

Étude ARISTOTLE : comparaison entre l'apixaban et la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Jean-François Tessier^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Jessica Brisson^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat au programme de maîtrise en pharmacie d'hôpital, Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada, au moment de la soumission de l'article;

²Pharmacien, CSSS La Pommeraie, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CSSS de Lac-St-Jean-Est, Hôpital d'Alma, Alma (Québec) Canada

Reçu le 20 juillet 2012; Accepté après révision par les pairs le 6 mars 2013

Titre : *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (étude ARISTOTLE)*. N Engl J Med 2011;365:981-92¹.

Auteurs : Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll.

Commanditaires : Bristol-Myers Squibb et Pfizer.

Cadre de l'étude : Depuis quelques années, d'importants changements ont eu lieu dans le domaine de la cardiologie. En effet, la warfarine, une molécule utilisée depuis plus de 50 ans pour le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques, a vu naître de sérieux concurrents à son utilisation qui nécessite un suivi étroit. Le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine, a été comparé à la warfarine dans l'étude RELY alors que le rivaroxaban, un anti-Xa, l'a été dans l'étude ROCKET-AF^{2,3}. ARISTOTLE est l'étude publiée le plus récemment, portant sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques associés à la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire¹. Elle a comparé l'anti-Xa apixaban à la warfarine.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comportant deux groupes parallèles.

Patients : De décembre 2006 à avril 2010, 18 201 patients ont été recrutés dans 1034 centres présents dans 39 pays. Les critères d'inclusion étaient les suivants : fibrillation ou *flutter* auriculaire au recrutement OU au moins deux épisodes de fibrillation ou *flutter* auriculaire paraissant à l'ECG à un minimum de deux semaines d'intervalle dans les 12 mois précédant le recrutement. Les participants devaient également présenter au moins un facteur de risque d'AVC selon l'échelle CHADS₂⁴ soit : 1) âge d'au moins 75 ans, ou 2) antécédent d'AVC, d'ICT, d'embolie systémique, ou 3) insuffisance cardiaque symptomatique au cours des trois mois précédant le recrutement, ou fraction d'éjection du ventricule gauche \leq 40 %, ou 4) diabète mellitus, ou 5) hypertension nécessitant un traitement pharmacologique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : FA due à une cause réversible, sténose mitrale modérée à sévère, condition autre que la FA qui nécessite une anticoagulation (ex. : prothèses valvulaires cardiaques), AVC dans les sept jours précédant le recrutement, ASA dont la dose est supérieure à 165 mg par jour ou association ASA et clopidogrel, insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $>$ 221 μ mol/L ou clairance à la créatinine calculée $<$ 25 ml/min).

Interventions : Deux groupes étaient à l'étude. Le groupe recevant l'apixaban dosé à 5 mg deux fois par jour avec placebo de warfarine était comparé au groupe recevant la warfarine (ajustée pour RNI entre 2 et 3) avec comme placebo l'apixaban. Il faut noter que l'apixaban à 2,5 mg était administré deux fois par jour aux patients présentant au moins deux des critères suivants : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg, créatinine sérique \geq 133 μ mol/L vu le risque de saignement plus élevé.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité de l'étude évaluait la survenue d'AVC ou d'embolies systémiques. L'AVC était défini comme étant un déficit neurologique focal, de cause non traumatique et persistant pendant 24 heures au minimum. L'AVC était catégorisé comme ischémique (avec ou sans transformation hémorragique), hémorragique ou incertain (quand les patients n'avaient pas eu d'imagerie cérébrale ou quand une autopsie n'avait pas été pratiquée). La mortalité toutes causes confondues constituait un objectif secondaire de l'étude.

L'objectif primaire d'innocuité évaluait les saignements majeurs qui étaient définis, selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), comme un saignement objectif accompagné d'une diminution de l'hémoglobine de 20 g/L OU survenant à un site critique (ex. : intracrânien, péricardique, etc.) OU entraînant la mort. Les objectifs secondaires d'innocuité comprenaient les saignements non majeurs mais cliniquement non négligeables, définis comme un saignement cliniquement objectif ne répondant pas aux critères d'un saignement majeur mais menant à une hospitalisation OU à une intervention médicale ou chirurgicale OU une à modification du traitement antithrombotique.

Pour toute correspondance : Jean-François Tessier, 950, rue Principale, Cowansville (Québec) J2K 1K3, CANADA; Téléphone : 450 266-4342; Télécopieur : 450 263-2042; Courriel : jeff_tessier@yahoo.com

Résultats : Les patients des groupes apixaban et warfarine avaient tous un score CHADS2 moyen de $2,1 \pm 1,1$. L'incidence d'AVC ou d'embolie systémique était de 1,27 % par année dans le groupe apixaban comparativement à 1,60 % par année avec la warfarine (rapport de risque [RR]:0,79; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]:0,66-0,95; $p = 0,01$). L'incidence d'AVC hémorragique était de 0,24 % par année avec l'apixaban comparativement à 0,47 % par année avec la warfarine (RR:0,51; IC 95 %:0,35-0,75; $p < 0,001$). L'incidence d'AVC ischémique était de 0,97 % par année avec l'apixaban contre 1,05 % par année avec la warfarine (RR:0,92; IC 95 %:0,74-1,13; $p = 0,42$). La mortalité toutes causes confondues était de 3,52 % par année avec l'apixaban comparativement à 3,94 % par année avec la warfarine (RR:0,89; IC 95 %:0,80-0,998; $p = 0,047$). L'incidence de saignement majeur était de 2,13 % par année avec l'apixaban *vs* 3,09 % par année avec la warfarine (RR:0,69; IC 95 %:0,61-0,80; $p < 0,001$). L'incidence de saignements intracrâniens était de 0,33 % par année avec l'apixaban contre 0,80 % avec la warfarine (RR:0,42; IC 95 %:0,30-0,58; $p < 0,001$).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude ARISTOTLE¹

CARACTÉRISTIQUES	APIXABAN (n = 9120)	WARFARINE (n = 9081)
Âge moyen (années)	70	70
Femmes (%)	35,5	35,0
Poids moyen (kg)	82	82
Tension artérielle systolique moyenne (mm Hg)	130	130
Utilisation antérieure d'un antagoniste de la vitamine K pendant > 30 jours consécutifs (%)	57,1	57,2
Type de fibrillation auriculaire		
Paroxystique (%)	15,1	15,5
Persistante ou permanente (%)	84,9	84,4
Facteurs de risque		
Âge égal ou supérieur à 75 ans (%)	31,2	31,1
AVC, ICT ou embolie systémique antérieure (%)	19,2	19,7
Insuffisance cardiaque ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (%)	35,5	35,4
Diabète (%)	25,0	24,9
Hypertension nécessitant un traitement (%)	87,3	87,6
Score CHADS2		
Moyen	2,1	2,1
1 (%)	34,0	34,0
2 (%)	35,8	35,8
3 ou plus (%)	30,2	30,2
Clairance à la créatinine		
Normale, > 80 ml/min (%)	41,2	41,4
IR légère, > 50 à 80 ml/min (%)	41,9	41,5
IR modérée, > 30 à 50 ml/min (%)	15,0	15,2
IR sévère, ≤ 30 ml/min (%)	1,5	1,5
Région		
Amérique du Nord (%)	24,7	24,5
Amérique latine (%)	19,1	19,0
Europe (%)	40,3	40,4
Asie du Pacifique (%)	16,0	16,1

IR : insuffisance rénale

Discussion : La FA touche 15 % de la population américaine. Il est à noter que la fréquence de cette affection augmente avec l'âge. Dans le contexte du vieillissement de la population, ce chiffre risque d'augmenter d'année en année⁶. Loin d'être banale, la FA cause entre 1,9 et 18,2 % d'AVC par année chez les patients non traités (selon le score CHADS2) et la moitié de ces événements résulteront en une incapacité permanente ou en décès⁷. Le traitement préférentiel, jusqu'à tout récemment, consistait en l'utilisation de warfarine. Cependant, en raison de la lourdeur du suivi et des craintes de complications hémorragiques, seulement 42 % des patients ayant reçu un diagnostic de FA et nécessitant une thérapie à la warfarine se voient prescrire cet agent au moment du diagnostic⁸. Dans ce contexte, l'arrivée de nouveaux agents antithrombotiques plus faciles d'utilisation peut devenir une option intéressante pour les professionnels de la santé de même que pour les patients. L'apixaban est le deuxième anti-Xa de cette nouvelle classe d'anticoagulants oraux.

Les auteurs de l'étude ARISTOTLE concluent à la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine pour la prévention des AVC en général et des embolies systémiques liés à la FA, mais pas pour la prévention des AVC ischémiques. On note une diminution relative des objectifs primaires d'efficacité et de sécurité respectivement de 21 % et 31 %. Quant à l'efficacité, il faut noter que les résultats sont surtout influencés par une réduction des AVC hémorragiques (0,24 %/an (apixaban) *vs* 0,47 %/an (warfarine) $p < 0,001$). Fait intéressant, un des objectifs secondaires a démontré une diminution relative de 11 % ($p = 0,047$) de la mortalité toutes causes confondues. Notons que le RNI était dans l'intervalle thérapeutique 62 % du temps chez les patients recevant la warfarine. Ce résultat est similaire à celui qui a été obtenu dans les autres études sur les nouveaux anticoagulants oraux (55 % dans ROCKET-AF et 64 % dans RE-LY) et légèrement supérieur à celui qu'on voit dans les cliniques d'anticoagulation⁵. Soulignons que les populations étaient différentes entre ces études et que ces dernières ont été réalisées dans différents pays qui n'ont pas tous la même méthode de suivi du RNI, ce qui peut expliquer en partie la différence obtenue dans les pourcentages de temps dans l'intervalle thérapeutique.

Parmi les points forts de cette étude, on retrouve une étude d'envergure bien conduite, en double aveugle, avec des critères d'inclusion et d'exclusion pertinents ainsi qu'un groupe comparateur adéquat et des résultats statistiquement significatifs. L'apixaban comporte plusieurs avantages par rapport à la warfarine. Tout d'abord, le potentiel d'interactions alimentaires et médicamenteuses est nettement moindre. L'effet anticoagulant étant plus prévisible, il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi routinier des paramètres de

Tableau II. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude ARISTOTLE¹

	GROUPE APIXABAN (n = 9120)		GROUPE WARFARINE (n = 9081)		RAPPORT DE RISQUE	VALEUR <i>p</i>	RRR (%)	RRA (%)	NNT
	N ^{bre} DE PATIENTS	% / AN	N ^{bre} DE PATIENTS	% / AN					
AVC ou embolie systémique	212	1,27	265	1,60	0,79	0,01	20,5	0,6	167
AVC ischémique*	162	0,97	175	1,05	0,92	0,42	-	-	-
AVC hémorragique	40	0,24	78	0,47	0,51	< 0,001	48,8	0,42	238
Embolie systémique	15	0,09	17	0,10	0,87	0,70	-	-	-
Mortalité	603	3,52	669	3,94	0,89	0,047	10,3	0,76	132
Saignements majeurs	327	2,13	462	3,09	0,69	< 0,001	29,4	1,5	67
Intracrâniens	52	0,33	122	0,80	0,42	< 0,001	57,8	0,78	128

NNT : nombre nécessaire à traiter; NS : non significatif; RRA : réduction du risque absolu; RRR : réduction du risque relatif

*AVC ischémique ou de type incertain

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Une stratification a été faite en fonction du site et de l'utilisation antérieure de warfarine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients y ayant participé? Oui. Tous les patients ayant été répartis aléatoirement ont été pris en compte.
Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme? Oui. La durée de l'étude a été planifiée afin d'obtenir environ 448 événements primaires (survenue de 477 événements) et le suivi des patients a duré en moyenne deux ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés? Oui. Les patients recevaient un comprimé d'apixaban avec un comprimé placebo remplaçant la warfarine ou un comprimé de warfarine avec un comprimé placebo remplaçant l'apixaban. Les comprimés de placebo et de médicaments étaient identiques. Une valeur de RNI fictive était donnée aux professionnels responsables du suivi des patients recevant un placebo de warfarine.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Même si les valeurs <i>p</i> n'étaient pas fournies, les caractéristiques des patients entre les deux groupes étaient similaires.
Les groupes étaient-ils traités également à l'extérieur du cadre de recherche? Oui. Les autres traitements médicamenteux utilisés étaient similaires entre les groupes au début de l'étude, mais aucune information n'est donnée concernant l'évolution des traitements durant l'étude.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Diminution relative des AVC et des embolies systémiques de 21 %, des saignements majeurs de 31 % et de la mortalité toutes causes confondues de 11 % avec apixaban comparativement à la warfarine. Le nombre d'AVC hémorragiques a subi une diminution relative de 49 % dans le groupe apixaban <i>versus</i> le groupe warfarine alors que les AVC emboliques n'ont pas diminué de façon significative.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les AVC et embolies systémiques ont diminué de façon significative de même que les saignements globaux, peu importe l'échelle utilisée. Cependant, les saignements gastro-intestinaux n'ont pas diminué significativement. Pour ce qui est des autres effets indésirables (élévation des enzymes hépatiques, pneumonie, etc.), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Les résultats s'appliquent aux patients avec FA ou flutter auriculaire non valvulaire ayant un score CHADS2 ≥ 1. Les résultats ne s'appliquent pas aux patients qui ont une insuffisance rénale sévère (CrCl < 25 ml/min), un AVC dans les sept jours précédant le début du traitement ou qui nécessitent une anticoagulation autre que la FA ou le flutter.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Les résultats sont très intéressants et convaincants. Il faut souligner qu'un avantage net et significatif (c'est-à-dire une diminution des AVC, des embolies systémiques, de la mortalité toutes causes confondues et des saignements majeurs) a été observé entre l'apixaban et la warfarine.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. À la fois parce que le gain clinique avec l'apixaban est intéressant et aussi parce que le groupe comparateur était adéquat. En effet, pour le groupe warfarine, le temps dans le RNI thérapeutique est de 62,2 %, ce qui correspond à ce qui est obtenu dans les différentes études du même type et qui est supérieur à ce qu'on observe dans certaines cliniques d'anticoagulation ² .

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis; NST : nombre de sujets à traiter; RR : risque relatif; TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

coagulation. Le début d'action est également plus rapide, ce qui évite le chevauchement avec une héparine de bas poids moléculaire.

Bien entendu, on note tout de même certains inconvénients. La prise deux fois par jour de l'apixaban pourrait entraîner

des difficultés d'observance pour certains patients. Les désavantages majeurs de l'apixaban et des nouveaux anticoagulants oraux sont l'absence de paramètres de suivi de l'effet anticoagulant et l'absence d'antidote. En présence de rivaroxaban, un anti-Xa oral de la même classe que l'apixaban, le temps de prothrombine est augmenté⁹.

Cependant, la portée clinique de cette augmentation n'est pas connue et des essais cliniques devront être réalisés afin de corréliser les valeurs obtenues à l'activité anticoagulante *in vivo* de ces anticoagulants oraux. Présentement, de nouveaux tests de laboratoire mesurant l'anti-Xa sont en développement pour les anticoagulants oraux, puisque les tests existants ne sont pas adaptés à ces molécules¹⁰. Pour ce qui est du renversement de l'effet anticoagulant, on a démontré que le PCC (*prothrombin complex concentrates* [Octaplex^{MD}, Beriplex^{MD}]), contenant les facteurs II, VII, IX et X, normalise le temps de prothrombine chez des volontaires sains ayant reçu du rivaroxaban, mais pas chez ceux sous dabigatran¹¹. Bien que les résultats de cette étude soient prometteurs, ils devront être reproduits avec un échantillon plus important. De plus, un facteur Xa recombinant efficace contre tous les inhibiteurs du facteur Xa est en développement¹².

Certains points restent à clarifier. Ils concernent l'utilisation des nouveaux anticoagulants pour les patients ayant une prothèse valvulaire et pour les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire. L'étude de phase II RE-ALIGN a mené à la mention d'une contre-indication dans la monographie du dabigatran pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque étant donné l'augmentation des risques de saignements et d'événements thromboemboliques causés par le dabigatran comparativement à la warfarine¹³.

Qu'en sera-t-il de l'apixaban? La monographie actuelle de l'apixaban déconseille l'utilisation de ce médicament en présence de valve cardiaque artificielle. Pour la question des antiplaquettaires, il faut souligner que les patients utilisant une bithérapie antiplaquettaire (aspirine plus un inhibiteur P2Y12) ont été exclus de l'étude ARISTOTLE. Aucune étude n'a été faite avec les nouveaux anticoagulants oraux auprès de patients ayant subi la pose d'un tuteur ou nécessitant une bithérapie antiplaquettaire et ayant une indication pour

une anticoagulation à long terme (FA, prothèse valvulaire cardiaque, etc.). Comme l'association antiplaquettaire et nouveaux anticoagulants n'a pas encore été bien étudiée, on propose de recourir à une combinaison avec la warfarine, comme le suggèrent les experts de la Société canadienne de cardiologie dans leur dernière recommandation²².

Pour ce qui est du prix d'acquisition des nouveaux anticoagulants oraux, on considère généralement qu'il est plus élevé que celui de la warfarine et de son suivi lorsqu'on prend uniquement en considération les paramètres financiers bruts¹⁴. Cependant, une étude canadienne et une étude du Royaume-Uni ont démontré que le dabigatran serait efficace du point de vue financier pour les patients souffrant de FA lorsque les effets sur leur qualité de vie s'ajoutent à l'équation par le calcul de la *quality-adjusted life year* (QALY)^{15,16}. Il convient de préciser que la première était financée en partie par Boehringer-Ingelheim alors que la deuxième l'était par l'American Heart Association. Par ailleurs, ces études ont été menées en projetant les résultats de RE-LY sur une plage de temps de 35 ans alors que l'étude originale avait un suivi de deux ans seulement. De plus amples études prenant en considération les résultats de ROCKET-AF et d'ARISTOTLE devront donc être réalisées afin de valider ces conclusions.

Pour terminer, voici un survol des résultats obtenus dans les deux autres études majeures parues dans le domaine des nouveaux anticoagulants oraux utilisés en FA pour la prévention des AVC et des embolies systémiques soit RE-LY et ROCKET-AF^{2,3}. Il est important de garder à l'esprit que ces études ont été faites auprès de populations et avec des méthodologies différentes. Il n'existe aucune étude comparative des nouveaux anticoagulants oraux, les comparaisons sont donc indirectes. En 2009 est parue l'étude RE-LY qui comparait le dabigatran dosé à 110 mg deux fois par jour ou à 150 mg deux fois par jour à la

Tableau III. Comparaisons des nouveaux anticoagulants oraux¹⁷⁻²¹

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Mécanisme d'action	Promédicament Inhibiteur direct de la thrombine Réversible	Inhibiteur direct du facteur Xa Irréversible	Inhibiteur direct du facteur Xa Réversible
Métabolisme	Glucuronidation	P-gp, CYP3A4, 3A5, 2J2	CYP3A4, 3A5, 2J2
Biodisponibilité	3-7 %	80 %	45 %
Demi-vie*	12-17 h (15-34 h en IR stade III et supérieur)	5-9 h (11-19 h pour > 65 ans)	12 h
Excrétion Rénale inchangée Rénale via métabolite Fécale	86 % 13 % -	36 % 30 % 28 %	20 % 6 % 56 %
Interactions	Kétoconazole Antiacide à base de calcium et antiacides	Kétoconazole Ritनाविर Jus de pamplemousse	
Insuffisance rénale 30-49 ml/min 15-29 ml/min	110 mg 2 fois / jour Éviter	15 mg 1 fois / jour Éviter	2,5 mg 2 fois / jour Éviter
Considérations spéciales	≥ 80 ans : 110 mg 2 fois par jour < 50 kg : données limitées	< 50 kg : utiliser avec précaution	Patients exclus de Aristotole : CLcr < 25 ml/min, Crs ≥ 221 umol/L

CLCr : clairance à la créatinine; Crs : créatinine sérique; IR : insuffisance rénale

*La demi-vie plasmatique des médicaments n'est pas en lien avec la durée de l'inhibition des facteurs II et X.

warfarine. Le dabigatran à 150 mg deux fois par jour a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques en FA tout en causant autant de saignements. La dose de 110 mg a démontré une non-infériorité comparativement à la warfarine tout en entraînant significativement moins de saignements. Cette étude n'a pas démontré d'avantage clinique net à l'utilisation du dabigatran par rapport à la warfarine. Santé Canada a accepté le dabigatran dosé à 150 ou à 110 mg deux fois par jour pour la prévention des AVC et des embolies systémiques dans les cas de FA non valvulaire. Les lignes directrices américaines posent une limite au dabigatran en insuffisance rénale (contre-indiqué si la CLcr est inférieure à 15 ml/min, 75 mg deux fois par jour si la CLcr est entre 15 et 29 ml/min) et conseillent de ne pas changer de thérapie pour les patients sous warfarine qui ont un contrôle adéquat de leur RNI, car ces patients ne retirent pas d'avantage clinique de cette modification de thérapie²³.

Pour ce qui est de l'étude ROCKET-AF (rivaroxaban *versus* warfarine), le choix de la méthodologie et des analyses statistiques ayant mené aux conclusions a été quelque peu contesté²⁴. En effet, les auteurs ont conclu que le rivaroxaban était supérieur à la warfarine à l'aide d'une analyse statistique « en protocole », qui consiste à répertorier le nombre d'événements pendant le traitement ou dans les deux jours suivant le retrait de l'étude, ce qui constitue une différence majeure comparativement aux analyses en intention de traitement utilisées dans les autres études sur les anticoagulants oraux en FA. Lorsque les résultats de ROCKET-AF ont été analysés en intention de traitement, on a démontré une non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine. Toutefois, mentionnons que la période de transition à la fin de l'étude *per protocole* avait été mal planifiée. Du point de vue de la sécurité, le rivaroxaban est équivalent à la warfarine pour la survenue de saignement

toutes causes confondues. Comme l'apixaban, le rivaroxaban tout comme le dabigatran diminuent les AVC hémorragiques. On a noté une augmentation plus importante des AVC, des embolies et de la mortalité après l'arrêt du rivaroxaban comparativement à la warfarine.

En somme, les résultats de l'étude ARISTOTLE sont très robustes et significatifs, puisque la FDA et Santé Canada les ont approuvés pour la prévention des AVC en FA. L'apixaban représente désormais une option de traitement très intéressante en FA non valvulaire. Cette molécule est supérieure à la warfarine au point de vue de la sécurité pour la population étudiée.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. Les auteurs bénéficiaient d'une bourse du ministère de la Santé et des Services sociaux pour la réalisation de leur maîtrise en pharmacie d'hôpital.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Julie Méthot, responsable du cours Information sur les médicaments basée sur la preuve à la maîtrise en pharmacie d'hôpital de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval pour ses commentaires lors de la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de la personne remerciée.

Références

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll. Apixaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et coll. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- Hylek EM. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115: 2689-96.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL et coll. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl): 546S-92S.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P et coll. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med* 2010;123:446-53.
- Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F et coll. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815-25.
- Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost* 2010;104:1078-9.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- Lu G, DeGuzman FR, Lakhotia S, Hollenbach SJ, Phillips DR, Sinha U. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *ASH Annual Meeting. Blood* 2008;112:983.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S et coll. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163:931-7.
- Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:1052-4.
- Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C et coll. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-19.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS et coll. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
- Bristol Myers Squibb-Pfizer. Monographie d'Eliquis. Décembre 2011.
- Bayer. Monographie du Xarelto. Février 2012.
- Boehringer-Ingelheim. Monographie du Pradax. Janvier 2012.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.

21. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N et coll. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.
22. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines committee. Focus 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36.
23. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3, Ezekowitz MD, Jackman WM, et coll. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Heart Rhythm* 2011;8:e1-8.
24. Food and Drug Administration. FDA draft briefing document for the cardiovascular and renal drugs advisory committee for the Drug Xarelto. Septembre 2011.