

## Les PEARLS (Practical Evidence About Real Life Situations) du groupe Cochrane Pre-hospital and Emergency Care



P. Jabre

© SFMU et Lavoisier SAS 2018

### Les anticoagulants antifacteur Xa oraux « xabans » préviennent mieux les complications thromboemboliques que la warfarine dans la fibrillation atriale

Bruins Slot KMH, Berge E (2018) Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 3:CD008980

#### Problématique

L'arrivée des anticoagulants antifacteur Xa (AAFX), incluant xabans et parinux, offre une alternative aux antivitamines K (AVK) dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire. Cette pathologie est fréquente, et sa prévalence est amenée à augmenter du fait du vieillissement de la population.

#### Objectifs

Les AAFX sont-ils aussi efficaces et bien tolérés que les AVK dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies périphériques chez les sujets atteints de FA ?

#### Résultats principaux

Le critère de jugement principal composite, AVC tout confondu et embolies périphériques, est significativement réduit chez les sujets sous AAFX comparativement à ceux

sous AVK (haut niveau de preuve). Les hémorragies graves sont également significativement diminuées avec une forte hétérogénéité statistique (niveau de preuve modéré). L'utilisation des AAFX réduit significativement et de façon importante la survenue d'hémorragies cérébrales (haut niveau de preuve) ainsi que, de manière moindre, la mortalité globale (niveau de preuve modéré). Les hémorragies non graves sont significativement réduites sous AAFX, mais avec une forte hétérogénéité statistique. La classe d'anticoagulants n'influence pas le taux d'infarctus du myocarde.

Concernant les analyses en sous-groupes :

- les xabans réduisent significativement la survenue des AVC tout confondu et embolies périphériques alors que les « parinux » (AAFX parentéraux) n'ont pas d'effet significatif sur ce critère composite ;
- les xabans entraînent significativement moins d'hémorragies graves par rapport aux AVK alors que les parinux sont associés à un surrisque d'hémorragies graves ;
- chez les plus de 75 ans, les AAFX réduisent significativement la survenue des AVC tout confondu et embolies périphériques alors que, quel que soit l'âge, les AAFX entraînent moins d'hémorragies graves ;
- quel que soit le sexe, l'efficacité et la tolérance des AAFX comparativement aux AVK sont similaires.

L'apixaban et le rivaroxaban sont les deux seuls xabans qui sont supérieurs aux AVK sur le critère de jugement principal. L'apixaban, le bétrixaban et l'édoxaban entraînent significativement moins d'hémorragies graves par rapport aux AVK.

Dans le sous-groupe des sujets sous AVK avec un temps dans l'INR cible supérieur à 60 %, les xabans font jeu égal avec la warfarine sur le critère de jugement principal. A contrario, les xabans sont supérieurs à la warfarine lorsque le temps passé dans l'INR cible est inférieur à 60 %.

Dans tous les cas, les xabans entraînent moins d'hémorragies graves. La réduction du critère de jugement principal sous xabans s'observe avec ou sans traitement antiagrégant

P. Jabre (✉)

Cochrane Pre-hospital and Emergency Care,  
103, boulevard de Magenta, F-75010 Paris, France  
e-mail : patricia.jabre@aphp.fr

UMR Inserm U 970 (PARCC), université Paris-Descartes,  
58, rue Leblanc, F-75015 Paris, France

Samu de Paris, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP,  
149, rue de Sèvres, F-75730 Paris cedex 15, France

plaquettaire associé, et cela sans surrisque hémorragique comparativement à la warfarine.

Une réduction significative du critère de jugement principal avec les xabans s'observe seulement pour les sujets avec un score CHADS<sub>2</sub> supérieur à 3. En revanche, les xabans sont associés à moins d'hémorragies graves quel que soit le score de CHADS<sub>2</sub>.

### Commentaires

Dans cette importante méta-analyse (> 67 000 patients) d'essais randomisés contrôlés, 90 % des données proviennent de la comparaison de trois xabans (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) à la warfarine. L'effet bénéfique des xabans est surtout dû à la réduction des AVC hémorragiques puisque l'efficacité des xabans, bien que significative, reste cliniquement très modeste. Les résultats des analyses en sous-groupes sont à interpréter avec prudence du fait de données incomplètes ou d'hétérogénéité statistique importante.

Enfin, la durée médiane de suivi variait considérablement selon les études de 12 semaines à 2,8 années. La qualité de vie ainsi qu'une analyse médicoéconomique entre AAFX et AVK n'ont pas été évaluées dans cette étude.

S. Beroud

*Service d'accueil des urgences, CHU Lyon Sud, F-69394 Lyon, France*

*sebastien.beroud@chu-lyon.fr*

P. Jabre

*Samu de Paris, CHU Necker-Enfants-Malades, F-75730 Paris, France*

*patricia.jabre@aphp.fr*

### **N'hésitez pas à prescrire les anticoagulants oraux directs en cas de fibrillation atriale associée à une insuffisance rénale chronique modérée**

Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al (2017) Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011373

### Problématique

La fibrillation atriale (FA) est une pathologie fréquente, et sa prise en charge s'est modifiée ces dernières années avec les anticoagulants oraux directs (AOD). L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un facteur de risque indépendant de FA, et la FA chez les sujets avec une IRC est grevée d'un risque thromboembolique plus élevé.

### Objectifs

Les AOD sont-ils aussi efficaces et bien tolérés que la warfarine dans la prise en charge de la FA non valvulaire chez les sujets avec une IRC modérée à sévère (clairance pour la créatinine entre 15 et 60 ml/min) ?

### Résultats principaux

Les AOD semblent prévenir la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'embolies systémiques aussi bien que la warfarine (niveau de preuve modéré) sans augmenter le nombre d'hémorragies graves (faible niveau de preuve). Les AOD diminuent l'incidence des hémorragies cérébrales comparativement à la warfarine (niveau de preuve modéré). L'utilisation d'AOD n'impacte pas la mortalité globale (niveau de preuve modéré).

### Commentaires

Alors que des analyses en sous-groupes étaient initialement prévues, celles-ci n'ont pas pu être réalisées du fait de manque de données (pas de stratification sur le risque hémorragique ou thromboembolique, différents dosages des molécules non pris en compte, tout comme leur association ou non à un antiagrégant plaquettaire). Les auteurs n'ont pas distingué l'effet des anti-II comparativement aux anti-Xa. La durée de suivi n'excède pas 2,8 ans, alors que ces traitements sont souvent prescrits à vie. Le nombre de sujets avec une clairance pour la créatinine entre 15 et 30 ml/min est trop faible pour tirer des conclusions pour cette catégorie de patients. Cette méta-analyse ne permet pas de clore le débat sur un éventuel excès de risque de saignements digestifs ou d'infarctus du myocarde, par manque de données disponibles.

S. Beroud

*Service d'accueil des urgences, CHU Lyon Sud, F-69394 Lyon, France*

*sebastien.beroud@chu-lyon.fr*

P. Jabre

*Samu de Paris, CHU Necker-Enfants-Malades, F-75730 Paris, France*

*patricia.jabre@aphp.fr*

### **Les inhibiteurs directs de la thrombine ont une efficacité similaire comparés à la warfarine dans l'anticoagulation de la fibrillation atriale non valvulaire**

Salazar CA, del Aguile D, Cordova EG (2014) Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing

cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 3:CD009893

### Problématique

Les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT) appartiennent à une nouvelle classe d'anticoagulants développés comme alternative potentielle aux antivitamines K (AVK) dans l'anticoagulation de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire.

### Objectifs

L'anticoagulation à long terme en cas de FA par les IDT est-elle plus efficace que celle par les AVK sur la mortalité vasculaire et les événements ischémiques ? Qu'en est-il de la sécurité des IDT versus les AVK sur les événements hémorragiques majeurs, les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement et la mortalité toutes causes ?

### Résultats principaux

Huit essais cliniques randomisés contrôlés ont été inclus. Le critère de jugement principal combinant la mortalité vasculaire et les événements ischémiques ne différait pas significativement entre les IDT et la warfarine. Par contre, l'analyse de sensibilité des essais évaluant le dabigatran 150 mg deux

fois par jour a montré la supériorité du dabigatran par rapport à la warfarine. Les événements hémorragiques majeurs sont survenus moins fréquemment avec les IDT par rapport à la warfarine. Cependant, les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient significativement plus fréquents avec les IDT. Quant à la mortalité toutes causes, elle ne différait pas entre les deux groupes.

### Commentaires

L'hétérogénéité clinique entre les études était modérée, expliquée par la variation des populations étudiées. Elle reflétait la pratique courante dans la vraie vie. Un biais de publication est possible, 75 % de la population de cette méta-analyse provenant d'une seule étude. Par ailleurs, seule la warfarine a été évaluée dans le groupe AVK.

*P. Jabre*

*Samu de Paris, CHU Necker-Enfants-Malades, F-75730 Paris, France*

*patricia.jabre@aphp.fr*

*S. Beroud*

*Service d'accueil des urgences, CHU Lyon Sud, F-69394 Lyon, France*

*sebastien.beroud@chu-lyon.fr*