

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Évaluation du bénéfice clinique net des nouveaux anticoagulants dans la FA

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont efficaces dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients en fibrillation atriale (FA) en comparaison au placebo (diminution de plus de la moitié des AVC) ou à l'aspirine.

Cependant, les accidents hémorragiques liés aux AVK sont la première cause de iatrogénie grave. Ils nécessitent une surveillance biologique rapprochée, parfois contraignante pour les patients, et présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Pour toutes ces raisons, ils sont souvent insuffisamment prescrits chez les patients éligibles.

Les nouveaux anticoagulants (NACOs) constituent une avancée thérapeutique majeure et une alternative aux AVK pour la prévention des accidents cérébraux cardio-emboliques dans la FA.



→ L. BOUBRIT
Institut de Cardiologie,
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Dans cette indication, les NACOs ont été comparés, dans trois grands essais de non infériorité, à la warfarine et dans un essai *versus* aspirine, chez des patients pour lesquels un traitement AVK n'était pas approprié.

Les NACOs se répartissent en deux groupes (**tableau I**) :

– inhibiteur direct de la thrombine (“gatan”) ou anti-IIa : dabigatran etexilate ;

– inhibiteur direct du facteur X activé (“xaban”) ou anti-Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Essais cliniques

1. Dabigatran

L'étude RE-LY est une étude de non infériorité ayant inclus 18 113 patients en FA avec un facteur de risque d'AVC, randomisés dans trois bras : warfarine,

Principales caractéristiques des NACOs				
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Action	Anti-IIa (thrombine)	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Posologie	Biprise 150 mg/12 h 110 mg/12 h	Monoprise 20 mg/24 h 15 mg/24 h	Biprise 5 mg/12 h 2,5 mg/12 h	Monoprise 60 mg/24 h 30 mg/24 h
Délai de Cmax	2 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Demi-vie	12-14 h	9-13 h	8-15 h	6-11 h
Élimination rénale	80 %	66 %	25 %	50 %
Étude de Phase III	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF

TABLEAU I : Propriétés pharmacologiques des NACOs.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

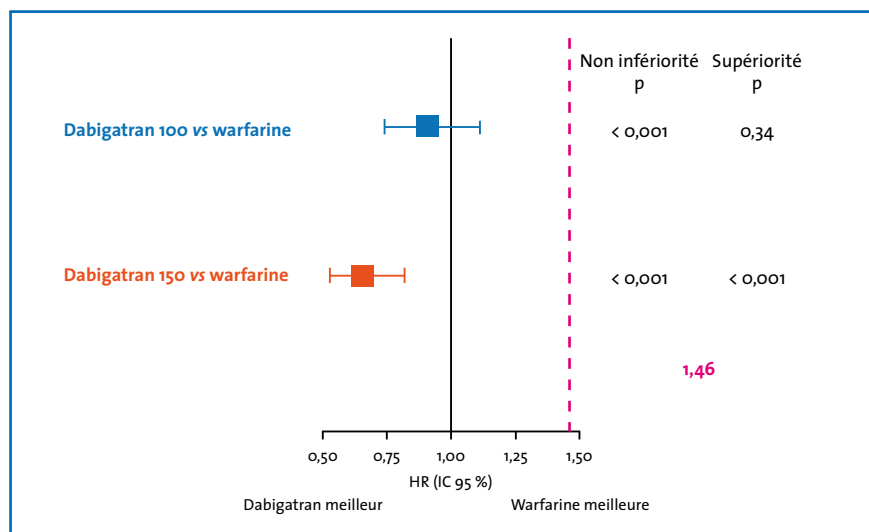


FIG. 1 : Incidence des AVC et embolies périphériques sous dabigatran 150 mg et dabigatran 110 mg vs AVK dans l'étude RE-LY.

dabigatran 150 mg $\times$ 2/j et dabigatran 110 mg $\times$ 2/j, avec un suivi de 2 ans. La comparaison entre les deux doses de dabigatran a été réalisée en double aveugle alors que la comparaison entre warfarine et dabigatran a été effectuée en ouvert avec une adjudication des événements en aveugle (méthode PROBE). L'âge moyen des patients était de 71 ans (63,6 % d'hommes) et leur score CHADS2 moyen de 2,1. Un patient sur 5 avait un antécédent d'AVC ou AIT.

Dans cette étude, le dabigatran 150 mg a été supérieur ($p < 0,001$) aux AVK avec une diminution de 34 % du critère primaire (AVC et embolie systémique), sans surrisque d'hémorragie majeure ($p = 0,31$) et le dabigatran 110 mg non inférieur sur le critère primaire ($p < 0,001$ pour la non infériorité) avec une réduction de 20 % des hémorragies majeures ($p = 0,003$) (**fig. 1**). La fréquence des hémorragies cérébrales a été significativement diminuée (70 %) ainsi que les hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, quelle que soit la posologie de dabigatran, comparativement aux AVK ($p < 0,05$). Les taux d'infarctus a été de 0,7 % sous dabigatran vs 0,5 % sous AVK ($p < 0,05$). Enfin, le dabigatran

150 mg a été associé à une réduction de la mortalité totale, proche de la significativité, avec cependant un intervalle de confiance atteignant la ligne du 1 (HR: 0,88 [0,77-1,00]).

2. Rivaroxaban

L'étude ROCKET-AF est une étude multicentrique comparant le rivaroxaban à la warfarine chez 14 264 patients en FA à risque modéré à élevé (2 à 3 facteurs de risque) de complications emboliques. Il s'agit d'une étude randomisée

en double aveugle, évaluant le rivaroxaban 20 mg/j (15 mg/j chez les patients présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/min) vs warfarine (avec une cible d'INR à 2,5). L'âge moyen des patients était de 73 ans (39,7 % de femmes) et le score de CHADS2 moyen de 3,5. 54,8 % d'entre eux avaient un antécédent d'AVC ou AIT.

Le rivaroxaban a été non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques périphériques (critère primaire) en intention de traiter (HR: 0,88 [0,74-1,03]; $p = 0,117$) et supérieur en analyse perprotocole (1,7 % par an sous rivaroxaban vs 2,16 % dans le groupe warfarine (HR: 0,79 [0,66-0,96]; $p < 0,001$)) (**fig. 2**). Il n'a pas été observé de différence sur le nombre d'hémorragies majeures ou ayant un impact clinique entre les deux groupes (14,9 % vs 14,5 % par an; $p = 0,44$). En revanche, les auteurs ont rapporté un nombre réduit d'hémorragies fatales (0,2 % vs 0,5 %; $p = 0,003$) ou concernant des organes critiques, notamment moins d'hémorragies intracrâniennes (0,5 % vs 0,7 %; $p = 0,02$) sous rivaroxaban.

3. Apixaban

L'étude ARISTOTLE est un essai de non infériorité comparant, en double aveugle, l'apixaban (5 mg $\times$ 2) à la

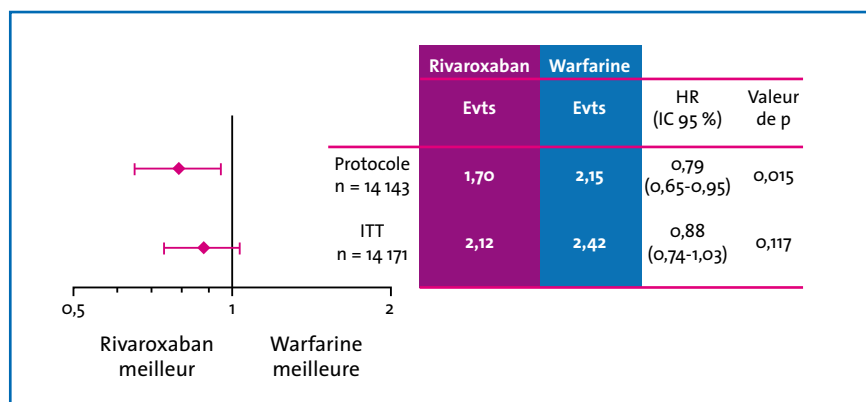


FIG. 2 : Incidence des AVC et embolies périphériques sous rivaroxaban vs AVK en analyse perprotocole et en intention de traiter dans l'étude ROCKET-AF.

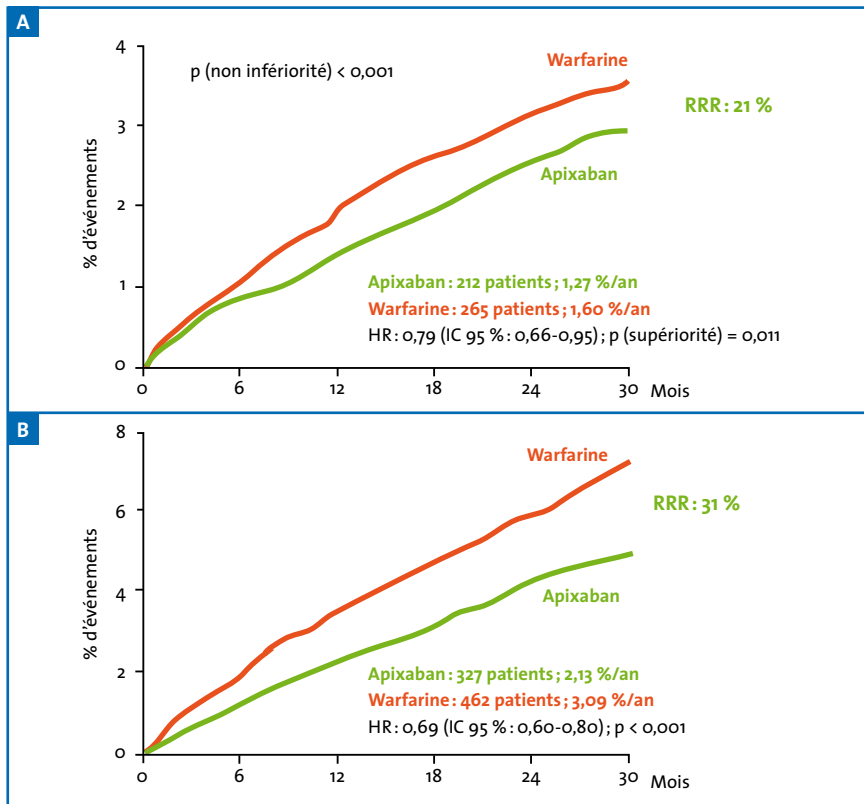


Fig. 3 : Incidence des AVC et embolies périphériques (A) et des hémorragies majeures (B) sous apixaban vs AVK dans l'étude ARISTOTLE.

warfarine (INR 2-3) chez 18 201 patients en FA, avec au moins un facteur de risque embolique. Une dose réduite de 2,5 mg $\times$ 2/j a été utilisée chez les patients ayant au moins deux des critères suivants (âge $\geq$ 80 ans, poids $\leq$ 60 kg et/ou créatinine $\geq$ 133 μ mol/L).

L'âge médian était de 70 ans (35,3 % de femmes), le score de CHADS2 moyen de 2,1 et 19 % des patients avait un antécédent d'AVC ou AIT. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans.

L'incidence du critère primaire (AVC ou embolie systémique) a été de 1,27 % par an dans le groupe traité par apixaban vs 1,6 % par an dans le groupe warfarine, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban ($p < 0,001$ pour la non infériorité et $p = 0,011$ pour la supériorité) (fig. 3A). Le nombre d'événements hémorragiques

colligé dans l'étude a été plus important que celui des événements ischémiques. Le risque de saignement majeur a été significativement réduit sous apixaban (2,13 % vs 3,09 %; RR = 0,69; $p < 0,001$)

(fig. 3B). À noter que la mortalité était également réduite de façon significative dans le groupe apixaban (3,52 vs 3,94; $p = 0,047$).

L'étude AVERROES a comparé, en double aveugle, l'apixaban (2,5 mg $\times$ 2/j) à l'aspirine (81 à 324 mg/j) chez 5 599 patients en FA ayant au moins un facteur de risque embolique et présentant une non indication aux AVK. Les raisons de non indication en AVK étaient variables (obtention d'un INR cible impossible ou jugé improbable par le médecin : 43 %; absence d'indication aux AVK : 21 % et refus des AVK par le patient : 37 %). L'âge moyen était de 70 ans (59 % d'hommes) et le score de CHADS2 moyen de 2,1. Cette étude a été arrêtée prématurément pour un bénéfice clinique net du traitement à l'étude.

En effet, à 1,1 an, le critère primaire (AVC et embolie ischémique) était diminué de 55 % avec l'apixaban ($p < 0,001$) sans augmentation des hémorragies majeures (1,4 % vs 1,2 % par an; $p = 0,57$) (fig. 4). Le risque d'hospitalisation pour une cause cardiovasculaire était également diminué (12,6 % vs 15,9 % par an; $p < 0,001$) et une tendance pour une baisse de la mortalité ($p = 0,07$) a été observé avec l'apixaban.

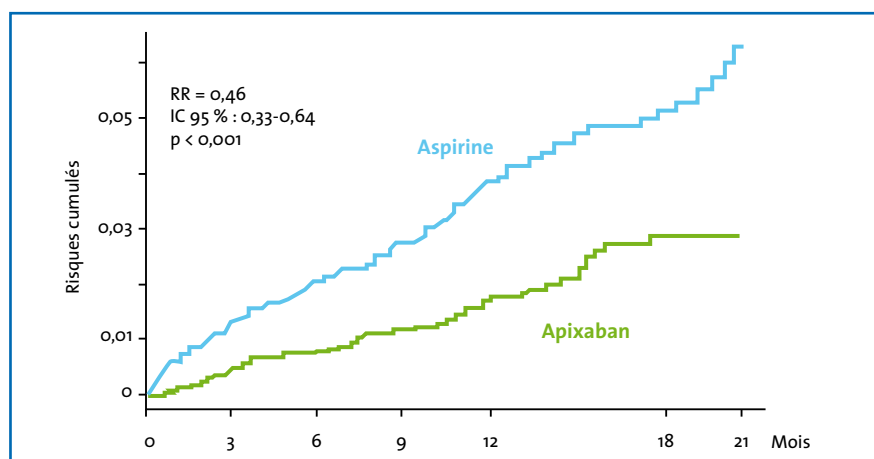


Fig. 4 : Incidence des AVC et embolies périphériques sous apixaban vs aspirine dans l'étude AVERROES.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

4. Edoxaban

L'étude ENGAGE AF TIMI 48, présentée cette année au congrès de l'AHA, a comparé en double aveugle deux doses d'edoxaban en monoprise (30 ou 60 mg/j) vs AVK chez 21 500 patients en FA ayant au moins deux facteurs de risque embolique. Une réduction de dose de moitié a été appliquée dans les deux groupes edoxaban en cas d'insuffisance rénale (ClCr 30 à 50 mL/min), de petit poids (< 60 kg) ou d'association avec des inhibiteurs de la P-Gp (vérapamil, quinidine ou dronédarone). L'âge médian était de 72 ans (38 % de femmes), le score de CHADS2 moyen de 2,8 et 28 % des patients avaient un antécédent embolique. Le suivi médian a été de 2,8 ans. Les patients sous AVK étaient bien équilibrés (TTR: 68 %).

À la dose de 60 mg, l'edoxaban a été non inférieur à la warfarine pour la prévention des complications emboliques (1,18 % vs 1,50 % par an; $p < 0,0001$ pour la non infériorité). Le taux des hémorragies majeures a été réduit (2,75 % vs 3,43 % par an; $p < 0,001$) de même que celui des hémorragies intracrâniennes (0,15 % vs 0,27 % par an; $p = 0,03$), avec également une diminution de la mortalité cardiovascu-

laire (HR: 0,86 [0,77-0,97]; $p = 0,013$) (fig. 5). À noter cependant un excès d'hémorragies digestives observé avec l'edoxaban 60 mg/j (1,51 % vs 1,23 % par an; $p = 0,03$). À la dose de 30 mg/j, l'edoxaban atteint le critère de non infériorité vs warfarine (1,61 % vs 1,50 %; $p = 0,005$ pour la non infériorité), avec cependant un excès d'AVC ischémiques (HR: 1,41 [1,19-1,67]; $p < 0,001$). La mortalité toute cause a été réduite (HR: 0,87 [0,79-0,96]; $p = 0,006$), les hémorragies majeures divisées par 2 (HR: 0,47 [0,41-0,55]; $p < 0,001$) et les hémorragies intracrâniennes par 3 (HR: 0,33 [0,22-0,50]; $p < 0,001$) (fig. 5).

Conclusion

Bien que le critère principal d'efficacité soit le même dans les quatre études vs AVK, on note un certain nombre de différences notamment en ce qui concerne la méthodologie :

- Les études testant un anti-Xa (ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF) sont en double aveugle contrairement à l'étude RE-LY (méthode PROBE).
- Les populations de patients sont comparables pour le dabigatran et l'apixaban

mais à plus haut risque pour le rivaroxaban et l'edoxaban.

- L'ajustement de la dose était possible dans ARISTOTLE, ROCKET-AF et ENGAGE AF chez les patients fragiles (notamment ceux présentant une insuffisance rénale).

- Malgré des demi-vies proches, certaines molécules ont été étudiées en monoprise (rivaroxaban et edoxaban) et d'autres en biprise quotidienne (dabigatran et apixaban).

- Enfin, dans le groupe AVK, les patients étaient mieux équilibrés dans l'étude ENGAGE AF, ARISTOTLE et RE-LY comparativement à l'étude ROCKET-AF (temps avec INR à la cible 68 %, 66 %, 64 % et 58 % respectivement).

Malgré ces différences, une analyse poolée portant sur les trois nouveaux anticoagulants les plus récents démontrent leur non infériorité par rapport à la warfarine pour réduire le risque d'accidents embolique, notamment AVC, chez les patients en FA, sans surrisque d'hémorragie majeure (fig. 6). Ils réduisent tous le risque d'hémorragie intracérébrale de moitié. L'apixaban est le seul à avoir démontré une supériorité sur le critère

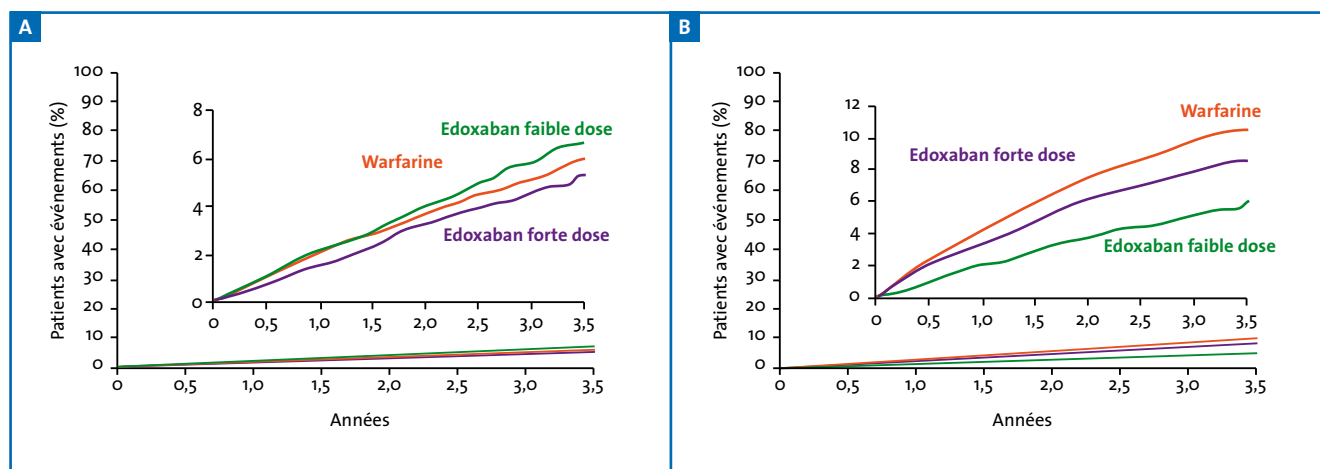


FIG. 5: Incidence des AVC et embolies périphériques (A) et des hémorragies majeures (B) sous edoxaban 60 mg vs edoxaban 30 mg vs AVK dans l'étude ENGAGE AF TIMI 48.

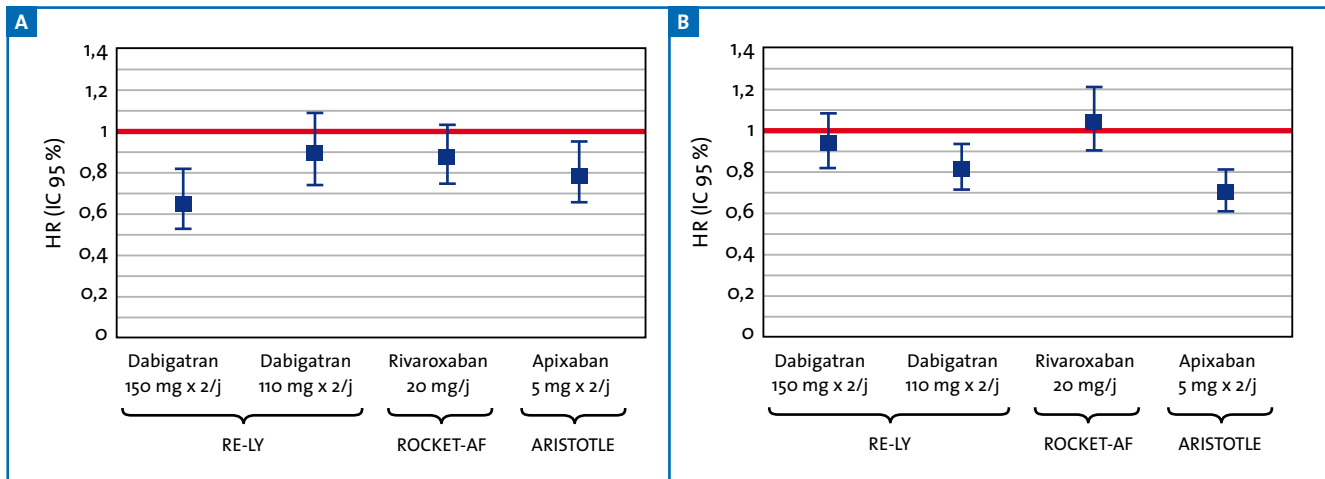


Fig. 6 : Hazard ratios pour le critère primaire (A) et les hémorragies majeures (B) sous le traitement à l'étude comparé à la warfarine dans les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE.

primaire associée à une diminution des hémorragies majeures et également de la mortalité. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude comparant les différents NACO entre eux pour la prévention des événements emboliques de la FA.

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
2. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
3. GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:981-992.
4. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al.* Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
5. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2013. Epub 19 novembre 2013.
6. DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC work group on thrombosis – task force on anticoagulants in heart disease position paper. *JACC*, 2012;59:1413-1425.

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

Les cours de Réalités Cardiologiques

Retrouvez sur le site les 10 cours d'échographie publiés à ce jour :

- Prothèses valvulaires
- Evaluation du cœur droit
- Insuffisance tricuspide
- Rétrécissement mitral
- Rétrécissement aortique calcifié
- Insuffisance mitrale d'origine ischémique
- Insuffisance mitrale
- Insuffisance aortique
- Evaluation de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche
- Evaluation des pressions de remplissage VG

Retrouvez ces cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques