

Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction francophone

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité somméées des 3 nouveaux anticoagulants oraux apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire non d'origine valvulaire ?

Contexte

En cas de fibrillation auriculaire et de risque augmenté d'embolie systémique et d'AVC, un traitement anticoagulant est recommandé, par antagoniste de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone ou warfarine)¹. Un traitement avec un de ces médicaments impose un contrôle régulier de l'INR et expose à des interactions médicamenteuses et alimentaires. De nouveaux anticoagulants oraux (NAO), soit anti facteur Xa (apixaban et rivaroxaban), soit anti thrombine (dabigatran), sont disponibles, évalués récemment dans l'indication fibrillation auriculaire non valvulaire dans 3 RCTs avec comparaison à la warfarine. La sommation des résultats de ces différentes études nous apporte-t-elle des renseignements utiles pour la pratique ?

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- bases de données : MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Science Citation Index Expanded, ProQuest's Dissertations, Theses databases jusqu'en juillet 2011
- listes de référence des publications isolées
- pas de restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- RCTs comparant warfarine et non antagoniste de la vitamine K, publiées dans un journal revu par des pairs, sur une durée >1 an
- exclusion du ximélagatran (retiré du marché pour hépatotoxicité).

Population étudiée

- voir tableau.

Mesure des résultats

- critère primaire composite d'efficacité : AVC (y compris hémorragique) et embolie systémique
- critères secondaires d'efficacité : AVC ischémique et non identifié, AVC hémorragique, mortalité globale, mortalité vasculaire, infarctus du myocarde
- critère de sécurité primaire : saignements majeurs
- critères de sécurité secondaires : saignements gastro-intestinaux et intracrâniens
- analyse en modèle d'effets aléatoires et de l'hétérogénéité (statistique Q et test I²).

Résultats

- critère primaire AVC et embolie systémique : NAO versus warfarine : RR de 0,78 ; IC à 95% de 0,67 à 0,92
- critères secondaires : AVC ischémique et non précisé RR de 0,87 (0,77 à 0,99) ; AVC hémorragique RR de 0,45 (0,31 à 0,68) ; mortalité globale RR de 0,88 (0,82 à 0,95) ; mortalité vasculaire RR de 0,87 (0,77 à 0,98)
- critère de sécurité primaire : pas de différence significative : RR de 0,88 (0,71 à 1,09)
- critères de sécurité secondaires : moins de saignements intracrâniens (RR de 0,49 (0,36 à 0,66)) ; pas de différence pour les saignements gastro-intestinaux (RR 1,25 (0,91 à 1,72)).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les nouveaux anticoagulants oraux sont plus efficaces que la warfarine pour la prévention des AVC et embolies systémiques chez des patients présentant une FA. Avec un risque diminué de saignements intracrâniens, ils paraissent avoir un profil de risque favorable, en faisant une alternative prometteuse à la warfarine

Financement de l'étude : aucun n'est mentionné

Conflits d'intérêt des auteurs : 2 des 5 auteurs ont reçu des fonds de recherche universitaires ou hospitaliers ; un troisième est chercheur pour le Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

	ROCKET AF rivaroxaban ²	RE-LY dabigatran ³	ARISTOTLE apixaban ⁴
Âge des sujets en années	médiane de 73 (IQR 65-78)	moyenne de 71 (ET ± 9)	médiane de 70 (IQR 63-76)
score CHADS ₂			
≤1	-	31-33%	34%
2	13%	35-37%	36%
≥3	87%	32-33%	30%
AAS avec NAO/warfarine	34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
AINS avec NAO/warfarine	non mentionné	non mentionné*	8,2%/8,5%
TTR** (moyenne) sous warfarine dans l'étude	55%	64%	62%
AVC ischémique ou non précisé sous warfarine	2,4%	2,35%	1,9%
AVC hémorragique sous warfarine	0,7%	0,7%	0,8%

*4,8%/5,2% dans DiNicolantonio et al.⁸ **TTR : time spent in the therapeutic range = % de INR 2-3 sous warfarine

Considérations sur la méthodologie

A la première lecture, la méthodologie de cette méta-analyse semble correcte. La recherche dans la littérature est exhaustive. Les critères de sélection des études sont bien décrits et stricts. Le risque de biais dans les études est évalué pour les risques classiques. Les tests et analyses statistiques sont ceux de référence. Pour les études ROCKET AF et ARISTOTLE plusieurs risques de biais ne peuvent être précisés, faute de données et les auteurs de cette méta-analyse insistent sur les populations différentes (ITT, par protocole, sous traitement) utilisées pour différents critères, dans une même étude, fait que nous avons déjà souligné dans la revue Minerva⁵⁻⁷. L'étude RE-LY, non en double aveugle, est déclarée à risque de biais faible en raison de l'insu des adjudicateurs et analystes. Selon le dossier de la FDA, bien analysé par DiNicolantonio⁹, plus de 20% des adjudications ont été potentiellement faites non en insu. Selon ce dossier aussi, le plan d'analyse statistique du sponsor de l'étude RE-LY n'a été finalisé qu'après la collecte de presque tous les résultats.

Les auteurs de cette méta-analyse n'ont repris que les résultats du dabigatran 150 mg, oubliant ceux avec le dabigatran 110 mg, moins favorables, en justifiant ce choix par le fait que c'est la dose de 150 mg qui est utilisée en cas de FA...ce qui est faux puisque la dose dépend de la fonction rénale, majoritairement altérée chez les personnes (fort) âgées qui sont le public cible.

Interprétation des résultats

Nous ne reviendrons pas ici, sur les commentaires spécifiques publiés dans la revue Minerva⁵⁻⁷ mais soulignons les différences de caractéristiques des populations entre les 3 études. De nombreuses questions demeurent en effet pour l'interprétation des résultats en fonction de la population étudiée. DiNicolantonio a réalisé ce travail pour l'étude RE-LY⁸. Si la proportion de sujets arrêtant le traitement attribué dans ces 3 études est donnée, les résultats de ces patients ne sont pas interprétés en fonction du traitement qu'ils ont ensuite suivi (*voir commentaires sur le site web*). Un autre élément potentiellement perturbateur est la prise d'aspirine qui augmente le risque d'hémorragie majeure (avec risque de décès) en cas de traitement anticoagulant par warfarine⁹, observation non connue pour le dabigatran. Il en va de même pour l'administration d'un (autre) AINS¹⁰. Dans l'étude RE-LY, il y a davantage de patients dans le groupe warfarine (vs dabigatran 150 mg) sous aspirine et également davantage de patients sous AINS. Sous association aspirine + warfarine, il n'y a pas moins d'événements AVC + embolie que sous warfarine seule, mais plus de saignements majeurs. En corrigeant pour cette association warfarine et aspirine/AINS, les 22 saignements majeurs en moins sous dabigatran (RE-LY) deviennent 29 saignements majeurs en moins sous warfarine (RE-LY corrigé)⁸. Dans l'étude ROCKET AF, il y a également plus de patients sous aspirine dans le groupe warfarine, sans mention des patients sous AINS. Dans l'étude ARISTOTLE, davantage de patients sous warfarine avec AINS, mais moins avec aspirine. L'impact du rôle de l'aspirine sur la survenue d'un infarctus du myocarde reste à préciser. Dans l'étude RE-LY, une augmentation de risque d'infarctus du myocarde à la limite de la signification statistique était observée sous dabigatran 150 mg, risque confirmé dans la méta-analyse concernant le dabigatran^{11,12}. L'utilisation d'aspirine avec le dabigatran (20 à 21%) pourrait avoir atténué ce signal (*voir commentaires sur le web*). Le risque de saignement majeur par an sous warfarine est de 3,45% (ROCKET AF), 3,36% (RE-LY) et 3,09% (ARISTOTLE). Ces pourcentages sont (nettement) plus élevés que dans les études BAFTA (1,6%)¹³ ou ACTIVE-W (2,21%)¹⁴ ou

dans une méta-analyse des RCTs dans la FA (1,3%)⁸. Cette incidence n'est significativement inférieure que sous apixaban versus warfarine, sans différence significative dans la méta-analyse des 3 études. Les différences entre les populations et caractéristiques d'étude, les différences de résultats pour certains critères, amènent à s'interroger sur l'utilité réelle de cette analyse.

Place des NAO versus warfarine

Une analyse plus fouillée des résultats de l'étude RE-LY⁸ montre : en cas de TTR $\geq 65\%$, pas de différence significative pour le critère primaire ni pour les saignements majeurs, avec tendance à davantage d'AVC ischémiques sous dabigatran. Avec un TTR $>72,5\%$ (objectif réalisable¹⁵) : tendance à davantage d'événements du critère primaire sous dabigatran, tendance à une diminution de la mortalité sous warfarine et davantage de saignements majeurs sous dabigatran 150 mg ($p=0,03$). Ces chiffres invitent à la réflexion : chez un patient bien équilibré sous antagoniste de la vitamine K, un passage à un NAO pourrait être plus nocif que bénéfique. Pour les autres patients, e.a. les nouveaux patients, les questions restent nombreuses (*voir commentaires sur le web*).

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse de 3 RCTs concernant chacune un nouvel anticoagulant oral dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et un risque thromboembolique accru ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non infériorité de ces médicaments versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.

Pour la pratique

Le guide de pratique de l'European Society of Cardiology¹ recommande pour le choix d'un traitement thromboprophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS₂ (score de 0 à 6) : aucun traitement n'est recommandé en cas de CHADS₂ = 0 et d'absence d'autre facteur de risque (IB) ; un anticoagulant est recommandé en cas de CHADS₂ ≥ 2 (IA), en cas de CHADS₂ de 0-1 avec 1 facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque non majeurs sauf contre-indication (IA), et en cas de risque intermédiaire (1 facteur de risque non majeur) de préférence (IA) à l'AAS (IB). Ce guide estime que le dabigatran peut être pris en considération sur base des résultats de l'étude RE-LY. Le rivaroxaban n'avait pas été évalué par ce guide. Selon les Folia, chez les patients bien contrôlés par des antagonistes de la vitamine K (dans les valeurs cibles de l'INR), il n'y a pas de raison de changer de traitement¹⁶. Cette méta-analyse qui ne peut contourner les limites méthodologiques des 3 RCTs originales, n'apporte pas d'arguments solides pour préférer les nouveaux anticoagulants oraux en termes d'efficacité et de sécurité, certainement pas chez des patients bien équilibrés sous antagoniste de la vitamine K.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be