



### Inhibiteurs spécifiques du facteur Xa versus AVK en cas de FA

#### Référence

Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3.  
DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3

#### Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Nous avons déjà abordé plusieurs fois dans la revue Minerva, l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD, alias NACO pour nouvel anticoagulant oral) en cas de fibrillation auriculaire (FA) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des embolies systémiques. Pour rappel, les AODs regroupent les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (commercialisés en Belgique : apixaban, édoxaban et rivaroxaban) et un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran. Nous avons analysé les études pivots de ces médicaments dans cette indication (*voir la synthèse sur le site de Minerva (1) et références 2 et 3*).

Nous avons également commenté les résultats de deux premières méta-analyses dans ce domaine. Celle de Miller et al. en 2012 (4), incluant 3 RCTs (apixaban, dabigatran et rivaroxaban), pour laquelle nous avons conclu (5) qu'elle ne permettait pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non-infériorité de ces médicaments versus warfarine était montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'était toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.

Celle d'Adam et al. en 2012 (6) concernait l'ensemble des AODs (anti facteur Xa et antithrombine direct) et dans les indications FA et prévention de la thromboembolie veineuse. Nous avons conclu (7) que cette synthèse méthodique montrait une supériorité des AODs versus warfarine pour le critère mortalité globale dans l'indication FA (mais non dans l'indication TEV). Pour les deux indications groupées, elle montrait moins d'hémorragies fatales (comprises dans le critère de jugement mortalité globale !), sans différence (mais les résultats étaient fort discordants) pour les hémorragies majeures et les hémorragies gastro-intestinales, et avec davantage d'arrêts de traitement pour effet indésirable.

En 2018, la Cochrane Collaboration publie une nouvelle synthèse méthodique avec méta-analyses (8) de l'intérêt des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (études concernant principalement (pour 90%) l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban) en prévention d'une embolie cérébrale (AVC) ou systémique en cas de FA.

Les auteurs mentionnent les résultats significatifs suivants :

Critères de jugement	Population totale (nombre de RCTs)	Efficacité relative AOD vs warfarine OR (avec IC à 95%)	Qualité de preuves GRADE
AVC/embolie systémique	67477 (13)	0,89 (0,82 à 0,97)	élevée
AVC	67449 (13)	0,89 (0,81 à 0,97)	élevée
Hémorragie majeure	67396 (13)	0,78 (0,73 à 0,84)	modérée
Hémorragie intracrânienne	66259 (12)	0,50 (0,42 à 0,59)	élevée
Décès de toute cause	65624 (10)	0,89 (0,83 à 0,95)	modérée

AVC: embolie cérébrale ; AOD : anticoagulants oraux directs ; OR : odds ratio

Les auteurs concluent que les inhibiteurs du facteur Xa réduisent significativement le nombre d'AVC et d'événements emboliques systémiques par rapport à la warfarine chez les personnes souffrant d'une FA. La différence absolue en

efficacité est cependant plutôt faible. Versus warfarine, les inhibiteurs du facteur Xa réduisent le nombre d'hémorragies intracrâniennes, de décès de toutes causes et de saignements majeurs (preuve moins robuste pour ces deux derniers critères).

Une limite importante de cette méta-analyse est l'**hétérogénéité clinique** des populations incluses dans les différentes études originales. Comme nous l'avons précédemment souligné (9,10), une méta-analyse sommant les résultats d'études (RCTs) avec des populations hétérogènes et des résultats parfois différents est, finalement, moins utile pour le praticien quand il doit proposer un choix de traitement 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 d'étude alors potentiellement plus applicables à ce patient. Cette réflexion est bien illustrée par les méta-analyses actuelles concernant les AODs. L'autre limite est l'absence, ici, de données coût-efficacité. Si des données récentes sont disponibles dans ce domaine, par exemple au Royaume-Uni (11), mais, comme nous l'avons souligné dans la revue Minerva (12), une analyse de coût-efficacité d'une classe de médicaments ou d'un médicament est valide pour un contexte particulier avec impossibilité d'en tirer des conclusions pratiques valides pour la Belgique (d'autant plus qu'il n'existe pas de comparaison directe entre les différents AODs).

## Conclusion

Malgré ses résultats en faveur des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) versus warfarine, cette synthèse méthodique avec méta-analyses de bonne qualité n'apporte pas, versus publication des études pivots pour chacun de ces médicaments, d'élément réellement neuf pour le clinicien quand il doit opter pour un AOD ou un AVK pour un patient précis (pour lequel un traitement anticoagulant est indiqué) en cas de FA.

## Pour la pratique

Le récent Consensus de l'INAMI concernant les AODs dans la FA (et dans la prévention secondaire thromboembolique) (13), conclut que « les AODs offrent un bénéfice clinique (restreint) en chiffres absolus par rapport aux AVKs, effet démontré dans des RCTs, sans qu'il soit systématiquement nécessaire de procéder à un monitoring plasmatique. Jusqu'à présent, cet effet semble confirmé par les enregistrements observationnels actuels. » Le jury souligne que « davantage de preuves sont requises dans certains contextes spécifiques délimités, en particulier chez les personnes âgées fragiles, en phase périopératoire, et dans des domaines très spécialisés ». Il rappelle que le coût sociétal des AODs est bien supérieur à celui des AVKs et qu'une bonne observance d'un traitement anticoagulant est indispensable. La méta-analyse présentée ici n'ajoute rien à ces conclusions.

### Noms commerciaux

- apixaban : Eliquis ®
- édoxaban : Lixiana ®
- rivaroxaban : Xarelto ®

### Références

1. LRM. Anticoagulation orale : nouveaux médicaments. Pour la pratique : synthèse. MinervaF, dernière mise à jour : 31/03/2014.
2. 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
3. Chevalier P. FA : plus-value de l'édoxaban versus warfarine ? *MinervaF* 2016;15(1):5-8.
4. 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
5. Chevalier P. Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? *MinervaF* 2012;11(7):84-5.
6. 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
7. Chevalier P. FA et TEV : efficacité comparative des NAOs et de la warfarine. *MinervaF* 2013;12(3):28-9.

8. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 3.  
DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3
9. 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
10. Chevalier P. De la mortalité dans les RCTs et les synthèses concernant les NACOs en cas de FA et de TEV. *Minerva bref* 15/11/2016.
11. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-386.  
DOI: 10.3310/hta21090
12. Chevalier P. Coût-efficacité des anticoagulants oraux pour la TEV (prévention primaire et secondaire, traitement) et la FA (prévention de l'AVC) : une analyse britannique versus données belges (pour la FA). *Minerva bref* 01/06/2018.
13. INAMI. L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). Réunion de consensus du 30/11/2017. Conclusion. Rapport du jury. Texte court.