



Intérêt de l'apixaban en cas de FA à la dose de 5 mg 2 fois par jour en cas d'âge ≥ 80 ans, de poids ≤ 60 kg ou de créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl

Référence

Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:673-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Dans l'important dossier des nouveaux anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K (NAOs), nous avons publié dans la revue Minerva (1) une analyse de la RCT ARISTOTLE (2) concernant l'efficacité de l'apixaban.

Cette étude montrait dans une population en fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire l'intérêt de l'apixaban versus warfarine (INR cible de 2,0 à 3,0) en double placebo, au point de vue efficacité et sécurité, sur une durée médiane de suivi de 1,8 an. L'apixaban était administré à la dose de 5 mg x 2/j, sauf pour 5% des sujets qui présentaient au moins 2 des critères suivants : ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl, sujets qui avaient reçu une dose de 2 x 2,5 mg/j. Cette réduction initiale de dose était très probablement motivée par l'accroissement des accidents hémorragiques constaté chez ce type de patients dans les précédentes études avec d'autres NAOs à dose courante. Nous avons souligné que, dans cette étude, 34% des patients inclus avaient initialement un score CHADS₂ ≤ 1 , soit un risque moindre d'AVC que dans les études avec d'autres NAOs, par exemple le rivaroxaban (3,4).

Dans ARISTOTLE, très probablement en raison du nombre faible de patients concernés et de la faible différence en efficacité (831 patients concernés au total ; pour le critère de jugement primaire survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique : 12 patients sous apixaban, 22 sous warfarine), aucune différence statistiquement significative n'est observée entre une dose d'apixaban de 2 x 2,5 mg/j et la warfarine (figure 2 de la publication, HR non donné en chiffres).

Les auteurs de ARISTOTLE publient maintenant une analyse secondaire (5) de leur étude concernant les sujets (22,8% du total des patients ayant reçu une dose de 2 x 5 mg d'apixaban ou de la warfarine) qui ne présentaient qu'un seul des critères pour une réduction de dose et qui ont donc reçu une dose de 5 mg 2x/ j tout en présentant donc soit un âge ≥ 80 ans (41,3%), soit un poids ≤ 60 kg (36%), soit une créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl (22,8%).

A noter que 48 patients présentant 2 critères ont reçu une dose de 2 x 5 mg d'apixaban.

Il n'y a pas eu de randomisation initiale en fonction de ces critères. Il s'agit donc bien d'une **analyse post-hoc**, avec rupture de la randomisation. Le tableau (table 2) montre aussi des différences pour les caractéristiques des sujets entre les sujets ne présentant pas de critère de réduction de dose et ceux qui en présentent un.

Les auteurs de cette publication concluent à un bénéfice concordant pour une dose de 2 x 5 mg d'apixaban versus warfarine pour les patients présentant un des critères de réduction de dose versus ceux n'en présentant pas.

Les chiffres donnés sont, pour la réduction du critère primaire AVC ou embolie systémique :

- pour les patients avec un critère : apixaban versus warfarine, HR à 0,94 (avec IC à 95% de 0,66 à 1,32) donc non significatif
- pour les patients sans critère : apixaban versus warfarine, HR à 0,77 (avec IC à 95% de 0,62 à 0,97) donc significatif.

Les résultats sont donc bien discordants en termes d'efficacité, à l'opposé de ce que mentionne la publication ! Il y a également une discordance nette en termes de décès (pas de différence significative en cas de présence d'un

critère) mais absence de différence pour les saignements majeurs et les saignements intracrâniens, diminués pour les sujets sous apixaban versus warfarine dans les 2 groupes (1 critère ou absence).

Conclusion

Les auteurs de cette analyse post hoc de la RCT ARISTOTLE évaluant l'intérêt de l'apixaban versus warfarine chez des patients présentant une FA non valvulaire à anticoaguler, tentent de nous convaincre, sans résultat probant, de la suprématie d'une dose de 2 x 5 mg d'apixaban versus warfarine (INR cible 2 à 3) chez des patients ne présentant qu'un seul des 3 critères suivants (≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl) dont le cumul de 2 est nécessaire pour une réduction de dose à 2 x 2,5 mg/j.

Nom de marque

- apixaban : Eliquis®

Références

1. Chevalier P. FA et nouveaux anticoagulants oraux : l'apixaban. Minerva bref 28/10/2011.0
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
4. Chevalier P. FA et nouvel anticoagulant oral : le rivaroxaban utile ? *MinervaF* 2011;10(9):106-7.
5. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829