



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Effacité et sécurité des anticoagulants oraux directs par comparaison à la warfarine selon l'indice de masse corporelle et le poids corporel : une méta-analyse sur données individuelles de 4 essais cliniques randomisés de patients atteints de fibrillation atriale

Efficacy and Safety of Non-Vitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Body Mass Index and Body Weight: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 4 Randomized Clinical Trials of Patients with Atrial Fibrillation

Patel SM, Braunwald E, Steffel J, Boriani G, Palazzolo MG, Antman EM, *et al.* *Circulation* 2024 ; 149 : 932-43.

Analyse commentée réalisée par Laure MACRAIGNE

Date de publication : 28 juin 2024

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non-valvulaire (FA), les recommandations actuelles préconisent l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) plutôt que celle des antivitamines K (AVK) en prévention des accidents ischémiques. Il n'existe à l'heure actuelle que peu de données sur l'efficacité et la sécurité des AOD chez les patients de poids extrêmes (faibles ou élevés), alors même que l'obésité est un facteur de risque de FA. L'objectif de cette méta-analyse était donc d'évaluer l'efficacité et la sécurité des AOD avec un large effectif de patients de poids extrêmes.

METHODES

Cette méta-analyse a porté sur la base de données COMBINE AF, regroupant les données de patients provenant de 4 essais cliniques randomisés ayant comparé un AOD à la warfarine pour la prévention des événements emboliques chez des patients atteints de FA. Les critères de jugement principaux d'efficacité et de sécurité étaient respectivement les AVC ou les événements emboliques systémiques (AVC/EES), et les hémorragies majeures selon la définition de la société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH). Les critères de jugement secondaires comprenaient les AVC ischémiques ou EES, les hémorragies intracrâniennes, les décès et le bénéfice clinique net (AVC/EES, hémorragie majeure, décès). Chaque critère a été analysé en fonction des stratum d'indice de masse corporelle (IMC) et de poids corporel. Trop peu de patients avaient un BMI < 18,5 kg/m², excluant finalement de cette étude les patients de faible poids.

RESULTATS

Au total, 58 464 patients ont été inclus dans cette méta-analyse. La probabilité de survenue d'un événement en fonction de l'IMC est présentée dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Probabilité de survenue d'un événement en fonction de l'IMC.

| | AOD | Warfarine |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| AVC/EES | ↓ du risque lorsque l'IMC augmente | |
| Hémorragie majeure | Risque constant quel que soit l'IMC | ↓ du risque lorsque l'IMC augmente |
| Hémorragie intracrânienne | ↓ du risque lorsque l'IMC augmente | |
| Bénéfice clinique net | Risque ↑ pour les IMC extrêmes | ↓ du risque lorsque l'IMC augmente |
| Décès | Risque ↑ pour les IMC extrêmes | ↓ du risque lorsque l'IMC augmente |

Le risque d'AVC, d'EES, et d'hémorragie intracrânienne diminue lorsque l'IMC augmente, quel que soit le traitement (AVK ou AOD). Le risque d'hémorragie majeure diminue lorsque l'IMC augmente pour les patients traités par warfarine, mais reste stable pour les patients traités par AOD.

La probabilité de survenue d'un événement en fonction du traitement est présentée dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Probabilité de survenue d'un événement en fonction du traitement.

| | Risque de survenue sous AOD versus Warfarine |
|----------------------------------|--|
| AVC/EES | ↓ du risque sous AOD quel que soit l'IMC |
| Hémorragie majeure | ↓ du risque sous AOD sauf IMC ≥ 40 kg/m² |
| Hémorragie intracrânienne | ↓ du risque sous AOD quel que soit l'IMC |
| Résultats cliniques nets | ↓ du risque sous AOD sauf IMC ≥ 30 kg/m² |
| Décès | ↓ du risque sous AOD sauf IMC ≥ 30 kg/m² |

Les résultats obtenus étaient similaires lorsqu'ils étaient analysés selon le poids corporel.

Dans l'ensemble, l'effet supérieur du traitement par les AOD pour la prévention des AVC/EES par comparaison à la warfarine chez les patients atteints de FA est globalement valable quels que soient l'IMC et le poids corporel, tandis que la réduction des hémorragies majeures est moindre chez ceux ayant un IMC ou un poids corporel plus élevé.

Le risque de décès et le bénéfice clinique net sont globalement réduits avec les AOD, par comparaison à la warfarine, bien que ces bénéfices soient moindres chez les personnes présentant un IMC ou un poids corporel très élevé.

AVIS D'EXPERT

Les résultats de cette méta-analyse ayant inclus 58 464 patients atteints de FA sont rassurants ; ils suggèrent que l'efficacité des AOD est supérieure à celle de la warfarine pour la prévention des AVC et des événements emboliques systémiques, même chez les patients de poids extrêmes.

Le risque d'hémorragie majeure est diminué chez les patients de poids normal traités par AOD en comparaison avec ceux traités par warfarine. Cette diminution du risque est plus faible chez les patients de poids extrême, chez qui le risque d'hémorragie majeure est similaire, qu'ils soient sous AOD ou sous warfarine.

Un point intéressant qui ressort de cette étude est que la réduction des hémorragies intracrâniennes, qui demeure le principal avantage des AOD par rapport à la warfarine, semble être maintenue, quel que soit l'IMC, y compris chez les patients en sous-poids (IMC < 18,5 kg/m² ou poids corporel < 50 kg), habituellement considérés comme étant à haut risque.

Cependant, il reste une incertitude quant au bénéfice des AOD par rapport à la warfarine sur le bénéfice clinique net et le risque de décès toutes causes confondues chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²).

Les patients étudiés ont été retenus selon les critères d'inclusion propres à chacun des 4 essais. Par conséquent, les résultats pourraient ne pas être généralisables à un échantillon de patients non sélectionnés atteints de FA rencontrés dans la pratique clinique.

De plus, chacun des 4 essais teste un AOD différent (apixaban, rivaroxaban, edoxaban et dabigatran etexilate). La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des AOD étant différentes d'une molécule à l'autre (et d'autant plus selon le poids corporel), les résultats cliniques peuvent également varier selon l'AOD utilisé en termes d'IMC et de poids corporel.

Cette étude inclut un effectif plus large que les précédentes, mais bien qu'elle ait inclus presque 3 000 patients atteints d'obésité de classe III, ce groupe est celui qui présente le taux de survenue d'événements cliniques le plus faible, ce qui limite alors la puissance de l'étude pour cette population de patients.

Globalement, ces données offrent aux cliniciens une vue d'ensemble plus complète de l'efficacité et de la sécurité des AOD par rapport à la warfarine sur un large spectre d'IMC et de poids corporel pour différents critères cliniques. Elles peuvent être utiles pour orienter les cliniciens dans leur prise de décision sur le choix de l'anticoagulant à utiliser.