



De la mortalité dans les RCTs et les synthèses concernant les NACOs en cas de FA et de TEV

Référence

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost 2015;13:2012-20. DOI : 10.1111/jth.13139

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

La revue Minerva a publié une analyse de chacune des RCTs pivots concernant les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACOs) dans leurs multiples principales indications enregistrées (*voir, entre autres, le dossier Synthèse Nouveaux Anticoagulants Oraux (1) sur le site web*).

De très nombreuses autres publications ont abordé d'autres considérations concernant ces médicaments ou tenté de synthétiser les résultats de différentes études originales ou même de réaliser une synthèse de synthèses (2,3).

Les synthèses réalisées éclairent-elles mieux le praticien que les études originales quand il doit, avec son patient, faire un choix de traitement le plus approprié possible ?

Nous tentons ici de répondre à cette question en suivant le critère de jugement « décès » dans le dédale des publications concernant les NACOs.

Les études originales : exemples, en cas de FA

En se limitant à l'indication fibrillation auriculaire, que nous disent les études pivots concernant les NACOs ?

La RCT RE-LY (4,5) ne montre pas de plus-value du dabigatran versus warfarine en termes de décès.

La RCT ROCKET-AF (6,7) ne montre pas de plus-value du dabigatran versus warfarine en termes de décès.

La RCT ARISTOTLE (8,9) montre une incidence moindre de décès (à la limite de la pertinence clinique) de l'apixaban versus warfarine.

La RCT ENGAGE AF – TIMI48 (10,11) montre une incidence moindre de décès de l'édoxaban à faible dose (30 mg/j) mais non à plus forte dose (60 mg/j), versus warfarine.

Dans toutes ces études, les patients à risque hémorragique ont été initialement exclus.

Les synthèses méthodiques dans les différentes indications particulières

Post chirurgie orthopédique majeure programmée

Nous avons présenté dans la revue Minerva, une synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité (12,13) qui sommat les résultats de 22 études concernant les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) dans cette indication orthopédique. Elle montrait, versus HBPM, une absence de différence pour la mortalité totale.

Une autre synthèse méthodique présentée dans la revue Minerva (2,3) sommat les résultats de 6 synthèses méthodiques pour la prévention thromboembolique veineuse post chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche ou de genou). Elle ne montrait, entre autres, aucune plus-value en termes du risque de décès des NACOs dabigatran, rivaroxaban et apixaban versus HBPM.

En cas de FA

Nous avons commenté les résultats de la méta-analyse de Miller (14,15) qui concernait le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban en cas de FA. Cette méta-analyse montrait une diminution de la mortalité sous NACOs versus warfarine : RR de 0,88 (avec IC à 95% de 0,82 à 0,95).

En cas de FA ou de TEV

La synthèse méthodique d'Adam et al. (16,17) montrait une supériorité des NACOs versus warfarine pour le critère mortalité globale dans l'indication FA, mais non dans l'indication TEV.

Une synthèse globale plus récente de Chai-Adisaksopha et al. publiée en 2015 (18), de bonne qualité méthodologique, analyse spécifiquement les critères de jugement saignements majeurs, mortalité globale et

mortalité cardiovasculaire dans les indications FA et TEV pour les NACOs dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban. Parmi les 8989 études initialement isolées, 13 RCTs ont été incluses dans les analyses.

- La fréquence de **saignements majeurs** a été de 7,57% (avec IC à 95% de 6,53 à 8,68) sous NACOs versus 11,05 (avec IC à 95% de 9,17 à 13,07) pour la warfarine.
- L'incidence de **décès** pour les sujets avec saignement majeur a été de 0,16 (avec IC à 95% de 0,12 à 0,20) pour 100 années-patient pour un NACO versus 0,32 (avec IC à 95% de 0,27 à 0,37) sous warfarine soit un RR de 0,53 (avec IC à 95% de 0,43 à 0,64).
- L'incidence de **mortalité cardiovasculaire** est moindre sous NACOs : RR à 0,88 (avec IC à 95% de 0,82 à 0,94) ; une analyse en sous-groupes montre que cette réduction n'est prouvée que pour le seul édoxaban, et pour la prévention en cas de FA non valvulaire (et non pour la TEV).
- L'incidence de **mortalité globale** est moindre sous NACOs : RR à 0,91 (avec IC à 95% de 0,87 à 0,96) ; une analyse en sous-groupes montre que seules les études avec l'apixaban constatent une réduction de la mortalité globale, et uniquement en cas de fibrillation auriculaire.

Intérêt des synthèses méthodiques avec méta-analyses versus RCTs originales?

Les données reprises ci-dessus montrent des résultats différents selon les médicaments et selon les indications. Nous avons aussi précédemment insisté sur les caractéristiques différentes des populations incluses (*dossier Synthèse Nouveaux Anticoagulants Oraux sur le site web*) (1), notamment dans les indications TEV et FA (patients plus âgés, avec davantage de comorbidités). Pour les comparaisons versus warfarine, le **TTR** (Time Between Therapeutic range) est variable selon les études, ce qui pourrait être mis en lien (si le TTR est plus faible) avec une mortalité accrue sous warfarine) ou (si le TTR est différent selon les études) avec une mortalité variable sous warfarine dans les études.

La durée de suivi est différente selon les études.

La représentativité (validité externe) des populations incluses dans les études restent une question quand il s'agit d'interpréter leurs résultats. Les populations d'étude sont fort sélectionnées (nombreux critères d'exclusion) et, de ce fait, ne représentent probablement pas (ou mal) la population vue au quotidien. L'âge moyen des patients inclus dans la pratique quotidienne est très probablement plus élevé qu'il ne l'est dans les RCTs.

Une analyse des résultats de l'intérêt des NACOs versus comparateurs, en fonction de l'âge, en cas de FA ou de TEV (19), montre que les résultats des études peuvent être différents en cas de sélection selon l'âge des patients (au moins 75 ans versus ensemble de la population incluse), mais il s'agit d'une analyse post-hoc des études.

Il faut souligner, pour le critère de jugement « décès » une amélioration des résultats pour les NACOs versus comparateur, progressive dans le temps : meilleurs résultats pour les médicaments plus récents. Une meilleure sélection des patients pourrait en être responsable.

Conclusion

Une méta-analyse sommant les résultats d'études (RCTs) avec des populations hétérogènes et (résultats) parfois différents est, finalement, moins utile pour le praticien quand il doit proposer une décision à un patient précis qu'il pourra peut-être plus facilement faire correspondre à ceux qui sont inclus dans une RCT précise, avec des résultats alors potentiellement plus applicables à ce patient. Cette réflexion est bien illustrée par les méta-analyses actuelles concernant les NACOs.

Références

1. Minerva. Anticoagulation orale : nouveaux médicaments. Dossier thématique. Synthèse. Dernière mise à jour le 29/03/2014.
2. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:275-84. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008
3. Chevalier P. Post PTH et PTG : NAOs ou HBPM en prévention des TEV ? Minerva bref 15/09/2014
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
5. Chevalier P. Dabigatran versus warfarine en cas de fibrillation auriculaire. *MinervaF* 2010;9(6):74-5.

6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
7. Chevalier P. FA et nouvel anticoagulant oral : le rivaroxaban utile ? *MinervaF* 2011;10(9):106-7.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
9. Chevalier P. FA et nouveaux anticoagulants oraux : l'apixaban. *Minerva* bref 28/10/2011.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
11. Chevalier P. FA : plus-value de l'édoxaban versus warfarine ? *MinervaF* 2016;15(1):5-8.
12. Neumann I, Rada G, Claro JC, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421
13. La rédaction Minerva. Prothèses de hanche et de genou : HBPM ou inhibiteur du facteur Xa ? *Minerva* bref 28/01/2013.
14. 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
15. Chevalier P. Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? *MinervaF* 2012;11(7):84-5.
16. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807. DOI: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532
17. Chevalier P. FA et TEV : efficacité comparative des NAOs et de la warfarine. *MinervaF* 2013;12(3):28-9.
18. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:2012-20. DOI: 10.1111/jth.13139
19. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132:194-204. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267