Congrès de 2021 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

Un NACO, option viable pour prévenir les complications de la fibrillation auriculaire après une ITVA

Réunion en ligne – Selon les résultats d'un essai à répartition aléatoire de grande envergure, un anticoagulant à prise orale qui n'est pas un antagoniste de la vitamine K (NACO) peut remplacer la warfarine, un antagoniste de la vitamine K, lorsqu'il est employé chez des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) après une implantation transcathéter d'une valvule aortique (ITVA). Présenté lors du congrès de 2021 de la SEC, l'essai ENVISAGE TAVI-AF est le premier dont les résultats obtenus pour le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit la prévention des effets cliniques indésirables nets (ECIN) sur 12 mois, qui comprenaient le décès toutes causes confondues, l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique, l'embolie systémique, la thrombose valvulaire et le saignement majeur, ont montré qu'un NACO n'est pas inférieur à la warfarine.

Plus vaste essai sur l'emploi d'un anticoagulant après une ITVA sur fond de FA

Aucun autre essai d'une telle envergure n'a servi à évaluer un NACO dans la prévention des complications associées à la FA chez des patients ayant subi une ITVA. Il a porté sur l'édoxaban, un inhibiteur direct et réversible du facteur Xa à prise orale. Lors d'un essai multinational publié précédemment, cet agent a été relié à un risque de saignement majeur plus faible que celui observé avec la warfarine, mais à une protection similaire contre les incidents cardiovasculaires dans des cas de FA non valvulaire. L'essai ENVISAGE TAVI-AF est le seul essai au cours duquel un NACO s'est montré non inférieur à la warfarine pour prévenir les complications de la FA après une ITVA sur la base de la signification statistique, a affirmé le chercheur principal, le Dr George D. Dangas, directeur, Innovations contre les maladies cardiovasculaires à l'Institut de cardiologie Weiner, du Centre médical Mount Sinaï, à New York, NY.

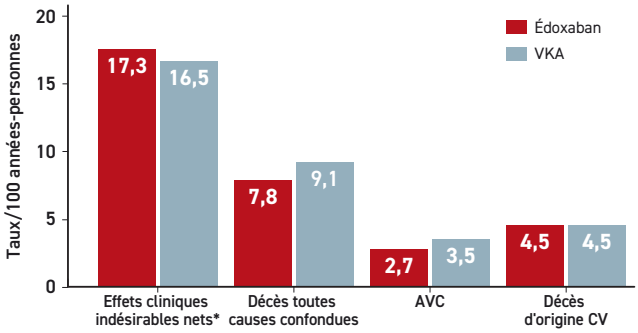
> *L'essai ENVISAGE TAVI-AF est le seul essai au cours duquel un NACO s'est montré non inférieur à la warfarine pour prévenir les complications de la FA après une ITVA.*

Quelque 1426 patients atteints de FA et ayant subi une ITVA y ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir de l'édoxaban ou de la warfarine. L'emploi d'agents antiplaquettaires était permis dans les deux groupes. La dose quotidienne type d'édoxaban était de 60 mg, mais elle a dû être abaissée à 30 mg chez environ 45 % des patients en raison d'une clairance de la créatinine située entre 15 et 50 mL/min, d'un poids de 60 kg ou moins et de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine P (p. ex., cyclosporine ou digoxine). Les caractéristiques initiales des sujets des deux groupes étaient bien appariées, y compris leur score CHA_2DS_2-VASc (moyenne de 4,5) et leurs antécédents de coronaropathie (41 %).

Les critères de non-infériorité ont été respectés

Après 18 mois de suivi en moyenne, le paramètre d'évaluation principal, soit la prévention des IECIN, a été respecté, puisqu'il se chiffrait à 17,3 et à 16,5/100 années-personnes pour l'édoxaban et la warfarine, respectivement, mais la différence n'était pas significative sur le plan statistique. De plus, l'édoxaban s'est révélé non inférieur à la warfarine selon la définition donnée à la non-infériorité dans le protocole de l'étude (seuil de signification : $p = 0{,}014$). Il est ressorti de l'analyse des incidents cardiovasculaires pris individuellement que l'édoxaban avait eu un avantage numérique sur la warfarine quant au taux de décès toutes causes confondues (7,8 vs 9,1) et d'AVC (2,7 vs 3,5), mais pas pour les décès d'origine cardiovasculaire (Figure 1).

FIGURE 1 | Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité et composantes



* $p = 0{,}014$, pour la non-infériorité. Définition de « effets cliniques indésirables nets » : ensemble formé des décès toutes causes confondues, l'infarctus du myocarde, de l'AVC, de l'embolie systémique, de la thrombose valvulaire ou du saignement majeur (définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]).

AVK : antagoniste de la vitamine K

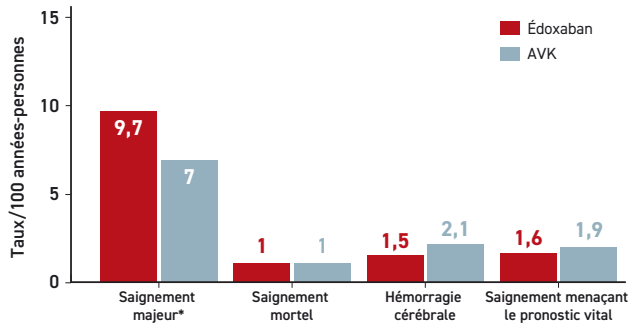
D'après Van Mieghem, N.M., *et al. N Engl J Med*, 28 août 2021 [publié en ligne avant impression].

Évaluation des résultats obtenus en matière d'innocuité

En comparant les résultats obtenus pour les saignements majeurs, aussi exprimés par tranche de 100 années-personnes, les chercheurs ont constaté que le taux plus élevé enregistré avec l'édoxaban (9,7 vs 7,0) n'avait pas franchi le seuil de la signification statistique établi pour la non-infériorité ($p = 0{,}927$). Selon le Dr Dangas, la supériorité de ce taux dans le groupe édoxaban était imputable à une

fréquence plus élevée de saignements gastro-intestinaux. Le taux de saignements mortels était identique dans les deux groupes, mais les taux d'hémorragies cérébrales (1,5 vs 2,1/100 années-personnes) et de saignements menaçant le pronostic vital (1,6 vs 1,9/100 années-personnes) ont été plus faibles dans le groupe édoxaban (Figure 2).

FIGURE 2 | Principaux paramètres d'évaluation de l'innocuité et composantes



*p = 0,927, pour la non-infériorité. La définition utilisée est celle de l'ISTH.

AVK : antagoniste de la vitamine K

D'après Van Mieghem, N.M., *et al. N Engl J Med*, 28 août 2021 [publié en ligne avant impression].

Après évaluation des résultats obtenus chez les sujets ayant reçu la dose de 30 mg d'édoxaban parce qu'elle était indiquée dans leur cas, les chercheurs ont constaté que ces sujets avaient obtenu les mêmes résultats pour les paramètres principaux, sauf pour les saignements majeurs qui n'étaient pas significativement plus fréquents dans le groupe édoxaban.

Facteurs de risque de saignement inégaux

L'édoxaban, le NACO, ne s'est pas révélé non inférieur pour ce qui est des saignements majeurs, principal paramètre d'évaluation de l'innocuité, quoique le taux de saignements mortels ait été le même et que les saignements menaçant le pronostic vital et les hémorragies cérébrales aient été moins nombreux avec cet agent.

Le Dr Dangas croit que plusieurs différences entre les groupes de sujets peuvent expliquer le risque un peu plus élevé de saignement dans le groupe NACO, notamment le taux supérieur d'abandons dans le groupe warfarine (40 % vs 30 %), les sujets traités par cet agent étant de ce fait moins exposés à un anticoagulant. En outre, le pourcentage moyen de temps passé à l'intérieur des valeurs thérapeutiques chez les patients traités par le warfarine était de 63,5 % seulement. Une analyse réalisée a posteriori a également indiqué que l'usage concomitant d'un agent antiplaquettaire amplifiait davantage le risque de saignement chez les sujets traités par l'édoxaban que chez ceux ayant reçu la warfarine.

Interprétation des données

« Beaucoup de patients prennent déjà un NACO avant de subir une ITVA, et je crois que bon nombre d'entre nous allons leur laisser plutôt que de le remplacer par un antagoniste de la vitamine K. Nous disposons maintenant des données pour le justifier », a affirmé le Dr David Coppodanno, cardiologue interventionniste à l'Université de Catane, en Italie. Dans son commentaire, le Dr Paul Dorian, professeur à la Division de cardiologie de l'Université de Toronto, en Ontario, a mentionné que même si « l'assimilation de ces résultats demandera un certain temps, je poursuivrais le traitement par un NACO » chez les patients qui prennent déjà de l'édoxaban depuis longtemps au moment de subir leur ITVA et qui ne montrent aucun signe de saignement. Il a toutefois qualifié ces données de « compliquées à interpréter ».

Le Dr Nicolas M. Van Mieghem, chercheur principal de l'essai ENVISAGE TAVI-AF et cardiologue interventionniste au Centre médical Erasmus, de Rotterdam, aux Pays-Bas, a insisté sur les avantages concrets de l'édoxaban sur la warfarine. Il a conclu que l'essai ENVISAGE TAVI-AF appuie l'utilisation de « l'édoxaban pour remplacer les antagonistes de la vitamine K » chez certains patients, notamment ceux ne présentant pas de facteurs de risques importants de saignements gastro-intestinaux.

« Il s'agit d'un essai positif sur le plan scientifique » a déclaré le Dr Jean-Philippe Collet, professeur de cardiologie à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, de Paris, en France. Chercheur principal de l'essai ATLANTIS, un essai considéré comme négatif vu que l'apixaban ne s'y est pas montré supérieur à la warfarine pour prévenir les IECIN après une ITVA, le Dr Collet a avancé que les différences entre les NACO pourraient expliquer les résultats différents obtenus lors de l'essai ENVISAGE TAVI-AF.

Conclusion

L'essai ENVISAGE TAVI-AF, le premier essai multicentrique à répartition aléatoire d'une telle envergure ayant servi à comparer un NACO à un antagoniste de la vitamine K dans la prévention de thromboses après une ITVA chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, a révélé que l'édoxaban n'est pas inférieur à la warfarine, statistiques à l'appui. Les résultats obtenus donnent à penser que le recours à ce NACO peut légitimement être envisagé chez certains patients, surtout ceux qui ne sont pas extrêmement exposés aux saignements gastro-intestinaux. ●

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. © 2021. Tous droits réservés. The Medical Xchange[MD]