

FA : apixaban vs warfarine chez des patients dialysés

Dr Jean-Pierre Usdin

13 août 2018

Ann Arbor – Peut-on donner un anticoagulant oral direct (AOD) à des patients avec une maladie rénale au stade terminal, dialysés, et souffrant de fibrillation auriculaire (FA) ? Jusqu'à présent exclus des essais cliniques, ces patients pourraient pourtant potentiellement bénéficier de ces nouveaux traitements, et de l'apixaban en particulier, non évalué dans cette indication mais régulièrement utilisé hors AMM.

L'étude menée le **Dr Konstantinos C Siontis** et coll. (du service de médecine cardiovasculaire de la Mayo Clinic.) semble indiquer qu'effectivement l'apixaban pourrait être associé à un risque moindre d'hémorragies majeures que la warfarine, à la dose standard et bi-quotidienne de 5 mg, ainsi qu'à des réductions du risque thromboembolique et de mortalité chez ces patients dialysés. L'étude vient d'être publiée dans *Circulation*

Patients dialysés : AOD ou AVK ?

Les néphrologues s'interrogent fréquemment sur le traitement anticoagulant à prescrire à leurs patients dialysés souffrant d'une fibrillation auriculaire (FA). Les anti-vitamines K sont jusqu'à présent utilisés avec les bénéfices/risques que l'on connaît : prévention des accidents emboliques au prix d'accidents hémorragiques dans cette population à très haut risque.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (IRT). Toutefois, selon des données pharmacocinétiques, l'apixaban (*Bristol-Myers, Squibb/Pfizer*) serait moins dépendant de la fonction rénale, et est autorisé par la FDA dans l'IRT.

L'American Heart Association (AHA), l'American College of Cardiology (ACC), la Heart Rhythm Society (HRS) ne prennent pas position pour ou contre la prescription d'apixaban au cours de l'IRT. L'European Society of Cardiology (ESC) a formulé une contre-indication dans cette situation.

Etude rétrospective

C'est pourquoi le **Dr Siontis** et ses collègues ont réalisé une étude rétrospective (2010-2015) chez des patients, bénéficiant de l'assurance *Medicare*, souffrant d'une IRT, dialysés (dialyse péritonéale : 5,4%) chez lesquels était initié un traitement par anticoagulant en raison de la survenue d'une FA récente (moins de 12 mois). Seuls ont été étudiés les patients traités par apixaban (à partir de 2012) et warfarine ; le nombre de sujets ayant reçu dabigatran ou rivaroxaban (entre 2010 et 2012) étant trop faible. Les patients traités par apixaban ont été comparés à ceux recevant warfarine répartis en fonction d'un score pronostique au rythme de 1 apixaban pour 3 warfarine. Les événements survenus dans les deux groupes : accidents

emboliques (dont AVC) et embolies systémiques (ES), saignements majeurs, hémorragies intestinales, hémorragies cérébrales, décès, ont été statistiquement évaluées par analyse de Kaplan-Meier, et rapports de risque (RR, Intervalle de confiance IC 95%) selon le modèle de régression de Cox.

25 523 patients ont été recensés entre 2010 et 2015, parmi ceux-ci 2 351 étaient traités par apixaban et 23 172 recevaient de la warfarine. Selon le mode de répartition 1/3 : 7 053 ont été retenus dans le groupe warfarine.

L'âge moyen était de 68 ans, avec 45,7% de femmes, un score CHA²DS²-VASc moyen de 5,2. 33% avaient déjà eu un AVC, et 10% une hémorragie majeure. La durée moyenne du traitement a été 105 jours (apixaban) et 151 jours (warfarine). Dans les cohortes apixaban et warfarine, respectivement 62% et 72,5% ont cessé l'anticoagulant dans les 12 mois. 5,6% et 8,9% sont décédés au cours de la première année.

Apixaban : moins d'hémorragies majeures et même prévention d'accidents emboliques

Il n'y a pas de différence significative entre apixaban et warfarine pour la survenue d'un AVC/ES (RR 0,88 [IC95% IC : 0,69-1,12 ; p=0,29]) avec respectivement, 12,4 pour 100pts/année et 11,8 pour 100pts/année.

En revanche, les patients du groupe apixaban ont présenté significativement moins d'hémorragies majeures, avec 19,7 pour 100pts/année, contre 22,9 pour 100pts/année pour la warfarine (RR : 0,72 [IC95% : 0,59-0,87 ; p< 0,001]), mais sans différence significative concernant les saignements digestifs majeurs et les hémorragies cérébrales.

Le nombre de patients décédés dans le groupe apixaban a été moins important mais, là encore, la différence n'était pas significative (RR : 0,85 [IC95% : 0,71-1,01 ; p=0,06]).

Apixaban : avantage à la dose standard

Deux doses d'apixaban ont été évaluées : 44% des patients prenaient de l'apixaban 5mg deux fois par jour (dose standard) tandis que les autres étaient à 2,5mg deux fois par jour (dose réduite).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Dans le sous-groupe ayant pris la dose standard, l'apixaban a pris l'avantage sur la warfarine avec significativement moins d'AVC /ES (RR : 0,64), moins de saignements majeurs (RR : 0,71) et moins de décès (RR : 0,63).

Dans le sous-groupe à dose réduite, l'avantage significatif donné à l'apixaban sur la warfarine a concerné uniquement les saignements majeurs (RR : 0,71).

Lorsque l'on a comparé les sous-groupes apixaban, il y a eu moins d'AVC/ES (RR : 0,61) et moins de décès (RR : 0,64) chez les patients prenant la dose standard comparés aux patients traités par la dose réduite, pour un nombre d'accidents hémorragiques identiques dans ces deux sous-groupes (intestinaux ou intra-crâniens).

L'étude montre donc un avantage pour la dose standard d'apixaban, comparée non seulement à la warfarine (les 3 items) mais aussi à la dose réduite concernant la prévention des AVC/SE, et les décès sans provoquer un nombre plus important d'hémorragies majeures.

Tableau : RR comparant les événements selon la dose apixaban (à dose standard) 5 mg X 2, apixaban (à dose réduite) 2,5 mg X 2 et warfarine.

	5 mg apixaban vs warfarine	5 mg apixaban vs 2,5 mg apixaban	2,5 mg apixaban vs warfarine
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Thromboses artérielles	0,64 (0,42 – 0,97) p = 0,04	0,61 (0,37 – 0,98) p = 0,04	1,11 (0,82 – 1,50) ns
Décès	0,63 (0,46 – 0,85) p = 0,003	0,64 (0,45 – 0,92) p = 0,01	1,07 (0,87 – 1,33) ns
Hémorragies majeures	0,71 (0,53 – 0,95) p = 0,07	0,98 (0,68 – 1,42) ns	0,71 (0,56 – 0,71) p = 0,007

Forces et faiblesses

Les auteurs précisent qu'il s'agit de la première étude concernant un nombre significatif de patients ayant une insuffisance rénale terminale traités, en raison d'une FA, par un AOD. Les événements hémorragiques majeurs sont très importants dans les deux cohortes : 20%. Cependant l'apixaban montre une supériorité statistique réduisant la survenue de la complication (moins 30% d'hémorragies majeures) alors que le taux d'AVC/ES est le même que pour la warfarine : 12%. La mortalité est la même dans les deux cohortes.

Dans l'analyse préspecifiée au sein du groupe apixaban, les chercheurs insistent sur le fait que la dose standard d'apixaban s'avère supérieure à la dose réduite pour la prévention des accidents emboliques, les décès et sans surcroît d'accidents hémorragiques majeurs. « Le taux de mortalité plus faible avec la dose standard comparé à la warfarine a été rapportée dans l'essai ARISTOLE et une étude observationnelle » rappelle le Dr Siontis.

Concernant les faiblesses de l'étude, les auteurs pointent : la faible durée/adhérence au traitement anticoagulant (2/3 l'arrêtent dans l'année). Par ailleurs, le suivi de l'INR, ou la décision optant pour la dose réduite d'A, et le poids n'ont pas été répertoriés.

« Il existe une controverse concernant la nécessité de traiter par anticoagulants les patients dialysés souffrant d'une FA. [...] » confie le Dr Siontis et, en effet, « une question subsiste :

le traitement par l'apixaban fait-il mieux que l'absence de traitement ? ». La réponse ne viendra pas de l'étude en cours randomisée **RENAL-AF** comparant apixaban et warfarine chez 700 pts (IRT et FA) puisqu'elle n'inclut pas de groupe placebo. La question restera donc entière.