

# Nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale

F. PICARD

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), aussi appelés anticoagulants oraux directs (AOD), semblent être une alternative fiable aux AVK. Ils ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreux essais, aussi bien dans la fibrillation atriale que dans la maladie thrombo-embolique veineuse.

Un symposium organisé par les laboratoires Daiichi Sankyo, à l'occasion du TUC 2014, a été consacré aux nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale.

## Lecture critique et enseignements des grands essais sur les AOD dans la FA

Après avoir passé en revue les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, le Pr P.G. Steg a présenté l'étude ENGAGE AF-TIMI48 [1], consacrée au dernier venu sur le marché des AOD : l'edoxaban. Cet essai multicentrique, en double aveugle, a inclus 21 105 patients en FA à risque modéré ou élevé (CHADS2  $\geq$  2). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la warfarine, soit de l'edoxaban à la dose de 30 ou 60 mg en une prise par jour (dans chacun de ces 2 bras, la dose d'edoxaban pouvait être réduite de moitié soit 15 ou 30 mg/j si le patient présentait un poids inférieur ou égal à 60 kg, une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min, ou prenait simultanément un inhibiteur de la Pgp). À l'issue d'un suivi médian de 2,8 ans, le pourcentage annuel d'événements concernant le critère primaire (nombre d'AVC ou embolies systémiques) était de 1,50 % avec la warfarine, de 1,18 % avec la forte dose d'edoxaban

et de 1,61 % avec la faible dose. Les deux doses d'edoxaban ont satisfait le critère de non infériorité, même si les AVC semblaient un peu plus nombreux avec la dose de 30 mg mais de manière non statistiquement significative.

Au-delà du critère primaire, l'edoxaban permet une réduction du risque d'AVC hémorragiques avec un *hazard ratio* de 0,54 pour la forte dose d'edoxaban (60/30 g/j) et de 0,33 pour la faible dose (30/15 mg/j). Concernant les hémorragies majeures, les deux doses d'edoxaban faisaient significativement mieux que la warfarine. On retrouve par ailleurs le même phénotype hémorragique qu'avec les autres nouveaux anticoagulants, notamment une augmentation des saignements digestifs avec la forte dose. Une diminution de ces saignements digestifs était néanmoins notée avec la faible dose.

Une méta-analyse ayant regroupé les 71 683 patients inclus dans les études menées avec les quatre AOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE

AF-TIMI 48) a récemment été publiée dans le *Lancet* [2]. Elle confirme les bons résultats des AOD. Ceux-ci présentent un rapport bénéfice/risque favorable, avec une diminution significative des AVC et des embolies systémiques, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité toutes causes. On note un risque similaire d'hémorragie majeure par rapport à la warfarine, mais un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le nombre d'infarctus du myocarde.

P.G. Steg a proposé un algorithme de choix des AOD en fonction des caractéristiques du patient, adapté de l'algorithme proposé par Savelieva *et al.* dans *Clinical Cardiology* (fig. 1).

De nombreuses questions restent néanmoins en suspens, notamment sur la gestion des hémorragies, le dosage biologique des AOD, la surveillance de l'observance au traitement, la fréquence du contrôle de la fonction rénale ainsi que le coût de ces traitements.

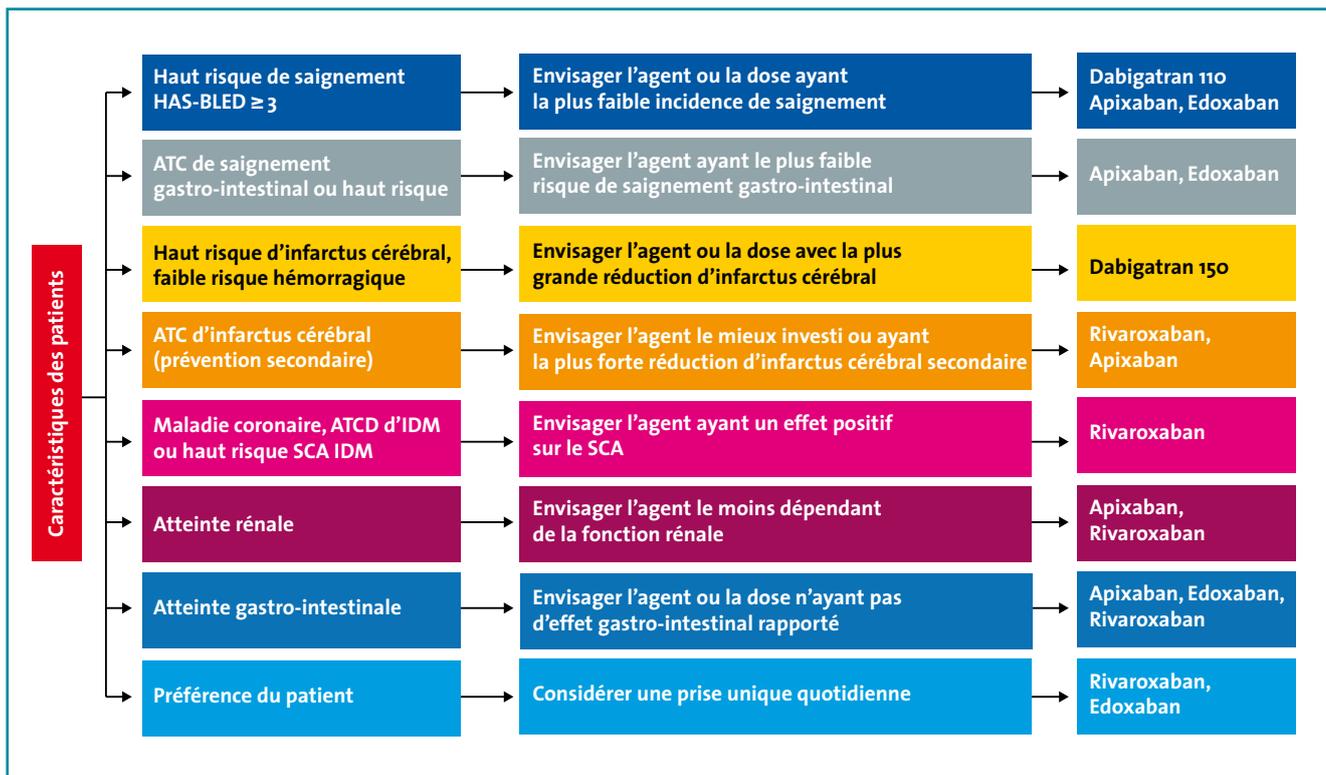


Fig. 1: Propositions de choix de l'anticoagulant en fonction de la situation clinique dans la FA non valvulaire. Tableau dérivé des propositions de Savelieva *et al* dans *Clinical Cardiology*.

### Lecture critique et enseignements des grands essais dans la MTEV

Les 2 cibles des AOD dont nous disposons sont le facteur IIa pour le dabigatran et le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'edoxaban et l'apixaban. Ils ont tous un effet anticoagulant immédiat et leur demi-vie est en moyenne de 12 heures. Leur élimination étant essentiellement rénale, ils sont contre-indiqués chez les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min selon Cockcroft-Gault. Il faut également les prescrire avec prudence chez les patients traités en même temps par des inducteurs ou des inhibiteurs de la PgP ou du CYT<sub>p</sub>450 3A4.

En ce qui concerne la MTEV, les études RECOVER et RECOVER II ont évalué le dabigatran, sur 5 000 patients, prétraité par héparine pendant au moins 5 jours

puis par dabigatran 150 mg  $\times$  2/j ou par warfarine. Les résultats montrent une non infériorité concernant l'efficacité et une diminution du nombre d'hémorragies graves. Mêmes conclusions pour les études EINSTEIN DVT et PE menées en ouvert pour le rivaroxaban, et AMPLIFY pour l'apixaban. Ces deux études sont intéressantes car elles ont évalué ces molécules sans prétraitement par héparine.

Dans l'étude HOKUSAI-VTE évaluant l'edoxaban en une prise quotidienne chez 8 292 patients, 4 921 présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) et chez 3 319 patients victimes d'embolie pulmonaire (EP), l'edoxaban s'est également montré non inférieur à la warfarine en prévention des récurrences et supérieur sur la réduction de la survenue d'événements hémorragiques. L'élément original de cet essai thérapeutique était la

possibilité d'une adaptation posologique. La posologie était réduite de 60 mg/j à 30 mg/j chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min (6-7 %), ou un poids  $\leq$  60 kg (12-13 %), ou encore qui recevaient parallèlement un inhibiteur de la glycoprotéine P. Il est intéressant de noter que cette étude ayant inclus des patients plus graves a montré des résultats encourageants : parmi les patients présentant une EP avec dysfonction VD (NT-proBNP  $>$  500 pg/mL), le pourcentage d'événements thrombo-emboliques était de 3,3 % dans le groupe traité par edoxaban, contre 6,2 % dans le groupe warfarine (RR : 0,52 ; [0,28-0,98]). En ce qui concerne la tolérance, moins d'hémorragies fatales et intracrâniennes ont également été enregistrées dans le groupe edoxaban.

Une méta-analyse récemment publiée dans le *Journal of Thrombosis and*

## SYMPOSIUM TUC 2014

*Haemostasis* [3] a rapporté une efficacité globale comparable aux AVK dans la MTEV aiguë, associée à une réduction significative du risque d'hémorragies majeures et fatales.

Les AOD permettent donc un traitement simplifié sans nécessité de surveillance biologique, avec une efficacité au moins équivalente et une diminution du risque hémorragique grave dans la MTEV a indiqué le Pr H. Decousus. Il faudra néanmoins attendre les études post-AMM pour évaluer ces résultats dans la "vraie vie".

### Comment sécuriser le bon usage pour chaque patient

Quels que soient les anticoagulants prescrits, anciens ou nouveaux, ceux-ci sont efficaces mais potentiellement dangereux. Il est donc nécessaire de sécuriser leur utilisation au maximum.

Concernant le patient, il a été mis en place des structures d'aides à l'obser-

vance adaptée à son état cognitif et à son environnement psychosocial de ce dernier. Une évaluation de l'observance peut se faire à l'aide du score SAME-TT<sub>2</sub>R proposé par Apostolakis *et al.* [4] Des aides simples comme un calendrier, un rappel par SMS ou des structures de télémédecine peuvent également être utiles.

Pour sécuriser la filière médicale, il faudra être vigilant au bon respect des indications de prescription et au respect de l'éligibilité aux AOD (absence d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou d'interactions médicamenteuses). Le GIHP a récemment proposé des recommandations pour préciser les circuits et les algorithmes de gestion des épisodes de risque majoré des événements hémorragiques et thrombotiques. Le document est téléchargeable en ligne sur le site du GIHP : eureka.pro.fr.

Enfin, il faut identifier et informer tout le réseau de soin (médecin référent, spécialistes, pharmaciens, laboratoires, infirmières) en remettant un courrier explicatif à chacun de ces destinataires.

*"Si ces règles simples sont mises en place, on n'évitera pas tous les mauvais usages et tous les accidents des AOD, mais on aura limité la majorité des accidents évitables"* a conclu le Pr L. Drouet.

### Bibliographie

1. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2013; 369:2093-2104.
2. 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*, 2014; 383:955-962.
3. VAN DER HULLE T, KOOIMAN J, DEN EXTER PL *et al.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014;12:320-328.
4. APOSTOLAKIS S, SULLIVAN RM, OLSHANSKY B *et al.* Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*, 2013;144:1555-1563.

### Offre d'emploi



10 minutes Toulouse, SCP 9 cardiologues, toutes techniques non invasives (test d'effort, Holter, MAPA, ETO, écho de stress, écho-Doppler vasculaire, coroscanner, IRM cardiaque...), dans clinique MCO en expansion cherche 1 ou 2 remplaçant(e)s, ancien CCA de préférence en vue association cause activité en forte croissance.

Compétence écho-stress et/ou écho-Doppler vasculaire appréciée(s).

Possibilité d'hospitalisation (médecine, soins continus, réa...).

Très bonne qualité de vie

**Contact :** E-mail : scpcardioccitanie@wanadoo.fr  
Tél. : 05 61 51 88 13