

FA et nouvel anticoagulant oral : le rivaroxaban utile ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

Question clinique

Chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) et à risque accru d'AVC, quelles sont l'efficacité (prévention d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolie systémique) et la sécurité (risque hémorragique) du rivaroxaban versus warfarine ?

Contexte

L'incidence annuelle d'accident vasculaire cérébral est de 4,5% environ chez les patients présentant une FA, et elle augmente également proportionnellement avec l'âge¹. Les anticoagulants oraux de type anti vitamine K réduisent ce risque de survenue d'un AVC mais présentent aussi des inconvénients : nécessité d'un contrôle biologique strict (INR), risque d'interactions médicamenteuses et d'hémorragie. D'autres anticoagulants oraux ont été ou sont évalués, avec insistance sur leur facilité d'emploi : pas de contrôle biologique nécessaire, dosage fixe, risque moindre d'interactions. Leurs inconvénients sont moins souvent soulignés. Après l'apixaban et le dabigatran, le rivaroxaban fait maintenant l'objet d'une publication dans cette indication.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 14 264 patients randomisés, recrutés dans 1 178 centres (45 régions), avec FA non valvulaire documentée à l'ECG, avec risque modéré à sévère d'AVC (anamnèse d'AVC, d'AIT, d'embolie systémique ou présence d'au moins 2 facteurs de risque parmi les suivants : insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection VG $\leq 35\%$, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète (ce qui correspond à un **CHADS₂** ≥ 2).
- âge médian de 73 ans (1/4 ≥ 78 ans), 39,7% de femmes, 90,5% d'hypertendus, 62,5% avec insuffisance cardiaque, 40% avec diabète, 54,8% avec antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, scores CHADS₂ moyen de 3,5 ; 62,4% des patients ayant pris une anti vitamine K, 35 et 36% de prise d'aspirine durant l'étude
- exclusions : e.a. FA transitoire liée à un problème réversible, endocardite, risque hémorragique (p. ex. hypoplaquettose, PAS ≥ 180 mmHg), AVC < 3 mois, certains co-traitements (aspirine > 100 mg/j, AINS chronique, inhibiteur ou inducteur important du cytochrome P450 3A4), insuffisance rénale sévère, hépatopathie.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique, de non infériorité (marge de 1,46)
- intervention : en double placebo, soit 20 mg/j de rivaroxaban (15 mg en cas de clairance de créatinine de 30 à 49 ml/min) + placebo (n=7 133) versus warfarine (INR cible de 2,0 à 3,0) + placebo (n=7 131); INR factice généré pour les patients sous rivaroxaban
- durée médiane de suivi de 707 jours (590 jours de traitement).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire d'efficacité : AVC (ischémique ou hémorragique) ou embolie systémique (avec diagnostic angiographique si périphérique)
- critères secondaires : composite (AVC, embolie systémique, décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde) et différents éléments de ce critère composite
- critère primaire de sécurité composite : hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes
- adjudication centrale des événements
- analyse par protocole pour l'efficacité : patients ayant pris au moins 1 dose, sans violation majeure de protocole, avec données durant la prise du médicament ou dans les 2 jours après

arrêt de celui-ci ; **analyse aussi en intention de traiter** : sujets recevant au moins une dose, suivis pour les événements, avec protocole respecté ou non, durant le traitement ou dans les 2 jours après arrêt.

Résultats

- arrêt prématuré de traitement : 23,7% sous rivaroxaban, 22,2% sous warfarine mais 32 sorties d'étude seulement
- INR de 2,0 à 3,0 durant 55% du temps sous warfarine en moyenne (médiane de 58%)
- critère primaire d'efficacité : 1,7% d'événements par an sous rivaroxaban versus 2,2% sous warfarine (population par protocole, n=6 958 + 7 004) : **HR** 0,79 ; IC à 95% de 0,66 à 0,96 ; p<0,001 de non infériorité ; population en ITT (n=7 081 + 7 090) : **HR** 0,88 ; IC à 95% de 0,74 à 1,03 ; p=0,12 de supériorité
- critères secondaires d'efficacité : pas de différence d'incidence d'infarctus du myocarde, de décès
- critère primaire de sécurité en ITT modifiée (n=7 061 + 7 082) : 14,9% vs 14,5% par an : **HR** 1,03 (IC à 95% de 0,96 à 1,11 ; p=0,44 pour supériorité)
- critères secondaires de sécurité :
 - ~ hémorragies intracrâniennes : 0,5% vs 0,7% avec p=0,02 (**NST** calculé à 246)
 - ~ hémorragies fatales : 0,2% vs 0,5% avec p=0,003 (**NST**=254)
 - ~ hémorragies digestives majeures : 3,2% vs 2,2% ; p<0,001 (**NNN**=101)
 - ~ chutes de l'Hb ≥ 2 g/dl : 2,8% vs 2,3% ; p=0,02 (**NNN**=138)
 - ~ transfusions nécessaires : 1,6% vs 1,3% ; p=0,04 (**NNN**=207).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou d'une embolie systémique. Il n'y a pas de différence entre les groupes pour le risque d'hémorragie majeure à l'exception des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies fatales qui sont moins fréquentes dans le groupe rivaroxaban.

Financement de l'étude : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Bayer Healthcare.

Conflits d'intérêt des auteurs : la majorité des auteurs sont soit employés par les firmes qui sponsorisent (quatre auteurs) soit déclarent avoir reçu des honoraires à titre divers de plusieurs firmes (sept auteurs).

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT présente, au premier abord, les aspects d'une bonne méthodologie : étude de non infériorité pour le critère d'efficacité avec, si non infériorité observée, analyse de supériorité. La marge de non infériorité est bien définie mais semble fort large (1,46) pour parler de non infériorité ; en fait la marge observée est inférieure à ce chiffre. Les auteurs avaient été très prudents ! Le calcul de l'échantillon pour une puissance de 95% pour cette non infériorité montrait la nécessité d'enrôler 14 000 personnes, ce qui a été fait. La durée prévue pour l'étude n'est pas mentionnée dans la publication. L'aspect le plus déconcertant de cette étude est la reprise des AVC hémorragiques à la fois dans le critère primaire d'efficacité et dans le critère primaire de sécurité. Il est indispensable d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats. De même, le recours à des populations différentes selon les critères de jugement nécessite une interprétation plus prudente (voir paragraphe suivant).

Interprétation des résultats

Cette étude concerne des patients présentant une FA auriculaire non valvulaire et avec risque accru d'AVC : tous ont un score CHADS₂ ≥ 2, ce qui correspond à une recommandation d'un traitement anticoagulant. Soulignons que seuls 62% des sujets recevaient une anti vitamine K à l'inclusion dans l'étude. Comme mentionné au paragraphe précédent, les populations analysées sont différentes selon les critères analysés. Les auteurs de l'éditorial qui accompagne la parution de cette étude² soulignent eux aussi la multiplicité des analyses, comme nous l'avons déjà fait dans Minerva à propos d'autres études avec le rivaroxaban³, ce qui ne clarifie pas l'efficacité et l'utilité des nouveaux anticoagulants oraux versus comparateur. Pour la sécurité du médicament, il faut surtout retenir l'absence de supériorité du rivaroxaban versus warfarine, y compris pour le nombre de décès en analyse ITT. Isoler les hémorragies intracrâniennes parce qu'il y en a moins sous rivaroxaban est dès lors un argument trompeur : pas de différence pour l'ensemble des AVC (y compris hémorragiques, critère primaire d'efficacité), pas de différence au point de vue décès. Par contre, sous rivaroxaban davantage d'hémorragies digestives majeures et de transfusions, en nombres absolus aussi versus hémorragies intracrâniennes. En analyse de sous-groupes, les auteurs n'observent pas de différence entre rivaroxaban et warfarine selon la durée d'INR dans la zone cible (2,0 à 3,0) sous warfarine. Ces auteurs ne donnent pas de calcul du bénéfice net du rivaroxaban versus warfarine.

Mise en perspective des résultats

Deux autres études sont parues concernant un nouvel anticoagulant oral en cas de FA non valvulaire. Dans l'étude RE-LY⁴ comparant dabigatran et warfarine, étude analysée dans Minerva⁵, les auteurs ont conçu un critère de bénéfice clinique net, critère composite reprenant les événements ischémiques et les saignements majeurs (événement vasculaire majeur, saignement majeur, décès). Le résultat n'était pas significativement en faveur du dabigatran 220 mg : 7,64% pour la warfarine, 7,09% sous dabigatran 220 mg avec RR de 0,92 et IC à 95% de 0,84 à 1,02 (p=0,10). Pour le dabigatran 300 mg, le résultat était à la limite de la signification : 6,91% sous dabigatran 300 mg avec RR de 0,91 ; IC à 95% de 0,82 à 1,00 (p=0,04).

Dans l'étude AVERROES⁶ comparant apixaban et aspirine, étude également analysée dans Minerva⁷, pour un même critère de bénéfice net, les auteurs concluent à un intérêt de l'apixaban versus

aspirine (5,3% vs 7,2% ; p=0,003) mais il n'y a pas de conclusion possible versus warfarine (« contre-indiquée » chez les patients de cette étude).

Plusieurs publications secondaires de l'étude RE-LY, évaluant l'intérêt du dabigatran davantage dans différents sous-groupes ou sous l'aspect économique confirmaient les conclusions précédentes⁸ : le bénéfice clinique net est incertain, le coût est élevé. Chez des patients plus âgés (≥75 ans), le risque de saignement majeur pourrait devenir plus important avec le dabigatran 2 x 150 mg qu'avec la warfarine⁹.

L'efficacité et surtout la sécurité des nouveaux anticoagulants oraux chez des patients plus âgés, en majorité avec une insuffisance rénale, consommant souvent des antiagrégants plaquettaire, à plus grand risque hémorragique, restent à mieux évaluer¹⁰, y compris dans la pratique. L'étude APPRAISE-2¹¹, évaluant l'efficacité de l'apixaban en association avec un traitement antiagrégant plaquettaire post syndrome coronarien aigu, a dû être arrêtée en raison d'un excès d'hémorragies sous association, sans différence au point de vue récurrence de l'ischémie coronarienne. Des cas d'incidents chez des personnes âgées de plus de 80 ans (insuffisance rénale souvent, petit poids parfois) sont décrits¹², pour ces médicaments sans antidote actuellement connu et dont le rapport coût/efficacité versus warfarine reste à préciser¹³. Suite au décès de 5 personnes prenant du dabigatran au Japon, la firme qui le commercialise vient de renforcer les instructions de précaution incluses dans la notice¹⁴.

Conclusion de Minerva

Cette étude ROCKET AF montre chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et à risque accru d'AVC (CHADS₂ ≥ 2) que le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et embolies systémiques. Le risque d'hémorragies n'est pas différent entre ces 2 traitements.

Pour la pratique

Le guide de pratique de l'European Society of Cardiology¹⁵ recommande pour le choix d'un traitement thromboprophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS₂ (score de 0 à 6). En cas de score ≥ 2, la prescription d'une anti vitamine K est recommandée (avec un INR cible de 2,5 soit entre 2 et 3) (GRADE I A), le dabigatran pouvant être pris en considération (sur base des résultats de l'étude RE-LY, à une dose de 220 ou 300 mg/j selon le risque de saignement au score HAS-BLED).

Selon les résultats de l'étude ROCKET AF, le rivaroxaban pourrait aussi être pris en considération mais pour le rivaroxaban comme pour le dabigatran et l'apixaban, l'utilité et le rapport utilité/coût dans la pratique restent à évaluer pour ces médicaments sans antidote actuellement connu.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be