

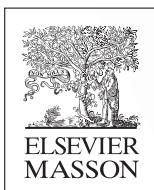
du
coeur
et des
vaisseaux
pratique

Revue
mensuelle
de formation
médicale
continue



**Congrès AHA Chicago
novembre 2010**

68230



Numéro réalisé avec le soutien institutionnel de  Bayer HealthCare

Disponible en ligne sur www.em-consulte.com

Hors-série 1 – octobre 2011

archives des maladies

du
cœur
 et des
vaisseaux
 pratique

Adresse pour toute correspondance éditoriale
 Archives des maladies du cœur et des vaisseaux
 Éditions ELSEVIER MASSON SAS
 Rita Salvatore
 62, rue Camille Desmoulins
 Immeuble « Aphélon »
 92442 Issy-les-Moulineaux cedex

Directeur du comité de rédaction

J.-Y. Artigou

Rédacteur en chef

J.-J. Monsuez

Comité de rédaction

J.-Y. Artigou, J.-F. Aupetit, R. Brion, D. Carrié,
 M. Desnos, A. Hagège, D. Herpin, A. Leenhardt,
 J.-J. Mercadier, J.-J. Monsuez, C. Rey et R. Roudaut

Invité à la rédaction

A. Pavie

Revue éditée par ELSEVIER MASSON SAS
 SAS au capital de 675 376 €
 62, rue Camille Desmoulins
 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
 Tél. : 01 71 16 55 00

Présidente et directrice de la publication

Stéphanie van Duin

Directeur éditorial adjoint

Pascal Léger - p.leger@elsevier.com

Directeur des ventes

Frédérique Baudoin

Tél. : 01 71 16 51 03 - Fax : 01 71 16 51 51

f.baudoin@elsevier.com

Secrétaire de rédaction

Rita Salvatore

Tél. : 01 48 95 53 21 - Fax : 01 48 95 53 88

rita.salvatore@avc.aphp.fr

Directeur de la production

Martine Tirouche

Tél. : 01 71 16 54 63

m.tirouche@elsevier.com

Abonnements

Tél. : 01 71 16 55 55 - Fax : 01 71 16 55 88

E-mail : infos@elsevier-masson.com

Tarifs 2011 (10 numéros) : institutions : 102 €

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de 4 semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent du premier numéro de l'année en cours. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai minimum de six mois. Les numéros et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

La revue Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux est éditée par Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiée au Capital de



675 376 euros. RCS Nanterre B
 542 037 031.

Siège : 62 rue Camille Desmoulins
 92442 Issy-les-Moulineaux.

Actionnaire unique :
 Elsevier Holding France

CR CONGRÈS : AHA - NOVEMBRE 2010 - CHICAGO

- 2 L'actualité dans la fibrillation atriale.
- 7 Des nouveautés dans la prise en charge des patients en fibrillation atriale : l'étude ROCKET AF.

© minubi - Fotolia.com

L'actualité dans la fibrillation auriculaire

Rédigé par P. Sabouret

D'après les communications du congrès

Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital,
75651 Paris cedex 13, France
pierre.sabouret@psl.aphp.fr

La fibrillation auriculaire : une maladie héréditaire ?

Les communications au congrès de l'*American Heart Association* 2010 à Chicago ont apporté de nouvelles informations sur la fibrillation atriale, notamment sur le rôle de l'hérédité sur le risque de survenue d'une FA.

Les investigateurs du registre de Framingham, qui bénéficie d'un suivi prospectif depuis 1948, se sont intéressés à la part de risque attribuable de l'hérédité sur le risque de survenue d'une FA, donc indépendamment des facteurs de risque déjà identifiés. Ont donc été inclus des patients, âgés d'au moins 30 ans, ne présentant de FA au moment de l'inclusion dans le registre, et ayant un antécédent documenté de FA parmi les parents ou les ascendants de premier degré [1].

Un total de 4 421 patients a été retenu pour cette analyse (âge moyen 53 ans + 13 ans, 54 % de femmes) avec un suivi initié en 1968 et conclu le 31 décembre 2007. Les principaux critères d'évaluation clinique associaient l'existence d'une FA dans la famille, la survenue d'une FA « précoce » (à un âge < 65 ans), le nombre de parents présentant une FA, et l'âge de survenue du premier épisode, pour les intégrer dans un modèle de risque statistique.

Les résultats montrent, après analyse de 11 971 consultations sur une période de 39 ans, que 440 personnes ont développé une FA. Une FA d'origine « familiale » est survenue chez 1 185 patients (26,8 %), parmi lesquels 351 patients (7,9 %) ont présenté une FA « précoce ».

La FA est survenue plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents familiaux par rapport à ceux sans antécédent (taux d'événements non ajustés à 5,8 et 3,1 % respectivement). L'association FA-hérédité demeure significative, même après ajustement aux autres facteurs de

risque (Odds-ratio après analyse multivariée à 1,40, intervalles de confiance à 95 % : 1,13-1,74), ou analyse des quatre principaux gènes de susceptibilité, identifiés comme associés à la FA.

Le risque de survenue de la FA est proportionnel au nombre de membres atteints au sein de la famille (+24 % par membre au sein de la famille, $p = 0,01$), avec une relation inversement proportionnelle à l'âge initial de survenue chez le plus jeune membre atteint. La présence d'une FA précoce chez un parent est associée à une majoration significative de survenue de FA chez un individu donné, le risque relatif étant de 2,01 ($p < 0,001$), et de survenue de FA « précoce » (Odds ratio à 3,03, $p < 0,001$). Le registre de Framingham objective donc que la présence d'un antécédent familial majore le risque, mais l'intégration de ce paramètre dans un modèle de risque n'améliore que modestement la valeur prédictive positive de FA pour un individu donné.

Les Oméga-3 peuvent-ils prévenir la fibrillation atriale ? Résultats de l'étude P-OM3

L'hypothèse initiale reposait sur les bénéfices potentiels de la prescription des oméga-3 sur l'homéostasie cellulaire, avec pour corollaire un moindre risque d'hyperexcitabilité auriculaire.

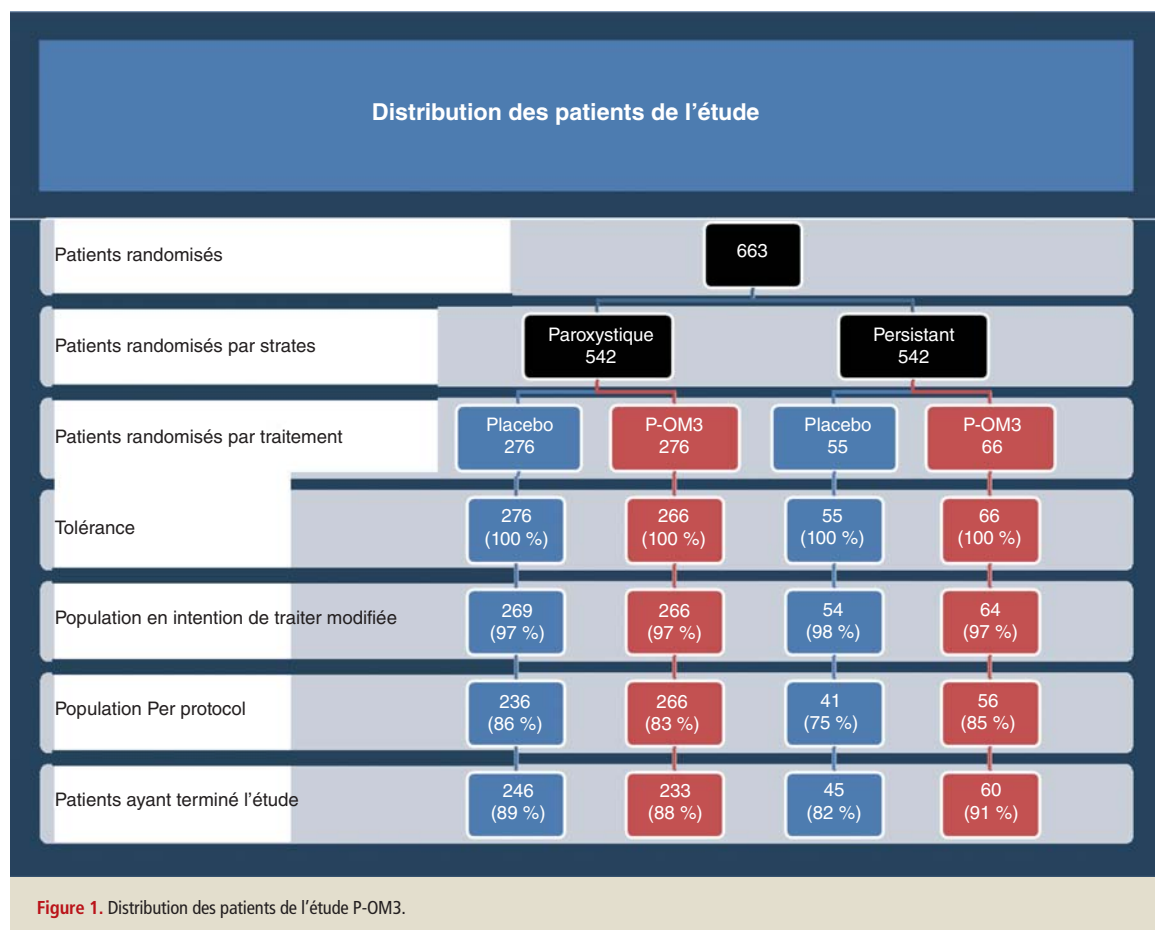
Les investigateurs ont donc randomisé des patients présentant une FA paroxystique entre un traitement d'acides gras oméga-3 et un placebo. Le critère primaire d'évaluation était le délai de survenue d'une FA symptomatique. Le traitement par oméga-3 a également été évalué, là encore versus placebo, sur une population présentant une FA persistante.

Cette étude randomisée, prospective, multicentrique, a randomisé 663 patients avec FA paroxystique et 121 avec une FA persistante entre le traitement par oméga-3 (4 g par jour) versus placebo pour un suivi moyen de 24 semaines, recrutés entre novembre 2006 et juillet 2009, avec un suivi terminé en Janvier 2010 [2] (Figure 1). Le critère primaire d'évaluation était représenté par le délai de survenue d'un premier épisode symptomatique documenté de FA. Le suivi moyen des patients était de 6 mois. Les résultats objectivent, à 24 semaines de suivi, l'absence d'efficacité de la prescription d'oméga-3 puisqu'il n'y avait pas de différence significative sur le critère primaire entre les deux groupes de traitement, aussi pour les patients avec une FA paroxystique (Odds-ratio 1,15, IC 95 % : 0,90-1,46, p = 0,26), que pour ceux avec une FA permanente (Odds-ratio 1,64, IC 95 % : 0,92-2,92, p = 0,09). Les analyses statistiques des critères secondaires étaient concordantes

avec les résultats sur le critère primaire. Il paraît peu probable qu'un suivi plus long aurait permis d'identifier un bénéfice éventuel, les courbes d'événements étant superposables entre les groupes de traitement. Les espoirs suscités par des études préliminaires sont donc enterrés pour les oméga-3, de l'avis même de l'investigateur principal lors de la conférence de presse à Chicago (Figure 2).

L'excès de sport nuit-il à la santé ? L'exemple des skieurs de fond

Une étude épidémiologique norvégienne s'est intéressée à la prévalence de la FA parmi les participants à un marathon de 54 km en ski de fond, réalisé chaque année à Lillehammer, qui avait accueilli les jeux olympiques d'hiver par le passé [3].



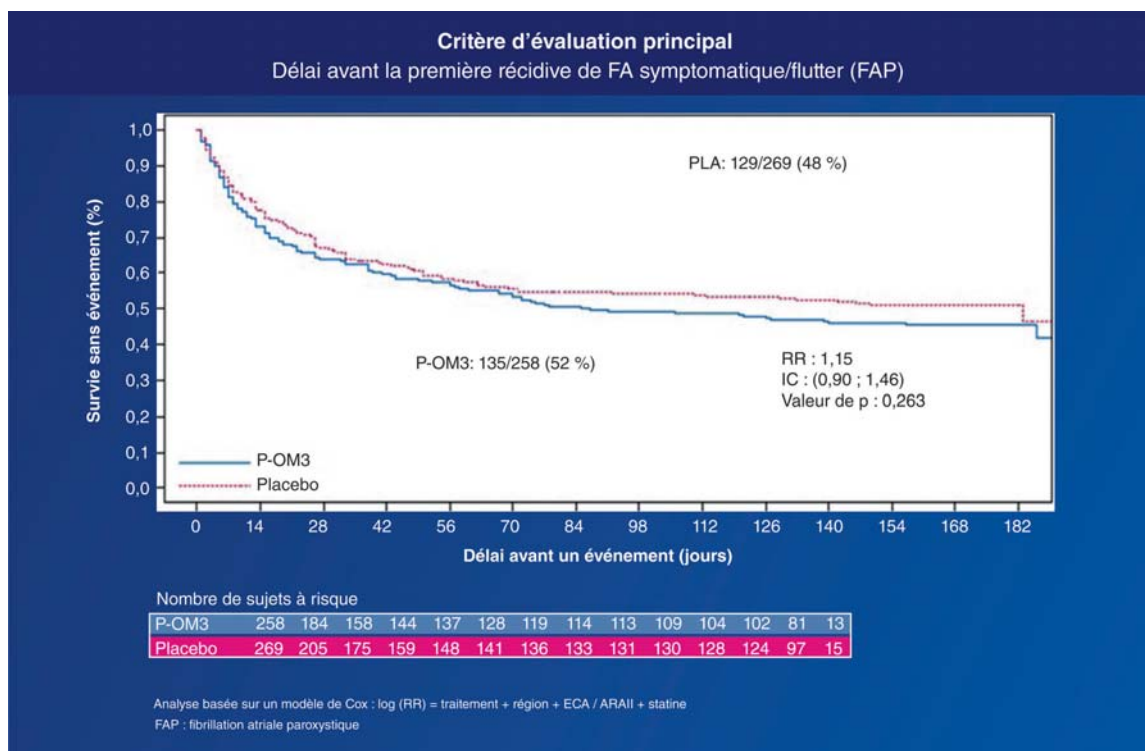


Figure 2. Critère d'évaluation principal : délai avant la première récurrence de FA symptomatique/flutter (FAP).

Cette course a été créée en 1932, et à partir de 1976, des participants volontaires (n = 150) ont été inclus dans ce registre prospectif.

Un suivi a été effectué à partir de 1976, et on observe une prévalence élevée de la FA, retrouvée chez 12,8 % des participants, alors qu'ils ne présentaient pas d'anomalies cardiaques structurelles identifiées (HVG, CMH, coronaropathie...) ni de pathologies associées (dysthyroïdies, hypokaliémie...) sur un suivi sur trois périodes (1976, 1981, 2004-2006), le diagnostic reposant sur la réalisation d'un ECG de repos et/ou d'un test d'effort.

Ces données sont à mettre en parallèle avec la prévalence de la FA dans la population générale, estimée à 0,5 %, avec une prévalence de l'ordre de 15 % uniquement pour la population âgée de plus de 75 ans.

Les patients avaient été classés en 1976 en trois groupes en fonction de leur âge à l'inclusion. Parmi les patients du groupe 3 (âge en 1976 : 58 à 64 ans), 78 étaient encore vivants en 2006. L'âge moyen de survenue du premier épisode de FA documentée était de 58 ans.

Deux facteurs associés au risque de survenue d'une FA ont été identifiés dans cette étude : une fréquence cardiaque

basale « basse » (< 45 bpm) suggérant le rôle de l'hyper-tonie vagale dans le déclenchement de la FA chez ces athlètes d'endurance, et une dilatation de l'oreillette gauche à l'échographie, « anomalie » souvent observée (20 %) chez les sportifs de haut niveau.

L'ancienneté et l'intensité de la pratique du ski de fond ne majoraient pas le risque de FA.

Des études génétiques sont prévues pour identifier des variants génétiques prédisposant à la survenue dans cette population.

Des recommandations sur les conduites à tenir sur la pratique des sports d'endurance, en cas de dilatation de l'oreillette gauche et/ou d'une bradycardie basale, seraient non valides actuellement, faute d'étude randomisée d'intervention.

AVC associé à un foramen ovale perméable (FOP) : le traitement médical demeure en première ligne

L'étude CLOSURE I a été présentée à l'AHA de Chicago [4]. Elle a inclus 910 patients, âgés de 18 à 60 ans (âge moyen

46,3 ans), ayant présenté un accident ischémique cérébral documenté dans les 6 mois précédents l'inclusion, avec mise en évidence d'un FOP à l'échographie transœsophagienne (ETO), associé ou non à un ASIA (anévrisme du septum interauriculaire).

Les patients ont été randomisés entre un traitement médical, représenté par de l'aspirine (à 325 mg par jour), de la warfarine (avec un INR cible entre 2 et 3), ou l'association des deux traitements, versus une stratégie de fermeture du FOP par un dispositif à double ombrelle, associé à un traitement antiplaquettaire par clopidogrel (pendant 6 mois) et aspirine (pendant 24 mois) (Figure 3). Le critère primaire composite associait le taux d'accidents vasculaires transitoires ou constitués à 24 mois de suivi, la mortalité totale à J30, et la mortalité neurologique entre J31 et le terme du suivi.

Le suivi a été effectué à 1, 6, 12 et 24 mois par un neurologue. Une ETO a été réalisée systématiquement à 6 mois, voire à 12 et/ou 24 mois en cas de FOP résiduel en post-procédure.

Les taux d'événements prévus a priori étaient de 6 % pour la stratégie médicale vs 2 % pour la stratégie « fermeture ». Un effectif de 909 patients a été inclus (âge moyen 45,7 ans dans le groupe médical, 51,5 % d'hommes, 35 % d'ASIA associé au FOP), avec des caractéristiques cliniques superposables dans les 2 groupes.

Les résultats montrent, pour un suivi de 24 mois, l'absence de bénéfice de la fermeture par double ombrelle (avec

traitement par aspirine-clopidogrel puis aspirine seule au 7^e mois) (Figure 4) sur le critère primaire composite (5,9 % vs 7,7 % pour le traitement médical seul, $p = 0,30$), pour les AVC constitués ($p = 0,77$), et sur les accidents transitoires ($p = 0,39$) (Figure 5).

La procédure de fermeture du FOP a provoqué des complications vasculaires majeures ($n = 13$, $p < 0,001$), et des épisodes de FA (5,7 %, $p < 0,001$), justifiant que le traitement médical par aspirine ou anticoagulants demeure la pierre angulaire de la prise en charge de ces patients.

Déclaration d'intérêts : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise et activités de conseil (BMS, MSD, Sanofi-Aventis, et Schering-Plough) ; versements substantiels au

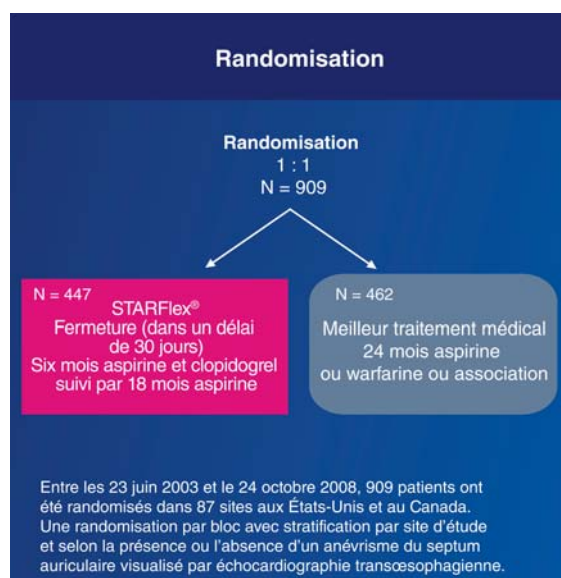


Figure 3. Méthode de l'Étude CLOSURE I.

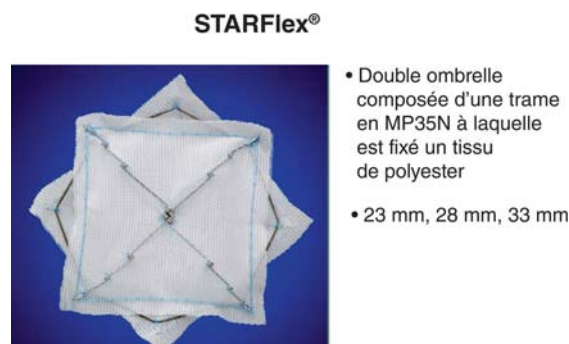


Figure 4. Double ombrelle.

Critère principal à deux ans sur la population en ITT

	STARFlex n = 447	Médical n = 462	Valeur de p
Composite	5,9 % (n = 25)	7,7 % (n = 30)	0,30
AVC	3,1 % (n = 12)	3,4 % (n = 13)	0,77
AIT	3,3 % (n = 13)	4,6 % (n = 17)	0,39

* Ajustement effectué en utilisant une régression aléatoire proportionnelle de Cox et ajustement pour les caractéristiques des patients apparentées notamment : âge, anévrisme du septum auriculaire, antécédents d'AIT / AVC, tabagisme, hypertension, hypercholestérolémie

Figure 5. Résultat de l'Étude CLOSURE I.

budget d'une institution à laquelle il est lié (BMS, MSD, Sanofi-Aventis, et Schering-Plough).

Références

- [1] Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association Between Familial Atrial Fibrillation and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2010;304:2263-9.
- [2] Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and Safety of Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. *JAMA* 2010;304:2363-72.
- [3] Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S, et al. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers : echocardiographic findings and possible predictors – a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:100-5.
- [4] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Study design of the CLOSURE I Trial : a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010;41:2872-83.

Des nouveautés dans la prise en charge des patients en fibrillation atriale à haut risque : l'étude ROCKET-AF

Rédigé par P. Sabouret

D'après les communications du congrès

Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
pierre.sabouret@psl.aphp.fr

Les communications au congrès de l'*American Heart Association* 2010 à Chicago ont souligné l'importance que revêt la fibrillation atriale (FA) au sein des pathologies cardio-vasculaires.

Son incidence et sa prévalence vont croissantes, en rapport avec le vieillissement de la population générale, et l'amélioration de la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA) et de l'insuffisance cardiaque. La FA représente le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. On estime que 6 millions de personnes en Europe et 2,3 millions de personnes aux États-Unis présentent une FA. Une augmentation constante est prédite par les statistiques épidémiologiques, le nombre de patients devant presque tripler d'ici à 2050.

La FA est un facteur de risque majeur d'AVC. Elle multiplie ce risque par 5, et rend compte de 15-20 % des 15 millions d'AVC, survenant chaque année à travers le monde.

La mortalité par AVC est élevée, représentant 5,7 millions de personnes en 2004.

La morbidité demeure préoccupante, puisque les AVC représentent la première cause de handicap chez l'adulte, avec un impact social, physique et psychologique pour le patient et ses proches, sans oublier les conséquences pharmaco-économiques qu'ils entraînent. Le récent registre REACH a par ailleurs mis en évidence un taux d'événements cardiovasculaires majeurs élevé, chez des patients considérés comme « stables », à 4 ans de suivi.

Les AVC représentent actuellement 2 à 3 % des dépenses totales de santé au sein de l'union européenne, soit un coût estimé à 38 milliards d'euros.

Le risque embolique de la FA est majoré en présence d'autres facteurs de comorbidités. Un score de risque d'ac-

idents thromboemboliques a été établi dans les années 90, le score CHADS2 (C : *Cardiac heart failure*, H : Hypertension, A : âge \geq 75 ans, D : *Diabetes*, S : *Stroke*), qui permet de porter l'indication d'un traitement anticoagulant, qui devrait être instauré en cas de score supérieur ou égal à 2. Ce score ischémique a été remplacé lors du dernier congrès de l'ESC (*European Society of Cardiology*) en septembre 2010 par le score CHA2DS2Vasc, qui reprend les principaux items de CHADS2, en affinant l'évaluation du risque thromboembolique chez les patients atteints de FA, puisqu'il attribue deux points à un âge supérieur ou égal à 75 ans, un point à un âge compris entre 65 et 74 ans, ainsi qu'un point en cas de sexe féminin, et surtout en présence d'une maladie vasculaire (antécédent de coronaropathie, d'atteinte carotidienne ou des membres inférieurs).

En parallèle à ce score de risque ischémique, un score de risque hémorragique a été proposé simultanément, le score HAS-BLED, qui remplace le score HEMORR2HAGE, qui était trop complexe, et donc peu utilisé en pratique clinique.

Le score HAS-BLED (H : hypertension, A pour anomalie de la fonction rénale ou hépatique, S pour *Stroke*, B pour *Bleeding* (saignement), L pour labilité de l'INR, E pour *elderly* (âge > 65 ans), D pour *Drugs*, c'est à dire prise simultanée d'AINS, ou d'anti-agrégants plaquettaires, ou encore une consommation excessive d'alcool), semble d'application clinique plus simple. La mise au point d'un score de risque hémorragique apparaît bien légitime, puisque la décision d'initiation puis du maintien au long cours d'un traitement anticoagulant repose sur la balance « risques-bénéfices », à savoir risque hémorragique

inhérent au traitement anticoagulant mis en parallèle avec les bénéfices escomptés sur la réduction des AVC ischémiques de nature embolique.

Les traitements antiarythmiques n'ont qu'une efficacité modeste à long terme sur les récurrences de FA, dont le caractère permanent ou paroxystique ne conditionne d'ailleurs pas le pronostic, sur la base des données actuellement disponibles.

La pierre angulaire du traitement de la FA repose donc sur le traitement anticoagulant, lorsque le score de risque CHADS2 est supérieur ou égal à 2.

La place de l'aspirine dans la prise en charge de la FA devient marginale, réservée aux FA avec un score de CHADS2 égal à 0, alors que pour les patients avec un score de CHADS2 égal à 1, sa place est discutée, puisque la bithérapie antiagrégante plaquettaire, et surtout plus récemment, l'emploi des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa de la coagulation ont démontré une efficacité très significativement supérieure à l'aspirine sur les AVC et embolies périphériques.

Le traitement par antivitamine K (AVK) constitue, pour des raisons historiques, le traitement anticoagulant de référence. Les études cliniques, principalement menées avec la warfarine (paradoxalement peu prescrite en France) ont montré une réduction des AVC de l'ordre de 60 à 70 % par rapport au placebo.

Malgré l'efficacité reconnue des AVK, les registres montrent qu'un pourcentage important de patients en FA n'en bénéficie pas, en raison soit d'une mauvaise estimation du risque thrombo-embolique par les praticiens, soit par la présence de comorbidités majorant le risque hémorragique, soit surtout en rapport avec les écueils liés à leur gestion parfois complexe.

Les AVK ont une fenêtre thérapeutique étroite (INR entre 2 et 3 dans le cadre de la FA sans prothèse valvulaire mécanique), qui expose fréquemment à un sur ou sous-dosage, impliquant une adaptation régulière de la posologie avec une surveillance étroite de l'INR.

Les nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses, contraignantes pour les patients peuvent contribuer aux variations de l'INR, avec nécessité d'ajustements altérant la qualité de vie et source de consultations répétées.

Les registres ont mis en évidence que la majorité des patients sont dans moins de 50 % du temps dans la zone cible de l'INR, ce qui les expose soit à une moindre efficacité, soit à un risque hémorragique accru.

Les limites des traitements actuels ont conduit à des travaux de recherche afin de disposer de nouvelles molécules agissant spécifiquement sur des facteurs ayant un rôle central dans la formation du thrombus, notamment sur les facteurs IIa et Xa, avec une réponse stable et faci-

lement prédictible, afin d'optimiser le rapport risques-bénéfices chez les patients présentant une FA et de faciliter la gestion du traitement au long cours.

Dans ce contexte, des inhibiteurs de la thrombine (dabigatran) et du facteur Xa activé (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ont été développés, avec la réalisation d'études cliniques de phase III.

Le rivaroxaban est un inhibiteur compétitif du facteur Xa de petit poids moléculaire (436 Daltons), avec une action rapide et réversible. Ce mode d'action est plus efficace, selon le Pr Elalamy, que le fondaparinux, qui permet un ralentissement moins puissant et incomplet de la génération de thrombine, en raison notamment de son poids moléculaire plus important, qui empêche une action complète sur le facteur Xa. Le pic d'action du rivaroxaban survient à la troisième heure, avec une demi-vie de onze heures. Son absorption et sa biodisponibilité sont de 80 % et 100 % respectivement. Il est métabolisé pour les 2/3 au niveau du foie, son métabolisme passant par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 et l'élimination s'effectue ensuite de manière équilibrée entre le rein (sous forme inactive) et la voie fécale. L'autre 1/3 passant par le rein et éliminé sous forme active. Aucune interaction n'a été démontrée avec les différents antiagrégants plaquettaires et antiarythmiques, ce qui rend cette molécule très maniable. Les données pharmacocinétiques constatent très peu de variations de l'effet du rivaroxaban par rapport à la médiane, donc il n'était pas nécessaire dans les études cliniques de phase III d'adapter la posologie.

Ces propriétés pharmacologiques confèrent au rivaroxaban une large fenêtre thérapeutique à posologie fixe, rendant la réponse facilement prédictible. Sur le plan pharmacoeconomique, la stratégie par rivaroxaban s'est avérée plus favorable que celle basée sur l'énoxaparine. On voit que le rivaroxaban permet une inhibition spécifique du facteur anti Xa, avec une excellente biodisponibilité, une demi-vie longue, peu d'interférences médicamenteuses, une large fenêtre thérapeutique, avec une faible variabilité plasmatique, garante d'une excellente prédiction de l'effet, rendant le suivi biologique inutile, contrairement aux AVK.

L'étude ROCKET-AF

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et spécifique de l'activité du facteur Xa qui se situe à la convergence des 2 voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de la coagulation. Sa voie d'administration est orale, en prise unique, sans nécessité de surveillance biologique en routine. Le pic d'action (Cmax) se situe à la troisième heure avec une demi-vie estimée à 11 heures. Il est métabolisé pour les 2/3 au niveau du foie, son métabolisme

passant par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 et l'élimination s'effectue ensuite de manière équilibrée entre le rein (sous forme inactive) et la voie fécale. L'autre 1/3 passant par le rein et éliminé sous forme active. Avant l'étude ROCKET-AF, il avait obtenu une AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux dans la chirurgie orthopédique de prothèse totale de genou et de la hanche, et des résultats positifs ont été récemment rapportés dans la prévention des complications thrombo-emboliques des phlébites avec l'étude EINSTEIN DVT.

Les résultats de ROCKET-AF ont été présentés au Congrès de l'AHA à Chicago.

Objectif de l'étude : évaluer l'efficacité du rivaroxaban versus warfarine chez des patients présentant une FA non valvulaire.

Méthode : cette étude prospective internationale, a randomisé en double-aveugle, des patients âgés de plus de 18 ans, entre le rivaroxaban à la posologie quotidienne de 20 mg (15 mg en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) et la warfarine, AVK de référence, avec un INR cible à 2,5 (fenêtre cible entre 2 et 3) (Figure 1). Les critères d'inclusion associaient soit un antécédent d'AVC ischémique, d'AIT et d'embolie périphérique, soit la présence d'au moins deux facteurs de risque parmi les suivants : une hypertension artérielle, un

âge supérieur ou égal à 75 ans, un diabète ou une insuffisance cardiaque. Un suivi mensuel était effectué pour vérifier l'adhérence des centres investigateurs par rapport aux recommandations dans la fibrillation auriculaire. Le critère primaire composite associait la survenue d'un AVC ou d'un accident embolique systémique documenté. Le calcul de l'effectif a été estimé à 14 000 patients, en se basant sur un nombre à priori de 405 événements (Figure 2).

L'analyse de non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine était prévue en per-protocole, sous traitement. L'analyse de supériorité devait être effectuée dans la population pour l'évaluation de la tolérance, sous traitement et ensuite en intention de traiter (ITT).

Un total de 14 264 patients, issus de 1 178 centres investigateurs de 45 pays, a donc été inclus.

Le suivi moyen a été de 706 jours, avec très peu de perdus de vue, un taux d'arrêt prématuré du traitement similaire survenant sous rivaroxaban et warfarine chez 23,9 et 22,4 % des patients respectivement.

Les caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion associaient un âge moyen de 73 ans, avec 40 % de femmes, une nette prédominance caucasienne (83 %), 13 % d'asiatiques et une répartition équilibrée sur les 4 continents (peu d'inclusion en Afrique), avec 21 % des patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

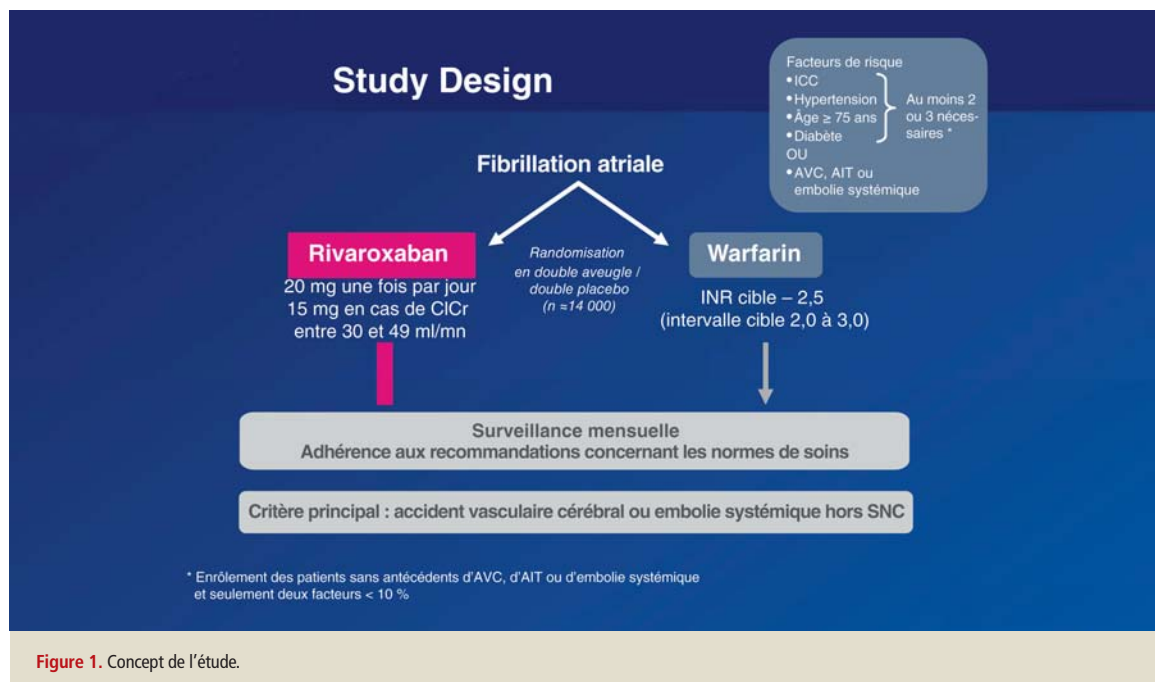


Figure 1. Concept de l'étude.

Le score de CHADS2 moyen était à 3,48, 87 % des patients ayant un score supérieur à 2. 55 % des patients présentaient un antécédent d'accident ischémique cérébral, 90 % une hypertension, 17 % un infarctus du myocarde, 40 % des patients étaient diabétiques et 63 % insuffisants cardiaques (Figure 3).

Résultats

Les résultats ont montré que 57,8 % des patients sous warfarine étaient à la cible thérapeutique.

L'analyse du critère primaire d'efficacité a démontré clairement la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine, avec HR de 0,79 (0,66-0,96), $p < 0,001$ (Figure 4). Concernant la supériorité du rivaroxaban, elle est observée dans la population pour évaluation de la tolérance sous traitement, avec un HR de 0,79 (0,65-0,95) $p = 0,015$, mais pas en intention de traiter : HR 0,88 (0,74 ; 1,03) $p = 0,117$ (Figure 5).

Concernant les critères de sécurité d'emploi, les taux d'hémorragies majeures ou cliniquement « significatives » sont similaires dans les deux groupes de traitements, avec cependant un moindre taux significatif d'hémorragies intracrâniennes (HR : 0,67 (0,47 ; 0,94) $p = 0,019$) ou fatales (HR : 0,50 (0,31 ; 0,79) $p = 0,003$) sous rivaroxaban. Les

effets indésirables, notamment la tolérance hépatique, ont été superposables dans les deux groupes.

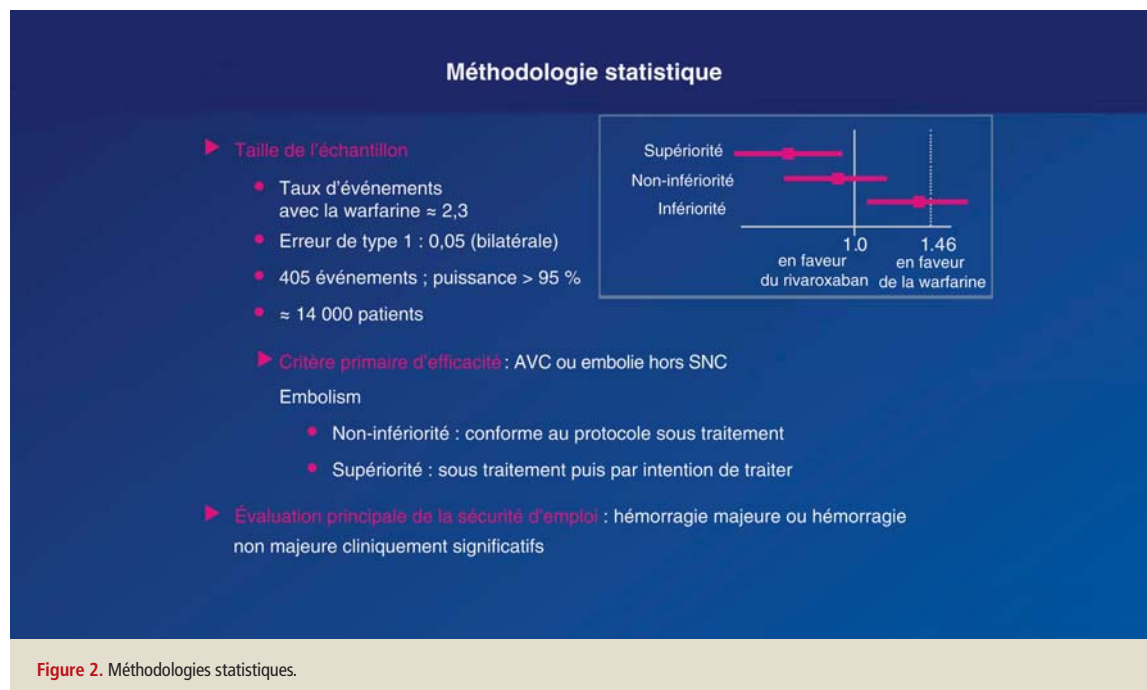
Les conclusions des investigateurs de l'étude ROCKET-AF sont les suivantes :

- le rivaroxaban s'est montré indiscutablement non-inférieur à la warfarine sur le critère primaire « dur » d'efficacité ;
- le rivaroxaban s'est avéré même supérieur à la warfarine sur ce même critère primaire, lorsque les patients sont sous traitement ;
- les taux globaux d'hémorragies ont été superposables, avec une moindre incidence d'hémorragies fatales et intra-crâniennes sous rivaroxaban.

Que faut-il penser des derniers anticoagulants évalués dans la FA ?

La question est en pratique très délicate, et le dilemme, pour l'instant, non résolu.

Si l'on regarde la méthodologie et les résultats des études ROCKET-AF et RELY, il semble que la méthodologie de l'étude ROCKET-AF soit plus rigoureuse que celle de RELY, puisqu'il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, alors que l'étude RELY est en ouvert (méthode PROBE), dont le *design* est de surcroît plus



Caractéristiques démographiques initiales

	Rivaroxaban (N=7081)	Warfarine (N=7090)
Score CHADS ₂ (moyenne)	3.48	3.46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
Utilisation antérieure d'AVK (%)	62	63
Insuffisance cardiaque congestive (%)	63	62
Hypertension (%)	90	91
Diabète (%)	40	39
Antécédents d'AVC/AIT/embolie (%)	55	55
Antécédents d'infarctus du myocarde (%)	17	18

Basé sur la population en intention de traiter

Figure 3. Caractéristiques démographiques initiales.

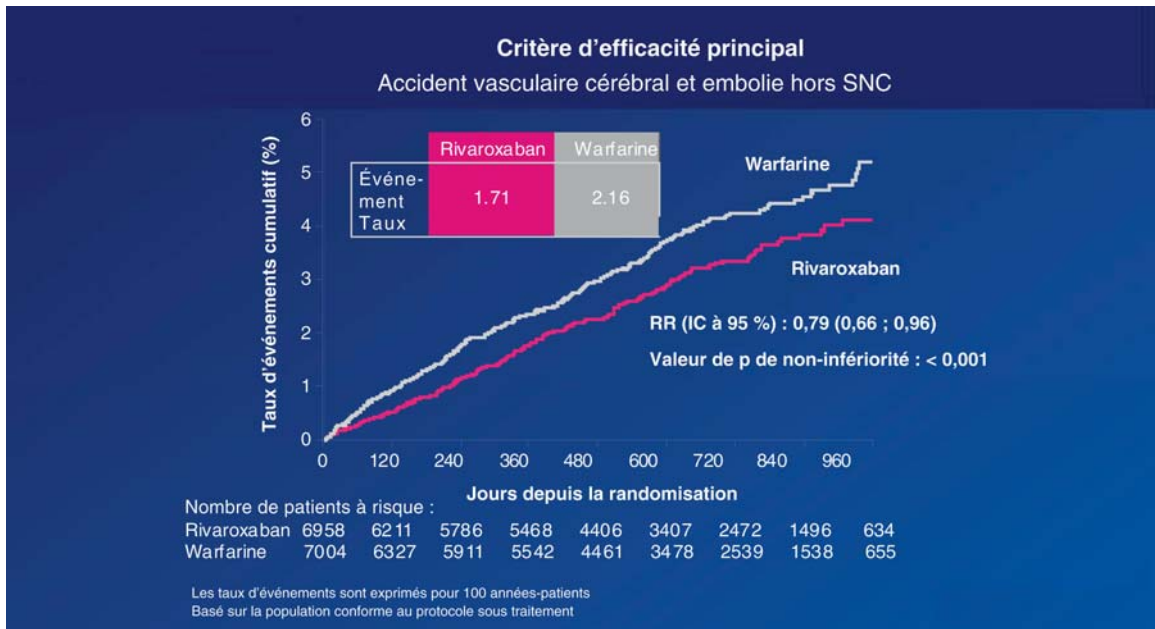


Figure 4. Critère d'efficacité principal Accident vasculaire cérébral et embolie hors SNC.

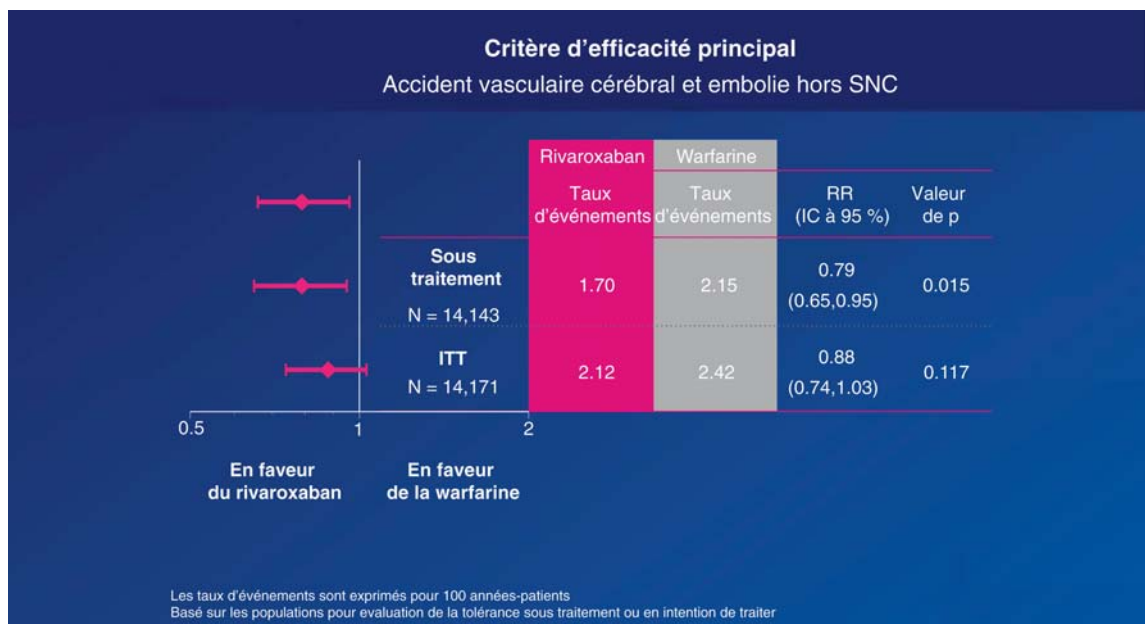


Figure 5. Critère d'efficacité principal Accident vasculaire cérébral et embolie hors SNC.

complexe (deux doses de dabigatran évaluées). Les patients inclus dans l'étude ROCKET-AF ont des caractéristiques plus proches de ceux rencontrés en pratique clinique (âge moyen de 73 ans, 55 % d'antécédents d'AVC ou accident embolique, 40 % de diabétiques), que ceux de l'étude RELY, dont le profil est à plus faible risque (âge moyen de 62 ans, peu de comorbidités ainsi que l'attestait le score moyen de CHADS2 à 2, peu d'insuffisants rénaux), rendant l'application de l'étude ROCKET-AF plus aisée. La prise unique du rivaroxaban est également garant d'une meilleure observance, d'autant que le profil de tolérance dans l'étude ROCKET-AF est favorable au sein d'une population où les comorbidités étaient pourtant fréquentes.

Par contre, les résultats d'efficacité de l'étude RELY sont convaincants, si on fait fi des problèmes méthodologiques cités.

Le débat sur le choix préférentiel d'un nouvel anticoagulant est loin d'être clos, et seule la réalisation d'une étude

randomisée de comparaison directe entre ces nouvelles permettra de conclure.

Conclusion

L'étude ROCKET-AF démontre l'intérêt du rivaroxaban dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Cette étude, qui fait suite aux résultats récents du dabigatran, confirme l'émergence des nouveaux anticoagulants. Les différences méthodologiques et les caractéristiques des populations ne permettent pas d'analyse comparative pertinente entre ces nouveaux venus, et rendent indispensable une étude randomisée comparative entre ces molécules.

Déclaration d'intérêts : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise et activités de conseil (BMS, MSD, Sanofi-Aventis, et Schering-Plough) ; versements substantiels au budget d'une institution à laquelle il est lié (BMS, MSD, Sanofi-Aventis, et Schering-Plough).