

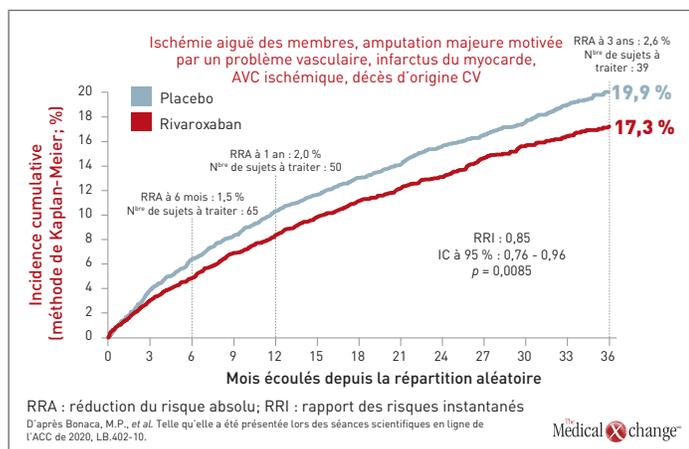
Séances scientifiques en ligne de 2020 de l'American College of Cardiology (ACC)

Des essais majeurs modifient les normes régissant l'anticoagulothérapie dans les cas d'artériopathie périphérique et de remplacement d'une valvule

Conférence en ligne – Deux essais multinationaux de dernière heure, dont la publication dans le *New England Journal of Medicine* a été synchronisée avec leur présentation lors de la réunion en ligne de l'ACC, sont sur le point de modifier les normes de soins en matière de traitement antithrombotique. L'essai VOYAGER PAD a révélé qu'un anticoagulant oral direct (AOD) avait amélioré l'issue d'interventions de revascularisation pratiquées sur fond d'artériopathie périphérique (AP). L'essai POPular TAVI a démontré qu'après implantation percutanée d'une prothèse valvulaire aortique (TAVI [transcatheter aortic valve replacement]), l'anticoagulothérapie orale donnait de meilleurs résultats si elle était employée seule plutôt qu'avec un antiplaquettaire.

Lors de l'essai VOYAGER PAD, après avoir été revascularisés avec succès, 6564 patients atteints d'AP symptomatique ont été affectés aléatoirement à une dose de 2,5 mg de rivaroxaban, un AOD, 2 fois par jour, ou à un placebo, pris tous les deux avec une faible dose d'acide acétylsalicylique (AAS). L'anticoagulation menée sur deux fronts grâce au rivaroxaban et à l'AAS a permis d'obtenir à 3 ans une baisse de 15 % ($p = 0,009$) du risque relatif lié au paramètre d'évaluation principal composé des éléments suivants : ischémie aiguë d'un membre, amputation majeure motivée par un problème vasculaire, infarctus du myocarde (IM), AVC ischémique et décès d'origine CV (Figure 1).

FIGURE 1 | Étude VOYAGER PAD : paramètre d'évaluation principal



Les avantages du rivaroxaban sur l'AAS utilisé seul sont apparus tôt. Ils se sont perpétués au fil du temps et étaient constants d'un grand sous-groupe à l'autre.

Le Dr Marc P. Bonaca, Directeur de la recherche vasculaire, à l'École de médecine de l'Université du Colorado, à Aurora, a déclaré : « Les avantages du rivaroxaban sur l'AAS utilisé seul sont apparus tôt. Ils se sont perpétués au fil

du temps et étaient constants d'un grand sous-groupe à l'autre. Cet agent a été relié à une hausse des hémorragies définies par l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), mais pas des hémorragies intracrâniennes ou mortelles. »

De grandes lacunes dans les connaissances ont été comblées

Selon le Dr Bonaca, avant l'essai VOYAGER PAD, il n'existait aucune recommandation fondée sur des données probantes de classe 1 pour le traitement antithrombotique à administrer aux patients atteints d'AP après une revascularisation. La vulnérabilité de ces patients aux complications vasculaires après pareille intervention n'étant plus à démontrer, il considère que l'essai VOYAGER PAD a comblé de grandes lacunes dans les connaissances. Il a ajouté que le risque d'incidents CV majeurs (ICVM) est déjà élevé chez tout patient atteint d'AP confirmée, mais qu'il l'est encore plus chez ceux qui ont besoin de ce type d'intervention.

« Trois ans après avoir été revascularisé pour cause d'AP symptomatique, un patient sur cinq aura été victime d'ischémie aiguë d'un membre, d'une amputation majeure motivée par un problème vasculaire, d'un IM, d'un AVC ischémique ou sera décédé », a déclaré le Dr Bonaca. Ce taux de complications bien documenté auparavant s'est reproduit dans le groupe de l'essai VOYAGER PAD traité par l'AAS seulement.

Trois ans après avoir été revascularisé pour cause d'AP symptomatique, un patient sur cinq aura été victime d'ischémie aiguë d'un membre, d'une amputation majeure motivée par un problème vasculaire, d'un IM, d'un AVC ischémique ou sera décédé.

Lors de l'essai VOYAGER PAD mené à double insu dans 34 pays, dont le Canada, la répartition aléatoire des patients a eu lieu cinq jours (médiane) après leur revascularisation ;

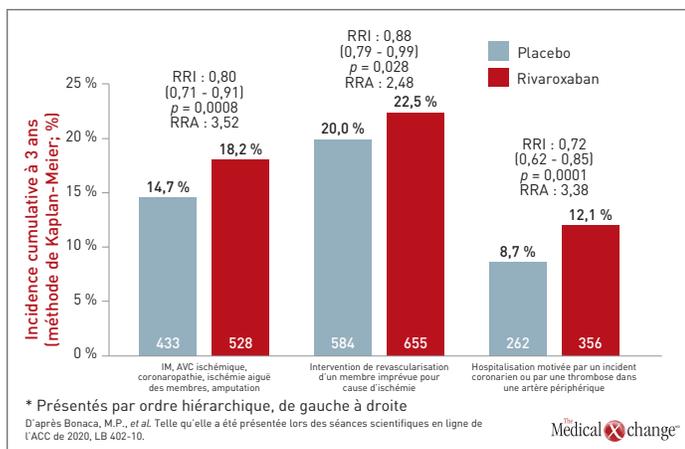
35 % de ces interventions ont été pratiquées par chirurgie et les autres, par voie endovasculaire ou à l'aide d'une méthode hybride. Au moment de leur recrutement, les patients devaient être âgés de 50 ans ou plus et exempts de facteurs les exposant à un risque plus élevé de saignement.

La moitié des patients prenaient aussi un agent antiplaquettaire

Les sujets de cet essai étaient atteints de plusieurs maladies très vulnérantes, notamment le diabète (40 % des sujets), une coronaropathie établie (32 %) et une insuffisance rénale (20 %). De plus, 35 % des patients répartis aléatoirement étaient des fumeurs. Presque tous les participants avaient souffert de claudication avant de subir une revascularisation pour cause d'AP et environ 35 % n'en étaient pas à leur première intervention. Au moment du recrutement, un peu plus de la moitié des patients prenaient du clopidogrel, un agent antiplaquettaire, et ont pu continuer de le faire pendant 6 mois au maximum après l'intervention, la décision étant laissée à la discrétion du clinicien-chercheur.

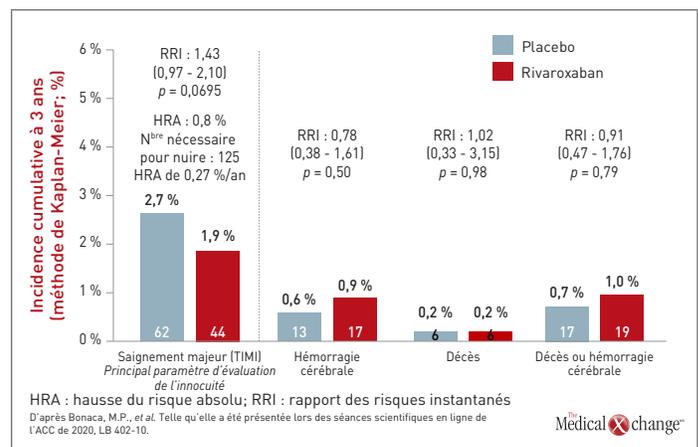
L'analyse de chacun des éléments du paramètre d'évaluation principal a révélé qu'exception faite des décès d'origine CV, ils étaient tous survenus à des taux plus faibles dans le groupe rivaroxaban que chez les témoins. À titre d'exemple, le risque d'ischémie aiguë d'un membre était 33 % plus bas (5,2 % vs 7,8 %; IC à 95 % : de 0,55 à 0,82). En outre, les revascularisations non programmées pratiquées dans un membre ont été significativement moins fréquentes (20 % vs 22,5 %) dans le groupe rivaroxaban et AAS (IC à 95 % : de 0,79 à 0,99; $p = 0,03$) (Figure 2).

FIGURE 2 | Étude VOYAGER PAD : paramètres d'évaluation secondaires*



D'après le Dr Bonaca, le bilan d'innocuité était rassurant. Bien que les hémorragies telles qu'elles sont définies par l'ISTH aient été significativement plus répandues et que le taux plus élevé d'hémorragies majeures (selon les critères TIMI) ait frôlé le seuil de la signification statistique dans le groupe rivaroxaban (2,7 % vs 1,9 %; $p = 0,0695$), il demeure que le taux d'hémorragies intracrâniennes ou mortelles combinées, qui sont les complications hémorragiques les plus redoutées, y était plus faible (0,7 % vs 1,0 %; $p = 0,79$) (Figure 3).

FIGURE 3 | Étude VOYAGER PAD : innocuité



L'essai VOYAGER PAD s'appuie sur les données de l'étude COMPASS

L'essai VOYAGER PAD s'appuie sur les données de l'étude COMPASS publiées il y a plus de 2 ans (Eikelboom, et al. *N Engl J Med*, 2017;377:1319-1330). Dans cette étude, 27 395 patients atteints d'une valvulopathie athéroscléreuse stable ont été répartis aléatoirement en 3 groupes de façon à recevoir 2,5 mg de rivaroxaban 2 fois par jour et de l'AAS à faible dose, 5 mg de rivaroxaban 2 fois par jour ou une faible dose d'AAS seulement. Le paramètre d'évaluation principal (décès d'origine CV, AVC et IM) n'a pas affiché de réduction significative dans le groupe prenant du rivaroxaban à 5 mg 2 fois par jour comparativement à celui prenant de l'AAS seulement, mais une diminution de 24 % du rapport des risques instantanés (RRI : 0,76; IC à 95 % : de 0,66 à 0,86; $p < 0,001$) de ces incidents a été notée dans le groupe prenant 2,5 mg de cet agent 2 fois par jour avec de l'AAS.

Lors de l'étude COMPASS, le risque d'hémorragies majeures telles qu'elles sont définies par l'ISTH, était significativement plus grand ($p < 0,001$) avec la dose de 2,5 mg de rivaroxaban, ce qui n'a pas été le cas du risque d'hémorragie intracrânienne ou mortelle, quoiqu'il ait été plus élevé numériquement parlant. Le calcul du gain clinique net, qui a pris en compte la réduction des complications vasculaires et de l'augmentation des hémorragies mortelles ou critiques dans un organe, a permis d'établir que le rivaroxaban avait entraîné une diminution globale de 20 % du risque relatif d'une issue défavorable (RRI : 0,80; $p < 0,001$).

Ce sont les patients très vulnérables, notamment les 7470 patients atteints d'AP, qui ont obtenu les meilleurs résultats. Selon une analyse publiée par la suite (Anand et al. *Lancet*, 2018;391:219-229), le gain clinique net s'est en effet chiffré à 25 % (RRI : 0,75; $P = 0,011$) dans ce sous-groupe, ce qui a été attribué à la baisse relative plus marquée du risque lié au paramètre d'évaluation principal de cette étude (RRI : 0,72; $p = 0,0047$), et ce sans que le risque d'hémorragie ne soit supérieur à celui observé dans l'ensemble de l'effectif.

Un gain net plus prononcé dans les groupes plus vulnérables

Selon une sous-étude de l'étude COMPASS présentée lors de la réunion en ligne de l'ACC de 2020, cette réduction plus

prononcée du risque relatif s'est également étendue aux patients diabétiques. Bien que la baisse du risque relatif lié au paramètre d'évaluation principal enregistrée chez les sujets affectés au rivaroxaban à 2,5 mg comparativement à celle observée chez les sujets prenant de l'AAS seulement ait été à peine plus marquée chez les sujets diabétiques (RRI : 0,78; $p = 0,02$) que chez ceux qui ne l'étaient pas (RRI : 0,81; $p = 0,01$), il reste que les gains absolus enregistrés pour les paramètres d'efficacité étaient plus importants chez les premiers que chez les seconds.

L'inhibition menée sur deux fronts à l'aide de rivaroxaban à faible dose et d'AAS est particulièrement intéressante pour les patients très vulnérables comme les patients diabétiques.

«L'inhibition menée sur deux fronts à l'aide de rivaroxaban à faible dose et d'AAS est particulièrement intéressante pour les patients très vulnérables comme les patients diabétiques», a affirmé le Dr Deepak L. Bhatt, Directeur administratif des programmes d'intervention

cardiovasculaire du Brigham and Women's Hospital, de Boston. La publication des résultats de la sous-étude de l'étude COMPASS sur les patients diabétiques dans la revue *Circulation* a eu lieu en même temps que la présentation de ces derniers lors de la réunion.

Une autre sous-étude de l'étude COMPASS publiée il y a 2 ans (Anand, *et al. J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2306-2315) avait laissé entrevoir le gain clinique qu'est la réduction des cas d'ischémie aiguë d'un membre qui a été observée dans l'essai VOYAGER PAD. Cette complication y était intimement liée à une issue défavorable, notamment une multiplication des hospitalisations (RRI : 7,21; $p < 0,0001$), des amputations (RRI : 197,5; $p < 0,0001$) et des décès (RRI : 3,23; $p < 0,001$).

L'ischémie aiguë d'un membre en tant que cible du traitement

À la publication de cette sous-analyse, la Dr^e Sonia Anand, Professeure de cardiologie à l'Université McMaster, de Hamilton, en Ontario, a qualifié d'«absolument capitale» la prévention des effets indésirables majeurs touchant les membres à la lumière de ces résultats.

Dans l'article sur la sous-étude COMPASS PAD publié antérieurement, la Dr^e Anand, de nouveau autrice principale, avançait l'hypothèse suivante : «L'administration de doses faibles de rivaroxaban 2 fois par jour avec de l'AAS pourrait remplacer l'AAS utilisé seul comme traitement type chez les patients atteints d'AP stable qui ne sont pas très exposés aux hémorragies». Or les données de l'essai VOYAGER PAD recueillies chez les patients atteints de cette maladie et ayant subi une revascularisation lui ont donné raison.

Lors de l'essai VOYAGER PAD, «nous avons constaté que l'ajout d'une dose faible de rivaroxaban après une revascularisation motivée par une AP a significativement amoindri le spectre des complications que nous redoutons

le plus en pareil cas, soit l'ischémie aiguë d'un membre, l'amputation majeure, la crise cardiaque et l'AVC. Ce gain a non seulement été noté tôt, mais il a également persisté», a conclu le Dr Bonaca.

L'essai POPular TAVI, un facteur de changement de la pratique

L'essai de non-infériorité POPular TAVI, un autre essai de dernière heure présenté pendant la réunion en ligne de l'ACC de 2020 qui a porté sur le recours à l'anticoagulation après une intervention CV, vient aussi changer la donne. Dans cet essai, 313 patients justiciables d'une anticoagulation et ayant subi une TAVI ont été répartis aléatoirement en deux groupes de façon à continuer de prendre leur anticoagulant habituel seulement ou à y adjoindre du clopidogrel pendant 3 mois. Deux paramètres d'évaluation principaux ont été étudiés pendant 12 mois : les saignements tous types confondus et les saignements survenant en dehors d'un acte médical.

Ont également été étudiés deux paramètres d'évaluation secondaires. Le premier était composé des décès d'origine CV, des saignements survenant en dehors d'un acte médical, de l'AVC et de l'IM. Concernant ce paramètre, l'anticoagulation orale en monothérapie a été reliée à une baisse du risque de ces incidents à 12 mois, quoique la valeur de p correspondant à ce critère de non-infériorité n'ait pas été calculée (Figure 4). Quant à l'autre paramètre d'évaluation secondaire composé des décès d'origine CV, de l'AVC et de l'IM, les taux absolus étaient plus faibles dans le groupe de sujets recevant seulement un agent anticoagulant (13,4 % vs 17,3 %), mais cette réduction du risque relatif (RR) de 23 % n'était pas significative (RR : 0,77; IC à 95 % : de 0,46 à 1,31). Cela dit, la différence entre les groupes ne s'est pas approchée de la marge de non-infériorité fixée à 7,5 %.

Fait important et compatible avec la principale hypothèse vérifiée dans cet essai, la diminution de 34 % du risque relatif de saignement dans le groupe recevant un agent anticoagulant (21,4 % vs 34,6 %) a franchi le seuil de la signification statistique (RR : 0,63; $p = 0,011$) (Figure 5).

FIGURE 4 | Étude POPular TAVI : Décès d'origine CV, saignement non imputable à une intervention, AVC, IM

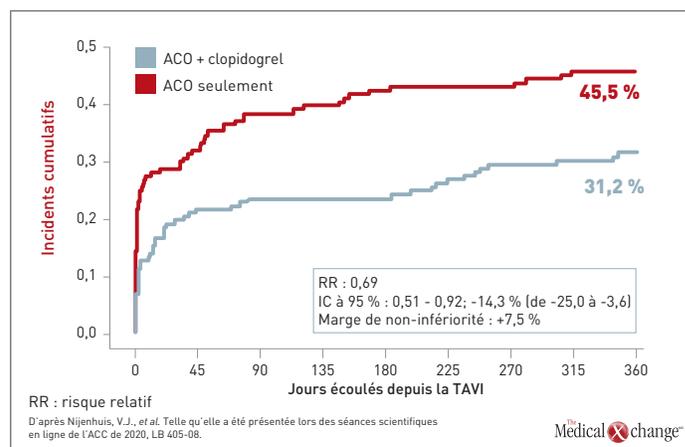
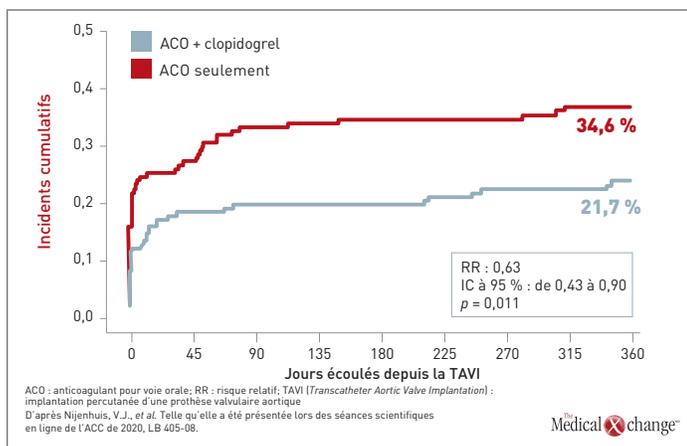


FIGURE 5 | Étude POPular TAVI : Saignements, tous types confondus



L'essai POPular TAVI enrichit nos connaissances

Grâce à cette étude, les médecins comprennent mieux les risques que comporte l'ajout d'un antiplaquettaire à des anticoagulants pour voie orale chez les patients ayant subi une TAVI.

« Grâce à cette étude, les médecins comprennent mieux les risques que comporte l'ajout d'un antiplaquettaire à des anticoagulants pour voie orale chez les patients ayant subi une TAVI », a rapporté son auteur

principal, le Dr Vincent J. Nijenhuis, un cardiologue attaché à l'hôpital St-Antonius, de Nieuwegein, aux Pays-Bas.

Des données distinctes ont été collectées chez les patients justiciables d'une TAVI qui n'avaient pas eu besoin d'une anticoagulation jusque-là et qui ont participé à l'essai POPular TAVI réalisé dans 17 centres de recherche en Europe, mais elles n'ont pas été présentées devant l'ACC. Tous ces patients étaient admissibles à l'étude, sauf ceux ayant reçu une endoprothèse imprégnée au cours des 3 mois précédents ou une endoprothèse métallique pendant le mois précédent. Le choix de l'anticoagulant à prise orale était laissé à la discrétion du clinicien-chercheur. Environ

75 % des sujets ont reçu un antagoniste de la vitamine K (p. ex., la warfarine). Les autres (25 %) ont pris un AOD, le plus souvent de l'apixaban ou du rivaroxaban.

Selon le Dr Nijenhuis, faute d'essais rigoureusement contrôlés, les lignes directrices régissant actuellement les traitements antithrombotiques administrés après une TAVI ont dû être rédigées à partir d'opinions d'experts. La plupart d'entre elles recommandent de combiner un traitement anticoagulant à un traitement antiplaquettaire. Grâce à l'essai POPular TAVI, les médecins connaissent maintenant la conduite à tenir avec la sous-population de patients subissant une TAVI et ayant déjà eu besoin d'anticoagulants à prise orale.

Chez ces patients, comparativement à une anticoagulation alliée à du clopidogrel, l'anticoagulation utilisée seule « réduit le risque d'hémorragies majeures, y compris celles qui menacent le pronostic vital ou qui sont débilitantes, sans toutefois accroître le risque de thrombose », a conclu le Dr Nijenhuis. Il a ajouté que ces données établissent une nouvelle norme pour les traitements antithrombotiques administrés dans cette population.

Conclusion

Deux essais de dernière heure ont fourni de nouvelles données probantes concernant l'équilibre optimal entre le risque que comportent les traitements antithrombotiques et les risques d'hémorragies consécutivement à des interventions courantes. Dans le cas des patients atteints d'AP subissant une revascularisation, un parallèle a été établi entre des doses faibles de rivaroxaban, un AOD, allié à de l'AAS et une raréfaction des complications vasculaires. Malgré une augmentation des hémorragies, celles mettant à mal le pronostic vital n'ont pas connu de hausse additionnelle. Quant aux patients subissant une TAVI chez lesquels une anticoagulation par voie orale avait déjà été indiquée, l'ajout de clopidogrel, un antiplaquettaire, a amplifié le risque d'hémorragie sans toutefois abaisser le risque de complications vasculaires de façon significative. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2020. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}