

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

En dehors de la FA, quelles sont les autres indications validées ou à venir ?

L'intérêt des NACOs ne se limite pas à la prévention du risque thrombo-embolique dans la FA non valvulaire. En effet, ces molécules ont été comparées au traitement de référence dans des études avec de larges effectifs et validées dans d'autres indications telles que (*tableau I*) :

- la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP), notamment avant prothèse totale de genou ou de hanche ;
- le traitement curatif et la prévention de la récurrence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ;
- la prévention des complications ischémiques à distance d'un syndrome coronaire aigu (SCA).



→ T. PETRONI
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Prévention des thromboses veineuses profondes

1. En périopératoire

Les NACOs ont été évalués dans l'indication : prophylaxie des thromboses veineuses après prothèse de genou ou de hanche (RENOVATE et RE-MODEL pour le dabigatran ; RECORD 1 et 2 et RECORD 3 pour le rivaroxaban ; ADVANCE-3 et ADVANCE-2 pour l'apixaban ; respectivement) [1]. Les anti-Xa réduisent significativement le risque de thrombose veineuse profonde (quatre événements prévenus sur 1 000 patients traités) en comparaison avec le traitement de référence (HBPM). Le dabigatran est non inférieur aux HBPM dans cette indication. Les NACOs ne réduisent pas le risque de décès ou embolie pulmonaire. Le risque de saignement majeur n'est pas significativement augmenté avec les NACOs. Enfin, il n'existe à ce jour aucune étude randomisée comparant les différents NACOs.

2. En milieu médical

Les études MAGELLAN (rivaroxaban) et ADOPT (apixaban) ont évalué l'efficacité et la sécurité des NACOs *versus* enoxaparine en prévention primaire de TVP chez les patients hospitalisés pour un problème médical aigu. L'apixaban a démontré une efficacité comparable mais une augmentation des événements hémorragiques, alors que le rivaroxaban a été associé à une réduction des TVP à J35, sans différence en termes de tolérance. La méta-analyse de ces deux études [2] aboutit à la conclusion d'une efficacité supérieure des NACOs (risque relatif de 0,79) associée à un risque plus élevé de complication hémorragique (risque relatif de 2,69).

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse (*tableau II*)

Le traitement de référence des TVP et de l'EP à long terme était l'héparine non fractionnée relayée par les AVK

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

	Prophylaxie TVP 1.perop	Prophylaxie TVP 2. milieu médical	Traitement de la MTEV	FA non valvulaire	FA valvulaire	Prothèses mécaniques	Post-SCA	Post-IDM (thrombus intraVG, dysfonction VG)
AVK								
Dabigatran	RENOVATE (PTH) RE-MODEL (PTG)		RECOVER (TVP)	RE-LY		RE-ALIGN		
Rivaroxaban	RECORD 1 (PTH) RECORD 2 (PTH) RECORD 3 (PTG)	Magellan	Einstein-DVT Einstein-PE Einstein Extension	ROCKETT AF			ATLAS ACS2 TIMI 51*	
Apixaban	ADVANCE-2 (PTG) ADVANCE-3 (PTH)	ADOPT	AMPLIFY	ARISTOTLE AVERROES			APPRAISE 2	
Edoxaban			HOKUSAI					

TABEAU I : Indications de NACOs. AMM (rouge), Études phase III positives sur critère primaire (vert), Étude négative (violet). * Positive sur critère primaire mais négative sur critère de *safety*.

Traitement curatif TVP/EP					
Étude	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
AMPLIFY (2013)	Apixaban	10 mg x2/j pendant 7 j puis 5 mg x 2/j pendant 6 mois	Enoxaparine-AVK	2,3 % vs 2,7 % p non infériorité < 0,001	4,3 % vs 9,7 %, p < 0,001
EINSTEIN-DVT (2010)	Rivaroxaban	15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j pendant 3-12 mois	Enoxaparine	2,1 % vs 3 % p non infériorité < 0,001	8,1 % vs 8,1 %
EINSTEIN-PE (2012)	Rivaroxaban	15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j pendant 3-12 mois	Enoxaparine-AVK	2,1 % vs 1,8 % p non infériorité < 0,001	10,3 % vs 11,4 %, p = 0,23
RE-COVER/ RE-COVER II (2009)	Dabigatran	150 mg x2/j pendant 6 mois	AVK	2,4 % vs 2,1 % p non infériorité < 0,001	5,6 % vs 8,8 %, p < 0,05
HOKUSAI-VTE (2013)	Edoxaban	60 mg/j pendant 3-12 mois (30 mg/j chez certains)	AVK	3,2 % vs 3,5 % p non infériorité < 0,001	8,5 % vs 10,3 % p supériorité = 0,004
Traitement d'entretien – prévention secondaire					
Étude	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
AMPLIFY-EXT (2013)	Apixaban	2,5 mg/j ou 5 mg/j	Placebo	1,7 % vs 1,7 % vs 8,8 % p < 0,001	3 % vs 4,2 % vs 2,3 % (p = ns)
EINSTEIN-Extension (2010)	Rivaroxaban	20 mg/j pendant 6-12 mois	Placebo	1,3 % vs 7,1 %, p < 0,001	0,7 % vs 0, p = 0,11
RESONATE (2013)	Dabigatran	150 mg x 2/j pendant 12 mois	Placebo	0,4 % vs 5,6 %, p < 0,001	5,3 % vs 1,8 %, p < 0,001
REMEDY (2013)	Dabigatran	150 mg x 2/j pendant 3-36 mois	AVK	1,8 % vs 1,3 %, p non infériorité < 0,01	5,6 % vs 10,2 %, p < 0,001

TABEAU II : NACOs et maladie thromboembolique. Synthèse des études.

[3]. L'arrivée sur le marché des NACOs, ne nécessitant pas de dosages biologiques répétés, a bouleversé la donne. Plusieurs molécules ont été étudiées (un antithrombine direct : le dabigatran et trois antagonistes du facteur Xa : le rivaroxaban, l'apixaban et, plus récemment, l'edoxaban) ; elles apportent des bénéfices pour les patients, une diminution des risques et inconvénients mais soulèvent quelques questions.

>>> **L'apixaban** (anti-Xa oral) a récemment fait la preuve d'une non infériorité comparativement au traitement conventionnel (enoxaparine relayée par AVK) dans l'étude AMPLIFY [4]. Sur les 5 395 patients randomisés en double aveugle, les deux tiers étaient inclus pour un diagnostic de TVP proximale, 25 % pour une EP et 10 % présentaient une TVP associée à une EP. Il n'était pas retrouvé de facteur causal dans près de 90 % des cas, mais un antécédent de TVP était relevé chez plus de 15 % des sujets. La clairance était dans 95 % des cas supérieure à 50 mL/min. Le schéma posologique était l'administration précoce (au maximum après 12 à 36 h d'un autre traitement antithrombotique) d'apixaban 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour pendant 6 mois. Le critère primaire (récidive de TVP/EP et décès induit par TVP/EP) a été atteint chez 2,3 % des patients du groupe apixaban *versus* 2,7 % des patients du groupe standard, soit une réduction du risque de 16 % ($p < 0,001$ pour la non infériorité). Le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou ayant un impact clinique) a été observé chez 4,3 % des patients du groupe apixaban *versus* 9,7 % du groupe conventionnel (0,6 % *versus* 1,8 % respectivement pour les hémorragies majeures, $p < 0,001$), soit une réduction du risque de 56 % ($p < 0,001$). Ces données ont permis de valider l'hypothèse testée, soit la non infériorité de l'apixaban comparativement au traitement AVK ($p < 0,001$) associé à une réduction par 2 du risque hémorragique.

La poursuite d'un traitement d'entretien par apixaban au-delà de 6 à 12 mois chez ces patients a fait l'objet d'une deuxième étude comparativement au placebo, baptisée AMPLIFY-EXT [5]. En l'absence d'événement thromboembolique durant la première étude ou d'indication à poursuivre l'anticoagulation, certains patients, au nombre de 2 486, ont été randomisés à l'issue de la première phase selon un schéma 1/1/1 dans les trois groupes suivants : apixaban 2,5 mg par jour, apixaban 5 mg par jour ou placebo durant 12 mois supplémentaires. Le critère primaire (récidive d'événement thromboembolique et décès induit par celui-ci) a été atteint chez 1,7 %, 1,7 % et 8,8 % des patients dans ces trois groupes respectifs ($p < 0,001$ pour les deux doses d'apixaban *vs* placebo). Les événements hémorragiques étaient comparables, de 3 %, 4,2 % et 2,3 % respectivement (0,1 %, 0,2 % et 0,5 % pour les hémorragies majeures). Les auteurs concluent au bénéfice d'un traitement d'entretien par faible dose d'apixaban en monoprise sur une durée d'un an dans les suites d'un événement thromboembolique veineux.

>>> **Le rivaroxaban** (anti-Xa oral) a été étudié pour la TVP en 2010 et a démontré une non infériorité comparativement à l'enoxaparine relayée par AVK (étude EINSTEIN-DVT), puis une supériorité d'un traitement d'entretien sur le placebo [6].

L'étude de non infériorité EINSTEIN-PE a comparé le rivaroxaban au traitement conventionnel (enoxaparine relayée par AVK) chez 4 832 patients ayant une EP avec ou sans TVP [7]. Parmi les patients, environ 65 % n'avaient pas de facteur déclenchant mais il s'agissait d'un deuxième épisode pour près de 20 % d'entre eux. La durée prédéfinie de traitement était de 6 mois pour 57 % des patients et de 12 mois pour 37 %. Le schéma posologique a été l'administration précoce (au maximum après 24 à 48 h d'un autre traitement antithrombotique) de rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20 mg par jour.

La clairance de la créatinine devait être supérieure à 30 mL/min. Le critère primaire (récidive d'événement thromboembolique) est survenu chez 2,1 % des patients du groupe testé *versus* 1,8 % des patients du groupe conventionnel. Les événements hémorragiques sont survenus respectivement chez 10,3 % et 11,4 % des patients (hémorragies majeures : 1,1 % dans le groupe rivaroxaban *versus* 2,2 % dans le groupe conventionnel). Les investigateurs retiennent la non infériorité du rivaroxaban et suggèrent un meilleur profil d'innocuité de ce traitement.

>>> **Le dabigatran** (anti-IIa oral) a été comparé au traitement AVK pour le traitement de la TVP et de l'EP. Deux essais (RE-COVER et RE-COVER II) ont inclus un total de 5 132 patients initialement traités par anticoagulation intraveineuse puis randomisés en double aveugle entre dabigatran 150 mg deux fois par jour *versus* AVK sur une durée de 6 mois [8]. Ces patients présentaient une TVP dans environ 70 % des cas et une EP dans 20 % des cas. Seuls 25 % des patients n'avaient pas d'antécédent thromboembolique veineux. Le traitement initial était l'enoxaparine dans 90 % des cas durant une médiane de 9 jours. Dans la première étude (RE-COVER), la survenue du critère primaire (récidive ou décès consécutif à une récurrence) a été observé chez 2,4 % des patients du groupe testé contre 2,1 % des patients du groupe contrôle ($p < 0,001$ pour la non infériorité), avec une tolérance meilleure du dabigatran (5,6 % d'événements hémorragiques contre 8,8 % respectivement, $p = 0,002$), sans différence significative sur les hémorragies majeures (HR : 0,82 [0,45-1,48]). Les résultats sont comparables dans la seconde étude (RE-COVER II), avec une survenue du critère primaire respectivement chez 2,4 % *versus* 2,2 % des patients et une réduction du risque hémorragique de 33 %, qui n'est pas significative sur le critère hémorragies majeures. La molécule a donc démon-

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

tré une non infériorité par rapport aux AVK dans ces deux essais cliniques associée à une réduction des hémorragies mineures.

Une évaluation du dabigatran en traitement d'entretien au-delà de 3 mois de traitement curatif (par AVK ou dabigatran) a été réalisée à travers deux études randomisées en double aveugle, dénommées RESONATE et REMEDY publiées ensemble [9]:

– l'étude RESONATE a évalué le dabigatran 150 mg deux fois par jour *versus* un placebo débuté après 3 mois de traitement d'une TVP sur un suivi de 12 mois. La survenue d'une récurrence thromboembolique a été de 0,4 % chez les patients sous dabigatran *versus* 5,6 % chez les patients sous placebo ($p < 0,001$) avec une augmentation des événements hémorragiques essentiellement mineurs (5,3 % *versus* 1,8 %, respectivement, $p < 0,001$);

– l'étude REMEDY a évalué le dabigatran 150 mg deux fois par jour comparé au traitement AVK débuté après 3 mois de traitement d'une TVP sur un suivi variable de 6 à 36 mois. La survenue d'une récurrence thromboembolique a été de 1,8 % chez les patients sous dabigatran *versus* 1,3 % chez les patients sous AVK ($p = 0,01$ pour la non infériorité) avec des événements hémorragiques moins fréquents dans le groupe dabigatran (réduction du risque de 46 %, $p < 0,001$), sans différence significative toutefois sur le critère hémorragies majeures.

Les auteurs concluent à une non infériorité du dabigatran *versus* AVK sur le traitement d'entretien de la maladie thromboembolique veineuse avec un risque hémorragique supérieur au placebo mais inférieur à celui du traitement AVK.

>>> Enfin, l'**edoxaban**, autre nouvel anti-Xa oral en monoprise quotidienne, a été testé dans l'étude randomisée en double aveugle HOKUSAI-VTE, présentée à l'ESC 2013 [10]. Il a été comparé en double aveugle au traitement AVK et administré sur une durée de 3 à 12 mois, après une anticoagulation initiale d'environ 5 jours par héparine dans les deux bras. Parmi les 8 292 patients inclus, 60 % avaient une TVP et 40 % une EP. La posologie d'edoxaban a été de 60 mg par jour, réduite à 30 mg par jour en cas de poids inférieur à 60 kg ou de clairance entre 30 et 50 mL/min. L'intervalle de temps en zone curative des patients sous AVK était de 63,5 %. La récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques, critère primaire, a été observé chez 3,2 % des patients testés *versus* 3,5 % des patients du groupe conventionnel (p non infériorité $< 0,001$). Ces résultats étaient encore plus marqués dans le sous-groupe des patients inclus pour une EP sévère (définies par une élévation du BNP > 500 pg/mL) avec diminution significative du critère primaire avec l'edoxaban (HR : 0,52 ; $p < 0,05$). Un événement hémorragique est survenu chez 8,5 % et 10,3 % des patients, respectivement ($p = 0,004$). Les auteurs concluent à

la non infériorité de l'edoxaban comparé aux AVK associée une réduction des événements hémorragiques.

En résumé, **en prévention primaire de la maladie thromboembolique**, l'emploi des NACOs n'est donc pas retenu chez les patients hospitalisés pour un problème médical aigu à ce jour dans les recommandations, les études n'apportant pas assez d'éléments pour modifier la stratégie actuelle reposant sur une HBPM telle que l'enoxaparine. Les NACOs ont l'AMM dans la prévention des complications thromboemboliques des chirurgies de remplacement prothétique de genou et de hanche.

Concernant le traitement curatif et la prévention secondaire, les NACOs offrent un avantage en termes de simplicité mais certaines situations peuvent rendre leur usage inadapté (p. ex. : insuffisance rénale). Les NACOs ont établi leur non infériorité sur le traitement AVK dans cette indication. Le rivaroxaban est actuellement le seul NACO approuvé en Europe et aux États-Unis dans l'indication de la maladie thromboembolique veineuse, mais cela est susceptible d'évoluer prochainement.

Post-syndrome coronaire aigu (tableau III)

Les patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu présentent un taux de récurrences ischémiques non nul malgré une double antiagrégation plaquettaire

Traitement post-SCA					
Étude phase 3	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
APPRaise 2 (2011)	Apixaban	5 mg x 2/j	Placebo	interruption prématurée	1,3 % vs 0,5 %, $p < 0,001$
ATLAS ACS TIMI 51 (2012)	Rivaroxaban	2,5 mg x 2/j ou 5 mg x 2/j	Placebo	8,9 % vs 10,7 %, $p = 0,008$ Faible dose vs placebo : décès 9,1 % vs 10,7 %, $p = 0,02$	2,1 % vs 0,6 % $p < 0,001$
Méta-analyse (2013)			Placebo	HR 0,87 IC 95 % [0,80-0,95]	HR 2,34 IC 95 % [2,06-2,66]

TABLEAU III : NACOs dans le post-SCA. Synthèse des études de phase 3.

adaptée. L'hypothèse d'une meilleure prévention obtenue par des petites doses de NACOs a été testée dans les études APPRAISE 2 (apixaban) et ATLAS ACS 2 TIMI 51 (rivaroxaban) [11, 12].

>>> **L'apixaban** a été évalué dans l'étude de phase 3 APPRAISE 2, en double aveugle *versus* placebo, à la dose de 5 mg deux fois par jour chez 7 392 patients et était débuté environ 6 jours après le SCA. Cette étude a été interrompue prématurément pour excès d'hémorragie (HR: 2,6 [1,5-4,46]; $p = 0,001$) sans réduction du risque ischémique (HR: 0,95 [0,80-1,11]; $p = 0,51$).

>>> **Le dabigatran** (étude de phase 2, RE-DEEM) et le darexaban (étude de phase 2, RUBY-1) [13, 14] n'ont pas été concluants dans cette indication, avec une augmentation dose-dépendante de l'incidence des complications hémorragiques sans réduction du risque ischémique.

>>> **Le rivaroxaban** a été étudié dans l'étude de phase 3 ATLAS ACS TIMI 51 qui a randomisé 15 526 patients dans les suites d'un SCA, avec ou sans sus-décalage du segment ST dans trois bras: rivaroxaban 5 mg deux fois par jour, rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour ou placebo. L'inclusion a été faite dans les 7 jours suivant l'admission et le suivi moyen a été de 13 mois. L'administration de rivaroxaban a été associée à une réduction du critère primaire (décès cardiovasculaire, IDM, AVC ischémique) (HR: 0,84 [0,74-0,96]; $p = 0,008$) comparable pour les deux doses testées ($p = 0,02$ et $p = 0,03$), avec une réduction de mortalité observée uniquement dans le groupe traité par rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour (2,9 % vs 4,5 %, $p = 0,002$). Cependant, le risque d'hémorragie majeure était significativement augmenté (2,1 % vs 0,6 %, $p < 0,001$), notamment le risque d'hémorragie intracrânienne (0,6 % vs 0,2 %; $p = 0,009$).

Le bénéfice d'une trithérapie antithrombotique, incluant une faible dose de rivaroxaban, dans les suites d'un SCA reste

discuté. Ces résultats doivent être mis en perspective avec le bénéfice obtenu, en termes de réduction des événements ischémiques, avec les nouveaux antiplaquettaires (prasugrel, ticagrelor) avec un surrisque hémorragique moindre.

Une récente méta-analyse des NACOs chez les patients présentant un SCA (incluant apixaban, dabigatran, darexaban, rivaroxaban et ximelagatran) a conclu à une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, IDM, AVC ischémiques) dont le bénéfice est surpassé par l'augmentation des événements hémorragiques induits, y compris dans le sous-groupe des patients traités par aspirine en monothérapie antiplaquettaire [15].

Conclusion

Les indications des NACOs sont en pleine croissance dans d'autres domaines que la FA non valvulaire, avec de nombreuses études publiées. C'est particulièrement le cas pour la maladie thromboembolique veineuse, que ce soit dans le cadre de sa prévention, du traitement curatif ou éventuellement en prévention secondaire.

Le cahier des charges semble plus délicat dans le post-SCA avec l'arrivée des nouveaux antiplaquettaires. D'autres situations restent à étudier, notamment celle de l'angioplastie coronaire chez le patient en FA avec l'étude PIONEER-AF actuellement en cours d'inclusion.

Bibliographie

1. ADAM S, McDUFFIE J, LACHIEWICZ P *et al.* Comparative Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Standard Thromboprophylaxis in Patients Having Total Hip or Knee Replacement. *Ann Intern Med*, 2013;159:275-284.
2. ALBERTSEN IE, LARSEN TB, RASMUSSEN LH *et al.* Prevention of venous thromboembolism with new oral anticoagulants versus standard pharmacological treatment in acute medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 2012;72:1755-1764.

3. TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008;29:2276-2315.
4. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;29:369:799-808.
5. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
6. EINSTEIN Investigators, BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, BULLER HR, DECOSUS H, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010;363:2499-2510.
7. EINSTEIN-PE Investigators, BÜLLER HR, PRINS MH, LENSIN AWA *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1287-1297.
8. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009;36:2342-2352.
9. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
10. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;10;369:1406-1415.
11. APRAISE Steering Committee and Investigators, ALEXANDER JH, BECKER RC, BHATT DL *et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APRAISE) trial. *Circulation*, 2009;119:2877-2885.
12. MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;366:9-19.
13. OLDGREN J, BUDAJ A, GRANGER CB *et al.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011;32:2781-2789.
14. STEG PG, MEHTA SR, JUKEMA JW *et al.* RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2011;32:2541-2554.
15. OLDGREN J, WALLENTIN L, ALEXANDER JH *et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013;34:1670-1680.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.