

Le rivaroxaban contre la fibrillation auriculaire lorsque la warfarine ne va pas ?

Mario Wilhelmy et Sarah Janecek



**Vous voulez prescrire... ?
Lisez ce qui suit !**

Les limites inhérentes aux antivitamines K (début d'action lent, réponse imprévisible, indice thérapeutique étroit, surveillance rigoureuse de l'intensité de l'anticoagulation, interactions alimentaires et médicamenteuses, variations génétiques), menant à leur sous-utilisation, ont forcé l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules moins contraignantes¹. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont tous des anticoagulants directs qui s'administrent par voie orale à doses fixes. Ils ont tous un indice thérapeutique large, produisent une réponse prévisible (sans suivi de l'intensité de l'anticoagulation), comportent peu d'interactions alimentaires et médicamenteuses, leur action se fait rapidement sentir, et est courte¹.

Cet article portera sur l'utilisation du rivaroxaban dans la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

L'évaluation du risque thrombo-embolique des patients afin de déterminer la nécessité d'une anticoagulation passe par l'application du score CHADS₂ (tableaux I² et II², figure³).

Le Dr Mario Wilhelmy, omnipraticien, exerce au GMF du Lac, à Magog, au service hospitalier et au laboratoire de cardiologie (épreuve d'effort) du CSSS de Memphré-magog ainsi qu'en réadaptation cardiaque dans la collectivité. M^{me} Sarah Janecek, pharmacienne, travaille à la pharmacie Francine Robert, en milieu ambulatoire au GMF du Lac, à Magog, ainsi qu'en milieu hospitalier au CSSS Memphrémagog.

Tableau I

Score CHADS₂²

Paramètre clinique	Points
C Insuffisance cardiaque congestive	1
H Hypertension	1
A Âge ≥ 75 ans	1
D Diabète	1
S₂ Prévention secondaire chez les patients ayant des antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie générale	2

Source : Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Reproduction autorisée.

Tableau II

Score CHADS₂ et risque cardio-embolique²

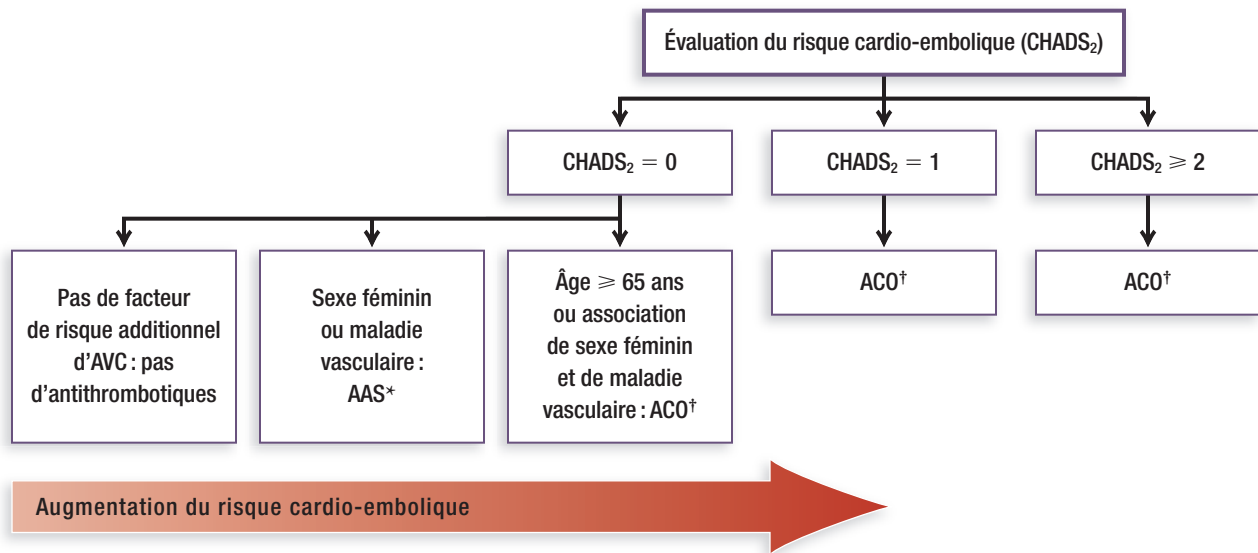
Score (points)	Risque annuel d'AVC	Score (points)	Risque annuel d'AVC
0	1,9 %	4	8,5 %
1	2,8 %	5	12,5 %
2	4,0 %	6	18,2 %
3	5,9 %		

Source : Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Reproduction autorisée.

La Société européenne de cardiologie recommande l'utilisation du score CHADS₂ en premier lieu, puis du score CHA₂DS₂-VASc (tableaux III et IV)⁴ chez les patients à plus faible risque (CHADS₂ < 2)⁴.

Figure

Recommandations thérapeutiques reposant sur le risque cardio-embolique³



* L'acide acétylsalicylique (AAS) est une solution de rechange raisonnable selon le rapport risques/avantages; †ACO : anticoagulants par voie orale
Source : Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et coll. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012 ; 28 (2) : 125-36. Reproduction autorisée.

L'efficacité du traitement antithrombotique dans la prévention des AVC ischémiques doit être équilibrée avec le risque d'hémorragie associée^{3,4}, à l'aide du score HAS-BLED^{3,4} (3 ou plus indique un risque de saignement élevé) (tableau V)⁵.

L'American College of Cardiology recommande les nouveaux anticoagulants de préférence à la warfarine lorsqu'une anticoagulothérapie est recommandée, mais les avantages des nouvelles molécules semblent moins marqués chez des patients déjà sous warfarine dont le RIN est stable et qui ne présentent pas de complications hémorragiques³.

L'American Heart Association et l'American Stroke Association recommandent le rivaroxaban comme solution à la warfarine chez les patients présentant un risque modéré ou élevé d'AVC (antécédents d'AVC, d'ICT ou d'embolie générale ou deux facteurs de risque additionnels d'AVC ou plus)⁶.

Le rivaroxaban semble au moins aussi efficace que la warfarine dans la prévention des accidents ischémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque modéré ou élevé (score CHADS₂ moyen de 3,5). Toutefois, l'analyse en intention de traiter n'a pas montré une efficacité supérieure⁷.

En comparaison, le dabigatran (150 mg, 2 f.p.j.) est

plus efficace que la warfarine dans la prévention des accidents thrombo-emboliques⁸.

Aucune étude n'a comparé directement les nouveaux anticoagulants entre eux¹. Dans une étude de comparaison indirecte, il ne semblait pas y avoir de profondes différences d'efficacité entre le dabigatran (2 doses), le rivaroxaban et l'apixaban¹.

Par contre, le dabigatran (150 mg, 2 f.p.j.) semblait plus efficace que le rivaroxaban dans certains cas¹. Ainsi, le dabigatran (150 mg, 2 f.p.j.) semble plus efficace pour réduire le risque d'AVC et d'embolie générale de même que le risque d'AVC hémorragique et d'AVC non invalidant¹. De plus, le dabigatran (110 mg, 2 f.p.j.) ainsi que l'apixaban semblent associés à moins de saignements importants comparativement au rivaroxaban¹. Ces résultats peuvent cependant être influencés par les limites d'une étude de comparaison indirecte¹. Les caractéristiques pharmacologiques du rivaroxaban sont indiquées dans le tableau VI⁷.



Les pièges à éviter

Le rivaroxaban et le dabigatran sont approuvés dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire et ne devraient donc jamais être utilisés comme

Tableau III

Facteurs de risque ischémique inclus dans le score CHA₂DS₂-VASc et risque d'AVC associé aux différents scores⁴

Facteurs de risque d'AVC et de thrombo-embolie chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	
Facteurs de risque « majeurs »	Facteurs de risque « non majeurs », mais cliniquement significatifs
⊗ AVC, AIT ou embolie générale	⊗ Insuffisance cardiaque modérée ou grave
⊗ Âge ≥ 75 ans	⊗ FEVG ≤ 40 %
	⊗ Hypertension
	⊗ Diabète
	⊗ Sexe féminin
	⊗ Âge de 65 à 74 ans
	⊗ Maladie vasculaire*

Évaluation du risque en fonction du score CHA₂DS₂-VASc

(Note : score maximal de 9 étant donné que l'âge peut ajouter 0, 1 ou 2 points)

Facteur de risque	Score
⊗ Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement du VG	1
⊗ Hypertension	1
⊗ Âge ≥ 75 ans	2
⊗ Diabète	1
⊗ AVC, AIT, thrombo-embolie	2
⊗ Maladie vasculaire*	1
⊗ Âge : 65-74 ans	1
⊗ Sexe féminin	1
Score maximal	9

* Antécédents d'infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, plaque d'athérome dans l'aorte. Les taux réels d'AVC dans les cohortes récentes peuvent varier.

Source : Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et coll. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429. Reproduction autorisée.

anticoagulants chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques^{2,6,7,9}.

Tableau IV

Risque ajusté d'AVC en fonction du score CHA₂DS₂-VASc⁴

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Patients (n = 7329)	Risque ajusté d'AVC (par année)
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Source : Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et coll. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429. Reproduction autorisée.

Insuffisance rénale

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée en début de traitement, puis minimalement une fois l'an. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine varie de 30 ml/min à 50 ml/min, car un ajustement de dose pourrait être nécessaire en cas de problème pouvant transitoirement réduire le taux de filtration glomérulaire³.

Traitement antiplaquettaire

L'innocuité du rivaroxaban à la dose indiquée contre la fibrillation auriculaire (15 mg/j ou 20 mg/j) chez les patients suivant un double traitement antiplaquettaire (AAS et clopidogrel) n'a pu être établie dans l'étude ROCKET AF puisque la majorité des patients prenant cette association étaient exclus de l'étude⁷. Certaines données proviennent d'une étude de phase III dans laquelle le rivaroxaban (2,5 mg et 5 mg, 2 f.p.j.) a été comparé au placebo après un syndrome coronarien aigu, en supplément au traitement médical courant (AAS associé à une thiénopyridine)¹⁰. Les résultats de l'étude montrent que le rivaroxaban atténue les problèmes cardiovasculaires, mais cause une hausse du taux de saignements importants (*majeurs*) et intracrâniens par rapport au placebo¹⁰. La posologie de 2,5 mg,

Tableau V**Facteurs de risque de saignements inclus dans le score HAS-BLED⁵**

Lettre	Caractéristique clinique	Définition	Points
H	Hypertension	Hypertension non maîtrisée avec PA systolique \geq 160 mmHg	1
A	Anomalies de la fonction rénale ou hépatique (1 point chacune)	Fonction rénale (créatinine \geq 200 μ mol/l, dialyse, transplantation rénale) Fonction hépatique (cirrhose ou bilirubine $>$ 2x la normale avec AST, ALT et phosphatase alcaline $>$ 3x la normale)	1 ou 2
S	AVC (<i>Stroke</i>)	Antécédents d'AVC	1
B	Saignement (<i>Bleeding</i>)	Antécédents de saignement ou prédisposition à saigner (diathèse hémorragique, anémie, etc.)	1
L	Labilité du RIN	RIN élevé ou temps dans la zone thérapeutique $<$ 60 %	1
E	Âge $>$ 65 ans (<i>Elderly</i>)		1
D	Médicaments ou alcool (<i>Drugs</i>) (1 point chacun)	Usage d'antiplaquettaires, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'alcool	1 ou 2

Score HAS-BLED :	\leq 2 : risque $<$ 2 %	4 : risque = 8,70 %
	3 : risque = 3,74 %	\geq 5 : risque \geq 12,5 %

Source : Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et coll. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 (5) : 1093-100. Reproduction autorisée.

2 f.p.j. semblait être associée à un moins grand nombre de saignements mortels que celle de 5 mg, 2 f.p.j. (0,1 % contre 0,4 %, $P = 0,04$)¹⁰.

Passage de la warfarine au rivaroxaban

Il faut cesser la warfarine et entreprendre le rivaroxaban lorsque le RIN est inférieur ou égal à 2,5⁹.

Passage du rivaroxaban à la warfarine

Il faut administrer le rivaroxaban parallèlement à la warfarine jusqu'à ce que le RIN atteigne 2,0, puis le cesser. Il est à noter que le rivaroxaban peut fausser la valeur du RIN. Il est donc recommandé de prendre la mesure chaque jour, mais tout juste avant la prochaine dose prévue⁹.

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?**

L'effet indésirable le plus redouté d'un traitement anticoagulant est l'hémorragie (tableau VI).

**Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?**

Le rivaroxaban est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 ainsi que de la glycoprotéine P intestinale^{9,11}.

Interaction avec les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 et la glycoprotéine P intestinale^{9,11}

L'administration concomitante du rivaroxaban et de l'itraconazole, du kétoconazole, du posaconazole, du voriconazole et du ritonavir est contre-indiquée. En inhibant l'isoenzyme CYP3A4 ainsi que la glycoprotéine P, ces molécules favorisent une hausse clinique considérable des concentrations plasmatiques du rivaroxaban (en moyenne 2,6 fois), ce qui augmente le risque d'hémorragie.

Interaction avec les inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4^{9,11}

L'administration concomitante du rivaroxaban et de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de la rifampine et du millepertuis doit être évitée en raison du risque d'induction enzymatique menant à une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et donc à une diminution de son efficacité.

**Et le prix ?**

Le prix coûtant d'un traitement de 30 jours de rivaroxaban (15 mg ou 20 mg) est de 90,74 \$. Le prix coûtant

Tableau VI**Caractéristiques pharmacologiques du rivaroxaban⁷**

Indication	Posologie	Ajustement posologique	Effets indésirables	Commentaires
Prévention des AVC et des embolies générales chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	20 mg, 1 f.p.j. au cours d'un repas à la même heure chaque jour	15 mg/j lorsque la clairance de la créatinine varie de 30 ml/min à 49 ml/min Aucun ajustement pour le poids ou l'âge	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Risque de saignement « majeur » et de saignement « non majeur », cliniquement significatif similaire à la warfarine (RR = 1,03 % ; IC à 95 % = 0,96-1,1 ; P = 0,44) ⊗ Moins d'hémorragies intracrâniennes qu'avec la warfarine (RR = 0,67 % ; IC à 95 % = 0,47-0,93 ; P = 0,02) ⊗ Le rivaroxaban semble associé à plus de saignements gastro-intestinaux importants (haut, bas ou rectal) que la warfarine (224 contre 154, P < 0,001) ⊗ Hématurie et épistaxis plus fréquents qu'avec la warfarine (P < 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Inhibiteur direct et réversible du facteur Xa ⊗ Action rapide (pic d'action en 3 heures) ⊗ Demi-vie (t_{1/2}) courte : 5 h–9 h, 11 h–13 h pour le patient âgé ⊗ Élimination : voie hépatique en métabolites inactifs à 66 % ; voie rénale (forme inchangée) à 34 % ⊗ Aucune donnée d'études contrôlées en cas d'insuffisance rénale chronique plus grave (ClCr < 30 ml/min) ; la monographie canadienne ne recommande alors pas son utilisation. La warfarine devrait être employée dans ce cas. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques (classe B ou C de Child Pugh)

tant d'un traitement de 30 jours de dabigatran (110 mg ou 150 mg) est de 102,24 \$.

**Est-ce sur la liste ou pas ?**

Pour ce qui est du remboursement dans les cas de fibrillation auriculaire, le rivaroxaban est remboursé comme médicament d'exception codifié (CV 155) chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant besoin d'une anticoagulothérapie :

- ⊗ chez qui la warfarine ou le nicoumalone ne donne pas un résultat dans l'écart thérapeutique visé ;
- ou
- ⊗ chez qui le suivi du traitement par la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas offert.

Le D^r Mario Wilhelmy et M^{me} Sarah Janecek n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F et coll. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 (8) : 738-46.
2. Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90.
3. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et coll. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012 ; 28 (2) : 125-36.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et coll. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et coll. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ En présence d'insuffisance rénale chronique modérée, la posologie recommandée pour le rivaroxaban est de 15 mg, 1 f.p.j. lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 ml/min et 49 ml/min. Le rivaroxaban n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.
- ⊗ Le rivaroxaban n'a pas été étudié chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et ne devrait donc pas être utilisé chez ces patients. Le dabigatran a récemment été contre-indiqué chez ces patients.
- ⊗ Les patients ayant un risque thrombo-embolique modéré ou élevé (score CHADS₂ moyen de 3,5) constituent la population cible qui a fait l'objet de l'étude⁷.
- ⊗ Le rivaroxaban est efficace chez les patients atteints d'athérosclérose coronarienne dont l'état est stable (cesser l'AAS). Il n'est pas indiqué en cas de syndrome coronarien aigu⁹.
- ⊗ Le rivaroxaban est au moins aussi efficace que la warfarine. Le risque de saignement important et de saignement léger cliniquement significatif est semblable à celui de la warfarine. Par contre, le risque de saignements intracrâniens est diminué⁶.

with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 (5) : 1093-100.

6. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW et coll. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012 ; 43 (12) : 3442-53.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et coll. Rivaroxaban versus warfarine in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (10) : 883-91.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (12) : 1139-51.
9. Lexicomp inc. Rivaroxaban: Drug information. Dans : *UpToDate* 2012. Topic 9498, version 42.0.
10. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et coll. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (1) : 9-19.
11. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du rivaroxaban (Xarelto). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2012. p. 3360-4.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.