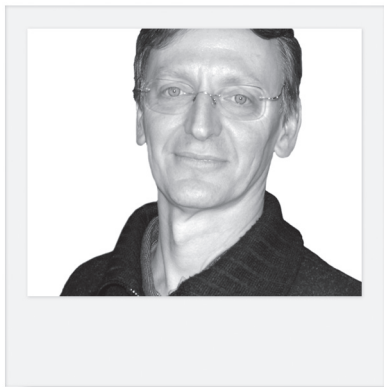


Etude ARISTOTLE

Soyons pratique à défaut d'être philosophe

RÉSUMÉ : Les résultats de l'étude ARISTOTLE ont montré qu'un nouvel anticoagulant, l'apixaban, est supérieur aux anti-vitamine K (AVK) pour réduire le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'embolies systémiques, d'hémorragies majeures et même de décès dans la prise en charge de patients ayant une fibrillation atriale (FA).



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Il s'agit de la troisième étude aux résultats publiés, évaluant un nouvel anticoagulant montrant qu'il est possible de faire aussi bien, voire mieux que les AVK, pour la prise en charge de la FA. Trois nouveaux anticoagulants devraient donc pouvoir être commercialisés avec une indication dans la FA et le médecin va devoir faire des choix.

[L'étude ARISTOTLE

Cette étude a évalué, en double aveugle, double placebo, l'incidence des AVC et des embolies systémiques survenant soit sous apixaban, soit sous AVK, chez des patients ayant une FA. Elle a permis d'enrôler 18 000 patients suivi pendant 2 ans. Ses résultats sont importants puisqu'elle a montré une réduction significative de 21 % des AVC et des embolies systémiques, critère principal de l'étude. Tous les AVC ont été inclus, tant ischémiques qu'hémorragiques mais ce sont essentiellement les AVC hémorragiques qui ont été significativement moindres sous apixaban, sans diminution significative des AVC ischémiques.

Deux autres résultats sont tout aussi importants. Cette étude a montré une réduction significative de 31 % des

événements hémorragiques majeurs et une réduction significative de 11 % de la mortalité totale. L'apixaban constitue donc une avancée pour la qualité de la prise en charge de la FA.

Deux autres études avaient évalué un nouvel anticoagulant différent de l'apixaban contre un AVK dans la prise en charge de la FA. Les trois études et molécules disponibles se différencient par de nombreux éléments (**tableau 1**) et les critères pouvant influencer le choix d'une molécule sont nombreux et plusieurs grilles d'analyse sont possibles, dont celles, partielles, rapportées ici.

[Le premier élément du choix

Le premier critère de choix est simple tant sur le plan pratique que psychologique : c'est la chronologie d'aboutissement des études. En effet, c'est par la première étude aboutie et présentée en août 2008, l'étude RE-LY, que les médecins puis les patients ont appris qu'il existait un nouvel anticoagulant, le dabigartan, qui permettrait, dans la prise en charge de la FA, une moindre contrainte, évitant notamment une surveillance biologique et certaines restrictions alimentaires. Cet élément est psychologiquement impor-

REVUES GÉNÉRALES

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|----------------------|---|--|---------------------------------|
| Mécanisme d'action | Inhibiteur direct de la thrombine | Inhibiteur direct du facteur Xa | Inhibiteur direct du facteur Xa |
| Biodisponibilité | 7,2 % | > 80 % | > 50 % |
| Pic de concentration | 1,5 heure | 3 heures | 3 à 4 heures |
| Demi-vie | 14 à 17 heures | 4 à 9 heures (jusqu'à 12 heures chez le sujet de plus de 75 ans) | 10 à 14 heures |
| Métabolisme | Activé par le foie et excrété jusqu'à 80 % par le rein | Excrété à 66 % par le rein | Excrété à 25 % par le rein |
| Interactions | Vérapamil | peu | Peu |

TABLEAU I : Quelques caractéristiques des nouveaux anticoagulant.

tant et va inciter à une substitution que l'on peut envisager ample des AVK vers le dabigatran, et ce dès qu'il aura un prix donnant droit au remboursement dans l'indication maintenant acquise de la FA. De ce fait, une grande partie des patients en FA, chez lesquels le patient ou le médecin souhaitera remplacer l'AVK par un nouvel anticoagulant sera rapidement traitée par le dabigatran. Lorsque les autres anticoagulants seront eux aussi remboursables dans la FA, il est peu probable qu'une nouvelle substitution d'anticoagulant se produise, et les nouvelles molécules seront plutôt réservées aux patients chez lesquels un anticoagulant doit être débuté. Sauf si leur dossier clinique et leurs spécificités éventuelles justifient de remplacer le dabigatran pour offrir un nouvel avantage au patient.

Dans ce contexte, un élément important sera la date où nous disposerons d'un test biologique permettant d'évaluer avec fiabilité le degré d'anticoagulation et d'un antidote à ces nouveaux anticoagulants. Comme il s'agit de deux classes thérapeutiques différentes, le test biologique et l'antidote du dabigatran seront différents de ceux du rivaroxaban et de l'apixaban, ces dernières molécules appartenant à une même classe, les anti-Xa.

On peut envisager que ces mises à disposition modifieront le choix que nous

ferons pour une molécule ou une autre, au moins temporairement, car il est probable que dans quelques années nous puissions disposer et d'un test biologique et d'un antidote pour ces nouvelles molécules.

RE LY : une commercialisation prochaine du dabigatran dans la FA

D'emblée, le médecin va donc utiliser le dabigatran parce que c'est le premier disponible et il en acquerra une certaine habitude. Ce d'autant que cette molécule et son dossier d'évaluation offrent des avantages : une évaluation ayant permis de distinguer les intérêts respectifs de deux doses, l'une faible, aussi efficace que les AVK avec un risque hémorragique moindre ; l'autre plus forte, plus efficace que les AVK pour prévenir les AVC et événements emboliques, avec un risque hémorragique similaire. Ce choix est *a priori* intéressant, sauf qu'il sera difficile en pratique, faute de critères bien validés, de distinguer les patients dont le risque hémorragique est tel sous AVK qu'ils justifient de recourir à une faible dose de dabigatran dont le risque hémorragique est certes moindre mais non nul. L'AMM de la molécule est cependant assez détaillée et permet d'orienter les choix de doses dès à présent (voir encadré).

Cette molécule et son dossier d'évaluation ont toutefois aussi des limites : une évaluation qui n'a pas été faite en double aveugle, de nombreuses interactions médicamenteuses, un doute concernant une augmentation possible du risque d'infarctus du myocarde... Chez certains patients, elle ne pourra donc pas être utilisée avec une sécurité garantie.

ROCKET AF : le rivaroxaban en débat aux Etats-Unis

La seconde molécule qui pourrait être commercialisée est le rivaroxaban qui a été évaluée dans l'étude ROCKET AF. Cet essai, ayant inclus plus de 14 000 patients, a montré que le rivaroxaban n'est pas inférieur aux AVK pour réduire le risque d'AVC et d'embolies systémiques dans la FA, et ce avec un risque hémorragique non différent. Qui plus est, la molécule a été évaluée en une seule prise par jour, alors que les autres anticoagulants ont été évalués en deux prises par jour. Aux Etats-Unis, le rivaroxaban a été approuvé pour une utilisation dans la FA, mais cette approbation fait l'objet d'une controverse comme en témoigne la publication de commentaires dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) d'octobre 2011 et le fait qu'une association de citoyens américains (*Public Citizen*) a demandé que cette demande soit rejetée par la FDA.

A la FDA, le Pr S. Nissen (Cleveland, OHIO), l'un des membres du groupe d'experts devant juger le dossier, avait voté contre une approbation avec des arguments qui ont été repris par *Public Citizen*: le traitement dans le groupe contrôle n'était pas optimal car le temps passé dans la cible d'INR dans ce groupe était de 55 % (alors qu'il dépassait 60 % dans les groupes contrôles des autres études); il y a eu un excès d'AVC dans la phase précoce ayant suivi l'arrêt du rivaroxaban; la dose de rivaroxaban utilisée a été de 20 mg une fois par jour, alors que la demi-vie du produit est inférieure à 15 heures et que les études préalables étaient plus en faveur de l'utilisation d'une dose de 10 mg, deux fois par jour. Ces données sont reprises en exergue dans le rapport préliminaire de 388 pages, daté du 8 septembre 2011, des experts chargés d'analyser l'étude ROCKET AF pour la FDA (page 10). Dès lors, l'analyse en sous-groupe par centres ayant obtenu des temps dans la cible d'INR différents devenait importante pour évaluer la valeur d'une des hypothèses de réserve faite à l'enregistrement de cette molécule. De plus, une proposition d'étude d'évaluation des stratégies à adopter lors de l'arrêt du rivaroxaban a été faite avant que le produit ne soit commercialisé.

Les débats ont été amples, commentés, analysés et le rapport préliminaire de la FDA ainsi que l'article du *NEJM* ont apporté les éléments suivants:

- si le temps passé dans la cible d'INR sous warfarine dans l'étude ROCKET AF a été de 55 % en moyenne, il a été très différent selon les pays, allant de 36 % en Inde à 75 % en Suède,
- l'analyse d'un sous-groupe de patients (15 % des patients), dont le temps passé dans la cible était en moyenne de 68 %, a

Dabigatran : quelle dose pour quel patient selon l'AMM française ?

Indication en France : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes ayant une FA non valvulaire associée à 1 ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, FEVG < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique classe > 2 NYHA, âge > 75 ans, âge > 65 ans et un diabète ou une maladie coronaire ou une HTA.

La dose de 150 mg deux fois par jour est indiquée chez les patients de plus de 18 ans et de moins de 80 ans.

La dose de 110 mg deux fois par jour est à proposer en cas d'insuffisance rénale (définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min mais supérieure à 30 mL/min) et/ou de risque hémorragique important (âge < 75 ans, insuffisance rénale, ou poids < 50 kg) et/ou lors de la prescription conjointe de vérapamil, de dronédarone ou de quinidines et/ou en cas d'administration concomitante d'aspirine, de clopidogrel ou d'AINS, et/ou en cas d'œsophagite, de gastrite ou de reflux gastro-œsophagien nécessitant un traitement par IPP ou par antihistaminique H2.

Le dabigatran ne doit pas être prescrit chez la femme enceinte, la femme allaitante, la personne de moins de 18 ans, l'insuffisant rénal (défini par une clairance de la créatinémie inférieure à 30 mL/min) ou lorsque les enzymes hépatiques sont à des taux supérieurs à 2 fois les valeurs supérieures de la normale.

montré que le risque d'événements du critère primaire était légèrement supérieur sous rivaroxaban que sous warfarine.

Il n'est pas possible de résumer l'ensemble du débat autour de la demande d'enregistrement du rivaroxaban aux Etats-Unis, mais on peut constater, d'après les quelques éléments présentés, qu'il n'a pas été simple. Quoiqu'il en soit, la FDA a accepté que le rivaroxaban soit approuvé pour la prévention des événements emboliques dans la FA.

ARISTOTLE et AVERROES : un dossier plus simple pour l'apixaban ?

Nul ne peut préjuger de l'analyse que la FDA et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) feront du dossier d'enregistrement concernant l'apixaban. Ce dossier comportera probablement une demande concernant les

deux études de phase III conduites dans la FA. Il pourrait donc y avoir une demande d'indication de l'apixaban chez les patients à risque embolique ne voulant ou ne pouvant pas recevoir des AVK, puisque l'étude AVERROES avait montré un bénéfice net de l'apixaban par rapport à l'aspirine chez de tels patients. Il devrait aussi y avoir une demande comme traitement alternatif aux AVK chez les patients le justifiant, avec probablement une demande stipulant la supériorité de l'apixaban sur les AVK. Notons que si la supériorité est reconnue, le traitement par apixaban ne sera pas une alternative aux AVK, mais un choix préférentiel.

Il est donc aussi possible et certainement utile de faire reposer le choix d'un nouvel anticoagulant parmi les trois qui seront disponibles sur les données des demandes d'enregistrement et leurs analyses et commentaires, dès lors que ceux-ci sont versés au débat public.