

Profil bénéfices-risques des anticoagulants oraux directs à dose standard et à faible dose par comparaison avec la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Référence

Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation* 2022;145:242-55.

Analyse de

Maxim Grymonprez, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Gent, Andreas Capiou, Universitair Ziekenhuis Gent, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen; Dienst Apotheek, Universiteit Gent
Pas de conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est l'efficacité des anticoagulants oraux directs (AOD) et quelle est leur sécurité d'emploi à dose « conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) » (dose standard) et « hors AMM » (dose plus faible), par comparaison avec la warfarine, en termes d'efficacité (prévention des thromboembolies systémiques) et de sécurité d'emploi (hémorragies majeures) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) ?

Contexte

Les guides de pratique clinique internationaux recommandent les anticoagulants oraux directs (AOD) comme premier choix pour la prévention des événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) (1,2). Minerva a déjà amplement débattu de la place des AOD dans la FA. Nous avons notamment publié des commentaires à propos de quatre études (de registre) randomisées contrôlées de phase III portant sur le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban (3-8). Ces études ont montré que les AOD ont une efficacité au moins équivalente à celle de la warfarine (antagoniste de la vitamine K) pour la prévention de la thromboembolie systémique et qu'ils provoquent significativement moins d'hémorragies intracrâniennes mais plus d'hémorragies gastro-intestinales (3,4). Par rapport aux antagonistes de la vitamine K, les AOD présentent en outre certains avantages (pratiques). Par exemple, ils peuvent être administrés à dose fixe sans nécessiter de surveillance (il n'est pas nécessaire de contrôler l'INR), ils agissent rapidement, et ils ont moins d'interactions avec les aliments et avec les médicaments concomitants (3). Nous avons récemment discuté des résultats d'une étude randomisée en double aveugle correctement menée chez des personnes âgées japonaises (≥ 80 ans) atteintes de FA et présentant au moins un facteur de risque supplémentaire d'hémorragie majeure. Cette étude a montré que l'édoxaban à faible dose (15 mg/j) était supérieur au placebo dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de la thromboembolie systémique, sans différence quant aux hémorragies majeures (9,10). Il n'y avait cependant aucune comparaison avec une dose standard d'édoxaban (60 ou 30 mg/j) ou avec la warfarine (11).

Résumé

Méthodologie

Méta-analyse en réseau

Études sélectionnées

- la base de données COMBINE AF qui comprend les données individuelles des patients issues de quatre études randomisées contrôlées (*randomised control trial*, RCT) : l'étude RE-LY, l'étude ROCKET-AF, l'étude ARISTOTLE, l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, qui examinent l'effet respectivement du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'édoxaban avec celui de la warfarine chez des patients atteints de FA

- la durée médiane du suivi était de 26,6 mois (écart interquartile (IQR) 18,9-32,0 mois).

Population étudiée

- 71683 patients âgés en moyenne de 72 ans (IQR 65-77 ans), 37,3% étant de sexe féminin, qui présentaient une FA (23,2% FA paroxystique) avec un score CHADS₂ = 2 dans 34,2% des cas et un score CHADS₂ ≥ 3 dans 48,8% des cas ; 68,2% avaient antérieurement pris un antagoniste de la vitamine K ; à l'inclusion, 33,8% étaient sous aspirine ; la clairance de la créatine était ≤ 50 chez 19,6%.
- 29362 patients prenaient une dose d'AOD « conforme à l'AMM » (dose standard) (dabigatran 150 mg 2x/jour, rivaroxaban 20 mg 1x/jour (ou 15 mg 1x/jour si les critères de diminution de la dose étaient satisfaits¹), apixaban 5 mg 2x/jour (ou 2,5 mg 2x/jour si les critères de diminution de la dose étaient satisfaits²) et édoxaban 60 mg 1x/jour (ou 30 mg 1x/jour si les critères de diminution de la dose étaient satisfaits³)) ; 29272 patients prenaient une dose d'AOD « hors AMM » (dose plus faible) (dabigatran 110 mg 2x/jour, édoxaban 30 mg 1x/jour (ou 15 mg 1x/jour si les critères de diminution de la dose étaient satisfaits)), et 29272 patients étaient sous warfarine.

¹. insuffisance rénale modérée ou grave

². insuffisance rénale grave ou ≥2 selon les caractéristiques : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl.

³. ≤ 60 kg ou insuffisance rénale modérée/sévère ou prise concomitante de ciclosporine.

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement
 - de l'efficacité : critère composite combinant accident vasculaire cérébral (AVC) (ischémique ou hémorragique) et thromboembolie systémique non cérébrale ;
 - de la sécurité d'emploi : hémorragie majeure.
- critères de jugement secondaires
 - de l'efficacité : AVC, AVC ischémique, AVC hémorragique, thromboembolie systémique, mortalité globale, mortalité cardiovasculaire, critère composite combinant AVC ischémique, thromboembolie systémique, décès cardiovasculaire ;
 - de la sécurité d'emploi : hémorragie, hémorragie fatale, hémorragie majeure ou hémorragie non majeure cliniquement pertinente, hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale (majeure).
- pour tous les critères de jugement, on a comparé une dose d'AOD « conforme à l'AMM » et une dose d'AOD « hors AMM » avec la warfarine et une dose d'AOD « conforme à l'AMM » avec une dose d'AOD « hors AMM » pendant un suivi de 32 mois
- analyse en intention de traiter pour les critères de jugement de l'efficacité, et analyse par protocole pour les critères de jugement de la sécurité d'emploi
- on a examiné la **modification de l'effet** de l'âge, du sexe et d'autres caractéristiques des patients sur les résultats.

Résultats

- en comparaison avec la warfarine, la prise d'une dose d'AOD « conforme à l'AMM » était associée à un risque plus faible, et ce de manière statistiquement significative, du critère de jugement composite combinant AVC et thromboembolie systémique non cérébrale (HR de 0,81 avec IC à 95% de 0,74 à 0,89) sans différence quant au risque d'hémorragie majeure. Avec une dose « hors AMM » comparée à la warfarine, on a également observé, de manière statistiquement significative, moins d'AVC, moins d'AVC hémorragiques, moins de thromboembolies systémiques non cérébrales, moins de décès (cardiovasculaires), moins d'hémorragies intracrâniennes et moins d'hémorragies fatales, tandis que le risque d'hémorragie gastro-intestinale était accru, et ce de manière statistiquement significative (*Tableau 1*).
- par rapport à la warfarine, l'utilisation d'une dose d'AOD « hors AMM » (plus faible) était associée à un moindre risque, et ce de manière statistiquement significative, d'hémorragie majeure (HR de 0,63 avec IC à 95% de 0,45 à 0,88), mais il n'y avait aucune différence quant au critère composite combinant AVC et thromboembolie systémique non cérébrale ; de plus, avec une dose d'AOD « hors AMM » (plus faible) par rapport à la warfarine, le

risque d'AVC ischémique était accru, et ce de manière statistiquement significative, tandis que le risque d'AVC hémorragique, de décès (cardiovasculaire), d'hémorragie, d'hémorragie majeure, d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie fatale, d'hémorragie majeure ou d'hémorragie non majeure cliniquement significative était plus faible, et ce de manière statistiquement significative (Tableau 1).

- par rapport à une dose « hors AMM » (plus faible) de AOD, l'utilisation d'une dose d'AOD « conforme à l'AMM » était associée à un moindre risque, et ce de manière statistiquement significative, du critère composite combinant AVC et thromboembolie systémique non cérébrale (HR de 0,76 avec IC à 95% de 0,68 à 0,86) sans différence quant aux hémorragies majeures ; le risque d'AVC, d'AVC ischémique était plus faible, et ce de manière statistiquement significative, avec une dose d'AOD « conforme à l'AMM », tandis que le risque d'AVC hémorragique, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie gastro-intestinale était accru, et ce de manière statistiquement significative (Tableau 1)
- par comparaison avec l'effet de la warfarine, celui de l'AOD à dose « conforme à l'AMM » et « hors AMM » sur le principal critère de jugement de l'efficacité était constant à tout âge, et ce tant chez les hommes que chez les femmes ; le risque d'hémorragie majeure augmentait avec l'âge, et ce de manière statistiquement significative ; pour le principal critère de jugement, on a observé, de manière statistiquement significative, une plus grande efficacité des AOD à dose « conforme à l'AMM » que de la warfarine chez les patients n'ayant jamais pris d'antagonistes de la vitamine K ainsi que chez les patients présentant une clairance de la créatinine diminuée. Par comparaison avec la warfarine, l'association entre l'AOD à dose « conforme à l'AMM » et les hémorragies majeures était plus faible chez les patients plus jeunes avec un poids corporel inférieur, sans diabète, sans maladie coronarienne et sans antécédents d'hémorragie majeure gastro-intestinale.

Conclusion des auteurs

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, les anticoagulants oraux directs ont un rapport bénéfice/risque plus favorable que la warfarine.

Financement de l'étude

Aucun financement externe pour la base de données COMBINE AF ni pour cet article.

Conflits d'intérêt des auteurs

Plusieurs co-auteurs ont été consultants pour un ou plusieurs producteurs d'AOD.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Au moyen d'une méta-analyse en réseau, les chercheurs ont voulu comparer l'effet de la warfarine à celui d'une dose d'AOD « conforme à l'AMM » et « hors AMM ». Cependant, on peut se demander si les quatre RCTs incluses étaient suffisamment comparables, tant sur le plan des caractéristiques des études (mêmes caractéristiques pour les patients, les interventions, le contexte de l'étude, le suivi et les critères de jugement) que d'un point de vue méthodologique (risque de biais dans les études) (12). Par exemple, les participants des différentes études ne présentaient pas le même risque d'embolie systémique, selon le score CHADS₂ moyen (3). Le score moyen HAS-BLED n'était connu pour aucune étude (3). L'étude RELY avait été menée en ouvert, contrairement aux autres (3). Les principaux critères de jugement de l'efficacité et de la sécurité d'emploi étaient toutefois très similaires. Un point fort, sur le plan méthodologique, est que la méta-analyse en réseau a été réalisée à partir des données individuelles des patients provenant de quatre RCT incluses dans une base de données commune. Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives entre les trois groupes de traitement. Contrairement à d'autres méta-analyses (en réseau) s'appuyant sur des données à l'échelon des études, les chercheurs ont pu effectuer des analyses de délai de survenue d'événement (*time to event*) (à l'aide des **courbes de Kaplan-Meier**) et examiner l'influence des **modificateurs d'effet** (tels que l'âge et le sexe) sur les résultats. Chaque modificateur d'effet a toutefois été testé individuellement dans des analyses avec une seule variable, qui ne tenaient pas compte de la relation entre les caractéristiques des patients (telles que

l'âge et la fonction rénale), plutôt que dans des analyses avec plusieurs variables. De plus, les valeurs p n'ont pas été réduites, ce qui augmente le risque d'erreur de type I. Les recherches sur l'influence des modificateurs d'effet doivent donc être considérées comme exploratoires. Enfin, il convient de noter que, lors de l'analyse des résultats, les chercheurs n'ont pas tenu compte du comportement d'observance (par exemple, faible pourcentage de temps dans l'intervalle thérapeutique (*time in therapeutic range*) avec les antagonistes de la vitamine K ou arrêt prématuré de l'anticoagulant) ni des sorties d'étude.

Interprétation des résultats

Cette étude montre que, par rapport à la warfarine, l'utilisation des AOD à dose « conforme à l'AMM » est associée à une meilleure efficacité dans la prévention de la thromboembolie systémique, sans différence quant aux hémorragies majeures. L'analyse des modificateurs d'effet montre en outre que cette valeur ajoutée est plus prononcée chez les patients n'ayant jamais utilisé d'antagonistes de la vitamine K et chez les patients ayant une clairance de la créatinine plus faible, quel que soit l'âge ou le sexe. En outre, chez les patients plus jeunes avec un poids corporel plus faible (indépendamment du sexe), l'utilisation d'AOD à dose « conforme à l'AMM », par comparaison avec la warfarine, était associée à un moindre risque d'hémorragie majeure. Par contre, l'utilisation d'AOD « hors AMM » (dose plus faible), par comparaison avec les AOD à dose « conforme à l'AMM », était associée à une moins bonne efficacité sur les événements thromboemboliques, tandis que le risque d'hémorragie majeure n'était pas différent. Cependant, pour la dose réduite de dabigatran, il faut noter que 110 mg 2x/jour a été considéré comme une dose « hors AMM » car les investigateurs de l'étude RE-LY (5) n'ont pas défini de critères de diminution de la dose pour le dabigatran. Par conséquent, les résultats des AOD à dose plus faible, « hors AMM », peuvent être moins fiables (par exemple chez les patients âgés de 80 ans ou présentant une insuffisance rénale, qui sont des critères de diminution de la dose pour le dabigatran). Cette étude montre donc qu'en absence de critères de diminution de la dose, il n'y a pas suffisamment de preuves pour utiliser une dose plus faible « hors AMM » pour prévenir les hémorragies majeures. Étant donné que ces résultats s'appuient sur des données de RCTs avec des critères d'inclusion et d'exclusion stricts (tels que l'exclusion des patients ayant récemment présenté une thromboembolie, une hémorragie ou une anémie), les résultats de l'étude ne sont pas forcément extrapolables à tous les patients atteints de FA dans le monde réel. Par exemple, il existe une sous-représentation de certains groupes de patients (vulnérables) qui ne sont actuellement inclus que dans des études observationnelles (13-16). De plus, les AOD individuels n'ayant pas été comparés les uns aux autres, on ne sait pas dans quelle mesure les résultats peuvent être attribués à un effet de classe ou s'il peut y avoir des différences significatives entre les AOD (en particulier chez les personnes âgées). Enfin, signalons également que le suivi ne dépassait pas 32 mois.

Que disent les guides de pratique clinique ?

En l'absence de contre-indication absolue aux anticoagulants oraux directs (AOD) (par exemple, valve cardiaque mécanique, sténose de la valve mitrale modérée à sévère), les guides de pratique européens (1) et américains (2) favorisent les AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K pour la prévention de la thromboembolie chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) lorsqu'une anticoagulation est indiquée. L'administration d'une dose d'AOD « hors AMM » est déconseillée parce que la prophylaxie thromboembolique ne serait pas optimale (1).

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse en réseau basée sur des données individuelles de patients provenant de quatre RCTs, qui ne sont pas parfaitement comparables sur le plan clinique ni d'un point de vue méthodologique, montre que, chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) à la dose « conforme à l'AMM » (dose standard) est associée à un moindre risque de thromboembolie systémique, par comparaison avec la warfarine, et ce sans différence quant au risque d'hémorragie majeure. Ces résultats favorables pour les AOD à dose « conforme à l'AMM » par rapport à la warfarine étaient constants chez les hommes et les femmes, et ils ne dépendaient pas de l'âge. En revanche, l'utilisation d'AOD à dose « hors AMM » (dose plus faible) était associée à davantage de thromboembolies que les AOD à dose « conforme à l'AMM », sans différence quant au risque d'hémorragie majeure.

Références : voir site web

Tableau 1. Aperçu des critères de jugement étudiés.

IC : intervalle de confiance ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HR : rapport de hasards (*hazard ratio*) ; ES : embolie systémique ; vs : versus.
 Résultats en « gras » : risque significativement plus faible ; résultats en « italique » : risque significativement accru.

Comparaison	Critères de jugements étudiés												
	Efficacité							Sécurité d'emploi					
	AVC ou ES	AVC ischémique	AVC hémorragique	AVC tout type	ES	Décès	Décès cardiovasculaire	Hémorragie majeure	Hémorragie intracrânienne	Hémorragie gastro-intestinale	Hémorragie fatale	Hémorragie majeure ou hémorragie non majeure cliniquement pertinente	Hémorragie tout type
Dose d'AOD « conforme à l'AMM » vs warfarine	HR 0,81 ; IC à 95% (0,74-0,89)	HR 0,95 ; IC à 95% (0,86-1,06)	HR 0,49 ; IC à 95% (0,40-0,60)	HR 0,82 ; IC à 95% (0,75-0,90)	HR 0,71 ; IC à 95% (0,51-0,99)	HR 0,92 ; IC à 95% (0,87-0,97)	HR 0,89 ; IC à 95% (0,83-0,96)	HR 0,86 ; IC à 95% (0,74-1,01)	HR 0,45 ; IC à 95% (0,37-0,56)	<i>HR 1,31 ; IC à 95% (1,08-1,57)</i>	HR 0,60 ; IC à 95% (0,47-0,78)	HR 0,87 ; IC à 95% (0,75-1,02)	HR 0,86 ; IC à 95% (0,74-1,00)
Dose d'AOD « hors AMM » vs warfarine	HR 1,06 ; IC à 95% (0,95-1,19)	HR 1,35 ; IC à 95% (1,19-1,54)	HR 0,33 ; IC à 95% (0,23-0,46)	HR 1,07 ; IC à 95% (0,95-1,20)	HR 1,05 ; IC à 95% (0,70-1,60)	HR 0,90 ; IC à 95% (0,83-0,97)	HR 0,90 ; IC à 95% (0,82-0,96)	HR 0,63 ; IC à 95% (0,45-0,88)	HR 0,28 ; IC à 95% (0,21-0,37)	HR 0,85 ; IC à 95% (0,62-1,18)	HR 0,42 ; IC à 95% (0,29-0,61)	HR 0,70 ; IC à 95% (0,59-0,82)	HR 0,73 ; IC à 95% (0,65-0,82)
Dose d'AOD « conforme à l'AMM » vs dose d'AOD « hors AMM » (plus faible)	HR 0,76 ; IC à 95% (0,68-0,86)	HR 0,71 ; IC à 95% (0,62-0,81)	HR 1,51 ; IC à 95% (1,04-2,18)	HR 0,77 ; IC à 95% (0,68-0,87)	HR 0,68 ; IC à 95% (0,44-1,05)	HR 1,02 ; IC à 95% (0,95-1,11)	HR 0,99 ; IC à 95% (0,90-1,10)	HR 1,37 ; IC à 95% (0,95-1,96)	<i>HR 1,64 ; IC à 95% (1,17-2,30)</i>	<i>HR 1,53 ; IC à 95% (1,07-2,17)</i>	HR 1,44 ; IC à 95% (0,97-2,15)	HR 1,25 ; IC à 95% (1,00-1,55)	HR 1,18 ; IC à 95% (0,98-1,43)