CONGRES Société Européenne de Cardiologie

L'avancée des anti-Xa

Deux études et plusieurs mises au point ont confirmé les notions déjà entrevues dans les études disponibles ; nous allons en effet bientôt disposer de nombreux nouveaux anticoagulants actifs par voie orale qui devraient modifier et probablement simplifier notre pratique.

Lors des sessions scientifiques de la Société Européenne de Cardiologie, les résultats de l'évaluation clinique de deux de ces nouvelles molécules du groupe des anti-Xa, l'apixaban et le rivaroxaban, ont été présentés. Bien que les résultats détaillés de ces études n'aient pas été publiés, nous en rapporterons les principaux éléments.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Il est important de retenir que les nouveaux anticoagulants ont tous d'importants programmes de développement clinique dans de nombreuses maladies. L'apport d'une seule étude ne permet pas de préjuger du rapport bénéfice/risque global de chacune de ces molécules, et notamment de ses effets indésirables hépatiques potentiels.

Sur ce dernier point, après les déconvenues enregistrées avec le ximélagatran, les agences d'enregistrement, notamment nord-américaines, sont vigilantes et analysent en détail les données de l'évaluation de ces molécules **au** fur et à mesure de leur disponibilité.

L'étude AVERROES

1. Objectif et méthodes

L'étude AVERROES (*Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes*) a eu comme objectif d'évaluer si un traitement par de l'apixaban est supérieur à l'aspirine pour prévenir

les événements emboliques chez des patients ayant une fibrillation auriculaire et ne pouvant prendre des AVK. La décision concernant le fait que les patients n'étaient pas candidats à l'introduction ou au maintien d'un AVK était laissée à l'appréciation des investigateurs.

Le critère primaire évalué a été la survenue du premier AVC ischémique ou du premier AVC hémorragique ou de la première embolie systémique.

Les principaux critères d'inclusion étaient une fibrillation auriculaire documentée associée à au moins un

facteur de risque thrombo-embolique et une incapacité à proposer ou maintenir un traitement par antivitamine K du fait d'une contre-indication ou d'effets indésirables.

Le calcul de la population à inclure a reposé sur l'hypothèse que l'apixaban pouvait réduire de 35 % le risque d'événements emboliques par rapport à l'aspirine, chez des patients dont le risque embolique a été évalué à 3,3 % par an sous aspirine. Il a été évalué qu'il fallait inclure 5600 patients pour que la différence d'effet constatée soit fournie avec une puissance de 90 % et un risque d'erreur bilatérale de 2,5 %.

LE SAVIEZ-VOUS : QUI ÉTAIT AVERROES ?

Averroes ou Abu'l-Walid Muhammad ibn Ahmad ibn Muhammad ibn Ahmad ibn Ahmad ibn Rusd, de Cordoue, dit Ibn Ruchd, est plus connu en Occident sous son nom latinisé d'Averroès. Il est probablement né en 1126, à Cordoue en Andalousie (Espagne) et mort le 10 décembre 1198, à Marrakech (Maroc).

Averroes était un philosophe, théologien islamique, juriste, mathématicien et médecin.

Son œuvre est reconnue en Europe occidentale et certains le décrivent comme l'un des pères fondateurs de la pensée laïque en Europe de l'Ouest. Il demeura méconnu de son vivant. Il commenta abondamment les œuvres d'Aristote : aussi les théologiens latins le nommaient-ils Le Commentateur. Son ouverture d'esprit et sa modernité déplurent aux autorités musulmanes de l'époque qui l'exilèrent comme hérétique et ordonnèrent que ses livres soient brûlés.

Source : d'après Wikipedia

2. Résultats

Dans cette étude, 5 600 patients ont été randomisés pour recevoir de l'apixaban à 5 mg deux fois par jour, ou de l'aspirine à une posologie comprise entre 81 et 324 mg par jour. L'étude a été conduite en double aveugle.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 70 ans, le score moyen de CHADS2 était de 2, et 75 % des patients recevaient de l'aspirine lors de la randomisation, 15 % recevaient des AVK et 40 % avaient déjà reçu des AVK.

L'étude a été arrêtée avant son terme prévu, et cela dès la première analyse intermédiaire programmée lorsque 50 % des événements du critère primaire furent comptabilisés.

Le résultat a montré une **nette supériorité de l'apixaban pour prévenir les événements du critère primaire**: l'incidence annuelle a été de 4,0 % sous aspirine et de 1,7 % sous apixaban (soit 100 vs 48 événements; risque relatif: 0,43; IC 95 % : 0,30-0,62; $p = 0,000004$) rendant compte qu'un AVC est évité par an tous les 56 patients traités.

L'incidence annuelle des hémorragies majeures a été de 1,2 % par an sous aspirine et de 1,5 % sous apixaban (risque relatif: 1,26; IC 95 % : 0,79-2,00; $p = 0,33$) et celle des hémorragies cérébrales a été de 0,2 % sous les deux traitements (risque relatif: 1,15; IC 95 % : 0,42-3,17; $p = 0,79$), soit 1 événement hémorragique majeur par an pour 500 patients traités.

La tolérance hépatique de l'apixaban a été bonne et il n'a pas été enregistré d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

3. Discussion

L'étude AVERROES est un essai thérapeutique important. Elle montre

que chez des patients qui auraient dû recevoir des AVK mais qui ne peuvent pas en bénéficier, il existe un traitement plus efficace que l'aspirine pour réduire le risque d'accidents thromboemboliques. Ce traitement devient donc l'alternative de choix lorsque les AVK ne peuvent être proposés.

Cette étude a cependant **plusieurs limites**. En effet, les patients n'ayant pas eu d'AVK sont-ils bien des patients chez lesquels ceux-ci étaient à la fois indiqués et contre-indiqués? En effet, quelle était l'indication des AVK chez des patients dont le CHADS2 était de 0 à 1 à l'inclusion (soit près d'un tiers des patients de l'étude)? Lorsque la contre-indication des AVK résulte d'un événement hémorragique, la prescription d'un anticoagulant était-elle justifiée?

Ces limites peuvent aussi être vues comme des atouts. Ainsi, si l'analyse en sous-groupe montrait que les patients ayant un CHADS2 inférieur à 2 tirent un bénéfice de l'apixaban, cela voudra dire deux choses: la première est que, même chez ces patients, l'apixaban est supérieur à l'aspirine, réduisant d'autant la place de ce traitement, la seconde est que l'estimation du risque ischémique n'était pas optimale, puisqu'il est survenu un nombre d'événements ischémiques supérieur à ce qui aurait dû être le cas.

Il peut aussi être noté que, chez des patients dont le risque hémorragique n'a pas permis de prescrire des AVK, un anti-Xa comme l'apixaban devient une alternative à la fois efficace et bien tolérée, ce qui devra conduire à diminuer la place des AVK.

La place respective de l'apixaban et des AVK est en évaluation dans un essai thérapeutique comparant directement ces deux stratégies: l'étude ARISTOTLE (*Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with*

Atrial Fibrillation) dont les résultats devraient être disponibles en mars 2011.

Enfin, comme tous les registres montrent que les AVK sont faiblement prescrits chez des patients qui le justifient, l'étude AVERROES montre que dans ces cas, l'apixaban peut devenir un traitement de choix.

Il reste à préciser la place respective de l'association d'aspirine et de clopidogrel par rapport à l'apixaban. En effet, l'étude ACTIVE A avait montré que cette association est supérieure à l'aspirine seule pour réduire le risque ischémique. Toutefois, le bénéfice de l'association aspirine-clopidogrel par rapport à l'aspirine seule était nettement moins ample en valeur relative (la réduction relative du risque était de 11 %) que celle permise par l'apixaban et, dans l'étude ACTIVE W, cette association était nettement moins efficace que les AVK pour réduire le risque ischémique.

Les anti-Xa devraient donc constituer la meilleure alternative aux AVK, voire à l'aspirine en cas de fibrillation auriculaire. Cependant, toutes les études citées ne sont pas comparables: même si les événements pris en compte dans les critères primaires de ces études ne sont pas identiques, si l'on compare l'incidence annuelle des AVC ischémiques dans les trois études de référence, elle a été inférieure mais proche de 3,6 % sous aspirine seule dans l'étude AVERROES, de 2,8 % sous aspirine-clopidogrel et de 1,6 % sous aspirine seule dans ACTIVE A et de 2,15 % sous aspirine-clopidogrel et de 1,40 % sous AVK dans ACTIVE W.

En pratique, les résultats de l'étude AVERROES démontrent qu'il est possible de diviser par 2 le risque d'événements emboliques chez des patients qui auraient dû recevoir des AVK dans le cadre du traitement d'une

CONGRES

Société Européenne de Cardiologie

L'APIXABAN

L'apixaban est un nouvel anticoagulant du groupe des anti-Xa développé conjointement par Bristol-Myers-Squibb et Pfizer. C'est un inhibiteur sélectif et réversible du facteur Xa, ayant une biodisponibilité élevée (66 %) en utilisation par voie orale, ayant une demi-vie d'environ 12 heures et nécessitant donc deux prises quotidiennes. Il est métabolisé à 75 % par le CYP 3A4 et son efficacité anticoagulante ne nécessite pas de contrôle biologique.

En parallèle à son évaluation dans la fibrillation auriculaire, l'apixaban fait l'objet d'un programme d'évaluation dans :

- les syndromes coronaires aigus avec l'étude APPRAISE, en association au clopidogrel,
- dans la fibrillation auriculaire, avec l'étude AVERROES (présentée dans ces lignes) et avec l'étude ARISTOTLE qui compare l'apixaban aux AVK chez plus de 15 000 patients et dont les résultats devraient être présentés en avril 2011, lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology*,
- la maladie veineuse thrombo-embolique avec les études APROPOS et ADVANCE dans la prévention des phlébites de la chirurgie orthopédique, l'étude Boticelli dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique, l'étude ADVOCATE chez les patients ayant un cancer évolué et l'étude ADOPT chez les patients ayant une maladie aiguë sévère.

Les résultats de l'étude ADVANCE 2 ont été publiés en début d'année dans le *Lancet*. Dans cet essai, l'apixaban a été comparé à l'énoxaparine quant à son efficacité à prévenir les événements veineux thrombo-emboliques chez des patients opérés pour une prothèse de genou. Le critère primaire d'efficacité était la survenue d'une phlébite (confirmée par imagerie veineuse) ou d'une embolie pulmonaire ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause, pendant la période de traitement. L'apixaban a permis de réduire significativement l'incidence des événements de ce critère : soit 15,1 % sous apixaban *versus* 24,4 % sous énoxaparine (risque relatif : 0,62 ; IC 95 % : 0,51-0,74 ; $p < 0,001$).

Au terme des études déjà effectuées, l'apixaban a eu une AMM européenne pour la prévention des événements veineux thrombo-emboliques chez les patients ayant une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, telle une chirurgie prothétique de la hanche ou du genou.

fibrillation auriculaire, et qui n'en reçoivent pas du fait d'une contre-indication, d'effets indésirables, du souhait des patients de ne pas en avoir... Il est donc possible que la **prescription d'aspirine** dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire va diminuer pour n'être plus proposée qu'aux contre-indications formelles aux anticoagulants, aux difficultés à assurer un traitement anticoagulant en biprise quotidienne et surtout chez les patients de plus faible risque.

L'étude EINSTEIN DVT

1. Objectifs et méthodes

L'étude EINSTEIN DVT fait partie du programme de développement du

rivaroxaban dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique. Elle s'inscrit dans un programme de trois études ayant enrôlé 8 800 patients :

>>> L'étude **EINSTEIN EXTENSION**, dont les résultats ont été présentés en décembre 2009, a été conduite chez 1 147 patients ayant eu un événement veineux thrombo-embolique et en relais des AVK avec une dose quotidienne de 20 mg par jour : dans cette étude, le rivaroxaban a permis de diminuer le risque de récurrence de nouvel événement veineux thrombo-embolique de 82 % comparativement au placebo.

>>> L'étude **EINSTEIN DVT**, dont les résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques de la Société

Européenne de Cardiologie de 2010, avait pour objectif d'évaluer l'effet de ce nouvel anticoagulant dans la prise en charge de patients ayant une maladie veineuse thrombo-embolique avérée.

>>> Enfin, l'étude **EINSTEIN PE**, en cours, a pour objectif de comparer, chez 3 300 patients, le rapport bénéfique/risque du rivaroxaban et de l'énoxaparine suivie d'un traitement par AVK, chez des patients ayant une embolie pulmonaire.

L'étude EINSTEIN DVT est un essai de non-infériorité conduit en ouvert chez 3 449 patients ayant une thrombose veineuse profonde symptomatique sans embolie pulmonaire. Le rivaroxaban a été prescrit d'emblée par voie orale (à 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis à 20 mg par jour en une seule prise quotidienne) et le traitement comparateur était l'énoxaparine sous-cutanée (à 1 mg/kg deux fois par jour pendant au moins 5 jours) relayé par un traitement par AVK avec un INR cible entre 2 et 3. La durée de traitement pouvait être de 3, 6 ou 12 mois en fonction du contexte clinique.

Le **critère primaire d'efficacité** évalué était la survenue d'un événement veineux thrombo-embolique (récidive de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire symptomatique, fatale ou non). L'étude devait être conduite jusqu'à ce qu'au moins 88 événements du critère primaire soient survenus. Dans cette étude conduite en ouvert, l'évaluation des événements était faite par un comité ne connaissant pas le groupe de traitement. Le critère principal de **tolérance** était l'association des hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement significatives.

2. Résultats

Dans le groupe sous traitement de référence, lors de la période sous

LE RIVAROXABAN

La molécule

Le rivaroxaban est un nouvel anticoagulant du groupe des anti-Xa, développé sous le nom commercial de Xarelto conjointement par Bayer (en dehors des Etats-Unis) et Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc., une division de Johnson & Johnson (aux Etats-Unis). C'est un inhibiteur direct (c'est-à-dire qu'il n'agit pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Il est actif après administration par voie orale en une seule prise quotidienne à dose fixe. D'après son AMM française, il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban en routine. Aucun antidote spécifique du rivaroxaban n'est disponible en cas de complications hémorragiques. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

Le développement clinique

Le rivaroxaban fait l'objet d'un important programme de développement clinique qui doit enrôler 65 000 patients. Ce programme est conduit dans la prévention et le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique, dans les syndromes coronaires aigus et dans la fibrillation auriculaire.

>>> Dans la **fibrillation auriculaire**, l'évaluation est conduite contre AVK, dans l'étude ROCKET AF chez 14 269 patients. Les résultats de cet essai doivent être présentés en novembre 2010 lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association*.

>>> Dans les **syndromes coronaires aigus**, les essais cliniques ont pour nom ATLAS : les résultats de l'étude de phase II, ATLAS TIMI 46, ont été présentés en 2008 et ceux de l'étude ATLAS TIMI 51 devraient être présentés fin 2011. Cette dernière étude évalue le rivaroxaban contre placebo chez 16 000 patients.

>>> **En prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou du genou**, le bénéfice clinique du rivaroxaban a été évalué dans huit études cliniques : quatre études de phase II de recherche de doses (10 942, 10 944, 11 527 et 10 945) et quatre études cliniques de phase III ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban par rapport à ceux de l'énoxaparine dans les études RECORD (*Regulation of Coagulation in Major Orthopaedic Surgery Reducing the Risk of*

DVT/PE) chez plus de 10 000 patients : RECORD 1 et RECORD 2 après mise en place programmée d'une prothèse de hanche, RECORD 3 et RECORD 4 après mise en place d'une prothèse de genou. Dans les études RECORD 1, 2 et 3, le bénéfice global du rivaroxaban a été supérieur à celui de l'énoxaparine et le risque de survenue d'une hémorragie majeure avec 10 mg/j *per os* de rivaroxaban a été similaire à celui observé avec 40 mg/j d'énoxaparine par voie sous-cutanée. Dans la synthèse globale des études RECORD soumise à la FDA, le risque d'hémorragies majeures est supérieur sous rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine (soit 0,4 vs 0,2 %).

Au terme de cette évaluation, dans plusieurs pays, le rivaroxaban a été autorisé à la prescription dans la prévention des événements veineux thrombo-emboliques à la dose de 10 mg, administrée une fois par jour, dès 6 à 10 heures après une chirurgie de genou (et pour 2 semaines) ou de hanche (et pour 5 semaines).

Son AMM en France est la suivante : *Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)*. La dose recommandée est de 10 mg/j de rivaroxaban en une prise orale. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thrombo-embolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique :

- chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de 5 semaines est recommandée,
- chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de 2 semaines est recommandée.

Dans cette indication, selon des modalités d'emploi similaires (actif par voie orale, absence de surveillance de la coagulation) le rivaroxaban est en compétition avec le dabigatran et il n'existe pas d'étude ayant comparé ces deux molécules.

Une autre étude est en cours dans la prévention des événements veineux thrombo-emboliques, et est conduite chez 8 000 patients hospitalisés dans une situation clinique à haut risque de phlébite, l'étude MAGELLAN.

Le programme d'évaluation dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique est dénommé EINSTEIN et comprend 3 études.

AVK, le taux d'INR dans la cible de traitement (2 à 3) a été de 57,7 %. L'étude a montré un effet significatif (en termes de non-infériorité) du rivaroxaban sur les événements du critère primaire d'efficacité : soit un taux de 2,1 % sous rivaroxaban et de 3,0 % sous stratégie contrôle (risque relatif : 0,68 ; IC 95 % : 0,44-1,04 ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité).

L'incidence des événements du critère principal de tolérance n'a pas été

significativement différente entre les deux groupes comparés.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant plusieurs critères secondaires d'intérêt : la mortalité totale a été de 2,2 % sous rivaroxaban *versus* 2,9 % sous stratégie de référence (risque relatif : 0,67 ; IC 95 % : 0,44-1,02) et les événements cardiovasculaires de 0,7 % sous rivaroxaban *versus* 0,8 % (risque relatif : 0,79 ; IC 95 % : 0,36-1,71).

La tolérance hépatique biologique a été équivalente dans les deux groupes comparés.

3. Synthèse

L'efficacité du rivaroxaban a été démontrée dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique chez des patients devant avoir une chirurgie orthopédique des membres inférieurs dans les études RECORD, permettant dans la plupart des pays

CONGRES

Société Européenne de Cardiologie

à cette molécule dénommée Xarelto d'obtenir une AMM.

L'étude EINSTEIN-DVT étend le bénéfice de cette molécule au traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique, hors embolie pulmonaire avérée.

Ce traitement a plusieurs avantages : une utilisation d'emblée par voie orale à un coût moindre que l'énoxaparine, l'absence de surveillance des paramètres de la coagulation, puis la possibilité d'une utilisation prolongée en monoprise quotidienne, à un prix certes supérieur aux AVK, mais sans plusieurs de leurs inconvénients (surveillance biologique, interactions alimentaires nombreuses...).

Ce traitement devrait donc progressivement s'imposer comme traitement de référence de la prévention et/ou du traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique. Dans ce domaine, il sera en compétition avec d'autres traitements actifs par voie orale comme des antithrombines directes (comme le dabigatran) et les autres anti-Xa en développement sans que des comparaisons directes entre ces traitements ne soient en cours ou prévues à l'heure actuelle. Il est aussi en compétition avec des stratégies bien évaluées : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, fondaparinux et antivitamine K.

Le médecin devra donc être attentif aux résultats des études, aux types de patients inclus dans ces études, aux coûts des stratégies, aux caractéristiques intrinsèques et effets indésirables de chacune de ces molécules pour faire un choix.

Caractéristiques principales des deux anti-Xa en évaluation dans les études EINSTEIN DVT et AVERROES		
	Rivaroxaban	Apixaban
Laboratoires	Bayer, Johnson & Johnson	Bristol-Myers-Squibb, Pfizer
Essais cliniques en cours	> 21	> 15
Poids moléculaire	436	460
Biodisponibilité	80 %	60 %
Pic d'action	3 heures	3 heures
Demi-vie	5 à 9 heures	9 à 14 heures
Métabolisme	CYP 3A4, CYP 2J2	CYP 3A4
Excrétion	66 % rénale, le reste, fécale	25 % rénale, le reste, fécale

Les agences d'enregistrement quant à elles sont très attentives aux avantages comparatifs mais aussi aux événements indésirables tels l'incidence des hémorragies, des événements cardiovasculaires et tous les signaux pouvant indiquer une toxicité hépatique de ces nouveaux médicaments.

Nul doute cependant que nous entrons dans une nouvelle ère thérapeutique.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

Nouveaux dosages de CoOlmotec

Daiichi Sankyo France vient d'annoncer aujourd'hui la commercialisation de deux nouveaux dosages de sa spécialité CoOlmotec: CoOlmotec 40 mg/12,5 mg et CoOlmotec 40 mg/25 mg, associations fixes à base d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide.

CoOlmotec 40 mg/12,5 mg et CoOlmotec 40 mg/25 mg représentent une nouvelle stratégie dans la prise en charge du patient dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par Olmetec 40 mg seul.

A ce jour, CoOlmotec est l'association fixe offrant la gamme la plus complète, avec quatre possibilités de combinaisons de dosages ARAll-diurétique thiazidique.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Daiichi Sankyo France