

1. Limites méthodologiques des études

Les études évaluant l'efficacité des nouveaux anticoagulants présentent toutes les mêmes difficultés d'interprétation des résultats : elles sont d'abord conçues pour montrer une non infériorité versus warfarine et si cette non infériorité est montrée, une analyse en supériorité est faite. Suivant les critères d'efficacité ou de sécurité, les analyses sont ainsi faites sur des populations en intention de traiter, par protocole, pendant la durée stricte d'administration du médicament d'étude, ou pendant cette période puis un court suivi.

Contrairement aux deux autres, l'étude RE-LY est en protocole ouvert. Le fait que 20% des adjudications centrales n'aient pas été faites en insu, ajouté à la possibilité pour les chercheurs de ne pas signaler sélectivement des événements, représente un biais important. Les comparaisons entre études sont donc fort complexes.

2. Différences entre les sujets inclus

Les sujets inclus dans les différentes études ne présentent pas un risque semblable d'AVC/embolie systémique ni entre les études ni dans chacune des trois études (voir tableau 1). Malgré des résultats apparemment nets pour les 3 études pour les critères primaires (voir tableau 2), les comparaisons entre études sont donc difficiles et le résultat d'une étude n'est également pas extrapolable comme tel à tout patient en FA avec risque d'AVC/embolie systémique augmenté.

3. Bénéfices et désavantages pour des critères secondaires

3.1. Infarctus du myocarde

L'incidence d'infarctus du myocarde est plus élevée sous dabigatran 150 mg que sous warfarine, ce qui n'est pas le cas sous rivaroxaban et sous apixaban. L'incidence d'infarctus du myocarde sous warfarine est cependant différente dans les 3 études (voir tableau 3). La présence ou non d'un cotraitement à l'aspirine pourrait avoir joué un rôle ; nous ignorons si ce rôle est identique selon qu'il s'agit d'un anti Xa ou d'une anti-thrombine.

3.2. Hémorragies intracrâniennes

L'incidence d'hémorragies intracrâniennes est significativement moins élevée sous NAO que sous warfarine dans les 3 études. La pertinence clinique de ce potentiel bénéfice est à interpréter en fonction du NST (de 500 à 196, voir tableau 3) et en fonction des NST-NNN pour d'autres critères, par exemple le risque d'hémorragies digestives.

3.3. Hémorragies digestives

Les hémorragies gastro-intestinales sont significativement plus nombreuses sous dabigatran (150 mg) et sous rivaroxaban que sous warfarine avec des NNN respectivement de 101 et 204, avec une incidence beaucoup plus importante que celle des hémorragies intracrâniennes. Si les conséquences d'une hémorra-

gie digestive sont très généralement individuellement moindres que celles d'une hémorragie intracrânienne, certaines de ces hémorragies digestives peuvent être mortelles.

3.4. Mortalité globale

Il n'y a pas de différence statistiquement significative et cliniquement pertinente pour la mortalité globale pour les 3 médicaments.

4. Données insuffisantes pour une conclusion individualisée

Dans l'étude ROCKET AF, 23,7% des patients sous rivaroxaban et 36,2% de ceux sous warfarine arrêtent précocement le traitement d'étude et ne sont pas repris dans les différentes analyses.

Dans l'étude RE-LY, 21% des patients arrêtent le dabigatran ; sont-ils placés sous warfarine ? Les résultats pourraient donc être dans ce bras d'étude, ceux de 79% de patients sous dabigatran + 21% sous warfarine. De même dans le bras warfarine de cette étude, les 16,6% de sujets arrêtant la warfarine ont-ils été placés sous aspirine + clopidogrel, traitement moins efficace ?

Les analyses étant pour certains critères en intention de traiter et pour d'autres par protocole, l'absence d'une possibilité d'analyse précise (par risque couru, par traitement réellement reçu) n'en est que plus grande.

Sur base des données complètes de l'étude RE-LY, il apparaît cependant que pour les patients avec un TTR (time spent in the therapeutic range ; INR 2-3) > 72,5%, une tendance à davantage d'événements du critère primaire d'efficacité est observée sous dabigatran, avec une tendance à une diminution de la mortalité sous warfarine et aussi davantage de saignements majeurs sous dabigatran 150 mg. Pour des patients bien équilibrés sous antagoniste de la vitamine K, un passage à un NAO pourrait être plus nocif que bénéfique.

Pour les autres patients, les questions restent nombreuses.

Les études ne montrent pas de résultats spécifiques pour les patients difficiles à équilibrer sous warfarine. S'il s'agit d'un problème d'observance du traitement, rien ne permet d'affirmer que celle-ci sera meilleure sous NAO.

Pour les nouveaux patients, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour ne pas essayer d'abord un antagoniste de la vitamine K dont l'efficacité et la sécurité en respectant les précautions codifiées sont connues de longue date.

5. Précautions d'utilisation

Si ces nouveaux anticoagulants oraux ne présentent pas d'interactions alimentaires et moins d'interactions médicamenteuses, ces dernières sont pourtant réelles, soit par le biais de la glycoprotéine P (pour les 3 médicaments) soit par le biais du CYP3A4 (pour le rivaroxaban et l'apixaban) (voir tableau 4). Par exemple, une interaction a été observée entre dabigatran et amiodarone, quinidine, vérapamil, antimycosiques azolés, rifampicine. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de rivaroxaban avec les antimycosiques azolés, le vérapamil les macrolides (clarithromycine et érythromycine), les inhibiteurs des protéases, la rifampicine, le millepertuis. Ces listes ne sont pas exhaustives. Il n'y a pas d'instructions pour la pratique quant à la manière d'être prudent ; aucun test (INR par exemple) ne permet de vérifier l'ampleur de l'interaction, avec risque hémorragique accru ou risque d'efficacité antithrombotique réduite selon l'interaction.

L'ouverture des gélules de dabigatran peut augmenter sa biodisponibilité (faible, de 6,5%) de 75%, ce qui pourrait augmenter le risque de saignement.

Nous ne disposons pas d'antidote validé dans la pratique en cas d'hémorragies sous NAO, ce qui pourrait poser problème en cas d'hémorragie sur accident/fracture ou en cas d'intervention chirurgicale très urgente.

Un nouvel anticoagulant oral est, par définition, un anticoagulant, nécessitant des précautions et une surveillance étroite.

6. Orientations pour la pratique

Sur base des données des études, que pouvons-nous conclure quant à l'intérêt des NAO versus warfarine en prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire ?

- un traitement anticoagulant n'est indiqué que dans les cas où il existe d'autres facteurs de risque d'AVC/embolie systémique, avec intérêt d'établir le score CHADS2 voire CHA2DS2-VASc
- le risque hémorragique doit également être individuellement évalué (score HAS-BLED par exemple) et mis en balance avec le bénéfice potentiel du traitement anticoagulant avant de débiter celui-ci
- les bénéfices et risques d'un traitement par antagoniste de la vitamine K sont bien identifiés
- pour les patients bien équilibrés sous AVK (TTR > 65 à 75 % selon les références) aucun bénéfice n'est à attendre des NAO avec peut-être même un désavantage
- pour les patients mal équilibrés sous AVK, nous manquons de données ; s'il s'agit d'un problème d'observance thérapeutique, nous ne disposons pas de preuve que les NAO représentent une solution et certainement pas une meilleure sécurité ; l'atteinte d'un TTR > 65% doit rester un objectif prioritaire et permanent sous AVK
- pour les nouveaux patients, il n'y a, à l'heure actuelle, pas suffisamment d'arguments (sauf situation individuelle particulière) pour ne pas essayer d'abord un antagoniste de la vitamine K dont l'efficacité et la sécurité en respectant les précautions codifiées sont connues de longue date et pour lequel nous disposons d'un antidote validé
- les principaux arguments en faveur et en défaveur du choix des NAO versus AVK sont repris dans le tableau 5.

Tableaux comparatifs des 3 études (et des 3 NAO)

Tableau 1. Différences pour les caractéristiques entre les populations des études

		ROCKET AF (rivaroxaban)	RE-LY (dabigatran)	ARISTOTLE (apixaban)
Âge des sujets		Médiane de 73 IQR 65-78	Moyen ± ET 71 ± 9	Médiane de 70 IQR 63-76
score CHADS ₂	≤1	-	31-33%	34%
	2	13%	35-37%	36%
	≥3	87%	32-33%	30%
HAS-BLED ou autre score de risque de saignement		Non donné	Non donné	Non donné
PAS		130-131	130	130
PAD		77	80	82
Type FA : paroxystique		32-34%	17,5-17,8%	15-15,5%
Temps de INR 2-3 (TTR) sous warfarine (moyenne)		55%	64%	62%
AAS avec NAO/warfarine		34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
AINS avec NAO/warfarine		non mentionné	non mentionné	8,2%/8,5%
AVC ischémique ou non précisé sous warfarine		2,4%	2,35%	1,9%
AVC hémorragique sous warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

Tableau 2. Résultats des 3 études pour les critères primaires versus warfarine

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY (dabigatran)		ARISTOTLE (apixaban)
Critère primaire d'efficacité : AVC et embolie systémique	1 x 20 mg non inférieur pas de supériorité	2 x 110 mg non inférieur	2 x 150 mg dabigatran supérieur RR 0,65 (0,52 à 0,81)	2 x 5 mg 2 x 2,5 mg (4,4 et 4,7%) Apixaban supérieur HR 0,79 (0,66 à 0,95)
Critère primaire de sécurité	pas de différence (aussi pour les 2 composantes du critère)	moins sous dabigatran RR 0,80 (0,70 à 0,93)	pas de différence	moins sous apixaban HR 0,69 (0,60 à 0,80)
	hémorragie (H) majeure et H non majeure mais cliniquement pertinente	H majeure : Hb chute ≥ 2g/dl ou transfusion ≥ 2 U		H majeure : clinically overt avec : Hb chute ≥ 2g/dl ou transfusion ≥ 2U ou décès

Tableau 3. Résultats pour d'autres critères (versus warfarine)

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY dabigatran 110 mg	RE-LY dabigatran 150 mg	ARISTOTLE (apixaban)
Infarctus du myocarde %/an	0,91 vs 1,12 HR 0,81 (0,63 - 1,06)	0,72 vs 0,53 RR 1,35 (0,98 - 1,87)	0,74 vs 0,53 1,38 (1,00 - 1,91) NNN 476	0,53 vs 0,61 HR 0,88 (0,66 - 1,17)
AVC hémorragique %/an	0,26 vs 0,44 HR 0,59 (0,37 - 0,93) NST 555	0,12 vs 0,38 RR 0,31 (0,17 - 0,56) NST 384	0,10 vs 0,38 RR 0,26 (0,14 - 0,49) NST 357	0,24 vs 0,47 HR 0,51 (0,35 - 0,75) NST 435
Hémorragies intracrâniennes %/an	0,5 vs 0,7 HR 0,67 (0,47 - 0,93) NST 500	0,23 vs 0,74 RR 0,31 (0,20 - 0,47) NST 196	0,30 vs 0,74 RR 0,40 (0,20 - 0,60) NST 227	0,33 vs 0,80 HR 0,42 (0,30 - 0,58) NST 213
Hémorragies digestives %/an	3,15 vs 2,16 RR 1,46 (1,19 - 1,78) NNN 101	1,12 vs 1,02 RR 1,10 (0,86 - 1,41)	1,51 vs 1,02 RR 1,36 (1,09 - 1,70) NNN 204	0,76 vs 0,86 HR 0,89 (0,70 - 1,15)
Décès toute cause %/an	1,87 vs 2,21 HR 0,85 (0,70 - 1,02)	3,75 vs 4,13 RR 0,91 (0,80 - 1,03)	3,64 vs 4,13 RR 0,88 (0,77 - 1,00)	3,52 vs 3,94 HR 0,89 (0,80 - 0,99)

Tableau 4. Principales différences pour les caractéristiques pharmacologiques

	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
biodisponibilité	80%	6,5%	50%
élimination rénale	30 – 36%	80 – 85%	27%
temps de ½ vie	7 - 11 u	12 – 17 u	~12h
interactions	Inhibiteurs de la glycoprotéine P Inhibiteurs et inducteurs du Cyt P450	Inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P	Inhibiteurs de la glycoprotéine P Inhibiteurs et inducteurs du Cyt P450

Tableau 5. Arguments en faveur ou en défaveur des NAO versus antagonistes de la vitamine K dans la FA

	POUR	CONTRE (ou remarque)
Confort d'utilisation	Effet pharmacodynamique prévisible	Différence possible entre hommes et femmes pour le dabigatran
	Pas d'adaptation de dose nécessaire en cours de traitement (à confirmer)	Dose moindre nécessaire si insuffisance rénale (surtout pour le dabigatran) La sévérité de l'insuffisance rénale peut varier en cours de traitement Pas d'ajustement de dose des AVK nécessaire en cas d'insuffisance rénale
	Pas de monitoring INR nécessaire (mais aussi non possible pcq non codifié)	Pas de surveillance possible des interactions médicamenteuses via l'INR Pas de surveillance biologique possible de l'observance Pas de contrôle possible de l'inhibition de la coagulation en urgence (chirurgie, hémorragie vitale)
	Prise 1 x/j pour rivaroxaban Temps de ½ vie : rivaroxaban 7-11h, dabigatran 12-17h, apixaban ~12 h Début d'action rapide (1-4 h)	Prise 2 x/j pour dabigatran et apixaban Risque thromboembolique en cas de non observance stricte : non évalué
	Interactions - pas d'interaction avec la nourriture - moins d'interactions médicamenteuses	Interactions médicamenteuses non détectables par un test INR Risque hémorragique potentiel en cas d'utilisation concomitante d'autres antithrombotiques : peu évalué
Efficacité	Supériorité pour dabigatran 150 mg et apixaban	Non infériorité dabigatran 110 mg et rivaroxaban
Sécurité	Moins d'hémorragies majeures sous dabigatran 110mg et sous apixaban ; moins d'hémorragies intracrâniennes ; moins d'AVC hémorragiques	PAS d'antidote évalué dans la pratique Autant d'hémorragies sévères sous rivaroxaban et sous dabigatran 150 mg ; plus d'hémorragies digestives (rivaroxaban et dabigatran 150 mg) Dabigatran : risque hémorragique augmenté si insuffisance rénale, petit poids, ouverture des gélules, âge ≥ 65 ans ; sous 150 mg, risque d'infarctus du myocarde peut-être augmenté N.B. : Ximélagatran retiré du commerce pour toxicité hépatique tardive et précoce (non observée avec les autres NAO)
Coût		NAO = coût médicamenteux beaucoup plus élevé Comparaison de coût médicament + monitoring : dépend du contrôle obtenu sous warfarine et des modalités de contrôle