

Supériorité de l'apixaban sur les AVK dans la FA, selon ARISTOTLE

AUG 28, 2011 Vincent Bargoin

Paris, France - Depuis juin dernier, à la faveur d'un **communiqué de Bristol-Myers Squibb et Pfizer sur les résultats d'ARISTOTLE**, on savait l'apixaban (Eliquis®) non inférieur à la warfarine dans la FA. Selon les résultats complets de l'étude, présentés par le **Prs Christopher Granger** (Duke University, Durham, Etats-Unis) et **Lars Wallentin** (Université d'Uppsala, Suède) au congrès de l'**European Society of Cardiology 2011**, et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, c'est même de supériorité dont il s'agit [1,2].

« La bonne nouvelle est la réduction simultanée des AVC et des saignements », résume le Pr Granger.

La bonne nouvelle est la réduction simultanée des AVC et des saignements - Pr Christopher Granger (Duke University)



Pr Lars Wallentin

Pour sa part, le Pr Wallentin souligne « le profil de sécurité impressionnant » de l'apixaban, qui, notamment, « n'augmente pas les saignements gastro-intestinaux. »

Comparaison en double aveugle versus AVK

ARISTOTLE visait à comparer l'apixaban en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients en FA, présentant un facteur de risque additionnel aux AVC. On note que l'anti-Xa s'était déjà révélé supérieur à l'aspirine dans l'essai **AVERROES**, d'ailleurs interrompu prématurément pour cette raison (réduction de 55% du risque d'AVC, sans augmentation des saignements majeurs).

L'apixaban a donc été évalué par rapport à des doses de warfarine ajustées sur un INR de 2-3, chez 18 201 patients présentant à la fois une FA et au moins un facteur de risque additionnel d'AVC (âge \geq 75 ans, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, IC symptomatique dans les 3 mois précédents, FEVG \leq 40%, diabète, HTA traitée). Dans l'effectif recruté, le CHADS2 score moyen était de 2,1.

La dose d'apixaban habituelle était de 2 x 5 mg / j. Une dose réduite, de 2 x 2,5 mg/j a été utilisée chez les patients (4,7%) présentant au moins deux des critères suivants : âge \geq 80 ans, poids \leq de 60 kg, créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient, eux, exclus de l'étude.

L'étude a été menée de manière randomisée et en double-aveugle. Elle impliquait donc des mesures d'INR chez tous les patients, à la différence de **RE-LY**, menée, elle, en ouvert (avec une adjudication des événements en aveugle).

Enfin, pas moins de 1034 centres ont été mobilisés dans ce travail, répartis dans 39 pays, les centres coordonnateurs étant les Instituts de Recherche Clinique d'Uppsala, en Suède, et de la Duke University, aux Etats-Unis.

Le critère primaire associait AVC (ischémiques et hémorragiques) et embolie systémique. L'essai a été conçu pour tester la non infériorité, mais « avec l'objectif secondaire clé de tester la supériorité sur le critère primaire, et sur les taux de saignements majeurs et de décès toutes causes », précisent les

auteurs du papier du *NEJM*.

Supériorité sur le critère primaire

Durant un suivi moyen de 1,8 ans, le temps passé à l'INR cible était de 66% en médiane, et de 62,2% en moyenne, après exclusion des valeurs relevées dans la première semaine après randomisation, et durant les périodes d'interruption de traitement (interventions chirurgicales,...).

Durant ce suivi, l'incidence annuelle du critère primaire a été de 1,27% parmi les patients traités par apixaban, contre 1,60% parmi les patients sous AVK, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban, correspondant à un $p < 0,001$ pour la non infériorité, et égal à 0,01 pour le test de supériorité.

Enfin, le résultat est homogène dans les différents sous-groupes : prise ou non d'AVK auparavant, âge, sexe, poids, type de FA, antécédent d'AVC ou d'AIT, diabète, IC, CHADS2 score (≤ 1 , 2, ≥ 3), sévérité de l'insuffisance rénale, dose d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg /j), région géographique, utilisation d'aspirine. La seule catégorie de patients pour laquelle une tendance favorable aux AVK est observée est le sous-groupe des moins de 65 ans.

Bénéfice sur les saignements majeurs et la mortalité toutes causes

En ce qui concerne les saignements majeurs (critères ISTH), leur incidence annuelle était de 2,13% dans le groupe apixaban, contre 3,09% dans le groupe warfarine (RR=0,69 ; $p < 0,001$). On note qu'avec les critères GUSTO, le RR de saignement sévère avec l'apixaban passe à 0,49 ($p < 0,001$).

En rapport avec ce moindre risque hémorragique avec l'apixaban, on note que le bénéfice de l'anti-Xa sur les AVC est dû à la réduction des AVC hémorragique (incidences : 0,24% vs. 0,47%/an ; RR=0,51 ; $p < 0,001$). Vis-à-vis des AVC ischémiques ou d'origine incertaine, l'écart entre apixaban et warfarine n'est pas significatif (0,97% vs. 1,05%/an ; RR=0,92 ; $p = 0,42$).

Enfin, l'incidence des IDM s'est révélée équivalente dans les deux groupes ($p = 0,37$). Mais au final, les taux de décès, toutes causes confondues, étaient en faveur de l'apixaban, quoiqu'avec une faible significativité (3,52% et 3,94% ; RR=0,89 ; $p = 0,047$).

“ La réduction des saignements sous apixaban était cohérente dans tous les quartiles [de temps passé à l'INR cible] - Pr Lars Wallentin (Université d'Uppsala)

En conclusion de sa présentation, le Pr Wallentin a rappelé que « dans ce type d'étude, la qualité du groupe contrôle est naturellement très importante. » La qualité du traitement par AVK dépendant du temps passé à l'INR cible, une analyse supplémentaire a été effectuée par quartiles : moins de 58% de temps passé à l'INR cible, 58-65,7%, 65-72,2%, plus de 72,2%. « La réduction des saignements sous apixaban était cohérente dans tous les quartiles », a-t-il souligné.

L'étude ARISTOTLE a été financée par Bristol-Myers Squibb et Pfizer.

Références

1. Granger C. Efficacy and safety of apixaban compared to warfarine for prevention of stroke and systemic embolism in 18 202 patients with atrial fibrillation : primary results of the ARISTOTLE trial. Session Hot line 1. Congrès de l'European Society of Cardiology, Paris, 28 août 2011.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et coll. *N Engl J Med* 2011 ; DOI : 10.1056/NEJMoa1107039.

Liens

- **Le « TTR » indicateur de la qualité des essais avec les nouveaux anticoagulants ?** [heartwire > Actualités ESC ; 27 août 2011]
- **Deux cas de surdosage en dabigatran relancent le débat sur les doses** [heartwire > Actualités ; 10 août 2011]
- **ARISTOTLE et les résultats de l'apixaban dans la FA en avant-première** [heartwire > Actualités ; 27 juin 2011]
- **ROCKET-AF confirme le bénéfice du rivaroxaban en prévention secondaire dans la FA** [heartwire > Actualités ; 26 mai 2011]
- **Dabigatran dans la FA : des experts de la FDA s'expliquent sur le choix des doses** [heartwire > Actualités ; 5 mai 2011]
- **Avis positif de l'EMA pour Pradaxa dans la FA**

[heartwire > Actualités ; 21 avril 2011]

- **AVC et fibrillation atriale : l'avis du neurologue**
[Programmes FMC ; 18 avril 2011]
- **AVERROES publiée : une étude positive sur une population qui mérite des précisions**
[heartwire > Actualités ; 21 février 2011]
- **Apixaban en post-infarctus : APPRAISE-2 interrompu pour cause d'hémorragies**
[heartwire > Actualités ; 22 novembre 2010]
- **ROCKET-AF montre seulement que le rivaroxaban est non inférieur aux AVK**
[heartwire > Actualités AHA ; 15 novembre 2010]
- **La FDA approuve le dabigatran dans la FA**
[heartwire > Actualités ; 22 octobre 2010]
- **Nouveaux antiplaquettaires en périopératoire : la règle des 3-5-7**
[heartwire > CNCF Actualités ; 14 octobre 2010]
- **FA avec contre-indication aux AVK : l'apixaban fait deux fois mieux que l'aspirine**
[heartwire > ESC Actualités ; 31 août 2010]
- **Les nouvelles recommandations européennes sur la FA « collent à la pratique »**
[heartwire > ESC Actualités ; 30 août 2010]
- **Apixaban dans la FA : interruption prématurée d'AVERROES pour cause d'efficacité**
[heartwire > Actualités ; 14 juin 2010]
- **TVP et EP : quand et comment traiter en ambulatoire ?**
[heartwire > SFMU Actualités ; 9 juin 2010]
- **La FDA recommande l'approbation du dabigatran dans la FA**
[heartwire > Actualités ; 22 septembre 2010]
- **Switcher ou ne pas switcher les patients sous AVK après RE-LY ?**
[heartwire > ESC Actualités ; 7 septembre 2009]
- **Le dabigatran bat la warfarine à plates coutures en prévention des AVC sur FA dans RE-LY**
[heartwire > ESC Actualités ; 30 août 2009]
- **Un nouvel anti-Xa oral, le rivaroxaban, fait ses preuves après arthroplastie**
[heartwire > Actualités ; 10 juillet 2008]