

Comment a été déterminé le bénéfice de l'anticoagulation orale dans la fibrillation atriale? Quel est l'index thérapeutique des anticoagulants oraux?

RÉSUMÉ: Contrairement à une croyance établie, liée au fait de l'ancienneté de leur utilisation empirique, nous ne savons que depuis seulement 20 ans que les AVK sont bénéfiques dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Plus encore, nous ne connaissons leur dose optimale que depuis les années 2000. Cet article passe en revue les grandes dates, grandes études et grandes notions ayant permis de connaître l'apport des anticoagulants dans la prise en charge de la fibrillation atriale.



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Historique

Si, en 2014, il est clairement établi que, dans la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), le traitement anticoagulant apporte un bénéfice clinique à la plupart des patients et n'a pas d'indication justifiée chez certains et si, pour certains médecins, il s'agit d'une évidence ancienne, il n'en a pas toujours été ainsi. En effet, pendant longtemps, la fibrillation atriale (FA) a été envisagée comme étant soit à l'origine de palpitations et donc comme étant un désagrément fonctionnel, soit comme une complication aggravant une insuffisance cardiaque.

C'est essentiellement à partir des années 1980 que plusieurs études ont montré que la FANV était associée à une augmentation du risque d'événements thrombo-emboliques, notamment cérébraux. Ainsi, dans deux travaux issus de l'étude prospective de Framingham, il a été montré que :

- une FA était constatée dans 35 % des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) des sujets de plus de 80 ans [1];

- le risque d'AVC était multiplié par 5 en présence d'une FA;
- et enfin que les AVC ischémiques associés à une FA sont plus sévères que ceux sans FA associée [2].

Toutefois, la relation de cause à effet entre FA et AVC était encore contestée et considérée par certains uniquement comme un marqueur de l'âge ou d'anomalies cardiovasculaires associées [3, 4].

C'est en démontrant que les anticoagulants peuvent diminuer le risque embolique, et notamment le risque d'AVC ischémique, qu'il a été établi que la FA est bien, par elle-même, la cause de l'augmentation du risque d'AVC. Cette preuve du bénéfice des anticoagulants n'a été fournie que dans les années 1980-1990 par une série d'essais thérapeutiques contrôlés dont l'objectif était d'évaluer si les anticoagulants alors disponibles, les antagonistes de la vitamine K (AVK), pouvaient diminuer le risque embolique et si ce bénéfice clinique contrebalançait le risque hémorragique qu'ils induisaient.

MISE AU POINT Thérapeutique

Les présupposés de ces études sont résumés dans le rationnel de leurs protocoles. C'est le cas de l'étude SPAF publiée en 1990 [5] et dont le rationnel reposait sur les 3 points suivants :

- la présence d'une FANV est associée à un risque accru d'AVC;
- pour la plupart des auteurs, sinon pour tous, la survenue d'un AVC chez les patients ayant une FANV est due à une embolie résultant de la migration d'un thrombus formé dans l'oreillette et plus particulièrement dans l'auricule gauche;
- de ce fait, la prévention du thrombus par un anticoagulant doit être bénéfique. Et ainsi, sans que ce bénéfice ne soit prouvé, certains médecins utilisent et

recommandent les anticoagulants – en l'occurrence les AVK – pour réduire le risque embolique, alors que d'autres mettent surtout en avant le risque hémorragique propre à ces médicaments face à un bénéfice encore hypothétique et préfèrent prescrire de l'aspirine, voire pas d'antithrombotiques.

En 1990, les données cliniques disponibles concernant l'apport des anticoagulants dans la prise en charge de la FANV étaient d'ailleurs relativement pauvres :
– il avait été certes constaté dans des registres que l'incidence des AVC était moindre chez les patients sous AVK que chez ceux sans AVK, mais le risque

d'AVC de base était-il le même dans les groupes comparés ?

– si un premier essai contrôlé publié en 1989 avait montré un bénéfice significatif de l'anticoagulation, une proportion importante (38 %) de patients assignés au groupe sous anticoagulant avaient dû arrêter le traitement et n'avaient donc pas été pris en compte dans l'analyse des résultats.

Les 24 années qui ont suivi ont permis de répondre aux 5 questions de pratique clinique qui font l'objet de cet article qui ne traite que de l'apport des anticoagulants – et non de celui éventuel des antiagrégants plaquettaires – dans la prise en charge de la FANV.

Question 1 : Chez les patients ayant une FANV, le traitement anticoagulant a-t-il un bénéfice clinique qui dépasse son risque ?

1. Les études

Entre 1989 et 1993, les résultats de 6 essais thérapeutiques contrôlés évaluant les AVK chez 2 900 patients ayant une FANV ont été publiés [4, 5].

Ces études avaient des différences notables parmi lesquelles :

- les cibles d'INR : l'INR à atteindre sous AVK variait selon les études de "1,4-2,8" à "2,8-4,2" ;
- le type d'événement pris en compte dans le critère primaire : il allait de l'incidence des seuls AVC ischémiques à la somme des AVC ischémiques, hémorragiques et des embolies systémiques ;
- le type de patients enrôlés : par exemple de 3 à 100 % de patients ayant déjà eu un AVC ;
- l'incidence annuelle des événements du critère primaire dans les groupes contrôles : 3,0 à 16,5 % ;
- l'incidence annuelle des AVC dans les groupes contrôles : 3,0 à 12,3 % ;

- l'incidence annuelle des hémorragies majeures dans les groupes contrôles : 0 à 1,6 % ;
- la durée des études : 1,2 à 2,7 ans ;
- le type d'étude : 4 avaient un groupe contrôle sous placebo (AFASAK-1, SPAF-1, SPINAF et EAFT), 2 des groupes contrôles sans traitement antithrombotique et/ou placebo (BAATAF, CAFA) et seules 2 études ont été effectuées en double aveugle (SPINAF et CAFA) ;
- les critères retenus pour définir les hémorragies ;
- enfin, l'étude BAATAF avait comme particularité que le groupe contrôle pouvait choisir de prendre ou non de l'aspirine et 46 % des patients du groupe contrôle ont ainsi reçu de l'aspirine.

Par ailleurs, toutes ces études ont évalué la warfarine sauf une, l'étude SPINAF, qui a évalué l'effet de la phenprocoumone et de l'acénocoumarol.

2. Leurs résultats

Les résultats de ces études ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses dont la principale a été publiée en 2007 [6] et a démontré que les AVK permettent une réduction relative du risque d'AVC de 64 % (IC 95 % : 49 à 74).

Le nombre d'hémorragies intracrâniennes observées a été faible (6 dans les groupes traités et 3 dans les groupes contrôles) ne permettant pas une évaluation précise de l'effet du traitement sur ce critère. Le nombre d'hémorragies majeures a été de 31 dans les groupes traités et de 17 dans les groupes contrôles, soit une augmentation relative du risque de 66 %, non significative et avec un intervalle de confiance à 95 % très large (-18 à +235).

Enfin, la mortalité totale a été significativement réduite sous AVK de 26 % (IC 95 % : 3 à 43 ; 110 vs 143 décès),

donnée rendant compte du bénéfice clinique net du traitement.

3. Effet des faibles doses d'AVK

Afin de juger s'il était possible d'obtenir un résultat comparable en termes d'efficacité sur la prévention du risque embolique mais avec un risque hémorragique moindre, quelques études [7] ont évalué les effets des AVK à faibles doses (cible d'INR entre 1,2 et 1,5), éventuellement associées à de l'aspirine, soit contre un groupe contrôle sans traitement antithrombotique, soit contre un AVK à des doses permettant d'obtenir un INR au moins égal à 2. Dans les études *versus* absence d'anti-

thrombotique, aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence alors que dans celles conduites chez des patients recevant des AVK à dose supérieure, un bénéfice plus important sur les événements emboliques a été démontré avec les fortes doses comparativement à celui enregistré pour les faibles doses d'AVK.

4. Perspectives

On retiendra donc de ces 6 études de référence :
– que la validation et la quantification précise du bénéfice des AVK est récente : 1993 pour la dernière étude disponible, 2007 pour la méta-analyse de référence. Jusque dans les années 1990, leur uti-

lisation dans la FANV reposait sur des bases empiriques ;

– que les valeurs proposées comme cible d'INR dans les essais d'évaluation étaient très larges, allant de 1,4 à 4,8 ;

– que les essais contrôlés n'ont pas permis une évaluation précise du risque d'hémorragies intracrâniennes.

Réponse 1 : La synthèse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des AVK dans la prise en charge de la FANV montre que ces traitements diminuent significativement le risque d'AVC et la mortalité totale. Des questions restent en suspens, en particulier sur la valeur des INR cibles et le risque d'hémorragies intracrâniennes.

Question 2 : Chez quels patients ayant une FANV le rapport bénéfice/risque des anticoagulants est-il favorable ?

1. Prédire le risque embolique et le risque hémorragique

Les risques emboliques et hémorragiques n'étant pas équivalents chez les patients ayant une FANV [8], le meilleur rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant sera théoriquement observé chez les patients ayant un risque embolique élevé et un risque hémorragique faible et il n'y a théoriquement pas d'indication de ce traitement chez les patients dont le risque hémorragique est élevé et le risque embolique faible. De nombreux marqueurs de risque embolique et hémorragique ont été identifiés et diversement associés dans des scores d'évaluation depuis 1994 et leurs valeurs prédictives ont été comparées [9, 10]. Il est apparu qu'en termes de prédictibilité du risque embolique le score CHA₂DS₂-VASc était le plus discriminant et que les scores HAS-BLED et HEMORR₂HAGES étaient équivalents pour la prédiction du risque hémorragique sous anticoagulant oral [10].

2. Les scores de risque

Une incidence de risque d'AVC a pu être ainsi déterminée en appliquant un score de risque – CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc (**tableaux I et II**) – et 3 sous-groupes de patients ont été définis en fonction de

leur niveau de risque embolique : faible, intermédiaire ou élevé. En se basant sur cette catégorisation, un mode opératoire relativement simple a pu être proposé comme dans les recommandations internationales de 2006 : anticoagulant en cas de risque élevé, aspirine en cas de

<p>CHADS₂ est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un marqueur de risque d'AVC chez les patients ayant une FANV :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C pour insuffisance cardiaque (CHF en anglais) ● H pour HTA ● A pour âge ≥ 75 ans ● D pour diabète ● S pour antécédent embolique, systémique, cérébral constitué ou transitoire (<i>Stroke</i> en anglais). 	<p>À chaque critère est affecté 1 point lorsqu'il est présent sauf au S auquel est affecté 2 points. Le niveau de score CHADS₂ est donc compris entre 0 et 6.</p>	Valeur du score CHADS ₂	Risque annuel d'hospitalisation pour AVC
		0	1,2 %
		1	2,8 %
		2	3,6 %
		3	6,4 %
		4	8,0 %
		5	7,7 %
6	44 %		

TABEAU I : Le score CHADS₂ en bref.

MISE AU POINT Thérapeutique

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Nombre de patients	Nombre d'événements thrombo-emboliques	Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques	Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques ajustée à l'utilisation d'aspirine
0	103	0	0 %	0 %
1	162	1	0,6 %	0,7 %
2	184	3	1,6 %	1,9 %
3	203	8	3,9 %	4,7 %
4	208	4	1,9 %	2,3 %
5	95	3	3,2 %	3,9 %
6	57	2	3,6 %	4,5 %
7	25	2	8,0 %	10,1 %
8	9	1	11,1 %	14,1 %
9	1	1	100 %	100 %
Total	1084	25	Valeur de p pour la tendance : 0,003	

TABLEAU II : Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques dans une cohorte européenne de 1084 patients en fonction de la valeur du score CHA₂DS₂-VASc (d'après : *Chest*, 2010;137;263-272).

risque faible, choix ouvert entre aspirine ou anticoagulant en cas de risque intermédiaire [11].

Mais, depuis ces recommandations, deux nouvelles données ont remis en cause ce schéma :

- la première a été une remise en cause de l'intérêt de l'aspirine chez ces patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire pour laquelle il est apparu que, tout en faisant courir un risque hémorragique équivalent à celui des AVK, elle ne semblait pas apporter de bénéfice clinique [12, 13];

- la deuxième a été une remise en cause de la valeur du score CHADS₂ [9, 10, 14] pour deux raisons principales : l'une est théorique et rappelle le manque de précision de ce score établi à partir d'une population de faible taille, l'autre est la conséquence de son évaluation chez des patients recevant des anticoagulants chez lesquels la valeur prédictive s'est révélée seulement intermédiaire (C-statistic de l'ordre de 0,6). C'est à la suite de cette remise en question que le score CHA₂DS₂-VASc, dont la valeur prédictive est supérieure, a été proposé pour l'évaluation du risque embolique dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2010 [15].

3. Évaluation du type de patient justifiant d'un traitement anticoagulant

En disposant des marqueurs et de scores de risque, il a été possible de définir, dans des registres et/ou des essais thérapeutiques contrôlés, des sous-groupes afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque des anticoagulants [16]. Ainsi, par exemple [7], il a pu être calculé que chez les patients à faible risque embo-

lique (CHADS₂ = 0), et par rapport à l'absence de traitement antithrombotique, traiter 1000 patients par un AVK permettait d'éviter 5 AVC non fatals mais induisait 8 hémorragies majeures non fatales extracrâniennes. Ces patients ne justifient donc pas de traitement anticoagulant.

Dans une étude publiée en 2009, les auteurs ont calculé le bénéfice clinique net des AVK en fonction de la valeur du score CHADS₂ chez 13 559 patients recevant des AVK [16]. Ce bénéfice clinique net a été défini comme le taux annuel d'AVC ischémiques et d'embolies systémiques prévenu par la warfarine minoré des hémorragies intracrâniennes attribuables à l'AVK, elles-mêmes pondérées d'un facteur 1,5 car ces hémorragies ont un impact clinique particulièrement important. Cette étude a montré que les AVK procuraient un bénéfice clinique net pour un score au moins égal à 2, mais pas pour des scores inférieurs (**fig. 1**).

Selon ce type d'approche, les recommandations européennes de 2010 [15] suggèrent un traitement anticoagulant oral chez tous les patients ayant une FANV, à l'exception de ceux à très faible risque c'est-à-dire ceux ayant un score

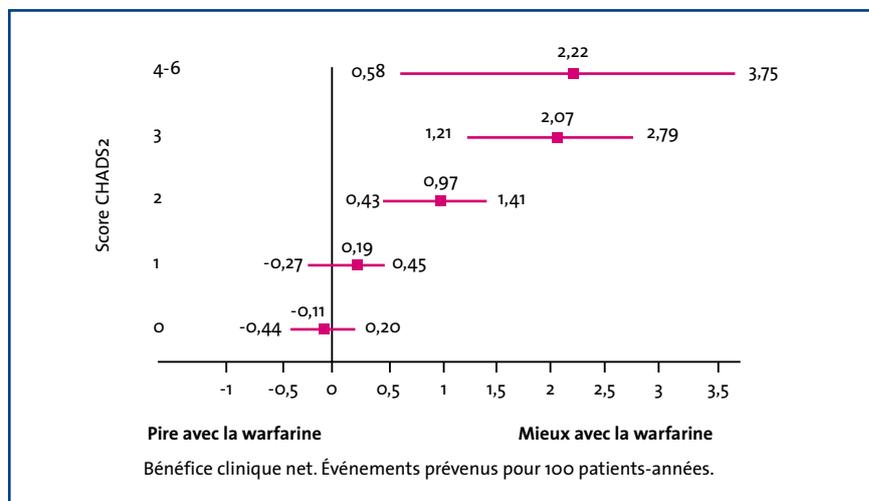


Fig. 1 : Bénéfice clinique net des AVK en fonction du score CHADS₂ pour 1000 patients-année. Les hémorragies intracrâniennes sont pondérées d'un facteur 1,5.

de risque embolique CHA_2DS_2-VASc égal à 0 ou 1, c'est-à-dire les patients de moins de 65 ans sans cardiopathie. Dans tous les cas, la décision de prescrire ou non un anticoagulant oral doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque.

4. Perspectives

La détermination du type de patient ayant un rapport bénéfice/risque favorable sous anticoagulant est un processus d'élaboration relativement récent et qui évolue. Elle a été permise par la quantification de l'effet thérapeutique des anticoagulants et la recherche de marqueurs de risque embolique et hémorragique. Afin d'améliorer cette

détermination, il est utile de disposer de plus de données provenant d'essais thérapeutiques contrôlés et de poursuivre la recherche de marqueurs de risque embolique et hémorragique fiables, précis et facilement utilisables.

Les scores proposés pour la pratique clinique évolueront probablement en intégrant de nouveaux marqueurs (comme par exemple et peut-être la fonction rénale) ou des marqueurs différents. De même, il est possible que le mode de calcul du rapport bénéfice/risque évoluera en fonction des critères pris en compte et de la pondération qui sera apportée à chacun de ces critères.

Plus encore, il est possible que la valeur prédictive des scores de risque

ne soit pas équivalente selon que le patient reçoive ou non un antithrombotique et selon le type d'antithrombotique.

Bien qu'encore non optimales, les données acquises lors des 20 dernières années ont permis de proposer des recommandations pouvant guider de façon relativement fiable la prescription des anticoagulants chez les patients ayant une FANV.

Réponse 2 : Chez les patients ayant une FANV et à haut risque embolique, c'est-à-dire ceux dont le score CHA_2DS_2-VASc est au moins égal à 2, le bénéfice/risque des anticoagulants est optimale. Le risque hémorragique doit être régulièrement réévalué.

Question 3 : Quelle est la valeur optimale d'une anticoagulation par AVK chez les patients ayant une FANV ?

1. La question

Comme rappelé plus haut, de faibles doses d'AVK (INR compris entre 1,2 et 1,5) n'apportent pas de bénéfice en termes de prévention des AVC. De fortes doses d'AVK permettent-elles d'obtenir un bénéfice et un rapport bénéfice/risque plus élevé que l'utilisation de doses "intermédiaires" ?

2. Le travail essentiel

Le travail de référence ayant permis d'évaluer la dose optimale d'AVK à utiliser dans la FANV a été publié en 2003 [17]. Cette étude a évalué, chez 13 559 patients ayant une FANV et soit pas de traitement antithrombotique, soit de l'aspirine, soit un AVK, l'incidence des AVC ischémiques et des hémorragies intracrâniennes en fonction des valeurs d'INR.

L'analyse des résultats montre que :

- l'incidence des AVC ischémiques diminue progressivement depuis des INR compris entre moins de 1,5 et moins de 2 pour être au plus bas entre 2,0 et 2,5, se stabiliser entre 2,5 et 3,9 et augmenter de nouveau au-delà de 3,9 ;
- l'incidence des hémorragies intracrâniennes est faible et relativement stable pour des INR allant de moins de 1,5 à 3,9, elle augmente ensuite de façon quasi exponentielle.

3. Le même travail puissance 6

En reprenant une même méthode, mais à partir de 19 études (dont celle de 2003) et donc d'une base de données de 80 713 patients, une méta-analyse publiée en 2008 a permis de préciser plus encore la zone d'INR garantissant le meilleur rapport béné-

fice/risque des AVK [18]. L'incidence, en valeur absolue, des événements hémorragiques et thrombo-emboliques a été calculée en fonction de différentes zones d'INR. Puis, elle a été calculée en valeur relative en prenant comme référence la zone d'INR de 2 à 3.

Ce travail a démontré que la zone optimale d'INR est plus étroite que celle envisagée à l'issue du travail de 2003 et qu'elle est comprise entre 2 et 3 car c'est dans cette zone que l'incidence de tous les événements est la plus faible (tableau III et fig. 2 et 3)

Avec une puissance supplémentaire par rapport au travail de référence publié en 2003, cette méta-analyse de 2009 devient la nouvelle référence en montrant que la zone optimale d'INR est comprise entre 2 et 3.

MISE AU POINT Thérapeutique

Pronostic	INR. Risque d'événements			
	< 2	2-3	3-5	> 5
Événements hémorragiques				
Risque relatif (IC 95 %)	1,1 (0,7-1,7)	1,0 (réf.)	2,7 (1,8-3,9)	21,8 (12,1-39,4)
Risque absolu (IC 95 %)	1,5 (0,7-3,0)	1,4 (0,9-2,3)	3,7 (2,2-6,3)	30,1 (14,9-60,9)
Événements thrombo-emboliques				
Risque relatif (IC 95 %)	3,5 (2,8-4,4)	1,0 (réf.)	0,9 (0,6-1,3)	2,6 (1,3-5,1)
Risque absolu (IC 95 %)	8,1 (4,3-15,1)	2,4 (1,2-4,9)	2,7 (1,2-6,2)	7,3 (3,9-13,6)
Événements hémorragiques et thrombo-emboliques				
Risque relatif (IC 95 %)	2,4 (1,9-3,1)	1,0 (réf.)	1,8 (1,2-2,6)	11,9 (6,0-23,4)
Risque absolu (IC 95 %)	5,1 (2,9-8,9)	2,5 (1,2-5,2)	5,0 (2,1-11,7)	62,0 (21,8-175,7)

TABLEAU III : Incidences relative et absolue des événements hémorragiques et thrombo-emboliques en fonction de la valeur de l'INR.

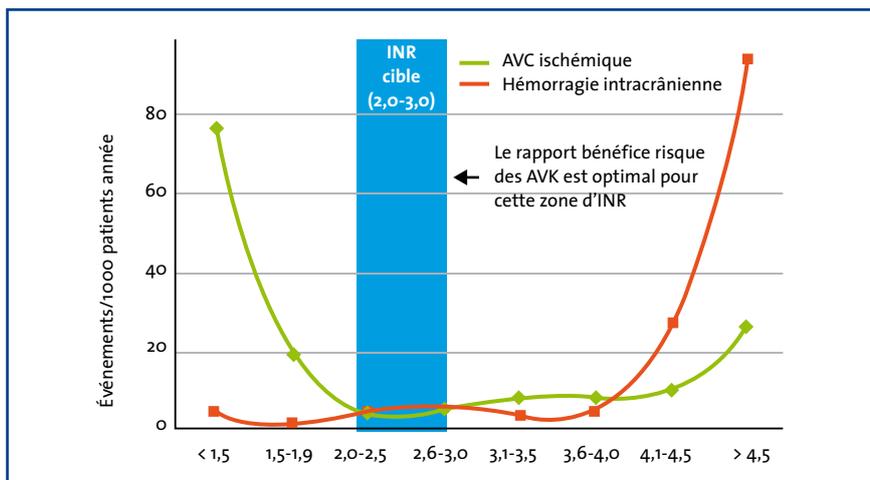


FIG. 2 : Valeur de l'INR lors de la survenue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne.

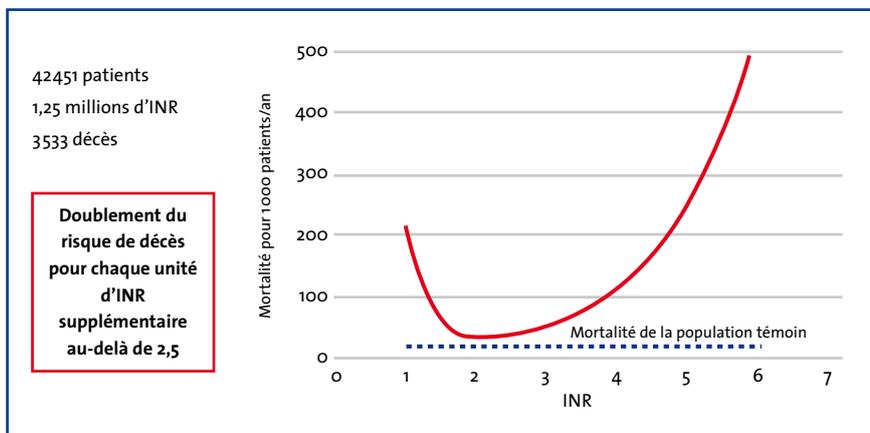


FIG. 3 : Risque de mortalité en fonction des différents niveaux d'anticoagulation. D'après Oden A *et al.* *BMJ*, 2002;325:1073-1075.

4. Le temps passé dans la zone d'INR comprise entre 2 et 3

À partir de cette nouvelle référence, des essais complémentaires ont montré que le rapport bénéfice/risque optimal du traitement par AVK est dépendant du temps passé dans cette zone d'INR [19, 20].

Ainsi, dans une étude [19] ayant regroupé les données individuelles de 3 587 patients ayant reçu un AVK dans le cadre de deux essais thérapeutiques contrôlés (les études SPORTIF III et V), l'incidence des décès, des hémorragies et des AVC a été calculée en fonction du temps passé dans la zone cible d'INR, appelé en anglais TTR pour "Time in Therapeutic Range", avec un suivi moyen de 16,6 mois.

Les patients ont été divisés en 3 groupes : TTR élevé (supérieur à 75 %) assimilé à une bonne qualité de traitement, TTR intermédiaire (compris entre 60 et 75 %) assimilé à une qualité intermédiaire de traitement et TTR faible (inférieur à 60 %) considéré comme un traitement non optimal. Dans cette étude, l'incidence des événements sous AVK était dépendante de la qualité du TTR : ainsi, pour les AVC, les incidences annuelles étaient de 2,10 % en cas de TTR bas, de 1,34 % en cas de TTR intermédiaire et de 1,07 % en cas de TTR élevé. Pour la mortalité totale, les incidences en fonction des mêmes TTR étaient respectivement de 4,20 %, 1,84 % et 1,69 % et, pour les hémorragies majeures, de 3,85 %, 1,96 % et 1,58 %.

Ce résultat montre que le rapport bénéfice/risque des AVK est donc dépendant du temps passé dans la zone thérapeutique. Sa valeur a été renforcée par une méta-analyse ayant évalué la relation entre le temps passé dans la zone thérapeutique et l'incidence des hémorragies majeures et des événements thrombo-emboliques telles qu'elles ont pu être

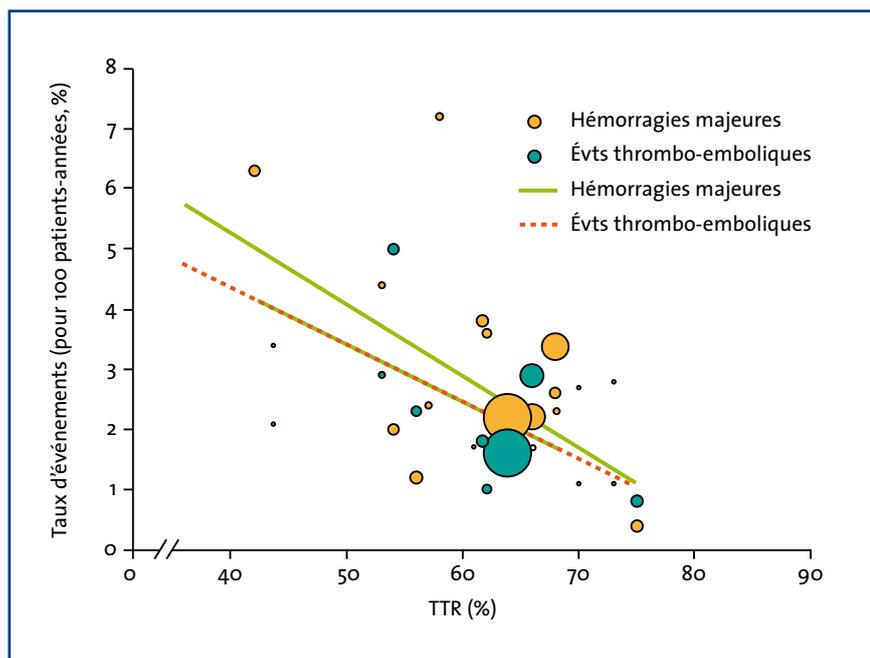


FIG. 4 : Relation entre le TTR et l'incidence (en % par année) des hémorragies majeures et des événements emboliques chez les patients traités par AVK (d'après [20]).

déterminées dans 47 études [20]. Cette méta-analyse a montré :

- que dans la plupart des études d'anticoagulation dans la FA, le TTR est très variable allant de 29 à 75 % ;
- qu'il y a une relation linéaire entre la valeur du TTR et l'incidence des événements ischémiques et des hémorragies

telle que pour toute augmentation de 7 % du TTR, le risque hémorragique diminue de 1 pour 100 patients par an et que, pour toute augmentation de 12 % du TTR, le risque embolique diminue de 1 pour 100 patients par an (**fig. 4**) ;

- que le TTR optimal devrait être d'au moins 70 %.

5. Perspectives

Il est intéressant d'analyser le résultat de cette méta-analyse dans le contexte d'une autre méta-analyse ayant évalué le TTR moyen dans 8 études de cohortes et 22 237 patients traités par AVK [21]. Les patients de ces cohortes pouvaient être suivis dans des cliniques d'anticoagulation (31 % des cas) ou par leur médecin généraliste (69 % des cas). Le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR (2 à 3) a été calculé à 55 % en moyenne (63 % en cas de suivi par une clinique d'anticoagulation et 51 % en cas de suivi en soins usuels). **En d'autres termes, pendant 45 % du temps, les patients sous AVK ne sont pas dans la zone thérapeutique. Il est donc possible de conclure que les AVK ont un index thérapeutique étroit à double titre: la zone optimale d'INR garantissant le meilleur rapport bénéfice/risque et la difficulté à rester dans cette zone.**

Réponse 3 : La zone thérapeutique permettant un rapport bénéfice/risque optimal des AVK dans la prise en charge de la FANV est relativement étroite et correspond à l'utilisation d'une posologie permettant d'obtenir un INR entre 2 et 3. Le rapport bénéfice/risque des AVK est dépendant du temps passé dans cette zone d'INR.

Question 4 : De nouveaux anticoagulants peuvent-ils être non inférieurs, voire supérieurs, aux AVK chez les patients ayant une FANV ?

1. L'évaluation des anticoagulants oraux directs

Plusieurs anticoagulants oraux ont été développés lors de ces 20 dernières années, et 5 d'entre eux ont franchi le stade de l'évaluation clinique à large échelle dans la FANV. Le développement de la première molécule évaluée

a été interrompu en 2006, du fait d'effets indésirables graves hépatiques après qu'une étude (SPORTIF V) eut toutefois montré qu'elle n'était pas inférieure à la warfarine pour réduire les événements emboliques. Depuis l'arrêt du développement de cette molécule, quatre molécules, dénommées nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anti-

coagulants oraux directs (AODs), ont été évaluées dans des essais thérapeutiques les comparant aux AVK [22, 23]. Ces études ont des similitudes parmi lesquelles :

- inclusion d'un groupe contrôle traité par warfarine avec une dose devant permettre d'obtenir et de maintenir un INR entre 2 et 3 ;

MISE AU POINT Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➔ L'utilisation des AVK dans la FANV a longtemps été faite sans que la preuve de leur efficacité et/ou de leur rapport bénéfice/risque favorable ne soit disponible.
- ➔ Le bénéfice clinique des AVK dans la prise en charge de la FANV n'a, de fait, été affirmé que dans le début des années 1990 et a été quantifié avec précision par une méta-analyse de 2007 qui a montré qu'ils réduisent le risque d'AVC de 64 %.
- ➔ La dose offrant le meilleur rapport bénéfice/risque n'a été précisée qu'en 2008 par une méta-analyse puissante montrant que la dose optimale est celle permettant d'obtenir un INR compris entre 2 et 3.
- ➔ Le type de patients en tirant le plus grand rapport bénéfice/risque n'a été précisé que depuis la décennie 2000 avec la création de scores de risque embolique et hémorragique.
- ➔ Le bénéfice des AVK est directement corrélé au temps passé dans la zone d'efficacité optimale.
- ➔ Pris dans leur ensemble selon une méta-analyse de 2014 et par rapport aux AVK, les anticoagulants oraux directs réduisent significativement le risque d'AVC et d'embolie systémique, essentiellement par une importante réduction des AVC hémorragiques.

– évaluation d'un même critère primaire associant les AVC et les embolies systémiques;
– évaluation en premier critère de la non infériorité en termes d'efficacité, et de la supériorité uniquement en cas de démonstration d'une non infériorité.

Elles ont aussi des différences parmi lesquelles :

- certaines ont été effectuées en ouvert, d'autres en double aveugle;
- les définitions des hémorragies ont été différentes selon les études;
- les critères définissant la population retenue pour évaluer la non infériorité sur le critère primaire ont été différents (intention de traiter, intention de traiter modifiée, per protocole...);
- le niveau de risque d'événements des patients n'était pas similaire selon les études;

– les schémas posologiques des AODs étaient différents : monoprise ou biprise quotidienne, dose fixe tout au long de l'étude ou adaptable préalablement et/ou en cours d'étude.

2. Les résultats de l'évaluation

Toutes les études prises individuellement ont été positives sur leur critère primaire montrant ainsi que les AODs ne sont pas inférieurs à la warfarine, quel que soit le schéma posologique évalué. Certaines études ont aussi pu montrer une supériorité.

Plusieurs méta-analyses ont été publiées à partir des résultats de ces études, et au moins une a pris en compte les résultats des quatre essais ayant comparé des AODs à des AVK [22]. Cette méta-analyse a permis de

quantifier l'effet respectif des AODs considérés dans leur ensemble par rapport aux AVK. Les quatre essais disponibles ont inclus 71 683 patients dont 42 411 sous AODs et 29 272 sous warfarine. D'après cette méta-analyse, et par rapport aux AVK :

>>> En termes d'efficacité, les AODs réduisent significativement le risque d'AVC et d'événements emboliques de 19 % (RR: 0,81; IC 95 % : 0,73-0,91; $p < 0,0001$), essentiellement par une réduction des AVC hémorragiques (RR: 0,49; IC 95 % : 0,38-0,64; $p < 0,0001$);

>>> En termes de sécurité, l'effet sur les événements hémorragiques est variable selon l'événement considéré et selon la qualité du traitement par warfarine, donc selon le TTR. Ainsi, les AODs :
– réduisent significativement le risque d'hémorragie intracrânienne de 52 % (RR: 0,48; IC 95 % : 0,39-0,59; $p < 0,0001$);
– augmentent significativement le risque d'hémorragie digestive de 25 % (RR: 1,25; IC 95 % : 1,01-1,55; $p = 0,04$);
– réduisent significativement le risque d'hémorragies majeures de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,59-0,81) lorsque la qualité de l'anticoagulation n'est pas optimale sous AVK (TTR inférieur à 66 %) et ne modifient pas significativement le risque d'hémorragies majeures (RR: 0,93; IC 95 % : 0,76-1,13; $p = 0,022$ pour l'interaction) lorsque le TTR est au moins de 66 %.

>>> En termes de bénéfice clinique net (critères secondaires des études), les AODs réduisent significativement la mortalité totale de 10 % (RR: 0,90; IC 95 % : 0,85-0,95; $p = 0,003$).

Réponse 4 : Considérés dans leur ensemble, les AODs réduisent significativement les événements emboliques et la mortalité totale par rapport aux AVK. Par ailleurs, ils réduisent significativement le risque d'hémorragies majeures de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,59-0,81).

La Commission de la Transparence a situé les AODs en 1^{re} ou 2^e intention.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1] ;
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

Avant toute prescription, se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants. [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013.
2. Q&A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants – ANSM – Octobre 2013.
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr MM Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. <http://www.gita-thrombose.org> (Consulté le 29/06/2012).

Question 5 : Quelle est la valeur optimale de l'anticoagulation avec les AODs chez les patients ayant une FANV ?

1. Les AODs

Les AODs sont des molécules dont l'effet pharmacodynamique est prévisible. Ils peuvent ainsi être prescrits à posologie fixe avec un effet anticoagulant prévisible et stable selon la dose, sans nécessité d'utiliser des tests de coagulation pour vérifier leur effet. Toutefois, leurs caractéristiques, différentes selon les molécules, rendent compte du fait que leurs concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par certaines circonstances physiologiques, comme par exemple l'altération de la fonction rénale ou par certaines interactions médicamenteuses *via* des cytochromes ou la P-glycoprotéine.

2. La recherche de dose

La recherche des doses optimales des AODs a été réalisée par des études pharmacodynamiques permettant de prévoir leurs concentrations sériques, par l'évaluation de la relation entre ces concentrations et l'inhibition de facteurs de la coagulation permettant de déterminer les constantes d'inhibition et par l'évaluation de la relation entre concentrations et variations des tests de coagulation. Puis sont venues des études cliniques évaluant le risque hémorragique de différentes doses [24, 25]. Les études conduites dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique ont également

fourni un support pour envisager les posologies pouvant être évaluées à long terme chez des patients ayant une FANV.

3. La recherche de la zone thérapeutique optimale

Actuellement, la dose optimale proposée pour un AOD est celle qui a été évaluée dans les essais thérapeutiques spécifiques. L'analyse des données des essais thérapeutiques de grande ampleur et des registres permettront potentiellement de mieux évaluer la zone thérapeutique optimale des différents AODs.

MISE AU POINT Thérapeutique

Bien que non encore publiées, de telles informations sont déjà disponibles sur le site Internet de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, dans les dossiers de demande d'enregistrement de certains AODs consultables librement. Ces données montrent que la relation liant la concentration sanguine d'un AOD à, d'une part, le risque

embolique et, d'autre part, le risque hémorragique est de même aspect que celle existant entre l'INR et les événements emboliques et hémorragiques, mais avec un index thérapeutique plus large : au-dessus d'une certaine concentration sérique, le risque embolique ne diminue plus, mais progressivement le risque hémorragique augmente, mais,

et c'est une donnée importante, **la zone de concentration sérique où les risques emboliques et hémorragiques sont minimaux est large.**

Réponse 5 : Les doses proposées dans les essais thérapeutiques ayant évalué les AODs ont donné lieu à des AMM validant leur utilisation.

En synthèse

Le fait que les AVK soient disponibles depuis les années 1950 laisse penser que les modalités de leur usage et leur profil de rapport bénéfice/risque était parfaitement évalué et connu de longue date dans la prise en charge de la FANV. En réalité, les données réellement pertinentes concernant leur utilisation dans la FANV n'ont été disponibles qu'à partir de la décennie 1990, et elles continuent d'être progressivement enrichies au fil de nouvelles études.

En 2014, il est ainsi possible de conclure que dans la prise en charge de la FANV :

- les AVK réduisent significativement le risque d'AVC ischémique ; leur bénéfice clinique net dépend du niveau de risque embolique du patient ; leur rapport bénéfice/risque est optimal lorsque l'INR est compris entre 2 et 3 et leur efficacité clinique est dépendante du temps passé dans cette zone de rapport bénéfice/risque optimale ;

- les AODs ne sont pas inférieurs aux AVK et la zone de concentration sérique où les risques emboliques et hémorragiques sont minimaux est relativement large ;

- les AODs réduisent significativement les risques d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux AVK.

- que les patients soient traités par AVK ou par AODs, la surveillance clinique doit être régulière.

Information réalisée en collaboration avec les laboratoires Bayer HealthCare

Bibliographie

1. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987;147:1561-1564.
2. LIN HJ, WOLF PA, KELLY-HAYES M *et al*. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996;27:1760-1764.
3. PHILLIPS SJ. Is atrial fibrillation an independent risk factor for stroke? *Can J Neurol Sci*, 1990;17:163-168.
4. CHESEBRO JH, FUSTER V, HALPCRIN JL. Atrial fibrillation: Risk marker for stroke (editorial). *N Engl J Med*, 1990;323:1556-1558.
5. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Design of a multicenter randomized trial for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Stroke*, 1990;21:538-545.
6. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146:857-867.
7. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE *et al*. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*, 2008;133:546S-592S.
8. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke*, 2008;39:1901-1910.
9. LIP GYH, NIEUWLAAT R, PISTERS R *et al*. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 2010;137:263-272.
10. FRIBERG L, ROSENQVIST M, LIP GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*, 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehq488
11. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006;114:e257-354.
12. MANT J, HOBBS FD, FLETCHER K *et al*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007;370:493-503.
13. SATO H, ISHIKAWA K, KITABATAKE A *et al*. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*, 2006;37:447-451.
14. OLESEN JB, TORP-PEDERSEN C, HANSEN ML *et al*. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2012;107:1172-1179.
15. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010;31:2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
16. SINGER DE, CHANG Y, FANG MC *et al*. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2009;151:297-305.
17. HYLEK EM, GO AS, CHANG Y *et al*. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2003;349:1019-1026.
18. OAKE N, JENNINGS A, FORSTER AJ, FERGUSSON D *et al*. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2008 ; 179 : 235-44. doi: 10.1503/cmaj.080171.
19. WHITE HD, GRUBER M, FEYZI J *et al*. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. *Arch Intern Med*, 2007;167:239-245.
20. WAN Y, HENEGHAN C, PERERA R *et al*. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008;1:84-91.
21. BAKER WL, CIOS DA, SANDER SD *et al*. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*, 2009; 15:244-252.
22. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al*. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2013 Dec 3. pii: S0140-6736(13)62343-0. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
23. GÓMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNÁNDEZ AI, CALVO-ROJAS G *et al*. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*, 2013;2013:640-723.
24. VAN RYN J, STANGIER J, HAERTTER S *et al*. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010;103:1116-1127.
25. MAVRAKANAS T, BOUNAMEAUX H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011;130:46-58.

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