

# FA : apixaban versus aspirine en prévention des thromboembolies

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.

## Question clinique

Chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) et à risque accru d'AVC, quelles sont l'efficacité (prévention d'AVC ou d'embolie systémique) et la sécurité (risque hémorragique) de l'apixaban versus aspirine ?

## Contexte

L'incidence annuelle d'accident vasculaire cérébral est de 4,5% environ chez les patients présentant une FA, et elle augmente également proportionnellement avec l'âge<sup>1</sup>. Les anticoagulants oraux de type antivitamine K réduisent ce risque de survenue d'un AVC mais présentent aussi des inconvénients : nécessité d'un contrôle biologique strict (INR), risque d'interactions médicamenteuses et d'hémorragie. D'autres anticoagulants oraux ont été ou sont évalués, avec insistance sur leur facilité d'emploi : pas de contrôle biologique nécessaire, dosage fixe, risque moindre d'interactions. Leurs inconvénients sont moins souvent soulignés. Le dabigatran a été récemment approuvé par la FDA pour la prévention thromboembolique en cas de FA. Le rivaroxaban est en cours d'évaluation. Quel est l'intérêt de l'apixaban dans cette indication ?

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 5 599 patients recrutés dans 522 centres (36 régions) ; âgés d'au moins 50 ans, avec FA documentée dans les 6 mois précédents ou à l'ECC lors du recrutement et avec au moins 1 facteur de risque d'AVC (anamnèse d'AVC ou d'AIT,  $\geq 75$  ans, HTA traitée, diabète traité, fraction d'éjection VG  $\leq 35\%$ , insuffisance cardiaque NYHA  $\geq$  II au recrutement, artérite périphérique, avec utilisation du score CHADS<sub>2</sub> pour chiffrer le risque), ne pouvant pas recevoir d'antivitamine K (décision à motiver : 21% score CHADS<sub>2</sub> modéré donc non indiqué, 37% ne voulant pas prendre d'antivitamine K)
- âge moyen de 70 ans ; 59% d'hommes, 40% des patients ayant pris une antivitamine K
- exclusions : e.a. autre indication pour une anticoagulation de longue durée, valvulopathie à opérer, hémorragie sévère dans les 6 mois ou risque hémorragique, prise d'une thiénopyridine.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle
- intervention : en double placebo, soit 2 x 5 mg/j d'apixaban, soit 81 à 324 mg d'aspirine par jour ; dose de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban si  $\geq 80$  ans,  $\leq 60$  kg ou créatininémie  $\geq 1,5$  mg/dl (= 6%)
- arrêt prématuré d'étude (bénéfice de l'apixaban)
- durée moyenne de suivi de 1,1 an.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire d'efficacité : AVC (diagnostic clinique sur signes  $> 24$  heures) ou embolie systémique
- critère primaire de sécurité : hémorragie majeure
- autres critères : infarctus du myocarde, décès vasculaire, décès de toute cause, événements vasculaires (adjudication centrale)
- analyse en intention de traiter.

### Résultats

- critère primaire d'efficacité : 1,6% d'événements sous apixaban versus 3,7% sous aspirine : HR 0,45 ; IC à 95% de 0,32 à 0,62 ;  $p < 0,001$
- critère primaire de sécurité : 1,4% vs 1,2% : HR 1,13 (0,74 à 1,75) ;  $p = 0,57$
- autres critères :
  - ~ décès : 3,5% vs 4,4% ; HR 0,79 (0,62 à 1,02) ;  $p = 0,07$
  - ~ hémorragies intracrâniennes : 0,4 vs 0,4%, différence non significative
  - ~ AVC ischémique : 1,1 vs 3,0% ; HR 0,37 (0,25 à 0,55) ;  $p < 0,001$
  - ~ hospitalisations cardiovasculaires : 12,6 vs 15,9% ; HR 0,79 (0,69 à 0,91) ;  $p < 0,001$
  - ~ saignements mineurs : 6,3% vs 5,0% HR 1,24 (1,00 à 1,53)
  - ~ bénéfice net : critère composite d'événements ischémiques + saignements majeurs 5,3% pour l'apixaban vs 7,2% pour l'aspirine,  $p = 0,003$  pour la différence.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des patients en fibrillation auriculaire chez lesquels un traitement par antivitamine K n'est pas adéquat, l'apixaban réduit le risque d'AVC ou d'embolie systémique sans augmenter significativement le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne.

**Financement de l'étude :** firmes Bristol-Myers Squibb et Pfizer qui ont participé à l'élaboration de l'étude et à la rédaction du manuscrit.

**Conflits d'intérêt des auteurs :** 1 des auteurs est employé par la firme Bristol-Myers Squibb ; tous les autres déclarent des honoraires reçus de nombreuses firmes dont Bristol-Myers Squibb et Pfizer, à titre divers (e.a. pour consultation).

### Considérations sur la méthodologie

Cette RCT soulève des questions au point de vue méthodologie presque aussi nombreuses que le nombre de ses auteurs. Cette étude semble être d'essaiage : nombre élevé d'auteurs, très peu de patients par centre de recherche. L'incidence de critère primaire sous aspirine (3,7%) est plus élevée que celle prise en compte dans le protocole, augmentant ainsi l'ampleur de la différence observée, mais posant surtout une question sur les patients inclus dans cette étude AVERROES : plus d'un tiers avec un score CHADS<sub>2</sub> de 0 à 1. Selon le guide de pratique européen<sup>2</sup>, un risque de 3,7% correspond à un risque avec un score CHADS<sub>2</sub> entre 2 et 3 chez des patients non traités. Dans l'étude BAFTA que nous avons précédemment analysée dans Minerva<sup>3</sup>, l'incidence pour un critère semblable était de 3,8% sous aspirine ; il s'agissait de patients a priori tous à risque « fort élevé » puisque âgés de plus de 75 ans. Le choix de faire une évaluation apixaban versus aspirine dans une telle population nous semble poser un problème scientifique (avantage des antivitamines K versus aspirine reconnu) mais aussi éthique (donner de l'aspirine ou un traitement d'efficacité non connue à des patients pour lesquels un anticoagulant est prouvé efficace). Le plus gros problème est l'arrêt prématuré de l'étude, prévu dans le protocole selon les auteurs. Il est connu (et les auteurs le mentionnent) qu'un tel arrêt prématuré peut surestimer le bénéfice de l'intervention comme il ne permet pas de préciser davantage (intervalle de confiance très large) le risque hémorragique.

### Interprétation des résultats

Pour les 40% de patients ayant précédemment pris des anticoagulants oraux, nous ne savons pas quand ils les ont arrêtés ; un arrêt fort proche de l'inclusion dans cette étude peut en influencer les résultats, un rebond d'incidents pouvant être observés à l'arrêt des anticoagulants. La population d'étude est sélectionnée comme étant à risque accru mais 36% ont un score CHADS<sub>2</sub> de 0 ou 1. L'examen du motif de non administration d'un traitement antivitamine K montre les arguments (les plus fréquents) suivants : CHADS<sub>2</sub> de 1 et anticoagulation non nécessaire (21%), refus du patient (37%), INR non mesuré (usage d'antivitamines K précédent) ou probablement non mesurable à intervalles réguliers (43%), causes multiples (52%). Il s'agit donc bien d'un échantillon de convenance plus que d'une contre-indication médicale à la prise d'un anticoagulant. A signaler qu'un tiers des patients ont une FA paroxystique (ECC positif lors du recrutement) sans données sur l'évolution de cette FA. La population incluse est donc relativement hétérogène et les patients avec risque de saignement sont exclus de l'étude. Pour l'intervention ensuite, soulignons une prise d'aspirine hors médicament d'étude chez 9% des patients, sans analyse par les auteurs pour cette donnée. Pour les résultats d'efficacité, une analyse en sous-groupe montre pour les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT une incidence du critère primaire de 2,5% sous apixaban versus 8,3% sous aspirine (RAR de 5,8%) mais sans plus de détails (valeur p, IC à 95% non donnés). Pour le risque d'hémorragie, cette étude n'apporte pas de preuve d'une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne sous apixaban versus aspirine mais dans l'analyse incluant uniquement les patients ayant réellement pris le traitement, la fréquence de cet incident est moins importante sous aspirine et le HR est plus élevé sans être significatif (1,54 ; IC à 95% de 0,96 à 2,45 ; p=0,07). L'arrêt prématuré de l'étude a sans doute empêché de conclure sur ce point.

### Mise en perspective des résultats

Cette étude ne permet de conclusions pour l'intérêt de l'apixaban que versus aspirine et non versus antivitamine K, traitement recommandé en cas de FA avec risque d'AVC élevé au CHADS<sub>2</sub>. Les auteurs ont conçu un critère de bénéfice clinique net, critère composite reprenant les événements ischémiques et les saignements majeurs : il est en faveur de l'apixaban versus aspirine : 5,3% vs 7,2% ; p=0,003. Dans l'étude RE-LY analysée dans Minerva<sup>4</sup>, un tel critère de bénéfice clinique net (événement vasculaire majeur, saignement majeur, décès) n'était pas significativement en faveur du dabigatran 220 mg : 7,64% pour la warfarine, 7,09% sous dabigatran 220 mg avec RR 0,92 ; IC à 95% de 0,84 à 1,02 ; p=0,10. Pour le dabigatran 300 mg, résultat à la limite de la signification : 6,91% sous dabigatran 300 mg avec RR 0,91 ; IC à 95% de 0,82 à 1,00 ; p=0,04. L'efficacité des anticoagulants oraux (warfarine) est plus importante que celle de l'aspirine pour la prévention du risque d'AVC en cas de FA<sup>5</sup> et l'efficacité de la warfarine ne diminue pas avec l'âge des patients, au contraire de celle des anti-agrégants plaquettaires<sup>6</sup>. Le risque d'hémorragie est cependant plus important, incitant à ne proposer un traitement anticoagulant oral que si le risque d'AVC est élevé et que le risque de saignement n'est pas trop élevé (estimation par exemple avec le **HAS-BLED score**). L'étude AVERROES concernant l'apixaban ne permet pas de le situer par rapport à la warfarine et montre un intérêt possible versus aspirine avec les incertitudes concernant l'absence d'antidote connu, les effets indésirables et interactions à mieux préciser et un coût beaucoup plus élevé. L'étude RE-LY montrait un intérêt possible, limité, du dabigatran 300 mg en termes de bénéfice clinique net mais sans apporter non plus de réponse aux questions d'antidote et de sécurité.

### Conclusion de Minerva

Cette RCT aux très nombreuses limites méthodologiques, incluant des patients en fibrillation auriculaire et avec risque variable de faire un accident vasculaire cérébral, montre un intérêt possible de l'anticoagulant oral apixaban versus aspirine sans comparaison avec les antivitamines K.

### Pour la pratique

Le plus récent guide de pratique de l'European Society of Cardiology<sup>2</sup> recommande pour le choix d'un traitement thromboprophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS<sub>2</sub> (score de 0 à 6). En cas de score  $\geq 2$ , prescription d'une antivitamine K (INR cible de 2,5 soit entre 2 et 3) (GRADE IA), le dabigatran pouvant être pris en considération (dose de 220 ou 300 mg/j selon le risque de saignement au score HAS-BLED). En cas de score de 0 à 1, réaliser un **score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** plus détaillé (de 0 à 9). Ce score augmente les indications d'un traitement anticoagulant (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  – GRADE IA). En cas de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1, un traitement anticoagulant sera préféré à l'aspirine (GRADE IA). En cas de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0, la préférence est de ne pas donner de traitement antithrombotique ni antiagrégant. L'étude AVERROES ne permet pas de comparaison apixaban versus antivitamine K. Un bénéfice éventuel versus aspirine ne remet pas en cause les recommandations établies au vu de la place attribuée à l'aspirine.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)