

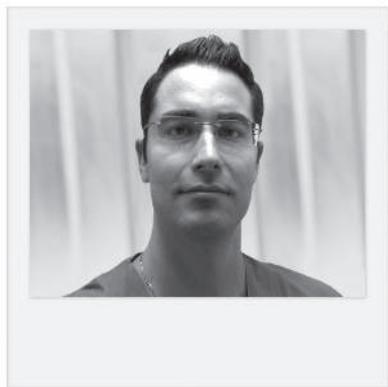
CONGRÈS American Heart Association

ATLAS TIMI-51 : une molécule de plus dans le traitement du post-infarctus ?

RESUME : L'étude ATLAS TIMI-51 est un essai contrôlé, randomisé, contre placebo, en double-aveugle et multicentrique ayant inclus 15 526 patients, dont le but est d'évaluer l'apport du rivaroxaban, un anti-Xa administré par voie orale, en complément du traitement conventionnel chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

Cette étude démontre une réduction significative du taux de MACE chez les patients recevant le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg x 2/j ou de 5 mg x 2/j (2 groupes traités, un groupe placebo sans cross-over entre les groupes) en comparaison avec le groupe placebo au prix d'un surrisque hémorragique proportionnel à la posologie utilisée, sans augmentation significative du taux d'hémorragies fatales.

La place du rivaroxaban au sein de notre arsenal thérapeutique reste toutefois à préciser à l'heure du développement de nouveaux antiagrégants plaquettaires toujours plus puissants, associés eux aussi à un excès d'hémorragies.



→ **M. LAINE,
F. PAGANELLI,
L. BONELLO**

Service de cardiologie
interventionnelle et soins intensifs,
CHU Nord, MARSEILLE.

L'étude ATLAS TIMI-51 conduite par JL Mega *et al.* est un essai visant à démontrer l'efficacité du rivaroxaban chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu (SCA) avec ou sans sur-décalage du segment ST [1]. Le traitement de nos patients ayant présenté un SCA comporte la plupart du temps une bi-antiagrégation plaquettaire (aspirine et inhibiteur du récepteur P2Y12) qui sera maintenue 12 mois en association à un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), une statine et parfois un antagoniste du récepteur de l'aldactone en cas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %) associée à des signes congestifs. Cette ordonnance, sur laquelle figurent des molécules ayant démontré leur efficacité sur la réduction de critères durs tels que la mortalité, la récurrence d'infarctus ou encore la survenue d'accident vasculaire

cérébral ne protège nos patients que de façon incomplète (10-12 % d'événements à un an) [2, 3].

L'anticoagulation, quant à elle, incontournable à la phase aiguë d'un SCA, n'est pour l'heure pas recommandée au long cours, en dépit d'un état d'hypercoagulabilité persistant à distance de l'événement aigu, du fait d'un surrisque hémorragique observé avec l'association antivitamine K/antiagrégants plaquettaires [4]. De nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles depuis plusieurs mois dans le cadre de la prévention des événements thrombo-emboliques de la chirurgie orthopédique du membre inférieur: anti-Xa (rivaroxaban-Xarelto) ou inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran-Pradaxa). Ces molécules ont une sécurité d'utilisation et une efficacité supérieures aux AVK et pourraient donc représenter une avancée thérapeutique pour les patients coronariens.

CONGRÈS American Heart Association

L'essai ATLAS TIMI-51 avait pour but d'évaluer l'intérêt du rivaroxaban, en plus du traitement conventionnel, chez les patients ayant présenté un SCA. **Le critère primaire de jugement est un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique).** Deux dosages ont été testés : 2 x 2,5 mg/j et 2 x 5 mg/j (pour mémoire, la dose recommandée dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique est de 10 mg/j en une seule prise).

Un grand essai multicentrique

ATLAS est un essai randomisé, contrôlé, contre placebo, en double-aveugle, multicentrique, regroupant 15 526 patients ayant présenté un SCA avec sur-décalage du segment ST (50,3 %), sans sur-décalage (25,6 %) ou un angor instable (24 %).

Notons que les patients âgés de moins de 55 ans devaient être diabétiques ou présenter un antécédent d'infarctus du myocarde en plus de l'événement index. Parmi les critères d'exclusion, figure la présence d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué chez les patients traités par bi-antiagrégation plaquettaire (celle-ci associant aspirine et clopidogrel ou ticlodipine, pas de trace de prasugrel ni de ticagrélor dans cette étude).

Il n'existe pas de différence significative concernant les caractéristiques de base des différents groupes; on remarque cependant que seulement 9 % des patients sont âgés de plus de 75 ans, que la population féminine ne représente que 25 % des inclusions et que la clairance de la créatinine moyenne est de 85 mL/mn. Il s'agit donc d'une population assez différente de celle qui occupe nos lits de soins intensifs cardiologiques...

Notons également que 93 % des patients recevaient une thiénopyridine dont la durée moyenne de prescription était de 13,3 mois. Concernant la durée moyenne du traitement par rivaroxaban/placebo, celle-ci était de 13,1 mois.

Une réduction de la mortalité au prix d'un surrisque hémorragique

Le rivaroxaban réduit la fréquence de survenue du critère primaire en comparaison au placebo : 8,9 % vs 10,7 %

(IC 95 % : 0,74-0,96; $p = 0,008$) (**fig. 1**). Une analyse des événements composants le critère primaire met en évidence une réduction du taux de décès d'origine cardiovasculaire ($p = 0,04$) et d'infarctus du myocarde ($p = 0,047$), sans réduction du taux d'accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,25$). On observe également une réduction du taux de thromboses de stent (2,3 vs 2,9 %; IC 95 % : 0,51-0,93; $p = 0,02$) (**fig. 2**). Concernant l'analyse des événements en fonction de la dose de rivaroxaban administrée, on constate que les deux dosages

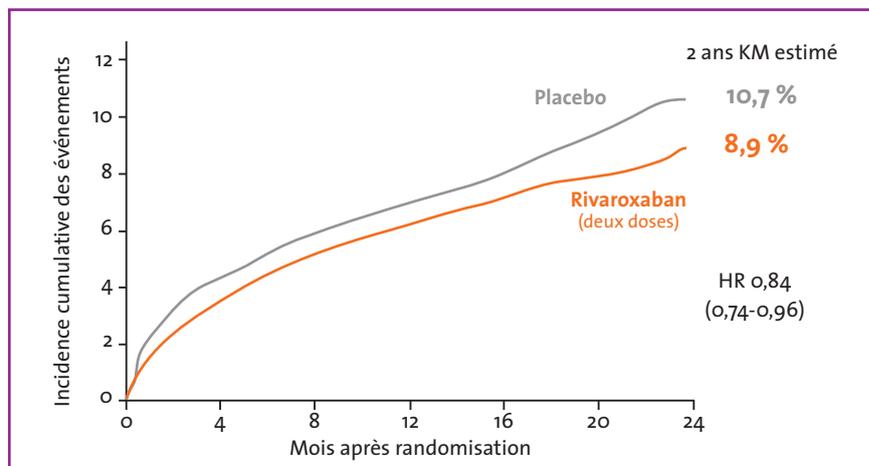


FIG. 1 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51 sur le critère primaire d'efficacité (décès CV/IDM/AVC).

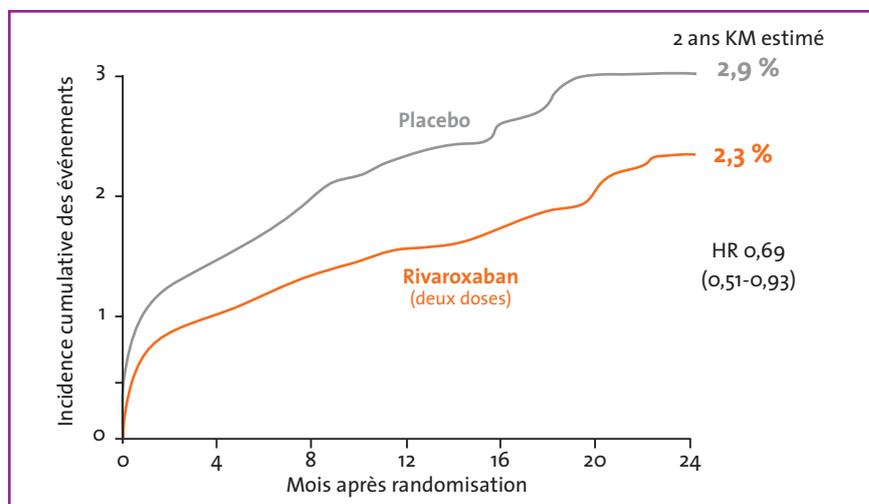


FIG. 2 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51 sur la thrombose de stent.

réduisent le taux de survenue du critère primaire: 9,1 % vs 10,7 %; IC 95 % : 0,72-0,97; $p = 0,02$) pour la dose de 2,5 mg et 8,8 % vs 10,7 % (IC 95 % : 0,73-0,98; $p = 0,03$) pour le groupe recevant 5 mg x 2/j.

Le groupe recevant le rivaroxaban à la posologie de 2,5 mg bénéficie d'une réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire: 2,7 % vs 4,1 %; IC 95 % : 0,51-0,86; $p = 0,002$) et même de la mortalité toute cause: 2,9 % vs 4,5 %; IC : 0,53-0,87; $p = 0,002$) (fig. 3). Il n'existe cependant pas de réduction de la mortalité dans le groupe traité à la dose de 5 mg en comparaison avec le groupe placebo.

Cette réduction du risque d'événement thrombotique et de la mortalité se fait, comme on pouvait s'y attendre, au prix d'une majoration du risque hémorragique (non lié au pontage): 2,1 % vs 0,6 % en comparaison avec le placebo (IC 95 % : 2,46-6,38; $p < 0,001$) et cela quelle que soit la dose de rivaroxaban reçue ($p < 0,001$ pour les deux posologies). Une analyse plus précise des complications hémorragiques révèle qu'il s'agit d'une augmentation du taux de saignements mineurs ($p = 0,003$), des hémorragies nécessitant une prise en charge médicale ($p = 0,009$), mais pas des hémorragies fatales ($p = 0,66$) quel que soit le sous-groupe de patient analysé.

Il n'existe pas de différence significative concernant le taux d'hémorragies globales entre les deux groupes de patients traités par rivaroxaban: 1,8 % vs 2,4 % ($p = 0,12$). On remarque cependant une diminution du taux d'hémorragies mineures dans le groupe 2,5 mg en comparaison avec le groupe 5 mg ($p = 0,046$) ainsi qu'une réduction des hémorragies nécessitant une prise en charge médicale ($p < 0,001$) et des hémorragies fatales ($p = 0,04$).

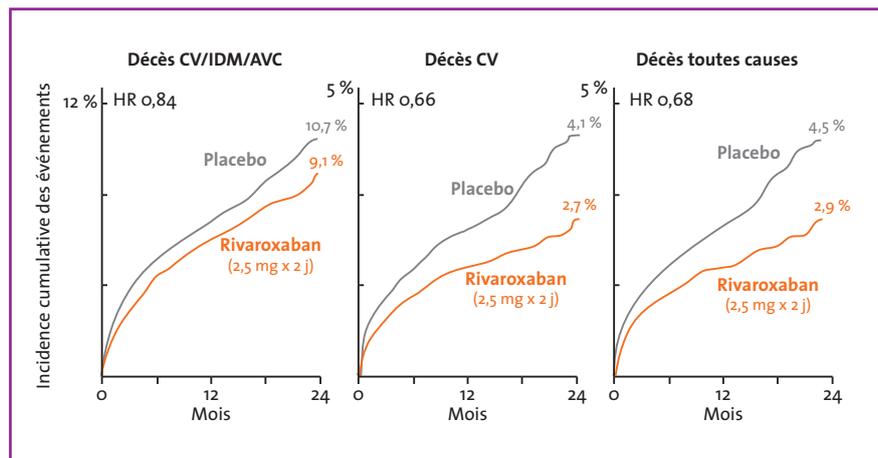


Fig. 3 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51. Critères d'efficacité de la posologie 2,5 mg x 2/j.

Concernant les autres critères de tolérance, il n'existe pas de différence entre les différents groupes, notamment sur le plan de l'hépatotoxicité (reproche fait à son époque au ximélagatran, un anti-IIa ayant démontré une réduction des MACE, mais dont le développement a dû être interrompu).

Un bel essai, mais qui a ses limites

Comme nous l'avons vu, les caractéristiques démographiques de la population de cette étude sont quelque peu différentes de celles des patients que nous traitons chaque jour. Leur répartition géographique peut également nous interpeller: 39 % en Europe de l'Est, 21 % en Asie, et seulement 14 % en Europe de l'Ouest, et 5 % aux Etats-Unis. La prise en charge globale de la maladie n'étant pas rigoureusement identique d'une région du monde à l'autre, il peut parfois être délicat d'extrapoler les résultats de ce type d'étude à nos patients.

Par ailleurs, nous savons qu'environ 60 % des patients de cette étude ont bénéficié d'une revascularisation (pontage ou angioplastie), mais l'on ignore si le rapport angioplastie/

pontage est identique dans les deux groupes. Les auteurs ne fournissent pas non plus de détails concernant le nombre de vaisseaux traités en moyenne dans les deux groupes, ni sur le nombre de stents utilisés, ni sur leurs types (actifs ou nus). Un biais de recrutement à ce niveau ne peut donc totalement être exclu.

Quid de nos patients ?

Devons-nous dès à présent rajouter le rivaroxaban à l'ordonnance de sortie de nos patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu ? Des questions se posent encore. Tout d'abord, quelle dose de rivaroxaban devrait être utilisée ? Probablement 2,5 mg x 2/jour: il s'agit de la seule posologie réduisant la mortalité et, qui plus est, avec un risque hémorragique moindre. On peut par ailleurs s'étonner que la posologie la plus forte ne réduise pas davantage les MACE (elle fait même moins bien dans cette étude). Une énigme que les auteurs expliquent par la présence d'un plus grand nombre d'hémorragies fatales (sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes) et d'hémorragies non fatales, celles-ci pouvant avoir un effet indirect négatif sur les événements ischémiques.

CONGRÈS American Heart Association

POINTS FORTS

- ↳ Essai contrôlé comparant le rivaroxaban faible dose (2 x 2,5 mg/j ou 2 x 5 mg/j) au placebo en plus du traitement conventionnel chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.
- ↳ Réduction significative du taux de survenue du critère primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) avec les deux dosages.
- ↳ Seul le groupe traité par 2,5 mg voit son taux de mortalité réduit de façon significative.
- ↳ Augmentation du taux d'hémorragies non fatales quelle que soit la posologie de rivaroxaban.
- ↳ Résultats rassurants pour les patients relevant à la fois d'une bithérapie antiagrégante et d'un traitement anticoagulant au longs cours.

Au vu de cette étude, il aurait semblé licite de proposer le rivaroxaban à la posologie la plus faible (2,5 mg x 2/j) chez des patients sélectionnés, à bas risque hémorragique (sujets jeunes, absence d'antécédent d'accident vasculaire cérébral...). Or il s'agit la plupart du temps de patients bénéficiant d'une revascularisation par angioplastie et qui reçoivent en guise d'inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ le prasugrel ou prochainement le ticagrélor, deux molécules n'ayant pas encore été testées en association avec

le rivaroxaban dans cette indication. Des études devront donc être réalisées en ce sens, mais il est possible que le bénéfice apporté par le rivaroxaban sur les événements ischémiques soit réduit chez les patients traités par ces nouvelles molécules, le risque hémorragique étant quant à lui très probablement accru.

Même si nous nous apprêtons à vivre une véritable révolution dans la prise en charge de la fibrillation atriale et de la maladie veineuse thrombo-embolique

grâce à l'arrivée des anti-Xa et des anti-thrombines oraux, la place du rivaroxaban dans notre arsenal thérapeutique chez le patient ayant présenté un syndrome coronarien aigu reste encore à préciser. Pour autant, cette étude permet d'ores et déjà de nous rassurer quant à l'utilisation des nouveaux anticoagulants en association à la bithérapie antiagrégante chez les patients en FA ou relevant d'un traitement anticoagulant.

Bibliographie

1. MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
2. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1 045-1057.
3. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MC CABE CH *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2 001-2015.
4. MERLINI PA, BAUER KA, OLTRONA L *et al.* Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994; 90: 61-68.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.