et 3c selon l'échelle BARC (tableau I). En outre, chez la plupart des patients, un seul événement de saignement a été observé. Les saignements les plus importants étaient liés au site de la voie d'accès ou se traduisaient principalement par des épistaxis, des hématomes requérant une attention médicale et des saignements gastro-intestinaux.

En ce qui concerne l'objectif secondaire composite, 31 patients (11,1 %) sous bithérapie et 50 patients (17,6 %) sous trithérapie (RR:0,60; IC 95 %: 0,38-0,94, $p = 0,025$) ont subi un événement indésirable. La mortalité toutes causes confondues était supérieure dans le groupe trithérapie par rapport au groupe bithérapie (RR:0,39; IC 95 %: 0,16-0,93, $p = 0,027$), et ces résultats ne sont pas liés à une augmentation de la mortalité cardiaque. Enfin, aucune différence significative n'a été notée concernant la survenue d'une thrombose de tuteur.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients à l'étude¹

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284
Caractéristiques cliniques de base		
Âge médian (années)	70,3 ± 7,0	69,5 ± 8,0
Sexe (masculin)	214 (77 %)	234 (82 %)
Facteurs de risque		
Hypercholestérolémie	191 (68 %)	205 (72 %)
Hypertension	193 (69 %)	193 (68 %)
Tabagisme actif	60 (22 %)	42 (15 %)
ICP antérieur	86 (31 %)	101 (36 %)
PAC antérieur	56 (20 %)	74 (26 %)
Diabète	68 (24 %)	72 (25 %)
Antécédents d'AVC	49 (18 %)	50 (18 %)
Antécédents de saignements gastro-intestinaux	14 (5 %)	14 (5 %)
Médication à l'admission		
Bêta-bloqueur	211 (76 %)	230 (81 %)
IECA ou ARA	193 (69 %)	188 (66 %)
Bloqueur des canaux calciques	75 (27 %)	89 (31 %)
Statine	196 (70 %)	226 (80 %)
ASA	74 (27 %)	118 (42 %)
Clopidogrel	124 (44 %)	154 (54 %)
Utilisation d'IPP	95 (34 %)	110 (39 %)
Indication de l'anticoagulation orale		
Fibrillation auriculaire / flutter auriculaire	164/236 (69 %)	162/234 (69 %)
Valve mécanique	24/236 (10 %)	25/236 (11 %)
Autres conditions	48/236 (20 %)	47/236 (20 %)
Présence de SCA		
	69 (25 %)	86 (30 %)
Caractéristiques procédurales		
Accès artériel radial	74 (27 %)	71 (25 %)
RNI médian le jour de l'ICP	1,86 ± 1,00	1,94 ± 1,09
Type de tuteur		
Métallique	89 (32 %)	86 (30 %)
Médicamenté	181 (65 %)	183 (64 %)
Métallique et médicamenté	3 (1 %)	11 (4 %)
Traitement périprocédural		
Poursuite de l'anticoagulant oral	128 (46 %)	113 (40 %)
Bolus d'héparine	251 (91 %)	257 (90 %)
Pont avec HBPM	66 (24 %)	68 (24 %)
Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa	25 (9 %)	26 (9 %)
Fondaparinux	3 (1 %)	2 (1 %)

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ASA : acide acétylsalicylique; AVC : accident vasculaire cérébral; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ICP : intervention coronarienne percutanée; IPP : inhibiteur des pompes à protons; PAC : pontage aortocoronarien; RNI : ratio normalisé international; SCA : syndrome coronarien aigu

Tableau II. Résultats pour l'objectif primaire à 1 an¹

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284	Rapport de risque (IC 95 %)	p
Tout saignement	54 (19,4 %)	126 (44,4 %)	0,36 (0,25-0,50)	< 0,0001
Saignement TIMI (%)				
Majeur	9 (3,2 %)	16 (5,6 %)	0,56 (0,25-1,27)	0,159
Majeur et mineur	39 (14,0 %)	89 (31,3 %)	0,40 (0,27-0,58)	< 0,0001
Saignement GUSTO (%)				
Sévère	4 (1,4 %)	10 (3,5 %)	0,40 (0,12-1,27)	0,119
Sévère et modéré	15 (5,4 %)	35 (12,3 %)	0,42 (0,23-0,76)	0,003
Saignement BARC (%)				
3	18 (6,5 %)	36 (12,7 %)	0,49 (0,28-0,86)	0,011
3c	3 (1,1 %)	3 (1,1 %)	1,00 (0,20-4,90)	0,996
3b	6 (2,2 %)	14 (5,0 %)	0,43 (0,17-1,10)	0,074
3a	9 (3,2 %)	19 (6,7 %)	0,47 (0,21-1,00)	0,054
2	23 (8,2 %)	59 (20,8 %)	0,36 (0,23-0,59)	< 0,0001
2 + 3	40 (14,3 %)	90 (31,7 %)	0,40 (0,28-0,58)	< 0,0001
1	18 (6,5 %)	45 (15,8 %)	0,38 (0,22-0,66)	0,0004
Toute transfusion sanguine	11 (3,9 %)	27 (9,5 %)	0,39* (0,17-0,84)	0,011

BARC : Bleeding Academic Research Consortium criteria; GUSTO : Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries criteria;

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria

* Rapport de cote

Tableau III. Résultats pour les objectifs secondaires d'innocuité à 1 an¹

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284	Rapport de risque (IC 95 %)	p
Objectif secondaire composite	31 (11,1 %)	50 (17,6 %)	0,60 (0,38-0,94)	0,025
Mort				
Toutes causes confondues	7 (2,5 %)	18 (6,3 %)	0,39 (0,16-0,93)	0,027
Cardiaque	3 (1,1 %)	7 (2,5 %)	0,43 (0,11-1,66)	0,207
Non cardiaque	4 (1,4 %)	11 (3,9 %)	0,36 (0,11-1,13)	0,069
Infarctus du myocarde (%)				
Tous	9 (3,2 %)	13 (4,6 %)	0,69 (0,29-1,60)	0,382
STEMI	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)	0,34 (0,04-3,25)	0,325
Non-STEMI	8 (2,9 %)	10 (3,5 %)	0,79 (0,31-2,01)	0,625
Revascularisation du vaisseau cible (%)				
ICP ou PAC	20 (7,2 %)	19 (6,7 %)	1,05 (0,56-1,97)	0,876
ICP	17 (6,1 %)	16 (5,6 %)	1,06 (0,54-2,10)	0,869
PAC	3 (1,1 %)	3 (1,1 %)	1,00 (0,20-4,90)	0,998
AVC (%)				
Tous	3 (1,1 %)	8 (2,8 %)	0,37 (0,10-1,40)	0,128
Ischémique	2 (0,7 %)	8 (2,8 %)	0,25 (0,05-1,17)	0,056
Hémorragique	1 (0,4 %)	0	NA	0,321
Invalidant	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	0,99 (0,14-6,99)	0,988
Non invalidant	1 (0,4 %)	7 (2,5 %)	0,14 (0,02-1,16)	0,034
Thrombose de tuteur (%)				
Toutes	4 (1,4 %)	9 (3,2 %)	0,44 (0,14-1,44)	0,165
Définie	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)	0,33 (0,02-3,22)	0,319
Probable	0	2 (0,7 %)	NA	0,161
Possible	3 (1,1 %)	4 (1,4 %)	0,75 (0,17-3,30)	0,708

AVC : accident vasculaire cérébral; ICP : intervention coronarienne percutanée; NA : non applicable; NSTEMI : infarctus du myocarde sans augmentation du segment ST; PAC : pontage aortocoronarien; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

Tableau VI. Durée de traitement au clopidogrel dans l'étude WOEST¹

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284
Clopidogrel recommandé pendant au moins un mois (angine stable sans SCA avec angioplastie ou tuteur métallique)	66	56
Durée de la prise de clopidogrel		
Un mois au maximum	19 (29 %)	17 (30 %)
Plus d'un mois	47 (71 %)	39 (70 %)
12 mois au minimum	34 (52 %)	22 (39 %)
Clopidogrel recommandé pendant au moins 1 an (SCA ou tuteur médicamenté)	210	225
Durée de la prise de clopidogrel		
Un an au minimum	175 (83 %)	175 (78 %)
Moins d'un an	35 (17 %)	50 (22 %)

SCA : syndrome coronarien aigu

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis par blocs en fonction du centre de santé, avec un schéma un pour un, pour recevoir une bithérapie (warfarine et clopidogrel) ou une trithérapie (warfarine, clopidogrel et ASA). Cette répartition aléatoire était générée par ordinateur, et des enveloppes séquentielles numérotées scellées ont été émises pour informer le centre du traitement assigné à chaque patient. Il était possible de répartir aléatoirement les patients jusqu'à quatre heures après l'ICP.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Sur les 573 patients enrôlés, les données d'une année de suivi étaient disponibles pour 279 patients (98,2 %) sous bithérapie et 284 patients (98,3 %) sous trithérapie, soit un total de 563 patients.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi de tous les patients répartis aléatoirement a été mené à terme, à l'exception d'un patient perdu durant le suivi dans chaque groupe de traitement à l'étude.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les analyses effectuées ont été menées en intention de traiter, ce qui a permis de prendre en compte tous les patients initialement répartis aléatoirement.

Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Il s'agit d'un essai ouvert, et les traitements n'ont donc pas été administrés à l'aveugle. Cependant, tous les saignements et les événements thromboemboliques nécessitant une attention médicale étaient évalués par un comité externe qui n'était pas au courant de l'attribution des traitements.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Selon les auteurs de l'étude WOEST, les groupes de traitement au début de l'étude étaient comparables, puisqu'aucune différence statistiquement significative n'a été notée. Toutefois, quelques tendances non significatives se dégagent des caractéristiques cliniques de base. En effet, dans le groupe sous trithérapie, on observe un nombre plus élevé de patients de sexe masculin, de patients ayant déjà eu un pontage aortocoronarien (PAC) ou une ICP dans le passé, prenant déjà de l'ASA, du clopidogrel ou un IPP lors de la répartition aléatoire et se présentant avec un syndrome coronarien aigu (SCA) au moment de la répartition aléatoire. Quant au groupe sous bithérapie, on observe une plus grande proportion de fumeurs lors de la répartition aléatoire.

Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Globalement, les groupes ont été traités de façon comparable. Les auteurs nous renseignent sur la médication prise au moment de la répartition aléatoire ainsi que lors de la procédure d'angioplastie. Toutefois, il aurait été pertinent d'obtenir les données sur les médicaments concomitants pouvant augmenter le risque de saignements des patients, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les corticostéroïdes ainsi que les médicaments en vente libre. La médication cardiaque prise par le patient pendant la période de l'étude était laissée à la discrétion du médecin traitant. Enfin, les auteurs ne font aucune mention de la médication prise en fin d'étude : étant donné que l'objectif principal portait sur les saignements, il aurait été intéressant d'obtenir, entre autres, de l'information quant au nombre de patients recevant un IPP à la fin de l'étude.

QUELS SONT LES RÉSULTATS?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Pour ce qui est de l'objectif primaire, soit l'occurrence de tout saignement au cours de l'année de suivi, on obtient une incidence cumulée de saignements de 19,4 % pour le groupe sous bithérapie et de 44,4 % pour le groupe sous trithérapie, soit une diminution du risque relatif de saignements de 64 % et absolu de 25 % pour les patients sous bithérapie. Un nombre nécessaire pour nuire (NNH) de 40 a été calculé par les auteurs, ce qui confère un avantage clinique très significatif à la bithérapie selon eux. On note en outre au sujet des différentes classifications de saignements une différence statistiquement significative en faveur de la bithérapie quant aux saignements mineurs. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée pour les saignements majeurs.

Pour ce qui est de l'objectif secondaire composite (décès, infarctus du myocarde, AVC, revascularisation du vaisseau cible et thrombose de tuteur) on obtient une incidence cumulative de 11,1 % pour le groupe sous bithérapie et de 17,6 % pour le groupe sous trithérapie. La puissance est cependant insuffisante pour répondre adéquatement à cet objectif d'efficacité.

Quelle est la précision de l'effet évalué? Des intervalles de confiance 95 % ont été utilisés pour évaluer la précision de l'effet. Cet intervalle est relativement précis pour ce qui est de l'objectif primaire, soit de 0,26 à 0,50, et est un peu plus large pour l'objectif secondaire soit de 0,38 à 0,94.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI/NON. Bien que les patients ayant participé à l'étude soient similaires à notre population cible en termes de caractéristiques de bases, les résultats peuvent difficilement être appliqués à notre population pour plusieurs raisons. Premièrement, les patients ayant subi un SCA ont tous reçu un traitement antiplaquettaire pendant un an, alors que certaines recommandations préconisent une individualisation de la durée de la thérapie en fonction du type de tuteur ou du risque de saignements. Deuxièmement, le taux de saignements rapporté dans cet essai à répartition aléatoire est supérieur à celui mesuré dans les études observationnelles¹⁰. De plus, l'étude WOEST est exclusivement européenne. En effet, aucun patient du Canada et des États-Unis ne participait à l'étude. De plus, la gestion péri-procédurale de l'anticoagulation des patients à l'étude différerait en certains points de la pratique actuelle au Québec. Les patients auxquels ces résultats pourraient s'appliquer seraient principalement ceux anticoagulés dans un contexte de fibrillation auriculaire (représentent 69 % des patients de l'étude WOEST) et ayant eu une ICP avec implantation de tuteur. En effet, les autres patients à l'étude n'étaient pas représentés en nombre suffisant pour permettre la généralisation des résultats à cette catégorie de patients. Finalement, les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et les nouveaux antiplaquetitaires (prasugrel et ticagrelor) ne sont pas traités dans cet article. On ne peut donc généraliser les résultats pour les appliquer à ces médicaments.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. L'efficacité et l'innocuité des traitements comparés ont tous deux été pris en considération.

Il aurait cependant été intéressant d'intégrer le critère de l'efficacité dans l'objectif principal.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI/NON. Les avantages de la bithérapie sur le taux de saignements mineurs sont considérables. Les conséquences cliniques réelles de ces saignements (rapportés par le patient de façon subjective) restent à évaluer, mais devront être prises en considération pour les patients anticoagulés qui subissent une ICP et présentent une condition clinique initiale les exposant à un risque de saignements élevé. Par ailleurs, dans le cas où les saignements mineurs entraîneraient une inobservance du patient à sa thérapie, ces avantages pourraient devenir cliniquement significatifs. Enfin, on ne peut s'exprimer sur les avantages en termes d'efficacité, étant donné que l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour répondre adéquatement à cet objectif.

Discussion

L'anticoagulation à long terme est indiquée pour plusieurs patients présentant une fibrillation auriculaire, une maladie thromboembolique, de l'insuffisance cardiaque ainsi que pour tous les porteurs d'une valve mécanique^{2,8,9}. On estime que 20 à 30 % de ces patients sont aussi atteints de maladie cardiaque ischémique nécessitant une ICP avec pose de tuteur^{1,8,9}. Selon les plus récentes recommandations du CHEST et de la Société canadienne de cardiologie, l'ajout de l'ASA et du clopidogrel est indiqué pour les patients sous anticoagulant oral qui sont exposés à des risques thromboemboliques élevés^{2,3}.

Cependant, cette trithérapie expose le patient à un risque accru de saignements, tels que le laissent entendre plusieurs études rétrospectives^{4,10}. L'incidence annuelle de saignements avec les combinaisons warfarine et ASA, ASA et clopidogrel, clopidogrel et warfarine et la trithérapie serait respectivement de 6,9 %, 7,4 %, 13,9 % et 15,7 %¹⁰. Par d'ailleurs, l'omission d'un des agents de la trithérapie exposerait le patient à un risque accru d'événements thromboemboliques. En effet, un traitement sans clopidogrel serait associé à une augmentation de thromboses de tuteur et d'infarctus du myocarde, alors qu'une bithérapie antiplaquettaire sans warfarine serait associée à une augmentation du taux d'événements cardiovasculaires, d'AVC et de mortalité⁵⁻⁷. Il s'agit donc d'une situation délicate, où il faut prendre en considération à la fois le risque de saignements et celui d'événements thromboemboliques^{2,3}.

L'étude WOEST est la première étude à répartition aléatoire évaluant la sécurité de la trithérapie par rapport à la bithérapie. L'hypothèse de départ voulait que la combinaison de clopidogrel et de warfarine (sans ASA) occasionnerait moins de saignements par rapport à la trithérapie, tout en conférant une protection équivalente en termes d'événements thromboemboliques, chez des patients subissant une ICP dans un contexte de maladie coronarienne stable ou de syndrome coronarien aigu.

Saignements

En ce qui a trait à l'occurrence de saignements, les résultats vont dans le même sens que l'hypothèse, en montrant une réduction statistiquement significative des saignements pour la bithérapie (19,4 %) par rapport à la trithérapie (44,4 %). De plus, à un an, 11 patients (3,9 %) sous bithérapie ont nécessité au moins une transfusion sanguine par rapport à 27 patients (9,5 %) sous trithérapie. Toutefois, en ce qui concerne l'analyse individuelle des catégories de saignements, une différence statistiquement significative est obtenue pour les saignements mineurs, et ce, peu importe le score utilisé. Par le fait même, aucun saignement fatal n'a été observé parmi les patients des deux groupes à l'étude.

Les saignements mineurs, ne nécessitant pas d'attention médicale, étaient rapportés par les patients. Il est donc possible que les saignements des patients sous trithérapie aient été surestimés vu l'absence d'un protocole de recherche à l'aveugle. Par contre, un questionnaire standardisé a été utilisé pour limiter ce biais.

Le risque de saignements dans le groupe bithérapie aurait pu être surestimé par le fait que 27 % des patients sous bithérapie prenaient de l'ASA au moment de la répartition aléatoire. Le risque de saignements dans le groupe trithérapie aurait également pu être sous-estimé dans l'étude, puisque plusieurs patients n'étaient plus sous trithérapie à un an : seulement 66,5 % et 78,9 % des patients poursuivaient respectivement la prise d'ASA et de clopidogrel à un an (tableau IV). Par

contre, ceci peut potentiellement s'expliquer par des arrêts de traitement causés par des saignements. Le risque de saignements guettant l'ensemble des patients à l'étude aurait aussi pu être surestimé par l'approche utilisée; 75 % de ces patients ont subi une intervention par voie fémorale alors que l'approche radiale est privilégiée au Québec dans un objectif de réduction des saignements. Par ailleurs, plusieurs facteurs potentiellement confondants pouvant influencer le risque de saignements n'ont pas été rapportés, comme les valeurs de RNI, l'observance des patients et la prise de médication concomitante.

Les auteurs justifient le taux élevé de saignements observé durant l'étude par les éléments suivants: tous les types de saignements ont été pris en compte (et non seulement les saignements majeurs), une exposition plus longue au clopidogrel étant donné le nombre élevé d'implantations de tuteurs médicamentés, l'utilisation plus fréquente de l'accès fémoral ainsi que le faible recours à un IPP.

En analysant les courbes de Kaplan Meier, on note que les saignements semblent être prépondérants dans les 180 premiers jours de traitement, plus particulièrement dans les 30 à 60 premiers jours. On pourrait croire que différents facteurs liés à la procédure elle-même auraient une influence sur les saignements plutôt que la prise de bithérapie ou trithérapie.

Événements thromboemboliques

Une faiblesse importante de cette étude provient du fait que les événements thromboemboliques ont été étudiés en tant qu'objectif secondaire. En effet, la raison pour laquelle la bithérapie ne remplace pas la trithérapie dans la pratique courante découle du fait qu'on ne dispose pas de données suffisantes pour affirmer que la bithérapie est aussi efficace que la trithérapie pour la prévention d'événements thromboemboliques. Or cet essai ne possédait pas la puissance statistique suffisante pour déterminer la non-infériorité de la bithérapie en termes de risque de thrombose de tuteur, d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Même si un plus grand nombre de décès ont été observés avec la trithérapie de façon statistiquement significative, le nombre de décès d'origine cardiovasculaire ne diffère pas entre les deux groupes. Les causes de décès ne sont toutefois pas rapportées dans l'étude.

Forces

Malgré les faiblesses mentionnées ci-dessus, l'étude WOEST est la première étude à répartition aléatoire contrôlée ayant évalué la stratégie antithrombotique optimale pour les patients dont la trithérapie est indiquée. La durée de suivi des patients ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient adéquats. De plus, les caractéristiques de base des patients reflétaient la pratique actuelle. Enfin, une incidence de pertes de moins de deux pour cent pendant le suivi et la mesure des objectifs de l'étude de façon objective par un comité indépendant augmentent la validité interne de l'étude. L'ajout d'un placebo aurait toutefois permis d'éviter un biais d'évaluation en rendant l'assignation des traitements à double aveugle.

Conclusion

À l'heure actuelle, les données liées au risque thromboembolique sont insuffisantes pour justifier l'abandon systématique de l'ASA pour les patients qui subissent une ICP et qui présentent une indication d'anticoagulation. Cependant, pour les patients exposés à des risques de saignements élevés, tels que

les patients très âgés ou atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, il serait raisonnable de tenter une bithérapie antithrombotique sur la base des résultats de l'étude WOEST. Enfin, on ne peut extrapoler les résultats de cette étude aux nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et aux nouveaux antiplaquettaires (ticagrelor, prasugrel).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP et coll. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S et coll. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 (suppl. 2):48-52.
3. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis A, McMurtry S et coll. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36.
4. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.
5. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA et coll. Safety and efficacy of combined antiplatelet- warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726-32.
6. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J et coll. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818-25.
7. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Sánchez-Payá J, Hurtado JA, Valencia J, Manzano-Fernandez S et coll. Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009;30:932-9.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Saveleva I, Ernst S et coll. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
9. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T et coll. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010;103:13-28.
10. Hansen mL, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen mL, Raunso J, Gadsbøll N et coll. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
11. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO et coll. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2008;117:261-95.