

# Étude AFIRE : Le rivaroxaban en monothérapie est-il aussi efficace et sécuritaire qu'en association avec un antiplaquettaire chez les patients présentant une maladie coronarienne stable nécessitant une anticoagulation pour de la fibrillation auriculaire?

Marc-Antoine Bérubé<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Antoine Larochelle<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc., Marie-Ève Lebreux<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Alexandra Parent<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Maude Blanchet<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien, Centre intégré de santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue, Hôpital Hôtel-Dieu d'Amos, Amos (Québec) Canada

---

Reçu le 24 octobre 2020; Accepté après révision par les pairs le 27 avril 2021

---

**Titre de l'article :** *Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease.* N Engl J Med 2019;381:1103-13<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et coll.

**Commanditaires :** Étude financée par la Japan Cardiovascular Research Foundation et commanditée par Bayer Yakuhin, filiale asiatique de la compagnie Bayer commercialisant le rivaroxaban au Japon. Cette dernière n'a pas participé à la conception de l'étude, à la collecte de données et à leur analyse.

**Cadre de l'étude :** Environ 25 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) présentent une maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS), tandis que 10 % des patients avec FA ont eu une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec installation d'au moins un tuteur par le passé<sup>2</sup>. Le rôle de la double thérapie antiplaquettaire instaurée immédiatement après une ICP pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs (thrombose de tuteur, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC] ou décès) est bien connu<sup>3-5</sup>. Bien que l'anticoagulation à long terme avec un anticoagulant oral (ACO) prévienne les AVC chez les patients avec FA, l'emploi concomitant d'un ACO et d'une double thérapie antiplaquettaire chez les patients ayant subi une ICP accroît considérablement le risque de saignement<sup>6</sup>.

La gestion de la triple thérapie, comprenant un ACO, de l'acide acétylsalicylique (AAS) et un inhibiteur du P2Y12, chez les patients avec FA ayant subi une ICP récente a fait l'objet de nombreuses publications dans les dernières années<sup>7-12</sup>. Alors que la triple thérapie était autrefois indiquée jusqu'à une période maximale de 12 mois après l'ICP, la durée recommandée s'est vue réduite dans les dernières années<sup>3,5,13</sup>. Les plus récentes lignes directrices canadiennes sur la FA recommandent l'utilisation de la triple thérapie pour une durée d'un jour à un mois chez les patients à haut risque d'événements ischémiques ayant subi une ICP<sup>14</sup>. Or, bien que l'utilisation d'un ACO en monothérapie un an après l'ICP soit recommandée par les lignes directrices de 2018, cette conduite reposait principalement sur l'augmentation du risque de saignement avec les thérapies combinées, sans réellement pouvoir s'appuyer sur des études démontrant la non-infériorité de la monothérapie en prévention des événements cardiovasculaires<sup>6</sup>. Avant la publication de l'étude AFIRE, seule l'étude OAC-ALONE avait comparé, de manière prospective, l'efficacité et la sécurité d'une monothérapie par un ACO avec celles de l'association antiplaquettaire et ACO chez une population avec FA et MCAS stable plus d'un an après une ICP<sup>15</sup>. Cependant, cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour émettre des conclusions applicables en clinique.

**Protocole de recherche :** L'étude AFIRE est un essai clinique ouvert prospectif multicentrique à répartition aléatoire. Les participants ont été recrutés à partir de 294 centres hospitaliers au Japon. L'objectif des investigateurs était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en monothérapie en comparaison avec une thérapie combinant le rivaroxaban et un antiplaquettaire chez des patients souffrant de FA non valvulaire présentant une MCAS stable. L'analyse de l'objectif primaire d'efficacité était d'abord une analyse de non-infériorité. Une analyse de supériorité pour l'objectif primaire de sécurité était prévue si la non-infériorité était atteinte.

**Patients :** Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés d'au moins 20 ans, souffrir de FA non valvulaire de score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 1, et présenter une MCAS stable, définie par la présence d'au moins un des critères suivants : ICP effectuée minimalement 12 mois avant le recrutement (incluant les angioplasties sans implantation de tuteur), pontage

Pour toute correspondance : Marc-Antoine Bérubé, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, 1401, 18e rue, Québec (Québec) G1J 1Z4, CANADA; Téléphone : 418 952-1881; Courriel : marc-antoine.berube@hotmail.com

aorto-coronarien réalisé au minimum 12 mois auparavant ou présence d'une sténose de 50 % ou plus sur au moins une artère coronarienne, confirmée par angiographie, n'ayant pas nécessité de revascularisation.

Les patients présentant une contre-indication à l'un des médicaments à l'étude étaient exclus. Un antécédent de thrombose de tuteur, une procédure de revascularisation coronarienne ou une chirurgie invasive prévue, une tumeur active ou une hypertension artérielle non contrôlée (supérieure ou égale à 160 mmHg de pression systolique) au moment de la répartition aléatoire étaient également des facteurs d'exclusion. Enfin, les patients étaient exclus si le clinicien jugeait qu'ils ne pouvaient pas interrompre une thérapie antiplaquettaire vu les caractéristiques des lésions coronariennes, ou que leur recrutement était inapproprié.

**Interventions :** Les patients étaient répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 dans le groupe rivaroxaban 15 mg une fois par jour (10 mg si clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min) ou dans le groupe rivaroxaban et antiplaquettaire combinés. L'agent antiplaquettaire pouvait être l'AAS, le clopidogrel ou le prasugrel, au choix du médecin. Les patients étaient répartis aléatoirement selon l'âge, le sexe, les antécédents d'ICP et d'AVC, la présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension et de diabète. La période prévue de suivi initiale était minimalement de 24 mois, mais pouvait se prolonger jusqu'à 45 mois, et comprenait des suivis à la répartition aléatoire, à six mois puis à la fin de l'étude.

**Points évalués :** L'objectif primaire d'efficacité est un composé d'évènements regroupant la survenue d'AVC, d'embolie systémique, d'infarctus du myocarde, d'angine instable nécessitant une revascularisation et la mortalité de toutes causes. L'apparition de saignement majeur selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis constituait l'objectif primaire d'innocuité<sup>16</sup>. Les objectifs secondaires comportaient, entre autres, les composantes individuelles de l'objectif primaire ainsi que la mortalité d'origine cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Les évènements ont été validés par un comité indépendant.

**Résultats :** De février 2015 à septembre 2017, 2240 patients ont été recrutés. Après la répartition aléatoire, 1118 patients ont été inclus dans chacun des groupes. L'analyse en intention de traiter modifiée incluait quant à elle 1107 patients dans le groupe monothérapie et 1108 dans le groupe médicaments combinés. La durée médiane de traitement était de 23 mois. Le tableau I permet d'apprécier la répartition équitable des caractéristiques de base des patients; aucune différence significative n'étant présente entre les deux groupes. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc médian au sein de la population à l'étude était de 4 et le score HAS-BLED médian était de 2. Concernant les antiplaquettaires dans le groupe médicaments combinés, approximativement 70 % des patients étaient sous AAS 100 mg ou moins par voie orale une fois par jour, 25 % sous clopidogrel et 1,5 % sous prasugrel.

**Tableau I.** Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude AFIRE<sup>a</sup>

Caractéristiques	Groupe rivaroxaban (n = 1107)	Groupe médicaments combinés (n = 1108)
Âge, M ± ÉT	74,3 ± 8,3	74,4 ± 8,2
≥ 75 ans, n (%)	582 (53)	581 (52)
Hommes, n (%)	875 (79)	876 (79)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), M ± ÉT	24,5 ± 3,7	24,5 ± 3,7
Tabagisme, n (%)	146 (13)	146 (13)
Diabète, n (%)	461 (42)	466 (42)
Clairance de la créatinine (mL/min), M ± ÉT	62,8 ± 25,7	61,7 ± 24,0
Antécédent d'AVC, n (%)	148 (13)	175 (16)
Antécédent d'IdM, n (%)	384 (35)	393 (36)
Antécédent de PAC, n (%)	125 (11)	127 (12)
Antécédent d'angioplastie avec ou sans pose de tuteur, n (%)	781 (71)	783 (71)
Type de tuteur, n/N (%)		
Médicamenteux	500/723 (69)	477/721 (66)
Métallique	171/723 (24)	171/721 (24)
Médicamenteux et métallique	19/723 (3)	36/721 (5)
Inconnu	33/723 (5)	37/721 (5)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; ÉT : écart-type; IdM : Infarctus du myocarde; M : moyenne; N : nombre total; PAC : pontage aorto-coronarien

<sup>a</sup> Adapté du tableau 1 de Yasuda et coll., avec permission<sup>1</sup>

Le tableau II résume les principaux résultats de l'étude. Parmi les sujets répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude ou du traitement comparateur, un événement de l'objectif primaire d'efficacité est survenu chez 89 patients recevant la monothérapie par rapport à 121 patients recevant les médicaments combinés (rapport de risque [RR] : 0,72; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,55-0,95;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité,  $p = 0,02$  pour la supériorité en analyse *post hoc*). En raison de l'augmentation de la mortalité dans le groupe médicaments combinés, l'étude a été cessée prématurément. Notons cependant que l'objectif primaire d'efficacité n'incluait initialement que les décès de cause cardiovasculaire, mais qu'un amendement au protocole avait été apporté conséquemment en cours d'étude pour y inclure la mortalité de toutes causes. Pour l'objectif primaire d'innocuité, l'incidence des saignements majeurs était moins élevée dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe médicaments combinés (1,62 % vs 2,76 % par patient-année, RR : 0,59; IC 95 % : 0,39-0,89,  $p = 0,01$ ).

Concernant les objectifs secondaires, la mortalité de toutes causes était moindre dans le groupe monothérapie que dans le groupe médicaments combinés (1,85 % vs 3,37 % par patient-année, RR : 0,55; IC 95 % : 0,38-0,81). Ce résultat s'explique autant par une diminution de la mortalité de type cardiovasculaire que non cardiovasculaire.

Des analyses de sous-groupes ont démontré que la non-infériorité du groupe monothérapie pour les objectifs primaires est constante quels que soient le sexe des patients, la présence de diabète ou d'insuffisance rénale, le score CHADS<sub>2</sub> et HAS-BLED, la dose de rivaroxaban ou la nature du traitement de revascularisation de la MCAS.

**Tableau II.** Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude AFIRE<sup>a</sup>

Objectifs	Rivaroxaban n (% par patient-année)	Médicaments combinés n (% par patient-année)	Rapport de risque (IC 95 %)	$p^b$
Objectif primaire d'efficacité				
Événements cardiovasculaires et mortalité toutes causes	89 (4,14)	121 (5,75)	0,72 (0,55-0,95)	< 0,001
Objectif primaire d'innocuité				
Saignements majeurs	35 (1,62)	58 (2,76)	0,59 (0,39-0,89)	0,01
Objectifs secondaires d'efficacité				
Événements cardiovasculaires				
AVC ischémique	21 (0,96)	28 (1,31)	0,73 (0,42-1,29)	ND
AVC hémorragique	4 (0,18)	13 (0,60)	0,30 (0,10-0,92)	ND
Infarctus du myocarde	13 (0,59)	8 (0,37)	1,60 (0,67-3,87)	ND
Angine instable nécessitant une revascularisation	13 (0,59)	18 (0,84)	0,71 (0,35-1,44)	ND
Embolie systémique	2 (0,09)	1 (0,05)	1,97 (0,18-21,73)	ND
Mortalité	41 (1,85)	73 (3,37)	0,55 (0,38-0,81)	ND
Cardiovasculaire	26 (1,17)	43 (1,99)	0,59 (0,36-0,96)	ND
Non cardiovasculaire	15 (0,68)	30 (1,39)	0,49 (0,27-0,92)	ND
Objectifs secondaires d'innocuité				
Saignements	146 (7,22)	238 (12,72)	0,58 (0,47-0,71)	ND
Saignements non majeurs	121 (5,89)	198 (10,31)	0,58 (0,46-0,72)	ND

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; ND : non disponible

<sup>a</sup> Adapté du tableau 2 de Yasuda et coll., avec permission<sup>1</sup>

<sup>b</sup> Tel que mentionné par les auteurs de l'article original, les intervalles de confiance à 95 % n'ont pas été ajustés pour des comparaisons multiples. Pour éviter de présenter des résultats qui pourraient sembler statistiquement significatifs, la valeur  $p$  n'est pas présentée dans le tableau pour les résultats des objectifs secondaires. Dans le même ordre d'idée, les intervalles de confiance des résultats des objectifs secondaires doivent être interprétés avec prudence

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été répartis selon un ratio 1:1 au groupe rivaroxaban en monothérapie et au groupe association rivaroxaban et antiplaquettaire selon un algorithme de minimisation tenant compte de l'âge, du sexe et de l'histoire d'ICP, d'AVC, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension et de diabète.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> NON. Les résultats des objectifs d'efficacité primaire et secondaires ont été analysés en intention de traiter modifiée, ce qui excluait les patients qui n'avaient pas finalisé leur inscription, avaient retiré leur consentement ou ne répondaient pas aux critères du protocole. Seulement 1 % des patients n'étaient pas inclus dans l'analyse en intention de traiter, soit 10 et 11 patients des groupes monothérapie et médicaments combinés. Les résultats des objectifs de sécurité excluait les patients répartis aléatoirement qui n'avaient finalement reçu aucune dose (8 et 9 patients dans les groupes monothérapie et médicaments combinés). Il est cependant peu probable que l'exclusion de ces patients ait affecté les résultats de l'étude de façon significative.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> NON. L'augmentation du risque de décès dans le groupe recevant les médicaments combinés a causé l'arrêt précoce de l'étude, soit deux mois avant la fin de l'évaluation initialement prévue jusqu'en septembre 2018. Bien que le suivi médian soit de 24,1 mois, les interquartiles démontrent qu'une bonne proportion de la population n'a pas eu le suivi minimal prévu de 24 mois puisque le quart des patients a eu un suivi inférieur à 17,3 mois. Par conséquent, puisque seulement 50 % de la population a été suivie pendant le minimum de temps prévu par le protocole, nous ne pouvons considérer que les patients ont été suivis à terme.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. Une analyse en intention de traiter modifiée a été réalisée, excluant seulement 1 % des patients de chacun des groupes pour cause de violation du protocole, retrait du consentement ou recrutement incomplet.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> NON. Il s'agit d'un essai clinique à devis ouvert. Aucune mention n'est faite par les auteurs pour expliquer les raisons de ce choix de protocole puisqu'une étude menée à l'aveugle semblait réalisable du point de vue méthodologique. Néanmoins, un comité indépendant a révisé les événements cliniques à l'aveugle, diminuant partiellement le biais occasionné par un essai clinique ouvert.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI, pour les caractéristiques de base.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI. La fréquence des suivis prévus au protocole était la même pour les deux groupes. Les patients pouvaient également bénéficier de rendez-vous médicaux de routine si nécessaire. Les traitements pharmacologiques concomitants utilisés dans les deux groupes (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiarythmiques) étaient similaires. Aucune information n'est fournie sur l'observance au traitement ou sur le traitement des comorbidités (dyslipidémie, hypertension, diabète de type 2). Il est donc impossible de savoir si une différence à ce niveau a pu avantager un groupe.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'étude AFIRE a démontré la non-infériorité du rivaroxaban en monothérapie par rapport à l'association du rivaroxaban avec un antiplaquettaire pour le taux d'incidence d'événements cardiovasculaires et de mortalité de toutes causes (4,14 % vs 5,75 % par patient-année, $p < 0,001$ ). Une diminution cliniquement significative de la mortalité de toutes causes a été observée dans le groupe monothérapie : 3,70 % vs 6,59 %, pour un RR de 0,55. Les résultats de l'objectif primaire d'efficacité permettent d'obtenir un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 35 pour un suivi médian de 24 mois, alors que les résultats de l'objectif primaire de sécurité permettent d'obtenir un NNT de 48 pour la même durée médiane de suivi. En effet, l'incidence des saignements majeurs était significativement inférieure dans le groupe monothérapie (1,62 % vs 2,76 % par patient-année, $p = 0,01$ ) correspondant à une réduction du risque relatif de 41 %.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Pour l'objectif primaire d'efficacité, l'IC 95 % est de 0,55 à 0,95, alors qu'il est de 0,39 à 0,89 pour l'objectif de sécurité. Quoique les résultats soient statistiquement significatifs, les intervalles assez larges pour les deux mesures d'association présentées indiquent une grande variabilité, donc une précision moins importante. Pour conclure à la non-infériorité, les auteurs acceptaient une différence allant jusqu'à 1,46 entre les groupes monothérapie et médicaments combinés. L'intervalle de confiance étant loin de ce seuil, la précision peut être considérée comme bonne.
<b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?</b>
<b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?</b> OUI et NON. Malgré les critères d'inclusion larges et les antécédents médicaux de la population bien décrits, l'application des résultats à nos patients demeure difficile. La validité externe de l'étude, menée exclusivement auprès d'une population japonaise composée majoritairement d'hommes (près de 80 %), est plutôt faible. La prévalence de la FA au Japon est plus élevée chez les hommes (1,4 %) que chez les femmes (0,4 %), tout comme dans la population nord-américaine et européenne (1,5 à 2 fois plus prévalente chez les hommes) <sup>17</sup> . Il est aussi reconnu que les facteurs de risque diffèrent et que la maladie ne se présente pas de la même manière selon le sexe. Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer l'impact des traitements usuels de la FA et déterminer la prise en charge optimale dans la population féminine. L'obésité, un facteur de risque important en maladie cardiovasculaire ischémique, est sous-représentée dans la population japonaise par rapport à la population nord-américaine. Aussi, les doses de rivaroxaban approuvées et utilisées au Japon diffèrent de celles du Canada (10 à 15 mg comparativement à 15 à 20 mg selon la fonction rénale). Les auteurs réfutent cette limite en rapportant que des modèles pharmacocinétiques ont démontré que les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les Japonais recevant une dose de 15 mg étaient similaires à une dose de 20 mg chez un patient caucasien <sup>18</sup> . Cela permet de généraliser de manière incertaine l'applicabilité des résultats de l'étude aux personnes d'origine caucasienne. Néanmoins, quoique la validité externe soit limitée, les résultats obtenus sont convaincants en faveur de la monothérapie et confortent les pratiques actuelles canadiennes favorisant une monothérapie avec un anticoagulant oral direct (AOD) en MCAS stable avec FA concomitante <sup>14</sup> .
<b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération?</b> OUI. Les objectifs d'efficacité et de sécurité sont des événements réels mesurés en pratique et reconnus dans la littérature médicale sur les maladies cardiovasculaires. La définition des saignements majeurs selon l'International Society on Thrombosis and Hemostasis est également fréquemment utilisée dans les essais cliniques.
<b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?</b> OUI. Le NNT pour l'objectif primaire d'efficacité est de 35 à 24 mois de suivi médian en faveur de la monothérapie plutôt que des médicaments combinés. C'est un résultat cliniquement significatif vu l'importance clinique des événements mesurés dans l'objectif primaire d'efficacité. L'incidence de saignement majeur était aussi significativement moindre dans le groupe monothérapie, avec un NNT de 48 à 24 mois de suivi médian, ce qui est cliniquement significatif compte tenu de la morbidité et de la mortalité possiblement associées à un tel saignement.

## Discussion

L'étude AFIRE démontre la non-infériorité du rivaroxaban en monothérapie par rapport à l'association d'un antiplaquettaire avec le rivaroxaban pour prévenir les événements cardiovasculaires et la mortalité de toutes causes chez des patients souffrant de FA et d'une MCAS stable. Elle démontre également la supériorité de la monothérapie concernant la survenue de saignements majeurs.

L'étude comporte certaines forces notables. Sa conception est adéquate pour répondre à la question clinique et le nombre de patients recrutés y est suffisamment important. Notons cependant à cet effet que l'arrêt précoce de l'étude a conduit à la survenue d'un nombre inférieur d'évènements (210) par rapport au nombre calculé initialement pour obtenir la puissance attendue, soit 219 évènements. Les principales variables confondantes considérées correspondent aux objectifs de l'étude, et la répartition aléatoire a permis leur répartition similaire dans les deux groupes, réduisant les biais de confusion. Les critères d'inclusion larges, incluant des patients âgés avec plusieurs comorbidités, rendent les résultats de l'étude plus applicables aux patients rencontrés en pratique. En outre, la question clinique est pertinente puisqu'il est connu depuis longtemps que le traitement antithrombotique optimal diffère entre les patients souffrant de FA et ceux avec une MCAS stable. L'étude AFIRE est la première étude à répartition aléatoire contrôlée à s'intéresser spécifiquement aux objectifs de l'association d'un AOD et d'un antiplaquettaire chez les patients souffrant de ces deux pathologies. L'utilisation d'un AOD comme molécule à l'étude, contrairement à la warfarine, est plus représentative de la pratique actuelle. De plus, les analyses de sous-groupes permettent d'écarter la possibilité que les résultats soient influencés par un groupe de patients précis.

L'étude AFIRE comporte également plusieurs limitations. D'abord, elle est en partie financée par la compagnie commercialisant le rivaroxaban, ce qui introduit un biais de financement. Aussi, le fait qu'il s'agisse d'une étude ouverte introduit un biais d'information, ce qui diminue la validité interne. Cette façon de faire est difficilement justifiable puisqu'il n'aurait pas été préjudiciable pour les patients du groupe sous monothérapie de recevoir un placebo en comprimé faisant office d'antiplaquettaire en ajout au rivaroxaban. Également, l'objectif primaire d'efficacité prévue initialement devait être composé des événements cardiovasculaires et des décès de cause cardiovasculaire. Le changement apporté au protocole en cours d'étude pour y inclure la mortalité de toutes causes a eu un impact direct sur les résultats et a contribué à ce que le groupe monothérapie se distingue davantage du groupe médicaments combinés. Avec 15 décès de cause non cardiovasculaire dans le groupe rivaroxaban et 30 dans le groupe médicaments combinés, la taille de l'effet aurait été de moindre ampleur avec l'objectif initial. Les auteurs semblent ainsi profiter de résultats inattendus afin d'arriver aux conclusions désirées. En outre, l'absence de distinction du type d'AVC dans l'objectif primaire d'efficacité est une faiblesse importante dans le protocole puisqu'il comprend les AVC hémorragiques dont la survenue est une mesure relative à l'innocuité. Ceux-ci étaient certes plus nombreux

dans le groupe médicaments combinés et peuvent donc avoir contribué à rendre l'analyse de l'objectif primaire d'efficacité statistiquement significative en faveur du groupe monothérapie.

Comme décrit précédemment, la validité externe est pauvre, l'étude étant réalisée chez une population japonaise, majoritairement masculine, et dans laquelle l'obésité est nettement moins prévalente qu'en Amérique du Nord. Des données indiquent d'ailleurs que le risque de saignement serait plus élevé au sein de la population asiatique de l'Est que chez les populations d'origine caucasienne, alors que le risque ischémique serait moindre<sup>19</sup>. Les doses de rivaroxaban employées dans l'étude diffèrent également de nos pratiques. Bien que ces doses correspondent à celles approuvées au Japon, elles ne représentent pas la conduite retenue dans les autres études d'AOD associés à un antiplaquettaire. Les études AUGUSTUS et ENTRUST-AF PCI employaient respectivement l'apixaban et l'édoxaban aux doses usuelles recommandées, alors que les ajustements étaient réalisés conformément aux critères prévus dans les différentes monographies<sup>20,21</sup>. L'emploi d'une dose moindre de rivaroxaban dans AFIRE pourrait avoir avantagé les résultats d'innocuité et limite par conséquent la représentativité externe des résultats. Un autre aspect réduisant la validité externe concerne la population incluse dans l'étude qui semblait présenter une MCAS moins sévère, tel que défini par la prévalence plutôt faible de patients ayant subi un infarctus du myocarde, soit environ le tiers de la population. Il est d'ailleurs de pratique courante de cesser plus précocement les antiplaquettaires chez les patients avec une MCAS ayant eu recours à une ICP de manière élective.

Concernant le groupe médicaments combinés, seulement 26,8 % ont reçu un inhibiteur du P2Y12. Alors que la pratique canadienne favorise l'utilisation du clopidogrel lorsqu'un antiplaquettaire et un anticoagulant sont combinés durant la première année suivant une ICP, aucune recommandation ne spécifie quel antiplaquettaire employer (clopidogrel ou AAS) après un an pour une MCAS stable, lorsqu'une association médicamenteuse est souhaitée<sup>3</sup>. Néanmoins, il est de pratique courante de poursuivre le clopidogrel dans ces circonstances lorsqu'il a été utilisé la première année. Cette divergence quant à la proportion de patients ayant reçu un inhibiteur du P2Y12 dans le groupe médicaments combinés peut s'expliquer par la proportion plus grande d'individus asiatiques ayant un polymorphisme génétique du cytochrome P450 2C19 associé à une non-réponse au clopidogrel<sup>22</sup>. Aucune analyse de sous-groupe ne s'est d'ailleurs intéressée aux résultats selon l'antiplaquettaire reçu.

Avant l'étude AFIRE, le traitement antithrombotique optimal 12 mois après une ICP chez les patients souffrant de FA était encore peu étudié. Le seul essai à répartition aléatoire contrôlé s'y intéressant était l'étude OAC-ALONE<sup>15</sup>. Les objectifs et la population étaient similaires à ceux de l'étude AFIRE, mais la warfarine était utilisée chez environ 75 % des patients, ce qui ne représente plus la pratique actuelle. Le nombre insuffisant de patients recrutés a conduit à l'arrêt prématuré de l'essai, entraînant une piètre puissance statistique. La non-infériorité de la monothérapie par rapport aux médicaments combinés n'a donc pas pu être démontrée pour un composite d'évènements

cardiovasculaires et de mortalité. Notons toutefois que la tendance numérique montrait une incidence plus faible d'infarctus du myocarde et de thrombose de tuteur dans le groupe recevant les médicaments combinés, contrairement aux résultats de l'étude AFIRE.

Même avant la publication des études OAC-ALONE et AFIRE, en 2019, les recommandations favorisaient la monothérapie avec un ACO en présence d'une MCAS stable et de FA<sup>3,23</sup>. Effectivement, les lignes directrices 2018 de la European Heart and Rhythm Association recommandent l'utilisation d'un ACO et d'un antiplaquettaire en association au-delà de 12 mois uniquement chez les patients à haut risque d'événements coronariens, tandis que ceux à haut risque de saignement pourraient bénéficier d'une monothérapie aussi tôt que six mois après une ICP ou un infarctus du myocarde<sup>23</sup>. Plus près de nous, la Société canadienne de cardiologie préconise depuis 2018 l'utilisation à long terme d'un AOD seul chez les patients avec FA et MCAS stable traitée par ICP, dont le traitement initial antiplaquettaire est finalisé (niveau de recommandation élevée)<sup>3</sup>. Ces recommandations sont entre autres soutenues par une étude observationnelle danoise de 2014 examinant les événements cardiovasculaires et les saignements majeurs chez des patients avec FA et MCAS stable<sup>24</sup>. Cette étude a mis en évidence l'augmentation du risque de saignement ainsi que l'absence de diminution des événements thrombotiques lorsqu'un antiplaquettaire est associé à un anticoagulant antagoniste de la vitamine K chez les patients avec FA et MCAS stable. Les résultats de l'étude AFIRE vont dans ce sens et confortent ainsi la pratique actuelle.

Conformément aux résultats de l'étude, l'emploi d'un AOD en monothérapie, en particulier le rivaroxaban, semble manifestement être le traitement à favoriser en cas de MCAS stable et de FA concomitante, alors que la poursuite d'un antiplaquettaire au-delà de 12 mois se révèle délétère. Notons toutefois que les patients présentant un antécédent de thrombose de tuteur, donc un risque ischémique plus important, étaient exclus de l'essai AFIRE. Les cliniciens de l'étude avaient également la possibilité d'exclure des patients pour qui il n'était pas jugé souhaitable d'interrompre le traitement antiplaquettaire. Il demeure donc raisonnable, tout comme en MCAS aiguë, d'évaluer les risques ischémique et hémorragique. D'ailleurs, dans les dernières lignes directrices canadiennes sur la FA, une précision est apportée quant à la nécessité de poursuivre l'association d'un AOD et d'un antiplaquettaire dans cette sous-population de patients présentant des caractéristiques les plaçant à haut risque d'événements ischémiques coronariens. Pour ces patients, l'arrêt de l'antiplaquettaire à 12 mois doit tenir compte de la présentation de la maladie initiale, de leurs facteurs de risque et des facteurs relatifs à l'anatomie coronarienne et à la complexité de l'angioplastie coronarienne réalisée<sup>14</sup>. Enfin, la généralisation des résultats de l'étude AFIRE aux autres AOD est limitée vu le manque d'études comparatives entre les différents AOD et l'hétérogénéité quant aux paramètres

pharmacocinétiques des molécules de cette classe. Néanmoins, malgré ce manque de documentation scientifique comparant directement les AOD entre eux, des données rétrospectives indiquent que le rivaroxaban serait inférieur aux autres AOD tant pour son efficacité dans la prévention des AVC que pour son risque de saignement<sup>25,26</sup>. Les données actuelles tendent plutôt à favoriser l'apixaban au regard du risque de saignement, plus particulièrement chez les patients de plus de 75 ans<sup>27</sup>. D'ailleurs, la plus récente mise à jour des critères de Beers considère le rivaroxaban comme un médicament à utiliser avec prudence en raison des données probantes de plus en plus nombreuses concernant l'augmentation du risque de saignement par rapport aux autres traitements anticoagulants<sup>28</sup>. Cela est d'autant plus intéressant que plus de 50 % de la population dans l'étude AFIRE était âgée de 75 ans ou plus.

## Conclusion

L'étude AFIRE démontre que le rivaroxaban en monothérapie est non inférieur à un traitement combinant le rivaroxaban et un antiplaquettaire chez des patients atteints de FA et d'une MCAS stable. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation de la mortalité dans le groupe médicaments combinés. Elle répond donc clairement à une question clinique qui n'avait été bien évaluée dans aucune étude à répartition aléatoire contrôlée. L'interprétation des résultats est malheureusement limitée par la mauvaise validité externe. Néanmoins, l'ampleur des résultats et l'augmentation significative de la mortalité chez les patients du groupe médicaments combinés nous confirment que la pratique actuelle, qui consiste à traiter les patients souffrant simultanément de FA et de MCAS stable par un AOD en monothérapie, demeure la meilleure approche. Une nuance quant à cette conclusion demeure pour les patients à haut risque coronarien chez qui une analyse plus poussée des risques et des bénéfices est requise.

## 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 Laval. Les auteurs en remercient la responsable, Julie Méthot. Cette personne a donné son autorisation par écrit.

## Références

1. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et coll. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-13.
2. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et coll. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PRE-FER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
3. Mehta SR, Bailey KR, Cantor WJ, Lordkipanidze M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et coll. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol* 2018;34:214-33.
4. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundara DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1116-39.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et coll. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
6. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll 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.
7. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D et coll. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-29.
8. 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.
9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et coll. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et coll. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P et coll. An 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 (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015;169:472-8.e5.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et coll. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.
13. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ et coll. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2018 update. *Circulation* 2018;138:527-36.
14. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC et coll. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847-948.
15. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H et coll. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation* 2019;139:604-16.
16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
17. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321-32.
18. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, Kajikawa M, Ueda H, Tajiri M et coll. Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pharmacokin* 2013;28:59-70.
19. Jeong YH. "East asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guide-line-fits-all races" in acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:485.
20. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et coll. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
21. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et coll. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.
22. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM et coll. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-23.
23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et coll. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
24. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP et coll. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-85.
25. Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2018;269:174-81.
26. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:325-42.
27. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *Am J Cardiol* 2019;123:2051-7.
28. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94.