



# Associer de l'apixaban à un (ou des) antiagrégant(s) plaquettaire(s) : risque hémorragique accru comme avec les AVK

### Référence

Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:777-87.

### Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Nous avons souligné en 2014 dans la revue Minerva (1) le risque accru d'hémorragies gastro-intestinales hautes et basses avec nécessité de transfusions et d'hospitalisations liées à ces saignements en cas d'association de médicaments antithrombotiques, particulièrement pour l'association aspirine + anticoagulant et pour l'association aspirine + thiénoxydine (clopidogrel souvent) + anticoagulant antagoniste de la vitamine K (AVK) (2).

L'aspirine et surtout l'association aspirine + clopidogrel sont particulièrement utilisées en prévention cardiovasculaire après un syndrome coronarien aigu. Dans cette indication, les nouveaux anticoagulants oraux (NAOs) ont également été évalués. Nous avons souligné (3) que les études avec le rivaroxaban (4), le dabigatran (5) et l'apixaban (6) ne montraient pas de bénéfice clinique net pour ces nouveaux traitements post syndrome coronarien aigu. Ces études attiraient aussi l'attention sur l'augmentation de risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un nouvel anticoagulant oral avec de l'aspirine associée ou non à une thiénoxydine (clopidogrel souvent).

L'étude avec l'apixaban, appelée APPRAISE-2 (6), publiée en 2011, évaluant l'efficacité de l'apixaban en association avec un traitement antiagrégant plaquettaire post syndrome coronarien aigu, était une étude incluant 7364 patients, dont 18,6% sous monothérapie antiagrégante (87,8% sous aspirine, 11,8% sous clopidogrel) et 81,4% sous 2 antiagrégants (le deuxième étant le clopidogrel dans 97,2% des cas). Cette étude avait été arrêtée prématurément en raison d'un taux d'hémorragie majeure accru sous apixaban sans réduction de l'incidence des événements ischémiques. En effet, pour la prévention des décès cardiovasculaires, critère primaire d'efficacité, le HR était à 0,95 (avec IC à 95% de 0,80 à 1,11) versus placebo et pour les saignements majeurs, critère primaire de sécurité, le HR était à 2,59 (avec IC à 95% de 1,5 à 4,46). Pour les saignements mineurs ou majeurs, le HR était à 2,79 (avec IC à 95% de 1,83 à 4,27).

Hess et al. ont réalisé une nouvelle **analyse post hoc** (7) des résultats de cette étude dans le but de voir si l'efficacité et la sécurité de l'apixaban variaient en fonction du traitement antiagrégant concomitant. Les résultats montrent : pas de différence d'efficacité entre un traitement initial par 2 antiagrégants et un traitement par 1 antiagrégant avec HR à 1,07 (avec IC à 95% de 0,85 à 1,34) mais davantage de saignements majeurs pour le traitement par 2 antiagrégants (HR de 1,47 avec IC à 95% de 0,64 à 3,41) et de saignements majeurs ou mineurs (HR de 2,06 avec IC à 95% de 1,04 à 4,07). L'efficacité de l'apixaban versus placebo évaluée sur un critère composite incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique, est non significativement différente pour les patients sous aspirine (HR à 0,91 avec IC à 95% de 0,62 à 1,32) et pour les patients sous aspirine + clopidogrel (HR à 0,95 avec IC à 95% de 0,78 à 1,14). Pour les saignements majeurs, pour l'apixaban versus placebo, le HR était à 6,22 (avec IC à 95% de 0,75 à 51,73) pour les patients sous aspirine seule et le HR était à 2,44 (avec IC à 95% de 1,34 à 4,45) pour ceux sous aspirine + clopidogrel.

Cette analyse montre que l'utilisation de la seule aspirine versus association aspirine + clopidogrel n'est pas plus sûre en termes de sécurité (hémorragies) chez des patients mis sous apixaban post syndrome coronarien aigu. Nous avons déjà souligné un risque hémorragique accru en cas d'association d'un NAO avec un antiagrégant plaquettaire : dans l'étude RE-LY avec le dabigatran en cas de FA, risque de saignement majeur similaire sous NAO ou warfarine en cas d'association avec un antiagrégant plaquettaire (8,9). Un même constat a été fait dans une étude rivaroxaban versus warfarine en ajout à de l'aspirine (ou autre AINS) en cas de TEV aiguë (10) : risque hémorragique accru versus absence d'aspirine (AINS) et semblable pour les 2 types d'anticoagulant.

## Conclusion

Cette réanalyse post-hoc d'une étude évaluant l'intérêt de l'apixaban versus placebo en post syndrome coronarien aigu confirme son manque d'efficacité en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires majeurs et son risque accru d'incidents hémorragiques tant en association avec l'aspirine seule qu'en ajout au traitement aspirine + clopidogrel. Les NAOs semblent augmenter autant le risque d'hémorragie que les AVK lors de leur association avec un (ou deux) antiagrégant(s) plaquettaire(s).

### Noms de marque

- apixaban : Eliquis®
- clopidogrel : Clopidogrel Apotex®, Clopidogrel EG®, Clopidogrel Sandoz®, Clopidogrel Teva®, Clopidomed®, Plavix®

### Références

1. Chevalier P. Risques des associations antithrombotiques chez les personnes âgées. Minerva bref 15/09/2014.
2. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.
3. Chevalier P. Nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires pour le post SCA. Minerva bref 28/05/2012.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
5. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
6. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
7. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:777-87.
8. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
9. La Rédaction Minerva. Dabigatran ou warfarine et antiagrégants plaquettaires : risque hémorragique accru. Minerva bref 15/11/2013.
10. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947-53.