MISE AU POINT
Thérapeutique

Quel est le bénéfice clinique net des anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale non valvulaire ?

RÉSUMÉ : Les recommandations récentes pour la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire indiquent qu'un traitement anticoagulant par AVK ou anticoagulant oral direct (AOD) est justifié pour tous les patients qui ont un score CHA_2DS_2-VASc supérieur ou égal à 1 ou 2.
La notion de bénéfice clinique net essaie de faire la part des choses entre l'effet thérapeutique favorable attendu et les risques hémorragiques propres à ces thérapeutiques anticoagulantes. Le bénéfice clinique net des anticoagulants est positif pour les scores de risque thrombo-emboliques peu élevés, mais c'est lorsque le score CHA_2DS_2-VASc est élevé que le bénéfice du traitement est aussi le plus élevé, avec par conséquent le bénéfice le plus important pour les patients les plus âgés. En outre, le bénéfice clinique net des AODs semble confirmé par comparaison aux AVK dans la fibrillation atriale non valvulaire.

→ **L. FAUCHIER**
Service de Cardiologie, CHU, TOURS.

La notion de bénéfice clinique net

Les recommandations les plus récentes pour la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) indiquent qu'un anticoagulant oral est justifié pour tous les patients qui ont un score CHA_2DS_2-VASc supérieur ou égal à 1 ou 2 [1].

En d'autres termes, cela signifie qu'environ 90 % des patients avec FANV devraient être traités par anticoagulant oral du fait d'un risque d'accident vasculaire cérébral considéré comme significatif, supérieur à 1 % par an.

La prise en compte du risque hémorragique avec le score HAS-BLED n'interfère pas dans la décision de traiter mais témoigne du risque qui, en parallèle, peut être associé aux traitements anticoagulants. S'il n'est pas licite de traiter les patients dont le score CHA_2DS_2-VASc est égal à 0, c'est parce qu'il n'y a aucun bénéfice à attendre à traiter un risque extrêmement faible d'accident vasculaire cérébral, alors qu'il existe par ailleurs un risque hémorragique propre au traitement. On approche déjà ici la notion de bénéfice clinique, qui essaie de faire la part des choses entre l'effet thérapeutique favorable attendu et les risques propres à chaque thérapeutique ayant un quelconque effet clinique.

Ainsi, il est bien démontré que ce sont les sujets âgés qui ont le plus grand bénéfice à être traités par anticoagulant oral, alors que ce sont les patients les plus fragiles. Le risque d'accident vasculaire cérébral lié à l'âge et aux autres comorbidités est significativement diminué par le traitement anticoagulant, malgré la fragilité des sujets et leur risque hémorragique qui peut être augmenté.

Le bénéfice clinique net est donc déterminé par la somme des bénéfices attendus avec le traitement de laquelle on soustrait la somme des effets néfastes [2].

Bénéfice clinique net d'un traitement =
Σ des bénéfices du traitement ⊖ Σ des effets néfastes du traitement

Bénéfice clinique net du traitement anticoagulant dans la FANV =
Σ des bénéfices attendus du traitement
(diminution du risque thrombo-embolique/ischémique)
⊖
Σ des effets néfastes possibles du traitement
(surrisque hémorragique)

Ce critère d'évaluation permet également d'avoir une vue plus synthétique lorsqu'on doit évaluer simultanément plusieurs critères dans un essai thérapeutique : la mortalité, la diminution du risque d'accident vasculaire cérébral, les accidents hémorragiques, qui peuvent eux-mêmes être distingués entre les saignements extracrâniens, souvent digestifs, et les saignements intracrâniens réputés pour leur gravité et leur pronostic le plus souvent défavorable.

C'est la raison pour laquelle il est possible, dans le calcul du bénéfice clinique net, d'apporter une pondération aux effets secondaires en attribuant un poids plus élevé aux événements considérés comme les plus graves. Différentes formules (ou "manipulations") ont été rapportées, attribuant un poids plus important aux saignements intracrâniens (multiplié par 1,5 ou par 2 suivant les cas), comparativement aux autres saignements extracrâniens ou même aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Le bénéfice clinique net du traitement par antivitamines K

Historiquement, les premières études sur le bénéfice clinique net des anticoagulants ont été rapportées avec la warfarine. C'est en réalité avec l'analyse de populations et de cohortes de la vraie vie (et non pas dans des essais randomisés) que l'on a ainsi bien démontré le bénéfice clinique net le plus marqué chez certains patients.

Rappelons donc que, dans une population donnée, on peut déterminer des sous-groupes qui ont un risque thrombo-embolique plus ou moins élevé, évalué par les scores $CHADS_2$ ou CHA_2DS_2-VASc. **Il semble en revanche que, pour tous ces patients, le risque hémorragique reste relativement constant** [2]. On en conclura d'une part que le bénéfice clinique est d'autant plus élevé que les patients à risque ont un risque thrombo-embolique élevé et que, d'autre part, il existe un point où les deux courbes de risque se croisent : pour les patients avec un risque thrombo-embolique bas, il existe un risque hémorragique incompressible et, pour ces patients, le traitement anticoagulant sera néfaste (***fig. 1***).

Cette notion, connue depuis assez longtemps, a néanmoins été révisée au début des années 2010, en indiquant l'idée que le seuil de croisement de ces deux courbes était situé à un niveau de risque thrombo-embolique beaucoup plus bas que ce que l'on pensait, aboutissant aux recommandations les plus récentes sur la prise en charge de la FANV avec des indications de traitement anticoagulant plus larges.

Il apparaît que, même si le bénéfice clinique net des AVK est positif pour les scores de risque thrombo-emboliques peu élevés, c'est lorsque le score $CHADS_2$ ou CHA_2DS_2-VASc est élevé que le bénéfice est aussi le plus élevé avec, par suite, un bénéfice le plus important pour les patients les plus âgés (***fig. 2***).

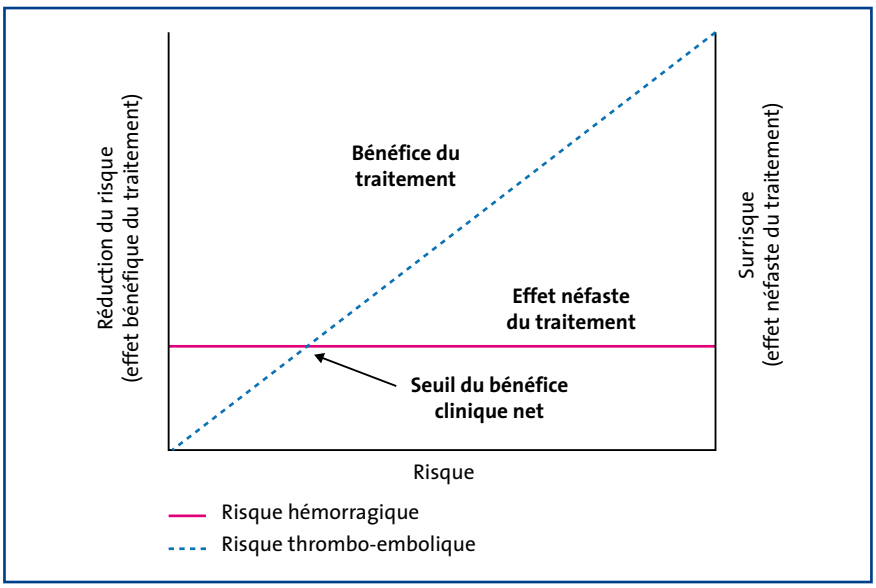

FIG. 1 : Représentation graphique du bénéfice clinique net. Le bénéfice augmente avec le risque thrombo-embolique alors que le risque hémorragique est assez constant. Le bénéfice du traitement n'apparaît qu'au-delà du seuil.

MISE AU POINT
Thérapeutique

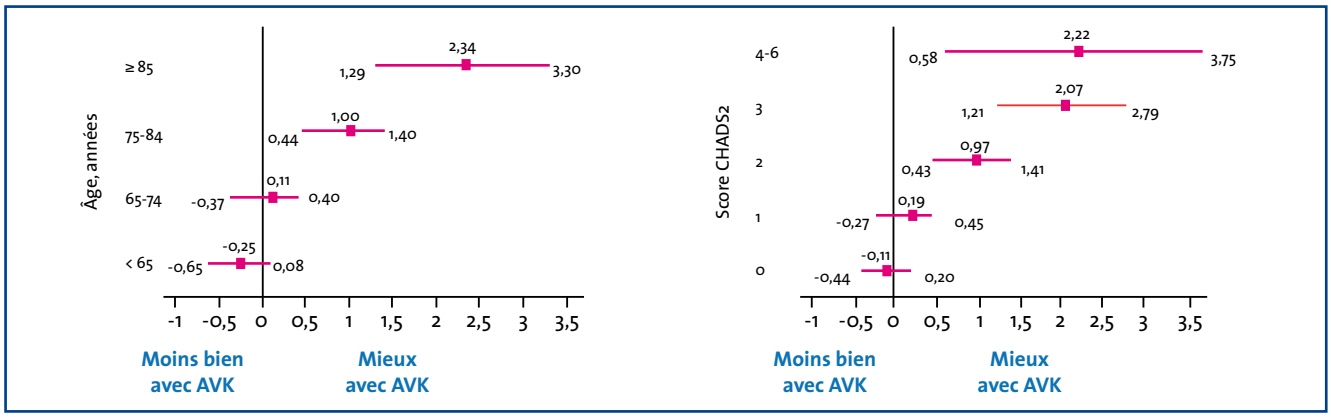

FIG. 2 : Dans la cohorte ATRIA, le bénéfice clinique net du traitement par AVK est le plus important pour les patients les plus âgés (à gauche) et pour les patients avec score $CHADS_2$ élevé (à droite). D'après [3].

Bénéfice clinique net (%, IC 95 %) (AVC ischémique + saignement intracrânien)		**AVK *vs* pas de traitement**	
		HAS-BLED ≤ 2	**HAS-BLED ≥ 3**
$CHADS_2$	Score 0	-0,02 (-0,09 à 0,06)	0,19 (-1,39 à 1,77)
	Score 1	0,84 (0,70 à 0,99)	0,56 (0,16 à 0,95)
	Score 2-6	1,95 (1,70 à 2,20)	2,68 (2,33 à 3,04)
CHA_2DS_2-VASc	Score 0	-0,11 (-0,20 to -0,03)	...
	Score 1	-0,02 (-0,15 à 0,11)	0,25 (-0,86 à 1,36)
	Score 2-9	1,19 (1,07 à 1,32)	2,21 (1,93 à 2,50)
Effet du traitement par l'évaluation du bénéfice clinique net :			
	Néfaste	Neutre	Bénéfique

TABLEAU I : Bénéfice clinique net du traitement anticoagulant chez les patients avec FANV au Danemark dans l'étude d'Olesen [4] : il n'y a que pour les patients à très bas risque thrombo-embolique (CHA_2DS_2-VASc = 0) que le traitement par AVK est néfaste. Le bénéfice le plus net du traitement se voit en cas de risque ischémique et hémorragique simultanément élevé.

On peut ainsi constater, à l'échelle d'une population, que si on se limitait à soigner uniquement les patients de moins de 75 ans, le traitement par anticoagulant n'apporterait globalement aucun avantage [3].

Le bénéfice clinique net est également le plus marqué chez les sujets qui ont à la fois un risque thrombo-embolique et un risque hémorragique élevés, ce qui pourrait paraître *a priori* contre-intuitif mais qui a parfaitement été démontré à l'échelle de la population des patients du Danemark [4] (***tableau I***).

Bénéfice clinique net avec les anticoagulants oraux directs (AODs)

Rappelons qu'il y a eu, depuis 2010, quatre essais randomisés de grande taille comparant les AODs aux AVK chez les patients ayant une FANV et à risque thrombo-embolique modéré ou élevé. Les résultats de ces essais sont très homogènes.

Une méta-analyse, publiée tout récemment dans le *Lancet* [5], a regroupé 42 411 patients sous AODs et 29 272 patients sous AVK.

L'analyse des résultats montre, en faveur des AODs, une réduction significative des AVC et des embolies systémiques de 19 % (RR : 0,81 ; IC 95 % : 0,73-0,91), une réduction significative des hémorragies intracrâniennes de 51 % (RR : 0,48 ; IC 95 % : 0,39-0,59), une diminution significative de la mortalité de 10 % (RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,85-0,95), une réduction non significative des hémorragies majeures de 14 % (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,73-1,00) et, enfin, une augmentation significative des saignements gastro-intestinaux de 25 % (RR : 1,25 ; IC 95 % : 1,01-1,55) (*fig. 3*).

Les données rapportées concernant le bénéfice clinique net des AODs ont utilisé les mêmes principes de somme des différents événements que pour les AVK. De la même manière, les différentes évaluations ont été effectuées en accordant un poids plus important aux accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (pouvant avoir "le coût" d'un quart, de la moitié ou de trois quarts d'un décès lorsqu'on faisait une évaluation pondérée de tous les événements).

Le bénéfice clinique net des AODs, défini par la somme des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, des décès et des saignements sévères **n'est pas significativement modifié quand on prend en compte un critère supplémen-**

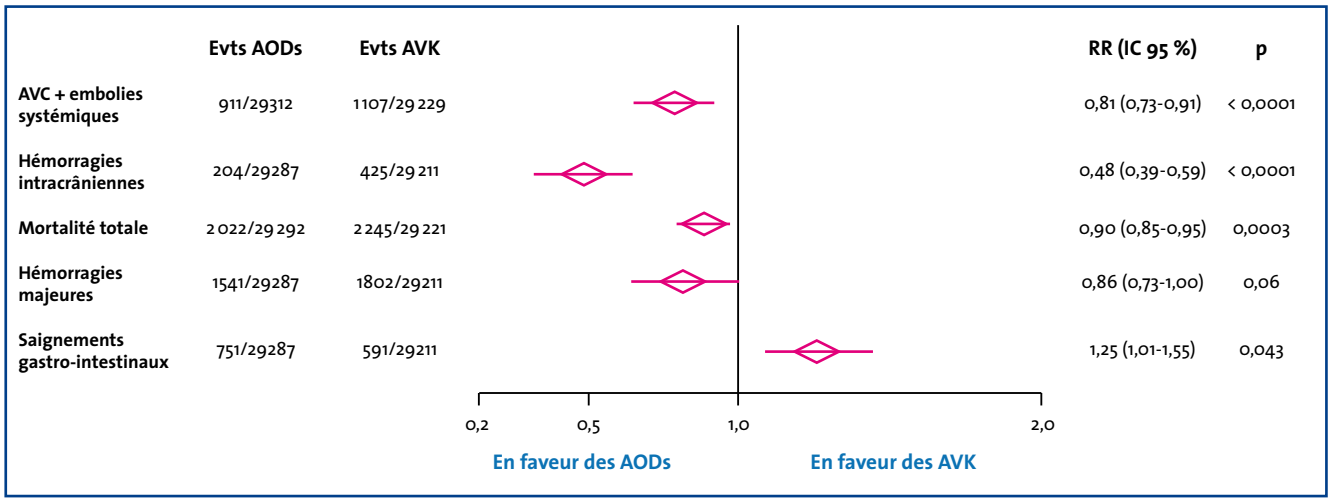

FIG. 3 : Principaux résultats de la méta-analyse de Ruff. D'après [5].

taire qui est l'équilibration de l'INR pour les patients traités par AVK. Ce dernier critère ne devrait donc pas être un élément définitif permettant d'affirmer que les AVK pourraient faire aussi bien que les AODs chez les patients ayant un INR bien équilibré. On remarquera toutefois que le bénéfice est numériquement le plus marqué dans les populations où l'INR était mal équilibré [6].

Au-delà de la balance entre risque d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie, l'existence d'une cardiopathie ischémique surajoutée et d'événements coronariens est un problème supplémentaire qui entre volontiers en ligne de compte pour les patients avec FANV. Les stratégies antithrombotiques sont complexes pour ces patients avec un dilemme sur les meilleures stratégies antiplaquettaires au décours des phases aiguës post-implantation de stents, et des discussions pour savoir si les AVK ou les AODs sont préférables.

Conclusion

Globalement, le risque hémorragique ne doit donc pas limiter la prescription d'AVK ou celle des AODs dans la FANV, compte tenu du bénéfice clinique net manifeste de ces traitements à l'échelle des populations à risque modéré ou élevé d'AVC [4, 7].

Pour conclure, on rappellera cependant que les événements thrombo-emboliques et les accidents hémorragiques ne sont qu'une partie des événements cardiovasculaires pouvant affecter les patients avec FANV. Dans une étude publiée par E. Marijon *et al.*, issue des données d'un essai évaluant un AOD, il n'y avait "que" 60 % de décès d'origine cardiovasculaire et seulement 7 % de décès liés aux accidents vasculaires cérébraux et 3 % de décès liés aux hémorragies [8]. Il y a eu parallèlement 22 % de décès subits, 15 % de décès par insuffisance cardiaque, 15 % de décès par cancers et 6 % de décès par insuffisance respiratoire, ce qui témoigne bien de la prise en charge nécessairement plurifactorielle, indispensable pour ces patients, si l'on souhaite leur apporter un authentique bénéfice clinique global.

Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
2. SUTTON AJ, COOPER NJ, ABRAMS KR *et al.* A Bayesian approach to evaluating net clinical benefit allowed for parameter uncertainty. *J Clin Epidemiol*, 2005;58:26-40.
3. SINGER DE, CHANG Y, FANG MC *et al.* The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2009;151:297-305.
4. OLESEN JB, LIP GY, LINDHARDSEN J *et al.* Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation : A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-749.
5. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet,* 2014;383:955-962.
6. WALLENTIN L, LOPES RD, HANNA M *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*, 2013;127:2166-2176.
7. BANERJEE A, LANE DA, TORP-PEDERSEN C *et al.* Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population : a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Hæmost*, 2012;107: 584-589.
8. MARIJON E, LE HEUZEY JY, CONNOLLY S *et al.* RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation : a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*, 2013;128:2192-2201.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateur ou être consultant pour les laboratoires suivants : Bayer, BMS Pfizer, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis, Sanofi aventis.

Mise au point
Thérapeutique

La Commission de la Transparence a situé les AODs en 1re ou 2e intention.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :
- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1] ;
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

Avant toute prescription se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013.
2. Q&A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants - ANSM – Octobre 2013.
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr MM Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. http://www.gita-thrombose.org (Consulté le 29/06/2012).

Information réalisée en collaboration avec le laboratoire Bayer HealthCare