

Lu pour vous

L'apixaban plus sûr que le rivaroxaban ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'apixaban et le rivaroxaban, sont les traitements les plus prescrits pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Jusqu'à présent, aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.

Il s'agit donc ici de la première étude randomisée qui compare directement l'apixaban et le rivaroxaban en ce qui concerne le risque hémorragique, chez les patients atteints de thromboembolie veineuse aiguë.

Messages clés

- Les AOD sont les traitements les plus utilisés pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Jusqu'à présent, **aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.**
- Le critère d'évaluation composite associant les hémorragies majeures et les hémorragies mineures cliniquement significatives (critère primaire) était **deux fois plus fréquent sous rivaroxaban** que sous apixaban après trois mois de traitement.
- Les hémorragies majeures (critère secondaire) étaient significativement **plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban** (2,4% contre 0,4%).
- Les taux de récurrence de thromboembolie veineuse (TEV) après trois mois de traitement étaient faibles dans les deux groupes ($\approx 1\%$).

Commentaire/Conclusion du CBIP: L'apixaban semble plus sûr que le rivaroxaban à court terme dans la maladie thromboembolique veineuse, avec moins d'hémorragies, notamment majeures, sans perte d'efficacité. Ces résultats doivent être confirmés à plus long terme et dans d'autres populations et d'autres pathologies.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'apixaban et le rivaroxaban, sont les traitements les plus prescrits pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Les différents AOD ont démontré une efficacité comparable aux antagonistes de la vitamine K (AVK), avec un risque hémorragique moindre.

Cependant, jusqu'à présent, **aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.**

L'étude COBRRRA (*Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban*) est la première étude randomisée comparant directement ces deux traitements et avait pour question de recherche : l'apixaban est-il supérieur au rivaroxaban en termes de sécurité chez les patients atteints de thromboembolie veineuse aiguë ?

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte et avec évaluation des événements en aveugle. Elle n'a pas été sponsorisée par une firme pharmaceutique.

Cette étude a été menée chez des **adultes** présentant une **thromboembolie veineuse aiguë** symptomatique (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs).

Les patients ont reçu les **traitements** suivants pendant **3 mois** :

- **Rivaroxaban** 15mg 2x/jour pendant 21 jours suivi de 20mg 1x/jour
- **Apixaban** 10mg 2x/jour pendant 7 jours suivi de 5mg 2x/jour

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- **Critère primaire : hémorragie cliniquement significative**, définie selon les critères de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), correspondant à un critère composite associant une **hémorragie majeure ou une hémorragie non majeure cliniquement significative**.
- **Critères secondaires** : hémorragie majeure, hémorragie mineure cliniquement significative, récurrences d'événements thromboemboliques et mortalité de toutes causes.

Résultats en bref

Un total de 2 760 patients a été inclus dans cette étude, 1 370 ont reçu un traitement par apixaban et 1 390 par rivaroxaban.

L'âge moyen était de **58 ans**. Les deux groupes étaient **tout à fait comparables** en termes de BMI (29 en moyenne), fonction rénale (<5% avec clairance <50ml/min), type de thromboembolie (la plupart non provoquées) et antécédents de thromboembolie (environ 15%).

Après 3 mois de traitement, les fréquences des critères d'évaluation étaient les suivantes :

- **Critère primaire (hémorragie cliniquement significative)** : 3,3% dans le groupe apixaban versus 7,1% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,46 et IC à 95% 0,33 à 0,65, statistiquement significatif). Cela correspond à un NNH (*Number Needed to Harm*) de 26 : il faudrait traiter environ 26 patients avec l'apixaban plutôt que le rivaroxaban pendant 3 mois pour éviter une hémorragie cliniquement significative.
- **Critères secondaires** :
 - **Hémorragie majeure** : 0,4% dans le groupe apixaban versus 2,4% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,16 et IC à 95% 0,06 à 0,40). Cela correspond à un NNH (*Number Needed to Harm*) de 50 : il faudrait traiter 50 patients avec l'apixaban plutôt que le rivaroxaban pendant 3 mois pour éviter une hémorragie majeure supplémentaire.
 - **Récurrences d'événements thromboemboliques** : 1,1% versus 1,0% dans le groupe rivaroxaban (RR : 1,08 et IC à 95% 0,52 à 2,23).
 - **Mortalité de toutes causes** : 0,1% dans le groupe apixaban versus 0,3% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,25 et IC à 95% 0,03 à 2,26). Il n'y a eu aucun décès dû à des hémorragies ou à une thromboembolie veineuse récurrente.

Limites de l'étude

Les auteurs mentionnent certaines limites à cette étude.

Le design **open-label** pourrait introduire un biais de détection ; toutefois, ce risque est limité car les saignements cliniquement significatifs sont manifestes et nécessitent une consultation médicale.

Ensuite, la **durée du traitement était courte** (3 mois). On ignore donc si les différences de risque hémorragique persistent au-delà de cette période.

Les résultats pourraient également ne **pas être généralisables aux populations à haut risque** exclues de l'étude, telles que les patients présentant une thrombose associée au cancer, une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative, ou un poids corporel supérieur à 120 kg.

La **diversité ethnique entre les groupes était limitée** au sein de la population étudiée.

Enfin, l'essai n'était pas suffisamment **puissant** pour mettre en évidence des différences dans le risque de récurrence de thromboembolie veineuse.

Commentaire du CBIP

L'étude COBRRRA apporte enfin une **comparaison directe randomisée entre deux AOD**. De plus, cette étude a été **financée par une autorité neutre**. Les résultats nous prouvent l'utilité et la nécessité de disposer d'études comparatives.

A court terme (3 mois), **l'apixaban apparaît plus sûr que le rivaroxaban**, avec une réduction significative des hémorragies, notamment majeures (NNH 50), sans perte d'efficacité. La dose de charge plus longue avec le rivaroxaban (dose de charge pendant 21 jours) qu'avec l'apixaban (dose de charge pendant 7 jours) pourrait en partie expliquer l'augmentation du risque hémorragique.

Ces résultats doivent être **confirmés à plus long terme** et dans des **populations** plus diversifiées et à **plus haut risque** (patients âgés, patients insuffisants rénaux, polymédiqués...).

L'apixaban doit être pris deux fois par jour. D'une part, cela peut avoir un impact sur l'**observance thérapeutique** (celle-ci était en effet plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe rivaroxaban). D'autre part, le fait de **sauter une seule dose** d'apixaban n'entraîne qu'une **perte partielle d'efficacité**. Cela nécessite des recherches supplémentaires.

D'autres comparaisons directes entre tous les AOD, y compris l'edoxaban et le dabigatran, sont nécessaires. Des études comparatives sont par ailleurs indispensables dans la **fibrillation auriculaire** : cette pathologie fréquente concerne une population âgée, souvent polymédiquée, à risque élevé de thromboembolie veineuse et de saignement.

Noms des spécialités concernées :

- Apixaban: Eliquis® (voir Répertoire).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto® (voir Répertoire).

Sources

- Castellucci, Lana A., et al. Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2026;394(11):1051-60 (doi: 10.1056/NEJMoa2510703)
- Moores, Lisa K. The COBRRRA Trial—Ending the Venous Thromboembolism Safety Toss-up. *New England Journal of Medicine* 2026;394(11):1123-24 (doi: 10.1056/NEJMe2600525)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.