

Anticoagulants oraux directs – apixaban

# Défis posés par l'anticoagulation orale

**Au cours des 60 dernières années, l'anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K était – en dépit de nombreuses difficultés – le traitement standard pour prévenir l'AVC et réduire le risque d'embolie. Les nouveaux anticoagulants oraux directs ont ouvert une nouvelle ère dans la prévention des AVC. L'utilisation des anticoagulants directs, leur effet et leur sécurité d'emploi, notamment à la lumière de l'exemple de l'apixaban (Eliquis®), ont été présentés dans le cadre d'un symposium satellite qui a eu lieu lors du congrès annuel de la SSMIG.**



Pr B. Meier

Les patients qui présentent une fibrillation auriculaire (FA) ont un risque d'AVC multiplié par cinq et l'on estime que 15% à 20% de tous les AVC sont imputables à une FA. De plus, les décès et l'invalidité par AVC associé à une FA sont particulièrement fréquents. L'AVC consécutif à une FA a une incidence considérable et croissante sur la santé. Or, on pourrait simplement procéder à une ablation en cas de FA et s'épargner la peine de l'anticoagulation, a remarqué le **Pr Bernhard Meier**, Berne, dans son introduction en tant que président du symposium. Pourtant, même après le succès de l'ablation, la majorité des patients sont traités en plus par des anticoagulants, et ce durablement, comme l'a expliqué l'intervenant. Le traitement antiplaquettaire engendre une réduction du risque relatif d'AVC estimée à 22% en comparaison du groupe témoin. Le clopidogrel en plus de l'acide acétylsalicylique permet une réduction du risque de 28% par rapport à l'administration d'acide acétylsalicylique seul; mais une réduction du risque relatif supplémentaire se fait au détriment d'un risque hémorragique comparable à celui sous warfarine (fig. 1). En résumé, la warfarine présente, dans la pratique générale surtout, une limitation substantielle: il arrive fréquem-

ment que son utilisation ne soit pas optimale, car le niveau d'INR requis, entre 2 et 3, n'est souvent pas respecté, en dépit de contrôles réguliers.

Les nouveaux anticoagulants directs (NACO) ne nécessitent pas de surveillance régulière par des tests de laboratoire et ils sont au moins aussi efficaces que les antagonistes de la vitamine K (AVK). Les NACO diminuent principalement les AVC hémorragiques. Mais ils sont également plus sûrs que la warfarine en ce qui concerne le risque d'hémorragie. Dans l'étude ARISTOTLE (2), l'apixaban s'est avéré supérieur à la warfarine chez les patients ayant une FA quant à la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. Outre l'efficacité supérieure, l'apixaban est le seul NACO à avoir significativement réduit les hémorragies sévères, *versus* la warfarine. Il a aussi diminué la mortalité globale. Une analyse étasunienne de données réelles (*real-world data*) a même montré une réduction des hémorragies de 50% sous apixaban, en comparaison de la warfarine (3).

En cas d'hémorragies aussi, les résultats des patients sous apixaban, p. ex. en ce qui concerne l'hospitalisation ou la mortalité, étaient plus insignifiants que chez les patients sous warfarine (4). Bien que l'emploi de NACO ne nécessite plus de tests de laboratoire, il est apparu que la non-observance était plus importante sous warfarine (5). En conclusion, l'intervenant a présenté les différentes modalités d'anticoagulation et leurs combinaisons.

## Perspective du patient dans la prévention de l'AVC

La FA survient plus souvent chez les sportifs et, bien sûr, avec l'âge, (fig. 2) (6), a observé le **Pr Georg Noll**, Zurich. Il a présenté le cas d'un ingénieur de 72 ans, ancien



Pr G. Noll

ramueur olympique, ayant une FA tachycarde. L'homme avait une insuffisance cardiaque de stade III NYHA, sa FE était de 25%, ses coronaires étaient normales. Le traitement comprenait un IEC, un bêta-bloquant et

un diurétique, ainsi que la spironolactone.

La stratification du risque à l'aide du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc donnait 3 points au patient, ce qui correspond à un risque sensiblement accru. Il devait donc être traité par anticoagulants oraux. Fallait-il lui donner une AVK, de l'acide acétylsalicylique ou un NACO?

Les directives recommandent en premier lieu les NACO. L'intervenant a rappelé l'étude AVERROES (7) qui a montré que l'apixaban était plus efficace que l'acide acétylsalicylique et l'anticoagulation plus efficace que l'antiagrégation plaquettaire. L'apixaban réduit significativement le risque d'AVC hémorragique. Certains NACO s'accompagnent de davantage d'hémorragies gastro-intestinales que la warfarine. Ceci n'est pas le cas de l'apixaban (2). L'action de l'apixaban se manifeste aussi dans le sous-groupe des patients insuffisants cardiaques (8).

## Anticoagulation chez les personnes âgées de plus de 80 ans

Une sous-analyse de l'étude ARISTOTLE a examiné 2436 (13%) des patients âgés de 80 ans ou davantage. Par rapport à la warfarine, le risque d'AVC ou d'embolie systémique sous apixaban était réduit de 21% chez les personnes âgées de < 80 ans, et de 19% chez les personnes âgées de ≥ 80 ans. Les hémorragies sévères étaient diminuées de 30% chez les < 80 ans, de 34% chez les ≥ 80 ans, par rapport à la warfarine (9). L'apixaban a également

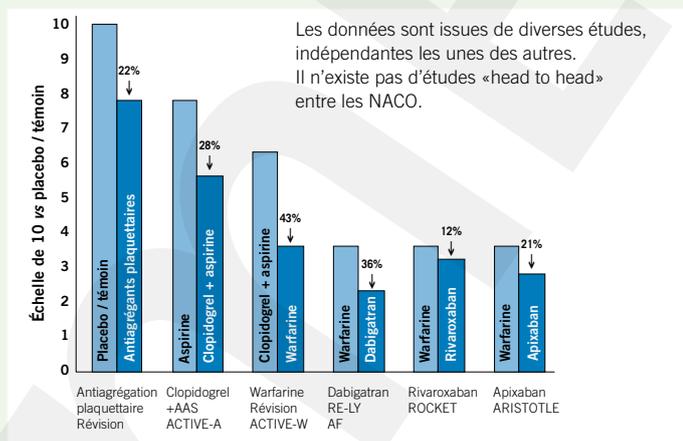


Fig. 1: Risque d'AVC avec options thérapeutiques en cours et nouvelles, adapté de Granger et al. (1)

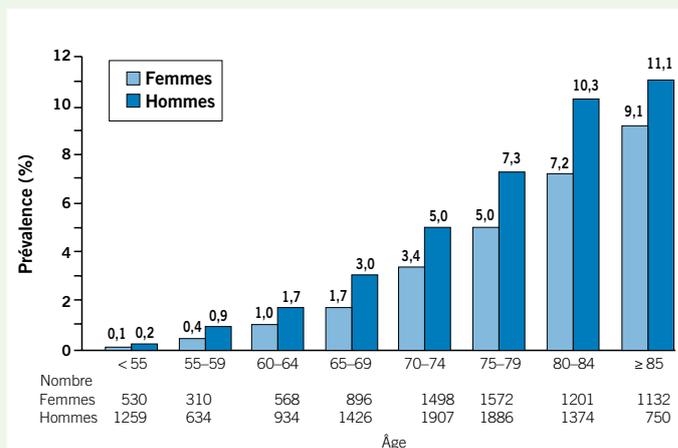


Fig. 2: Prévalence de la fibrillation auriculaire diagnostiquée stratifiée selon l'âge et le sexe (6)

|                       | AVC/<br>embolie systémique | Hémorragie<br>sévère | Hémorragie<br>intracrânienne | Mortalité     |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------|---------------|
| Apixaban (2)          | supérieur                  | supérieur            | supérieur                    | supérieur     |
| Édoxaban 60mg (14)    | non inférieur              | supérieur            | supérieur                    | non inférieur |
| Rivaroxaban (15)      | non inférieur              | non inférieur        | supérieur                    | non inférieur |
| Dabigatran 110mg (16) | non inférieur              | supérieur            | supérieur                    | non inférieur |
| Dabigatran 150mg (16) | supérieur                  | non inférieur        | supérieur                    | non inférieur |

Les données sont issues de diverses études, indépendantes les unes des autres. Il n'existe pas d'études «head to head» entre les NACO.

**Tab. 1 : Les NACO en comparaison de la warfarine chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire**

entraîné chez les patients insuffisants rénaux  $\geq 75$  ans une diminution significative des AVC ou des embolies systémiques *versus* warfarine, et ce indépendamment de la fonction rénale. Cela s'applique aussi aux hémorragies graves. Dans ce cas aussi, l'apixaban était supérieur au traitement par la warfarine chez les  $\geq 75$  ans. Dans un autre cas de figure, une chirurgie du genou était également prévue. Dans de tels cas, l'administration de l'apixaban doit être stoppée 48h avant l'intervention (24h s'il s'agit d'une intervention mineure) (10). Les hémorragies graves conduisant au décès dans les 30 jours chez les patients ayant une FA et sous anticoagulation orale étaient réduites de 50% sous apixaban par rapport à la warfarine (HR = 0,50; IC à 95% : 0,33–0,74) (4).

**Amélioration des soins aux patients en cas de thromboembolie veineuse : présentations de cas**

La TEV est l'une de principales causes de décès dans le monde. En Europe, plus de 500000 personnes y succombent ainsi chaque année. L'incidence s'élève à 0,75–2,69 / 1000 / an, (11) a déclaré le **Pr Daniel Staub**, Bâle. L'intervenant a présenté le cas d'un homme de 80 ans qui a déjà eu une thrombose et qui, suite à un trajet en bus, en a eu une nouvelle. Les directives recommandent en premier lieu l'administration de NACO; toutefois, les HBPM continuent d'être recommandées en cas de thrombose associée à un carcinome. Les directives pour le traitement antithrombotique en cas de TEV (12) indiquent ce qui suit :

1. Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou une embolie pulmonaire (EP), un traitement anticoagulant au long cours (3 mois) est recommandé plutôt que l'absence de traitement (grade 1B).
2. Chez les patients présentant une TVP de la jambe ou une embolie pulmonaire sans cancer, un traitement anticoagulant à long terme par dabigatran,

rivaroxaban, apixaban ou édoxaban est recommandé plutôt qu'un traitement par AVK (grade 2B).  
3. Chez les patients présentant une TVP de la jambe ou une embolie pulmonaire sans cancer qui ne sont pas traités par dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou édoxaban, un traitement par AVK est préférable à un traitement par HBPM (grade 2C).

Avant le traitement par dabigatran et édoxaban, une anticoagulation parentérale est administrée. Cela n'est pas nécessaire avant un traitement par apixaban et rivaroxaban. En ce qui concerne l'utilisation de NACO dans le traitement aigu d'une TEV, elle a fait l'objet de plusieurs vastes études réalisées en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché : études de phase III EINSTEIN (rivaroxaban vs énoxaparine puis warfarine), AMPLIFY (apixaban vs énoxaparine puis warfarine), RE-COVER (dabigatran vs HBPM puis warfarine) et HOKUSAI (édoxaban vs warfarine).



**Pr D. Staub**

Il ressort de toutes les études que les NACO ne sont pas inférieurs au traitement standard par warfarine. De plus, les hémorragies avaient tendance à survenir plus rarement. L'intervenant a présenté un second cas, celui d'un homme de 35 ans admis aux urgences pour cause de douleurs à l'extrémité distale de la cuisse. Pendant les jours précédents, l'homme se tenait en position assise plus qu'à l'accoutumée. Il n'avait pas d'antécédents de traumatisme et ne présentait pas de dyspnée. L'anamnèse révélait une TVP provoquée du côté droit suite à une opération subie 20 ans plus tôt. Le père avait également une TVP. Le patient était fumeur (10 paquets-années). Il n'avait pas d'œdème, pas d'augmentation de la circonférence des jambes; des douleurs à la palpation dans le mollet droit; rien d'anormal au ni-

**Eliquis®** (apixaban). **I:** a) Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou. b) Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. c) Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **P:** a) 2,5 mg 2x/j; b) 5 mg 2x/j; 2,5 mg 2x/j chez les patients présentant au moins 2 des critères suivants: âge 80 ans, poids corporel 60 kg, créatinine sérique 1,5 mg/dl (133 µmol/l). c) Traitement de la TVP et de l'EP: 10mg 2x/j durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2x/j; prévention de la récurrence de TVP et d'EP: 2,5 mg 2x/j après au minimum 6 mois de traitement par Eliquis 5mg 2x/j ou par un autre anticoagulant. Non recommandé en cas de clairance de la créatinine <15 ml/min. **CI:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Maladies hépatiques associées à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). **MP:** situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire/péridurale, ainsi qu'en cas d'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure (les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure sont à retirer au plus tard 5 heures avant la première administration d'Eliquis®). Utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur l'hémostase. Insuffisance rénale sévère. Non recommandé après une intervention chirurgicale pour fracture de hanche, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, pendant la grossesse/l'allaitement, chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. Contient du lactose. **IA:** prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires, d'AINS (y compris l'acide acétylsalicylique). Non recommandé en co-administration avec des substances associées aux saignements sévères. Les paramètres de coagulation sont influencés. **EI fréquents:** anémie, hémorragie oculaire, hémorragie, hématoème, épistaxis, nausée, hémorragie GI et rectale, saignements de gencives, hématurie, ménorragie, contusion. Prés: comprimés filmés à 2,5mg; 20, 60, 100. Comprimés filmés à 5mg; 56, 100, 168. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle, sous www.swissmedicin.ch. (V013)

**Conclusion**

- ▶ Par rapport à la warfarine, les NACO montrent tous une non-infériorité en ce qui concerne la prévention des AVC chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire.
- ▶ L'apixaban est supérieur à la warfarine quant à la prévention des AVC et la diminution des hémorragies graves chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire.
- ▶ Le traitement par apixaban montre une réduction de la mortalité globale par rapport à la warfarine chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire.
- ▶ Le traitement par apixaban en cas de thromboembolies veineuses peut être directement instauré sans traitement d'induction préalable par une héparine de bas poids moléculaire.

veau du genou. Le diagnostic à l'échographie était le suivant: thrombose veineuse profonde non provoquée du côté gauche. La durée de l'anticoagulation diffère selon qu'il s'agit d'une TEV provoquée ou non provoquée. Elle est de 3 mois en cas de TEV provoquée (premier patient) et d'au moins 3 mois en cas de TEV non provoquée (second patient). En cas de risque modéré d'hémorragie: réévaluation du rapport bénéfice/risque à intervalles périodiques (p. ex annuellement) (13).

**Références**

1. Granger CB et al. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke and thromboembolism. *Circulation* 2012;126:159-64
2. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
3. Lip GY et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. *Thromb Haemostasis* 2016;116(5)
4. Hylek EM et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, characteristics, and clinical outcomes. *JACC* 2014; 63:2141-7
5. Yao X et al. Effect of Adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.003074
6. Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-5
7. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17
8. McMurray JJ et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451-60
9. Halvorsen S et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 36:1864-72
10. www.swissmedicin.ch, information professionnelle sur Eliquis
11. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism with New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1941-55
12. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47
13. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52
14. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104
15. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
16. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51

**MENTIONS LÉGALES**

**Compte rendu:** Pr Walter F. Riesen  
**Source:** Symposium satellite Pfizer/BMS : Challenges with oral anticoagulation, Assemblée de printemps de la SSMIG, 26 mai 2016, Bâle  
**Rédaction:** Dr Heidrun Ding  
 Avec le soutien de **Pfizer AG, 8052 Zurich, et Bristol-Myers Squibb SA, 6330 Cham**  
 © Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach