



Année 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Walid DARWICHE

Né le 21 février 1989 à Chambray les Tours (37)

Bénéfices et risques dans la vraie vie des anti coagulants oraux directs en comparaison aux antivitamines K : méta-analyse des études observationnelles

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique Babuty, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

- Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de Médecine – Tours
- Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours
- Professeur Théodora ANGOULVANT, Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Laurent FAUCHIER, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Table des matières

I.	<u>INTRODUCTION</u>	14
II.	<u>METHODES</u>	17
III.	<u>ANALYSES STATISTIQUES</u>	20
IV.	<u>RESULTATS</u>	21

IV 1 : Analyse d'efficacité : **27**

- a. L'AVC ischémique chez les patients avec le dosage réduit :**
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK
 - iv. AOD dosages réduits vs AVK
- b. L'AVC toutes causes ou l'AVC ischémique chez les patients avec le dosage réduit :**
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK
 - iv. AOD dosages réduits vs AVK
- c. L'AVC ischémique chez les patients avec le dosage standard :**
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 5 mg vs AVK
 - iv. AOD doses standards vs VKA
- d. L'AVC toutes causes ou l'AVC ischémique chez les patients avec le dosage standard :**
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 5 mg vs AVK
 - iv. AOD doses standards vs VKA

IV 2 : Analyse de sécurité : **34**

- a. Les saignements majeurs chez les patients avec le dosage réduit :**
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK
 - iv. AOD dosages réduits vs AVK
- b. Les saignements majeurs chez les patients avec le dosage standard :**
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 5 mg vs AVK
 - iv. AOD doses standards vs VKA

- c. Les saignements intra crâniens chez les patients avec le dosage réduit :
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
- d. Les saignements intra crâniens chez les patients le dosage standard :
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 5 mg vs AVK
 - iv. AOD doses standards vs VKA
- e. Les saignements gastro-intestinaux chez les patients avec le dosage réduit :
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
- f. Les saignements gastro-intestinaux chez les patients avec le dosage standard :
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs VKA
 - iii. AOD doses standards vs VKA
- g. Les infarctus du myocarde chez les patients avec le dosage réduit :
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
- h. Les infarctus du myocarde chez les patients avec le dosage standard :
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
- i. Le décès chez les patients avec le dosage réduit :
 - i. Dabigatran 110 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK
 - iv. AOD dosages réduits vs AVK
- j. Le décès chez les patients avec le dosage standard :
 - i. Dabigatran 150 mg vs AVK
 - ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK
 - iii. Apixaban 5 mg vs AVK
 - iv. AOD doses standards vs VKA

V.	<u>DISCUSSION</u>	<u>48</u>
VI.	<u>LIMITES</u>	<u>54</u>
VII.	<u>CONCLUSION</u>	<u>56</u>
VIII.	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>57</u>

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.

CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion

HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930

LE PAPE Alain..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

Remerciements

Aux membres du jury :

- **Monsieur le Professeur Babuty** : Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. J'espère que celle-ci sera à la hauteur de vos attentes. Je me dois d'être reconnaissant à votre égard, si je suis aujourd'hui cardiologue, c'est grâce à vous et la passion que vous m'avez transmise à travers vos visites lorsque j'étais externe. J'espère être un bon médecin et ainsi faire honneur à l'enseignement que vous nous m'avez diffusé.

- **Monsieur le Professeur Fauchier** : Laurent, merci à toi d'avoir accepté de diriger ma thèse. C'était pour moi un plaisir de t'avoir en tant que directeur. Ta disponibilité, ton accessibilité, ta réactivité et ton expérience m'ont permis de travailler et d'avancer sereinement. Grâce à toi, tu m'as donné envie de me questionner toujours plus et de ne pas m'arrêter sur mes acquis. Merci également pour l'enseignement prodigué durant mon internat. Les visites du mercredi resteront pour moi inoubliables.

- **Monsieur le Professeur Angoulvant** : C'est un honneur de vous compter parmi mes juges. Mon stage en USCI m'aura permis d'apprendre à vos côtés. Grâce à votre dynamisme, c'est toute l'équipe tourangelle qui rayonne et nous vous en sommes reconnaissant. Je vous remercie également de m'avoir aidé pour accéder à mon interCHU lyonnais. Je suis honoré de faire partie de votre équipe dans 1 an.

- **Madame le Professeur Angoulvant** : Merci Théodora de faire partie de mon jury, c'est un honneur pour moi. Merci pour ton aide, tu as toujours été disponible quand j'avais besoin. Tu m'as permis de réaliser les travaux avec rigueur, qualité initialement sous développée chez moi que j'ai appris à faire grandir notamment grâce à toi.

- **Monsieur le Professeur Dequin** : Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous connaissais excellent pédagogue, mais lors de mon passage en réanimation j'ai découvert en plus, une personne humaniste, à l'écoute et faisant preuve de compréhension. Je vous remercie de m'avoir accepté dans votre service pour l'année à venir, j'en suis honoré et impatient de commencer. J'essayerai de ne pas vous décevoir en espérant être à la hauteur.

A mes différents services de Formation :

A l'équipe de cardiologie du CH de Bourges qui m'ont vu débiter : Pierre Marcollet, Therry Dechery, Monsieur Tabone, Isabelle Heurtebise (et sa Team : Roselyne, Annie, Deborah, Christine, Sylvie, Aurelie), Hadi Issa, Karine Mear, Oussama Aladib.

A mes chefs cardiologues tourangeaux : Nazih, Nicolas, Bertrand, Christophe, Fabrice, Bernard, Gérard, Romain, Raphael, Clémence, Sophie, Anne, Fanny, Bruno, Blandine.

Aux filles des explorations cardiaques avec qui nous avons partagé de si bons moments : Christine, Vanessa, Pascale, Marie Pierre, Sylvie, Annick.

Aux services de Réanimation Cardiaque : Christian, Bénédicte, Xavier.

Aux réanimateurs du CHU de Tours et futurs collègues : Emmanuelle Mercier, Monsieur Perrotin, Madame Legras, Stéphane, Antoine, Youenn, Emmanuelle R., Charlotte, Laetitia.

A toute l'équipe de Bois Gibert et notamment Sophie, Mailys, Philippe Colin, Philippe Vernochet, Orso

A toutes les infirmières, aides-soignantes, secrétaires et cadres qui m'ont vu évoluer à leurs côtés et que j'ai parfois malmené. J'ai un grand respect pour votre travail.

A mes co-internes : Karl (mon ami et créancier préféré ☺), Arthur et Thibaud (meilleurs co-internes de la planète pour un top semestre), Gérôme (avec qui j'ai partagé 6 mois à BG), Ambroise, Nael (Vive les Swans ☺), Sophie Jacquet (ma grande complice), Pascale, Alexandre, Bodin, Clémentine, Arnaud, Réda, Mathieu, Flavy, Mathias.

A mes amis :

De longues dates qui ont su être patients avec moi (☺) : Nico, Ziad, Cédric Nana, Anthony, Nabil, Nuno, Tarak. Des souvenirs inoubliables me reviennent à l'esprit

Aux JosJos : Claire & Kevin, Samya, Axelle & Christian, Julia & Raphael, Brahim, Maxime & Clémence, Aida, Yalda & Sam, Marie, Stéphanie & Evan, avec qui on a tant partagé et à qui je suis tant reconnaissant pour les bons moments passés ensemble. Merci pour votre soutien indéfectible. Vous êtes telle une deuxième famille pour moi.

De faculté : Mohamed, Jawad, Aziz, Hicham, Ahmed, Raoul.

D'autres Horizons : Tesnim, Houyam, Youness, Firas, Djihad, Yahya, Sarah.

A toute ma famille en France, au Liban, aux Etats Unis, qui m'ont toujours soutenu et en premier lieu **mes parents** qui m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui, ainsi que **mon frère et ma sœur**. Vous avez toujours été des exemples pour moi. J'espère vous rendre fier. Je vous aime.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Résumé

Introduction : La Fibrillation Atriale (FA) est une maladie qui ne cesse de croître en prévalence, et le traitement anticoagulant fait partie de la stratégie thérapeutique pour prévenir le risque d'AVC. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont une alternative aux Anti-Vitamine K traditionnel (AVK). Nous avons souhaité évaluer le profil d'efficacité et de sécurité de ces molécules afin de répondre aux interrogations des prescripteurs ou de certaines autorités de santé, encore pour certains réticents à une utilisation large des AOD. Nous avons donc mené une méta-analyse globale des données observationnelles ajustées pour répondre à ces questionnements.

Méthodes : 21 études observationnelles ajustées de grande taille ont été incluses comparant des critères d'efficacité et de sécurité des AOD contre les AVK : 19, 9 et 4, comparant respectivement le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban versus la Warfarine (certaines études comparaient plusieurs AOD). Seules les études séparant les petites et les grandes doses ont été incluses.

Résultats : Au total, près d'un million de patients, ont été répertoriés. Le risque « d'AVC toutes causes ou d'AVC d'ischémique » était identique entre le Dabigatran 110 ou 150 mg et les AVK (respectivement Hazard Ratio 0.87 ; IC 95%, 0.72-1.07 et Hazard Ratio 0.91 ; IC 95%, 0.70-1.18), de même entre le Rivaroxaban 15 ou 20 mg et la Warfarine (respectivement Hazard ratio 0.80 ; IC 95%, 0.50-1.27 et Hazard ratio 0.88 (0.76 – 1.01)) et entre l'Apixaban 2.5 mg ou 5 mg et la Warfarine (respectivement Hazard ratio 0.91 ; IC 95%, 0.49-1.70 et Hazard ratio 0.88 ; IC 95%, 0.76-1.01). Pour « l'AVC ischémique seul », l'Apixaban 2,5 mg présentait une association en défaveur avec un surrisque (Hazard ratio 1.25 ; IC 95%, 1.00 - 1.56). Pour les saignements majeurs, nous avons observé un risque moindre de saignements avec Dabigatran 110 et 150 mg comparativement à la Warfarine (respectivement HR 0.88 ; IC 95%, 0.82 – 0.94 et 0.71 ; IC 95%, 0.64-0.79), de même pour l'Apixaban 2,5 ou 5 mg versus la Warfarine (respectivement HR 0.60 ; IC 95%, 0.52-0.69 et HR 0.64 ; IC 95%, 0.59 -0.69). On retrouve un risque similaire avec le Rivaroxaban 15 ou 20 mg et les AVK (respectivement HR 1.13 ; IC 95%, 1.00-1.27 et 1.01 ; IC 95%, 0.92 – 1.12). Le risque de saignement gastro-intestinal était similaire entre le Dabigatran 110 ou 150 mg versus la Warfarine contrairement à l'étude princeps (respectivement HR 1.02 ; IC 95%, 0.77-1.35 et 1.07 ; IC 95%, 0.79-1.45). Pour la mortalité, on relevait une association à un risque plus élevé chez les patients sous Rivaroxaban 15mg ou Apixaban 2.5 mg comparativement à la Warfarine (respectivement HR 1.47 ; IC 95%, 1.33 -1.62 et HR 1.23 ; IC 95%, 1.10 -1.38).

Conclusion : Dans cette revue de la littérature par méta-analyse d'études ajustées, la plupart des résultats dans les analyses observationnelles sont concordants avec les données initialement rapportées dans les études princeps. Les points de comparaisons faisant exception concernent principalement l'efficacité moindre comparée aux AVK observée chez les patients traités avec l'Apixaban 2.5 mg, ainsi que le surrisque de décès constaté avec l'Apixaban 2.5 mg et le Rivaroxaban 15 mg. Le risque de saignement gastro intestinal avec le Dabigatran était lui similaire à celui sous AVK, ce qui pourrait être un élément rassurant compte tenu des résultats initiaux.

Abstract

Background: Atrial fibrillation is a disease that affects a growing number of people, and anticoagulant treatment helps prevent the risk of strokes. Direct oral anticoagulation (DOAC) is an alternative to traditional Anti-Vitamin K treatment (AVK). We wanted to evaluate the efficacy and safety of these molecules in order to address the questions raised by prescribers and certain health authorities that are still reluctant to extend the use of DOAC. We therefore performed a meta-analysis using observational data to respond to current concerns.

Methods : 21 large adjusted observational studies were included, evaluating efficacy and security criteria of DOAC in comparison with AVK : 19, 9 and 4 comparing Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Warfarin respectively (some studies compared various DOAC). Only studies differentiating small and high doses were included.

Results : In total, nearly one million patients were catalogued. The risk of “Strokes all causes or Ischemic strokes” were identical between Dabigatran 110 or 150 mg and AVK (Hazard Ratio 0.87 ; CI 95%, 0.72-1.07 and Hazard Ratio 0.91 respectively ; CI 95%, 0.70-1.18), and between Apixaban 2.5 mg or 5 mg and Warfarin (Hazard ratio 0.91 ; CI 95%, 0.49-1.70 and Hazard ratio 0.88 ; CI 95%, 0.76-1.01 respectively). For the “Ischemic stroke only” case, Apixaban 2.5 mg showed an unfavorable association with an increased risk (Hazard ratio 1.25 ; CI 95%, 1.00 - 1.56). For major bleeding, we observed a reduced risk of bleedings with Dabigatran 110 and 150 mg in comparison with Warfarin (HR 0.88 ; CI 95%, 0.82 – 0.94 et 0.71 respectively ; CI 95%, 0.64-0.79), and the same thing can be noticed with Apixaban 2,5 or 5 mg versus Warafarin (HR 0.60 ; CI 95%, 0.52-0.69 and HR 0.64 ; CI 95%, 0.59 -0.69 respectively). We find a similar risk with Rivaroxaban 15 or 20 mg and AVK (HR 1.13 ; CI 95%, 1.00-1.27 et 1.01 ; CI 95%, 0.92 – 1.12 respectively). The risk of gastrointestinal bleeding was similar between Dabigatran 110 or 150 mg versus Warfarin, in contrast with the originator study (HR 1.02 ; CI 95%, 0.77-1.35 and 1.07 ; CI 95%, 0.79-1.45 respectively). As for mortality, we took note of an association with a higher risk for the patients treated by Rivaroxaban 15 mg or Apixaban 2.5 mg in comparison to those treated by Warfarin (HR 1.47 ; CI 95%, 1.33 -1.62 et HR 1.23 ; CI 95%, 1.10 -1.38 respectively).

Conclusion : In this review of literature based on a meta-analysis of adjusted studies, the majority of results in the observational studies are consistent with the data initially shown in the originator studies. There are some differences that mainly concern a lesser efficacy when using Apixaban 2.5 mg compared to AVK treatment, and also an increased risk of death noticed with Apixaban 2.5 mg and Rivaroxaban 15 mg. The risk of gastrointestinal bleeding with Dabigatran is similar to the one noticed with AVK, which could be reassuring considering the initial results.

I. Introduction

La fibrillation atriale (FA) est associée à une augmentation de cinq fois du risque thromboembolique, ce qui induit une morbidité et une mortalité significatives (1). En raison de l'augmentation de l'espérance de vie, une augmentation de l'incidence de la FA est attendue (2). En 2010, 33,5 millions d'êtres humains avaient une FA (2).

L'anticoagulation orale diminue significativement l'incidence de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez les patients porteurs d'une FA. C'est d'ailleurs une indication de traitement de classe I dans les recommandations officielles (3) (4). Afin de prévenir la complication thromboembolique, les anticoagulants de référence étaient jusqu'à en encore récemment les AVK à l'instar de la Warfarine (AVK le plus souvent utilisé dans les études dans la littérature). Désormais une alternative est accessible aux prescripteurs : ces molécules, initialement appelées Nouveaux Anti Coagulants Oraux (NACO) puis Anticoagulants Oraux Direct (AOD) représentent désormais une nouvelle possibilité thérapeutique.

Les AOD (Dabigatran et le Rivaroxaban) ont été commercialisés en France fin 2008, initialement pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée. Secondairement, ces médicaments ont obtenu l'indication dans la prévention des événements thrombotiques artériels chez les patients atteints de Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV). Le Dabigatran et le Rivaroxaban ont reçu l'indication au début du deuxième semestre 2012, pour l'Apixaban il a fallu attendre juin 2013.

Ces 3 molécules sont des anticoagulants oraux directs non antagonistes de la vitamine K contrairement à la Warfarine. Ces AOD agissent directement au niveau des facteurs de coagulation : le Dabigatran est une antithrombine alors que le Rivaroxaban et l'Apixaban sont des anti-Xa. Elles ont toutes fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés en comparaison aux AVK afin d'évaluer leur efficacité et leur sécurité.

Dans ces études pivots, nous pouvons relever certaines analyses pertinentes :

- Comparativement aux AVK(5) chez les patients atteints de FANV, le Dabigatran avait une diminution significative du risque:
 - o D'AVC et d'embolies systémiques (à la dose de 150 mg deux fois par jour),

- De mortalité (à la dose de 150 mg deux fois par jour),
 - De saignements majeurs (à la dose de 110 mg deux fois par jour)
 - De saignements Intracrâniens (IC) (pour les deux doses)
- Le Rivaroxaban (20 mg ou 15 mg 1 fois par jour) avait un risque similaire aux AVK pour (6) :
 - Le risque de saignement
 - La mortalité
 - La prévention d'accident vasculaire cérébral
 - L'Apixaban avait une diminution de risque comparativement aux AVK (7) pour le
 - Risque d'AVC et d'embolies systémiques,
 - Risque de saignements majeurs
 - Risque de mortalité

Une Meta-Analyse reprenant ces études pivots a été faite par Ruff T (8) publiée dans le Lancet en 2015. Elle montrait que les AVC toutes causes et les événements emboliques systémiques ont été réduits chez les patients recevant des AOD (principalement due à une protection substantielle contre l'accident vasculaire cérébral hémorragique). Lorsqu'on regardait uniquement la prévention de l'AVC ischémique, les AOD avaient une efficacité similaire à la Warfarine.

En général, les nouveaux anticoagulants oraux avaient un profil de sécurité favorable par rapport aux AVK, mais ils étaient associés à une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal. Ils ont également été associés dans cette méta-analyse à une réduction significative de mortalité par rapport à la Warfarine.

Comme tout nouveau médicament mis sur le marché, ces molécules ont fait l'objet d'une surveillance renforcée tant sur le territoire français ainsi qu'à l'échelle européenne. Dans ce sens, de nombreuses études de « vraie vie » ont émergé afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque dans la pratique quotidienne.

En effet, ce type d'étude est nécessaire afin de compléter la vision des études pivots qui ont concerné des patients relativement sélectionnés, avec un suivi spécifique. En effet, elles ne reflètent généralement pas toutes les caractéristiques démographiques, telles que l'âge avancé et le sexe féminin, ni toutes les caractéristiques cliniques, telles que les comorbidités, qui sont toutes représentatives du monde réel. En outre, le suivi des patients dans la pratique

quotidienne est également différent de l'environnement des essais cliniques qui sont plus contrôlés et surveillés.

Malgré l'émergence d'études de « vraie vie » montrant un profil de sécurité et d'efficacité rassurant pour les AOD, il persiste des articles contradictoires, souvent à destination du grand public comme cet article du Point (9) datant de mars 2017 présentant les AOD comme « plus chers, pas plus efficaces ni moins dangereux ». Ces articles ne manquent pas de créer à chaque publication des polémiques. Devant ces polémiques persistantes, nous avons choisi d'effectuer une méta-analyse d'études observationnelles afin d'évaluer le risque d'efficacité et de sécurité des trois AOD individuellement, en les comparant aux AVK dans la vie réelle.

II. Méthodes

Nous avons recherché dans les bases de données de MEDLINE et d'EMBASE afin de retrouver toutes les études publiées de janvier 1980 à mars 2017 qui ont comparé le Dabigatran, le Rivaroxaban ou l'Apixaban aux AVK principalement la Warfarine. Nous avons mené des recherches en utilisant les termes « Dabigatran » ou « Apixaban » ou Rivaroxaban et « VKA » ou « Warfarine » et « fibrillation atriale ».

Les essais contrôlés randomisés n'ont pas été inclus dans l'analyse et nous avons choisi spécifiquement d'analyser uniquement les données provenant d'études d'observations de « vraie vie » de taille respectable.

Les critères d'inclusions des études étaient :

1. Les études devaient être observationnelles.
2. Les études devaient comprendre au moins 1 000 patients.
3. L'indication de l'AOD était la prévention thromboembolique dans la FA.
4. Toutes les comparaisons devaient être faites sur des évènements ajustés sur les caractéristiques des bases de données pour rendre les comparaisons homogènes.

Les critères d'exclusions des études étaient :

1. Toutes les études dont l'indication de la prescription de l'AOD n'étaient pas uniquement des patients ayant une FA.
En effet, dans notre étude, à la différence d'autres études où certains patients étaient traités par AOD pour une maladie thromboembolique et veineuse, nous avons fait le choix de ne pas les inclure (les profils de sécurité de ces patients étant différents).
2. Toutes les comparaisons ne paraissant qu'à travers les abstracts.

Durant la période de suivi, il a été enregistré dans les études pour chaque molécule les évènements suivants lorsqu'ils étaient disponibles :

- a. AVC ischémique
- b. AVC de toutes causes
- c. Saignements majeurs

- d. Saignements Intracrâniens (IC)
- e. Saignements gastro-intestinaux (GI)
- f. Infarctus du myocarde (IDM)
- g. Décès.

Afin d'éviter des biais de publications, nous avons contacté les auteurs et/ou les services scientifiques de chaque laboratoire afin d'obtenir des données ou des résultats d'études non publiées.

A l'issue de la sélection initiale des études en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons repris toutes les études afin d'étudier chaque population pour éviter le chevauchement de patients et l'inclusion de données publiées en double. Nous avons ainsi supprimé les études dont la même population était reprise par une autre étude pour une comparaison similaire.

Parmi les études répondant à tous les critères, nous avons retenu seulement les études spécifiant les doses d'AOD dans les comparaisons. En effet, de nombreuses études ne séparaient pas les doses dans la présentation de leurs résultats (une population comprenant plus de 95% d'une même dose a été considérée comme n'ayant que la dose majoritaire). Ce choix de ne pas les sélectionner n'est pas habituel : en effet dans plusieurs autres méta-analyses, il a été sélectionné des études où l'on comparait les « AOD toutes doses » contre les AVK. Nous considérons que cela rend délicat les diverses interprétations étant donné que dans les études pivots, il pouvait y avoir des résultats différents en fonction de la dose sur les critères principaux. En outre, une répartition différente des dosages réduits au sein des prescriptions globales de chacun des AOD peut manifestement aboutir à un risque global différent pour les événements cardiovasculaires, par exemple en minorant artificiellement le risque hémorragique en cas de surprescription du dosage réduit, possiblement au détriment de l'efficacité antithrombotique.

Nous avons également relevé, lorsque cela était possible, le statut du patient concernant la prise ou non d'AVK avant un éventuel « switch » vers un AOD. Un patient n'ayant pas d'AVK avant son entrée dans l'étude était considéré comme « naïf ». En effet, il est pertinent d'obtenir ces sous-groupes d'analyses lorsque cela est possible car pour certains événements, il est supposé

que les patients aux antécédents de traitement par AVK aient un profil de risque différent.

Trois investigateurs (*L. F., W. D., T. B. A.*) ont examiné de façon indépendante les articles potentiels à inclure. Les désaccords entre les examinateurs ont été résolus par consensus. A plusieurs reprises et en fonction de nos besoins, nous avons essayé de contacter les auteurs des études afin d'obtenir des informations complémentaires concernant les caractéristiques des patients et des données de suivi pour élargir la base de données. Aucune réponse satisfaisante n'a été fournie à ces demandes.

Concernant les critères de comparaison sélectionnés, nous avons fait le choix de nous intéresser à des critères d'efficacité et de sécurité afin d'avoir une vue sur la balance bénéfique/risque des molécules. Pour les critères d'efficacité, nous avons sélectionné « l'AVC ischémique seul ». Secondairement, nous avons pris « l'AVC toutes causes ou l'AVC ischémique » lorsqu'un des deux est mentionné dans l'étude. Bien entendu lorsqu'une étude donnait séparément des résultats sur « l'AVC toutes causes » et « l'AVC ischémique », nous ne prenons que les résultats sur l'AVC toutes causes. On sait d'après la littérature, dans l'étude RE-LY(5) par exemple, que l'AVC ischémique représente en moyenne 90% des AVC toutes causes contre 10% pour l'AVC hémorragique.

Dans la présentation de nos résultats, nous avons fait le choix de présenter les résultats en passant en revue les différents événements les uns après les autres avec les 3 AOD, plutôt que de présenter séparément chaque AOD l'un après l'autre.

III. Analyses statistiques

Les analyses ont suivi les recommandations des méta-analyses des études observationnelles en épidémiologie (10). Nous avons évalué le risque de biais en utilisant l'outil décrit par la Cochrane Collaboration et l'échelle de Newcastle-Ottawa (11). À l'aide de cette échelle, des notes ont été attribuées pour chaque élément de qualité, de la « Sélection », de la « Comparabilité » et du « Résultat ».

Nous avons sélectionné une période de suivi minimale adéquate (en moyenne à 180 jours) pour les résultats d'intérêts. Les Hazard Ratios (HR) et les Intervalles de Confiance (IC) à 95% pour l'incidence des événements ont été récupérés pour chaque étude séparée.

Nous avons utilisé un test du Chi-carré pour évaluer l'hétérogénéité et l'index I^2 pour quantifier l'hétérogénéité. En présence d'une hétérogénéité statistique, définie comme une valeur p de test chi-carré $<0,10$ ou $I^2 > 50\%$, nous avons analysé les données en utilisant des modèles à effet fixe et aléatoire. En l'absence d'hétérogénéité, nous avons utilisé uniquement le modèle fixe. En présence d'une hétérogénéité, nous regardions si sous les résultats sous le modèle fixe puis le modèle aléatoire allait dans le même sens, ce qui permettait dans ce cas, d'assurer une absence d'hétérogénéité statistique.

Nous avons également généré un diagramme en entonnoir pour évaluer la présence de biais de publications pour chaque comparaison. Le seuil de la valeur p pour la signification statistique a été fixé à 0,05 pour les tailles des effets. Les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel Review Manager 5.0 (Cochrane Collaboration, Oxford, Royaume-Uni).

IV Résultats

Au total, 3777 études ont été initialement identifiées en faisant une recherche bibliographique rapide. Après lecture des titres et des résumés, nous avons exclus 3726 études qui ne correspondaient pas à la comparaison recherchée. Parmi les 51 études restantes, 10 ne répondaient pas aux critères d'inclusions puis 20 ont été éliminées étant donné que des études contemporaines reprenaient les résultats des mêmes populations. Au total, seules 21 études ont été retenues pour la méta-analyse. (*Figure 1*) Avec toutes ces études, nous atteignons jusqu'à 1 million de patients compris dans notre méta-analyse.

Dans une même étude, il y avait parfois plusieurs bras de comparaison, ainsi que plusieurs comparaisons d'évènements. Au total, 19 études comparaient le Dabigatran versus un AVK, 9 études comparaient le Rivaroxaban versus un AVK et 4 études comparaient l'Apixaban versus un AVK. (*Table 1a - 1b - 1c*)

Grâce à l'échelle de *Newcastle Ottawa*, nous avons pu évaluer la qualité des études. Elle a ainsi révélé des scores moyens à élevés. Nous avons également noté si la population était naïve d'AVK ou déjà sous AVK avant l'étude lorsque cela était possible (*Tableau 3*).

Tous les résultats disponibles sur les différents critères sont récapitulés sur le *Tableau 4* et *5*.

La problématique de l'hétérogénéité statistique a été résolue en prenant compte le modèle aléatoire quand le modèle fixe en retrouvait une. Nous pourrions ainsi parfois voir ces deux modèles utilisés dans notre méta-analyse.

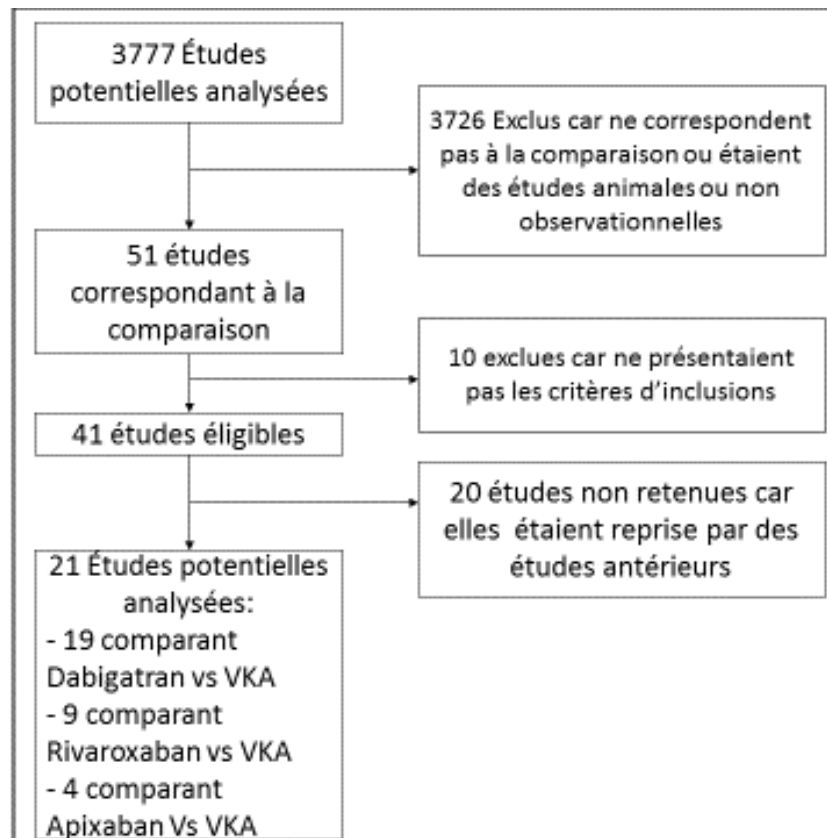


Figure 1 : Processus de sélection des études comprises dans notre méta-analyse

Tableau 1a : Etudes observationnelles évaluant les évènements entre le Dabigatran versus les AVK

	Population	Design de l'étude	Suivi (année)	Taille de la cohorte	Dose réduite	Dose standard
Abraham(12), 2015	Population US	CR	-	15 498	Non	Oui
Yao(13), 2016	Population US	CR	0,6	100 750	Oui	OUI
Graham(14), 2014	Population US	CR	0.8	134 414	Non	Oui
Lip(15), 2016	Population US	CR	0.5	20 222	Non	Oui
Seeger(16), 2015	Population US	CR	0.6	38 378	Non	Oui
Sarrazin(17), 2014	Population US	CR	1.3	85 344	Non	Oui
Villines(18), 2016	Population US	CR	0.8	25 586	Non	Oui
Avgil-Tsadok(19), 2015	Population US	CR	1.3	63 110	Oui	Oui
Avgil-Tsadok(20), 2016	Population US	CR	1.4	63 110	Oui	Oui
Bouillon(21), 2015	Population Fr	CR	0.8	14 061	Oui	Oui
Maura(22), 2015	Population Fr	CR	0.2	17 466	Non	Oui
Chan(23), 2015	Population Ch	CR	2.6	571	Oui	Non
Larsen(24), 2013	Population Dan	CR	1.1	13 914	Oui	Non
Larsen(25), 2014	Population Dan	CR	1.3	33 945	Oui	Oui
Larsen(26), 2014 (AMI)	Population Dan,	CR	1.3	66 198	Oui	Oui
Larsen(27), 2016	Population Dan	CR	1.9	48 137	Oui	Non
Nielsen(28), 2017	Population Dan	CR	2.5	47 768	Oui	Non
Halvorsen(29), 2016	Population Norv	CR	0.5	19 352	Oui	Oui
Nishtala(30), 2015	Population N Z	CR	1.5	8 770	Oui	Non

Ch : Chinoise ; CR : Cohorte Rétrospective ; Dan : Danoise ; Fr : française ; IDM : Infarctus Du Myocarde ; Norv : Norvégienne.

Tableau 1b : Etudes observationnelles évaluant les évènements entre le Rivaroxaban versus les AVK dans la FA

Auteur, année	Population	Design de l'étude	Suivi (année)	Taille de la cohorte	Dose réduite	Dose standard
Yao(13), 2016	Population US	CR	0,6	102 664	Oui	OUI
Lip(15), 2016	Population US	CR	0.5	20 222	Non	Oui
Bouillon(21), 2015	Population Fr	CR	0.8	17 410	Oui	Oui
Maura(22), 2015	Population Fr	CR	0.2	32 807	Non	Oui
Gorst Rasmussen(31), 2016	Population Dan	CR	1	11 313	Oui	Non
Larsen(27), 2016	Population Dan	CR	1.9	42 628	Oui	Non
Nielsen(28), 2017	Population Dan	CR	2.5	42 369	Oui	Non
Halvorsen(29), 2016	Population Norv	CR	0.5	18 244	Oui	Oui
Coleman(32), 2016	Population All	CR	1	2 080	Non	Oui

CR : Cohorte Rétrospective ; Dan : Danoise ; Fr : française ; Norv : Norvégienne.

Tableau 1c : Etudes observationnelles évaluant les évènements entre l'Apixaban versus les AVK dans la FA

Auteur, année	Population	Design de l'étude	Suivi (année)	Taille de la cohorte	Dose Réduite	Dose Standard
Li(33), 2017	Population US	CR	0.5	76 930	Oui	Oui
Larsen(27), 2016	Population Dan	CR	1.9	41 785	Oui	Non
Nielsen(28), 2017	Population Dan	CR	2.5	43 293	Oui	Non
Halvorsen(29), 2016	Population Norv	CR	0.5	17 933	Oui	Oui

CR : Cohorte Rétrospective ; Dan : Danoise ; Fr : française ; Norv : Norvégienne.

Tableau 2 : Evènements retenus par études

Auteur, année	AVC ischémique	AVC toutes cause	Saignements majeurs	Saignements Intracrâniens	Saignements Gastro-Intestinaux	Infarctus du myocarde	Décès
Abraham(12), 2015					+		
Yao(13), 2016		+	+				
Graham(14), 2014	+			+	+		+
Lip(15), 2016			+				
Li(33), 2017		+	+				
Seeger(16), 2015	+	+	+		+	+	
Sarrazin(17), 2014				+	+		+
Villines(18), 2016	+	+	+	+	+	+	+
Avgil-Tsadok,(19) 2015						+	
Avgil-Tsadok(20), 2016		+	+	+	+		
Bouillon(21), 2015	+					+	
Maura(22), 2015		+	+				
Chan(23), 2015	+			+			
Coleman(32), 2016	+						
Gorst Rasmusen, 2016			+				+
Larsen(24), 2013	+						
Larsen(25), 2014		+	+	+	+		+
Larsen(26), 2014 (AMI)						+	
Larsen(27), 2016	+		+	+			+
Nielsen(28), 2017	+		+				+
Halvorsen(29), 2016			+				
Nishtala(30), 2015					+		

Tableau 3 : Statuts par rapport à une prise antérieure d'AVK des patients dans les études.

Auteur, année	Naïfs	Traitement préalable par AVK	Non connus
Abraham(12), 2015	+		
Yao(13), 2016			+
Graham(14), 2014	+		
Lip(15), 2016	+		
Li(33), 2017	+		
Seeger(16), 2015	+		
Sarrazin(17), 2014		+	
Villines(18), 2016	+		
Avgil-Tsadok(19), 2015			+
Avgil-Tsadok(20), 2016			+
Bouillon(21), 2015		+	
Maura(22), 2015	+		
Chan(23), 2015	+		
Coleman(32), 2016	+		
Gorst Rasmusen(31), 2016	+		
Larsen(24), 2013	+		
Larsen(25), 2014	+	+	
Larsen(26), 2014 (AMI)	+	+	
Larsen(27), 2016	+		
Nielsen(28), 2017	+		
Halvorsen(29), 2016	+		
Nishtala(30), 2015	+		

IV 1 Analyse d'efficacité :

a. L'AVC ischémique chez les patients avec le dosage réduit (figure 2) :

i. Dabigatran 110 g vs AVK

L'Hazard ratio pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de 0.79 (IC 95%, 0.56 – 1.12) comparés à ceux traités par AVK.

Le risque de cet évènement était également similaire entre ces 2 populations lorsque les patients sous Dabigatran 110 mg étaient naïfs d'AVK. « 0.69 (IC 95%, 0.44 – 1.08). »

ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK

Le Hazard ratio pour les patients traités par Rivaroxaban 15 mg était de 0.85 (IC 95%, 0.41 – 1.79) comparés à ceux traités par AVK pour le critère « AVC ischémiques ».

iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK

Le risque de l'AVC ischémiques était significativement plus haut pour les patients sous Apixaban 2,5 mg que ceux traités par AVK « 1.25 (IC 95%, 1.00 – 1.56) ».

iv. AOD dosages réduits vs AVK

Le risque de l'évènement AVC ischémique chez les patients traités par AOD avec un dosage réduit était similaire aux patients traités par VKA « 0.87 (0.67 – 1.13).

Figure 2 :

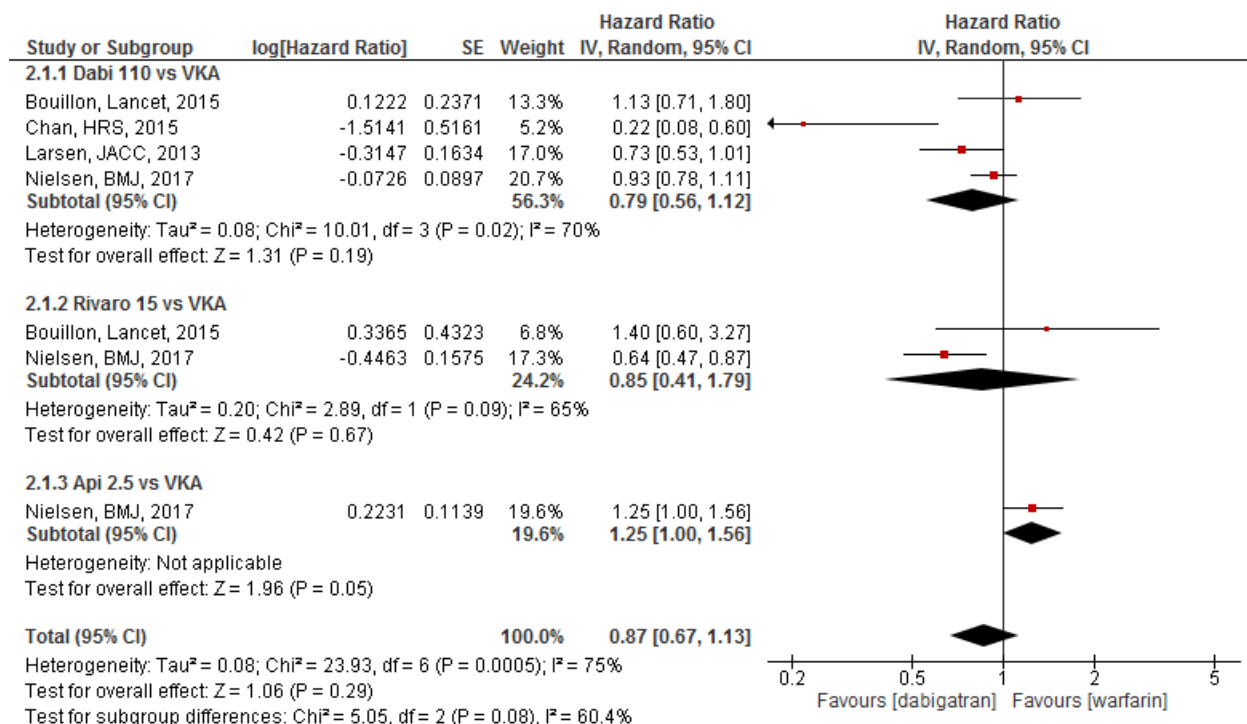


Figure 2. Comparaison du risque d'AVC ischémiques chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

2.1.1 Comparaison du risque d'AVC ischémiques entre Dabigatran 110 et AVK.

2.1.2. Comparaison du risque d'AVC ischémiques entre Rivaroxaban 15 mg et AVK.

2.1.3. Comparaison du risque d'AVC ischémiques entre Apixaban 2.5 mg et AVK.

b. L'AVC toutes causes ou l'AVC ischémique chez les patients avec le dosage réduit (figure 3) :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L'Hazard ratio était de 0.87 (IC 95%, 0.72– 1.07) chez les patients traités par Dabigatran 110 mg comparés à ceux traités par AVK.

Le risque de cet évènement était également similaire entre ces 2 populations lorsque les patients sous Dabigatran 110 mg étaient naïfs d'AVK. « 0.69 (IC 95%, 0.44 – 1.08). »

ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK

L'Hazard ratio pour les patients traités par Rivaroxaban 15 mg était de 0.80 (IC 95%, 0.50 – 1.27) comparés à ceux traités par AVK.

Le risque de cet évènement était également plus bas chez les patients sous Dabigatran 110 mg naïfs d'AVK comparativement aux patients sous AVK. « .59 (IC 95%, 0.45–0.78) »

iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK

L'Hazard ratio ajusté chez les patients ayant un AVC toutes causes ou AVC ischémique chez les patients naïfs d'AVK traités par Apixaban 2.5 mg était de 0.91 (IC 95%, 0.49 – 1.70).

iv. AOD dosages réduits vs VKA

Le risque de l'évènement AVC toutes causes ou AVC ischémique chez les patients traités par AOD avec un dosage réduit était similaire aux patients traités par VKA « 0.85(0.71 – 1.01).

Figure 3:

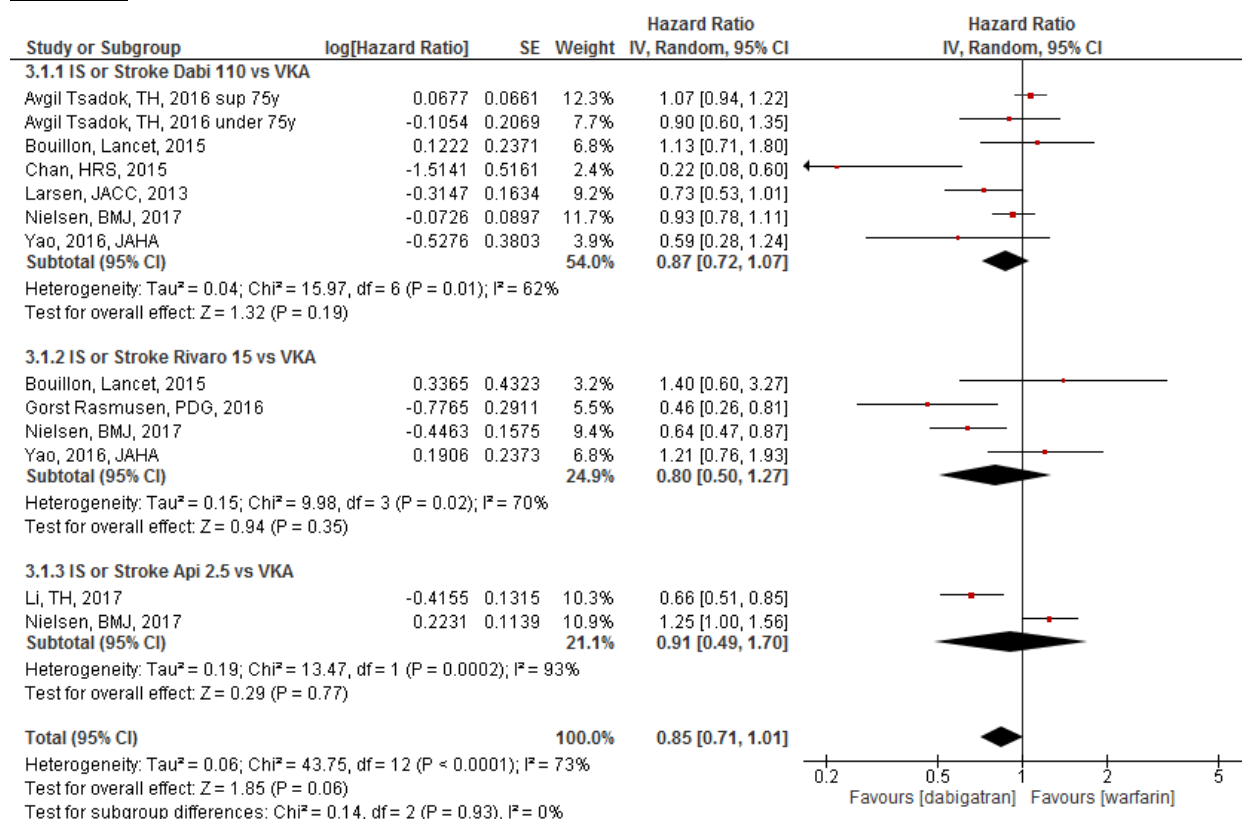


Figure 3. Comparaison du risque d'AVC toutes causes ou d'AVC ischémiques chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

3.1.1. Comparaison du risque d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques entre Dabigatran 110 et AVK.

3.1.2. Comparaison du d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques entre Rivaroxaban 15 mg et AVK.

3.1.3. Comparaison du risque d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques entre Apixaban 2.5 mg et AVK.

c. L'AVC ischémique chez les patients avec les dosages standards (figure 4) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

L'Hazard ratio pour les patients traités par Dabigatran 150 mg était de 0.91 (IC 95, 0.70 – 1.18) comparés à ceux traités par AVK.

Le risque de cet évènement était également similaire entre ces 2 groupes lorsque les patients sous Dabigatran 150 mg étaient naïfs d'AVK. « 0.91 (IC 95, 0.69 – 1.20)). »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK

L'Hazard ratio pour les patients traités par Rivaroxaban 20 mg était de 0.87 (IC 95, 0.72 – 1.05) comparés à ceux traités par AVK.

Le risque de cet évènement était également similaire entre ces 2 groupes lorsque les patients sous Dabigatran étaient naïfs d'AVK. « 0.89 (IC 95, 0.77 – 1.02) ».

iii. Apixaban 5 mg vs AVK

Le risque d'avoir un AVC ischémique était plus élevé pour les patients traités par Apixaban 5 mg comparés à ceux traités par AVK « 1.10 (IC 95, 0.94 – 1.29) ». Il n'y avait qu'une seule étude. Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant dans la comparaison. Elle fut mise à titre indicatif.

iv. AOD forts dosages vs VKA

Le risque de l'évènement AVC ischémique chez les patients traités par AOD avec un dosage fort était similaire aux patients traités par VKA « 0.92 (0.79 – 1.06).

Figure 4

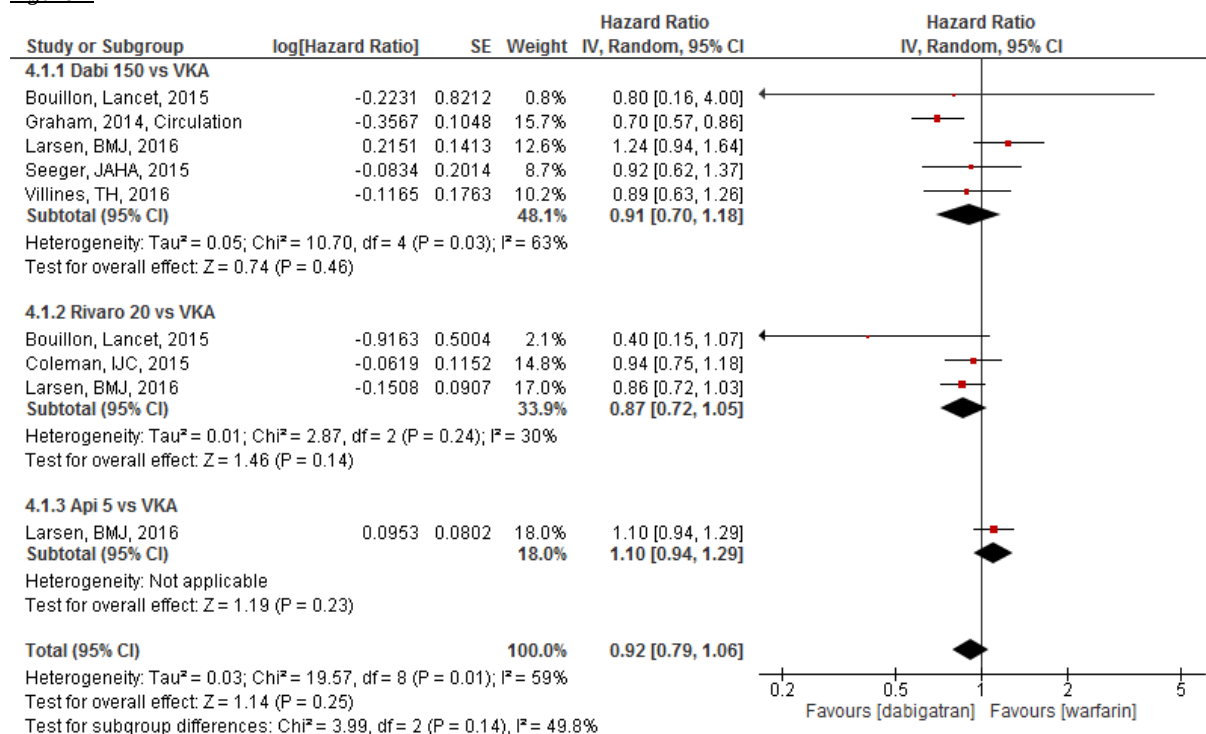


Figure 4. Comparaison du risque d'AVC ischémiques chez les patients traités par le dosage standard d'AOD ou par AVK

4.1.1. Comparaison du risque d'AVC ischémiques entre Dabigatran 150 et AVK.

4.1.2. Comparaison du d'AVC ischémiques entre Rivaroxaban 20 mg et AVK.

4.1.3. Comparaison du risque d'AVC ischémiques entre Apixaban 5 mg et AVK.

d. L'AVC toutes causes ou l'AVC ischémique chez les patients avec les forts dosages (figure 5) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

Le risque « d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques » était plus bas pour les patients sous Dabigatran 150 mg comparés aux patients traités par AVK « 0.89 (IC 95%, 0.80 – 0.98) ».

Cependant, il était similaire quand les patients sous Dabigatran 150 mg étaient naïfs d'AVK. « (IC 95%, 0.64– 1.07) »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK

Le risque « d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques » était plus bas pour les patients sous Rivaroxaban 20 mg comparés aux patients naïfs AVK « 0.87 (IC 95%, 0.77 – 0.99) ». Cependant, il était similaire quand les patients sous Rivaroxaban 20 mg étaient naïfs d'AVK. « 0.89 (0.77 – 1.02) »

iii. Apixaban 5 mg vs AVK

Le risque « d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques » était plus faible pour les patients traités par Apixaban 5 mg naïfs de tout AVK comparés aux patients traités par AVK. « 0.87 (0.78 – 0.97) »

iv. AOD forts dosage vs VKA

Le risque de l'évènement AVC toutes causes ou AVC ischémique chez les patients traités par AOD avec un fort dosage était plus faible que les patients traités par VKA « 0.88 (0.82 – 0.93).

Figure 5

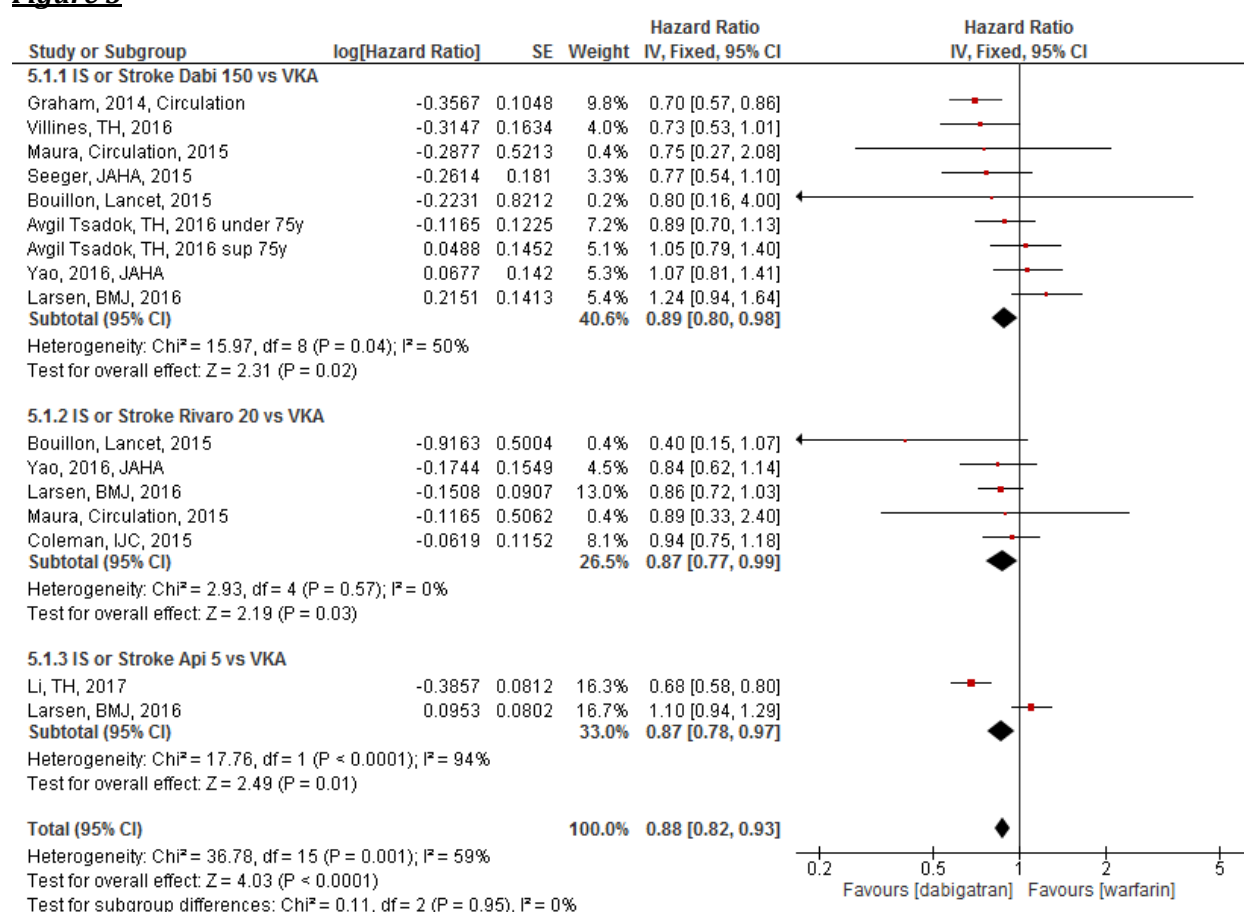


Figure 5. Comparaison du risque « d'AVC toutes causes ou AVC ischémiques » chez les patients traités par le dosage standard d'AOD ou par AVK

5.1.1. Comparaison du risque d'AVC toutes causes ou d'AVC ischémiques entre Dabigatran 150 et AVK.

5.1.2. Comparaison du d'AVC toutes causes ou d'AVC ischémiques entre Rivaroxaban 20 mg et AVK.

5.1.3. Comparaison du risque d'AVC toutes causes ou d'AVC ischémiques entre Apixaban 5 mg et AVK.

II. Analyse de sécurité :

a. Les saignements majeurs chez les patients avec les petits dosages :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements majeurs pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de 0.88 (IC 95%, 0.82 – 0.94) comparés à ceux traités par AVK.

Ce risque était également diminué chez les patients sous Dabigatran 110 mg naïfs d'AVK comparés aux AVK. « 0.84 (IC 95%, 0.75 – 0.95) »

ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements majeurs pour les patients traités par Rivaroxaban 15 mg était de 1.13 (IC 95%, 1.00 – 1.27) comparés à ceux traités par AVK. Le risque de cet évènement était similaire entre ces 2 groupes lorsque les patients sous Rivaroxaban 15 mg étaient naïfs d'AVK. « 1.12 (IC 95%, 0.99 – 1.28) »

iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK

Le risque de saignements majeurs était plus bas chez les patients sous Apixaban 2.5 mg comparés à ceux sous AVK. « 0.60 (IC 95%, 0.52 – 0.69) ».

iv. AOD dosage réduit vs VKA

Le risque de saignements majeurs chez les patients traités par AOD avec un dosage réduit était plus faible que les patients traités par VKA « 0.88 (0.83 – 0.92) ».

Figure 6 :

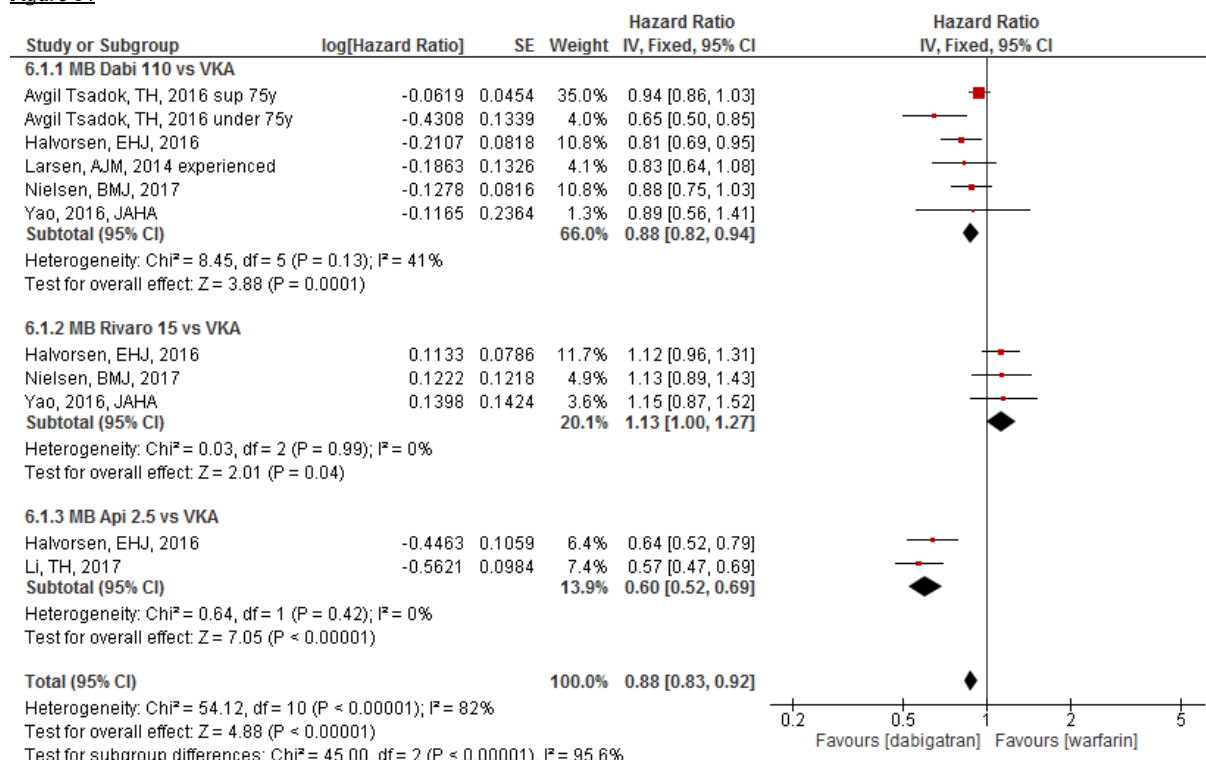


Figure 6. Comparaison du risque de saignements majeurs chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

- 6.1.1.** Comparaison du risque de saignements majeurs entre Dabigatran 110 et AVK.
6.1.2. Comparaison du risque de saignements majeurs entre Rivaroxaban 15 mg et AVK.
6.1.3. Comparaison du risque de saignements majeurs entre Apixaban 2.5 mg et AVK.

b. Les saignements majeurs chez les patients avec de forts dosages (figure 7) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements majeurs pour les patients traités par Dabigatran 150 mg était de 0.71 (IC 95%, 0.64 – 0.79) comparés à ceux traités par AVK.

Ce risque était également diminué chez les patients sous Dabigatran 150 mg naïfs d'AVK comparés à ceux sous AVK. « 0.68 (IC 95%, 0.59 – 0.79) »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements majeurs pour les patients traités par Rivaroxaban 20 mg était de 1.01 (IC 95%, 0.92 – 1.12) comparés à ceux traités par AVK.

Ce risque était également diminué chez les patients sous Rivaroxaban 20 mg naïfs d'AVK comparés à ceux sous AVK. « 1.02 (IC 95%, 0.90 – 1.14) »

iii. Apixaban 5 mg vs AVK

Le risque de saignements majeurs était plus bas chez les patients sous Apixaban 5 mg comparés à ceux sous AVK. « 0.64 (IC 95%, 0.57 - 0.73) »

iv. AOD dosage standard vs VKA

Le risque de saignements majeurs chez les patients traités par AOD avec un dosage standard était plus faible que les patients traités par VKA « 0.75 (0.67 – 0.84) ».

Figure 7

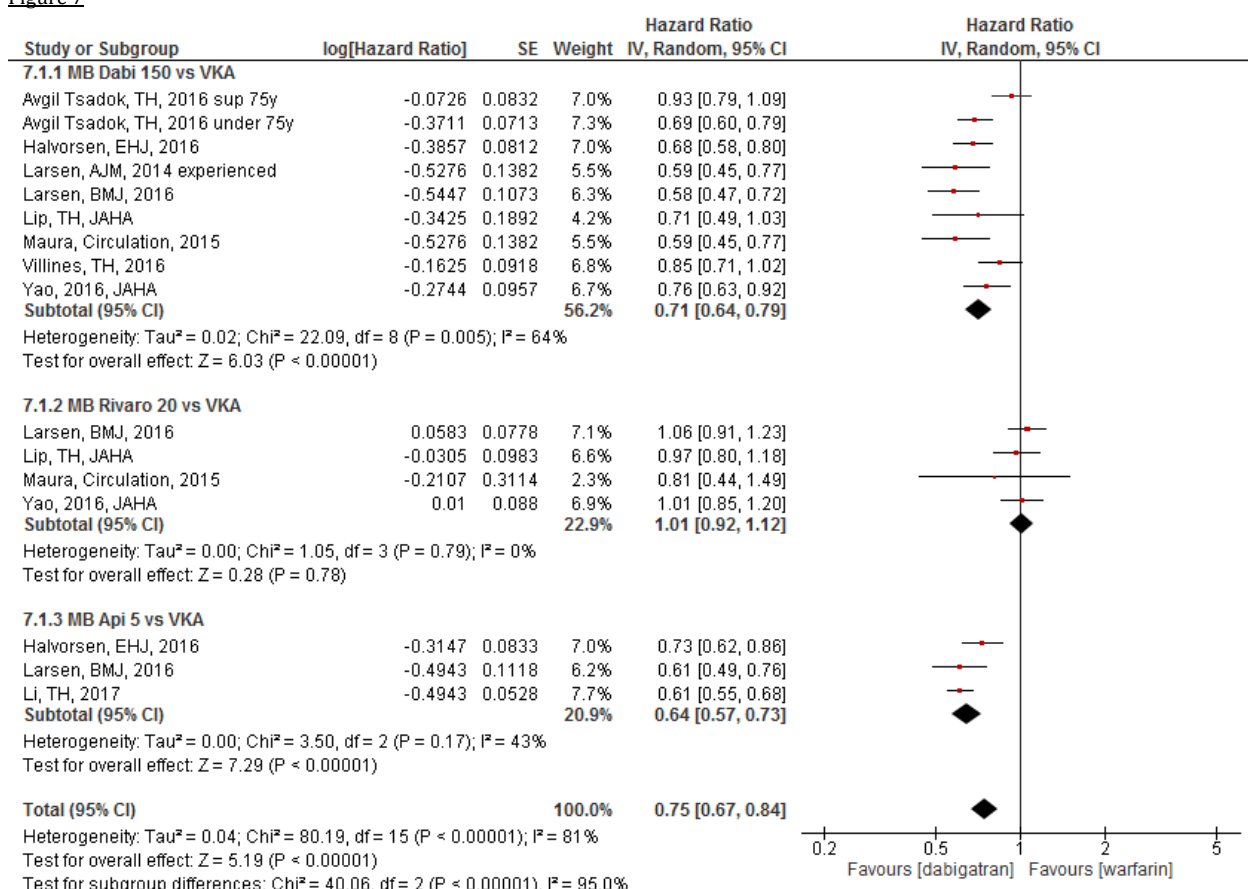


Figure 7. Comparaison du risque de saignements majeurs chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

7.1.1. Comparaison du risque de saignements majeurs entre Dabigatran 150 et AVK.

7.1.2. Comparaison du risque de saignements majeurs entre Rivaroxaban 20 mg et AVK.

7.1.3. Comparaison du risque du risque de saignements majeurs entre Apixaban 5 mg et AVK.

c. Les saignements intracrâniens chez les patients avec le dosage réduit :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements intra crâniens pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de 0.50 (IC 95%, 0.41 – 0.63) comparés à ceux traités par AVK. *Figure 8.1.1*

Ce risque était également diminué chez les patients sous Dabigatran 110 mg naïfs d'AVK comparés à ceux sous AVK. « 0.33 (IC 95%, 0.19– 0.59) » *Figure 8.1.2*

Figure 8

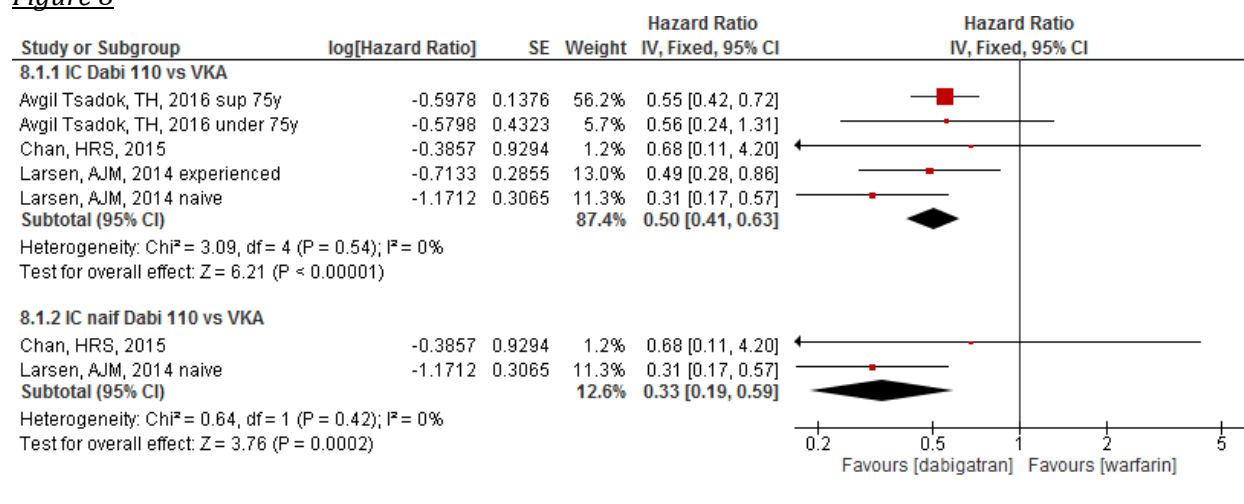


Figure 8. Comparaison du risque de saignements intra crâniens chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

8.1.1. Comparaison du risque de saignements intra crâniens entre Dabigatran 110 et AVK.

8.1.2. Comparaison du risque de saignements intra crâniens entre les patients sous AVK et les patients sous Dabigatran 110 naïfs d'AVK.

d. Les saignements intra crâniens chez les patients avec le dosage standard (figure 9) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements intra crâniens pour les patients traités par Dabigatran 150 mg était de 0.46 (IC 95%, 0.35 – 0.62) comparés à ceux traités par AVK.

De même, ce risque était plus bas chez les patients sous Dabigatran 150 mg comparés aux AVK que le patient soit ou non naïf d'AVK. Respectivement : « 0.36 (IC 95%, 0.28 – 0.47). » et « 0.45 (IC 95%, 0.23 – 0.88) »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements intra crâniens pour les patients traités par Rivaroxaban 20 mg était de 0.56 (IC 95%, 0.34 – 0.92) comparés à ceux traités par AVK.

Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif.

iii. Apixaban 5 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque de saignements intra crâniens pour les patients traités par Apixaban 5 mg était de 0.72 (IC 95%, 0.42 – 1.23) comparés à ceux traités par AVK. Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif.

iv. AOD dosage standard vs VKA

Le risque de saignements intra crâniens chez les patients traités par AOD avec un dosage standard était plus faible que les patients traités par VKA « 0.50 (0.39 – 0.64) ».

Figure 9

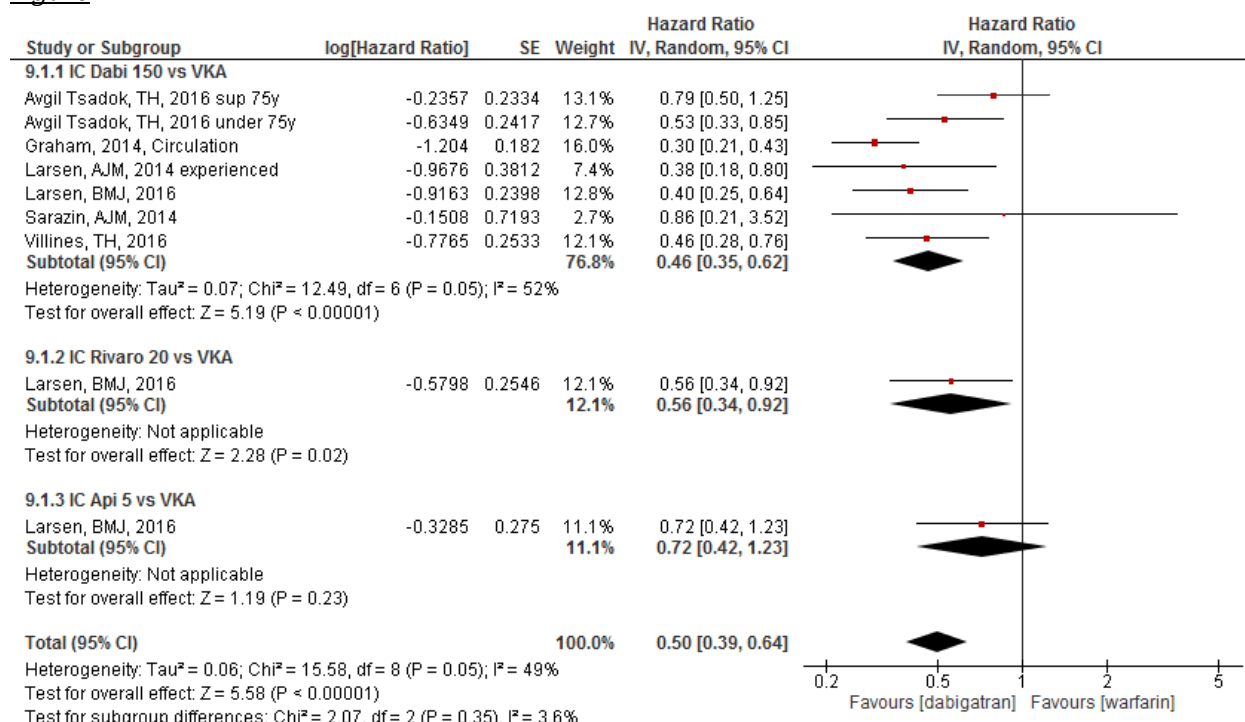


Figure 9. Comparaison du risque de saignements intra crâniens chez les patients traités par le dosage standard d’AOD ou par AVK

9.1.1. Comparaison du risque de saignements intra crâniens entre Dabigatran 150 et AVK.

9.1.2. Comparaison du risque de saignements intra crâniens entre Rivaroxaban 20 mg et AVK.

9.1.3. Comparaison du risque du risque de saignements intra crâniens entre Apixaban 5 mg et AVK.

e. Les saignements gastro-intestinaux chez les patients avec les petits dosages :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L’Hazard ratio du risque de saignements gastro-intestinaux pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de 1.02 (IC 95%, 0.77 – 1.35) comparés à ceux traités par AVK. *Figure 10.1.1.*

De même, ce risque était similaire chez les patients sous Dabigatran 110 mg naïf d’AVK comparés aux AVK. « 0.78 (IC 95%, 0.40 – 1.52) ». *Figure 10.1.2.*

Figure 10 :

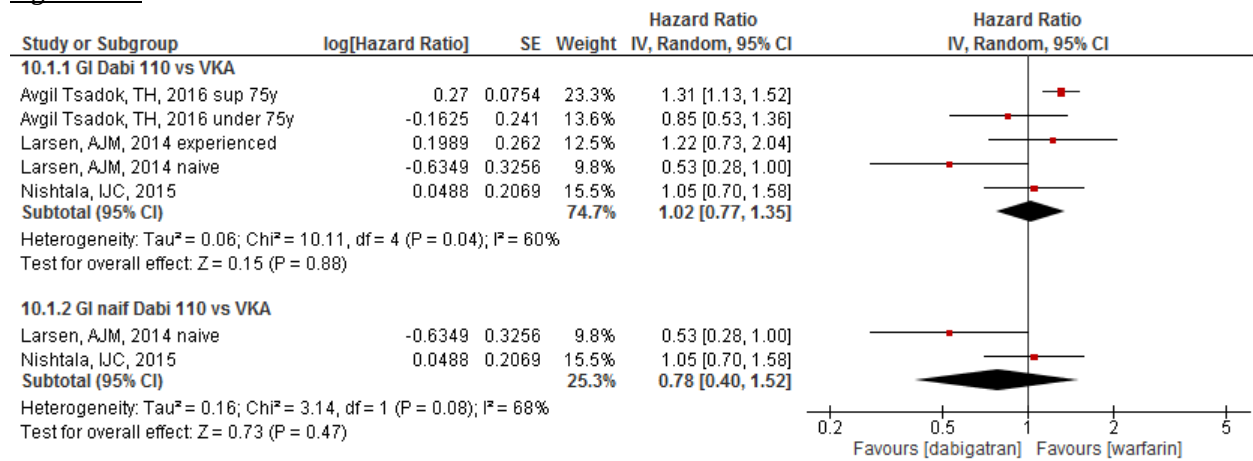


Figure 10. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* chez les patients traités par le dosage réduit d’AOD ou par AVK

10.1.1. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* entre Dabigatran 110 et AVK.

10.1.2. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* entre les AVK et le Dabigatran 110 avec des patients *naïfs* d’AVK

f. Les saignements gastro-intestinaux chez les patients avec les forts dosages 5 (Figure 11) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

L’Hazard ratio du risque de saignements *gastro-intestinaux* pour les patients traités par Dabigatran 150 mg était de 1.13 (IC 95% 0.93 – 1.38) comparés à ceux traités par AVK.

De même, si les patients sous Dabigatran 150 mg étaient naïfs d’AVK, ce risque de saignements *gastro-intestinaux* était similaire comparés à ceux sous AVK. « 1.07 (IC 95%, 0.79 – 1.45) »

Cependant, si les patients sous Dabigatran 150 mg n’étaient pas naïfs d’AVK, ce risque de saignements *gastro-intestinaux* était augmenté comparés à ceux sous AVK. « 1.46 (IC 95%, 1.16 – 1.84) »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs VKA

L'Hazard ratio du risque de saignements gastro-intestinaux pour les patients traités par Rivaroxaban 20 mg était de 0.93 (IC 95% 0.70– 1.24) comparés à ceux traités par AVK.

Figure 11 :

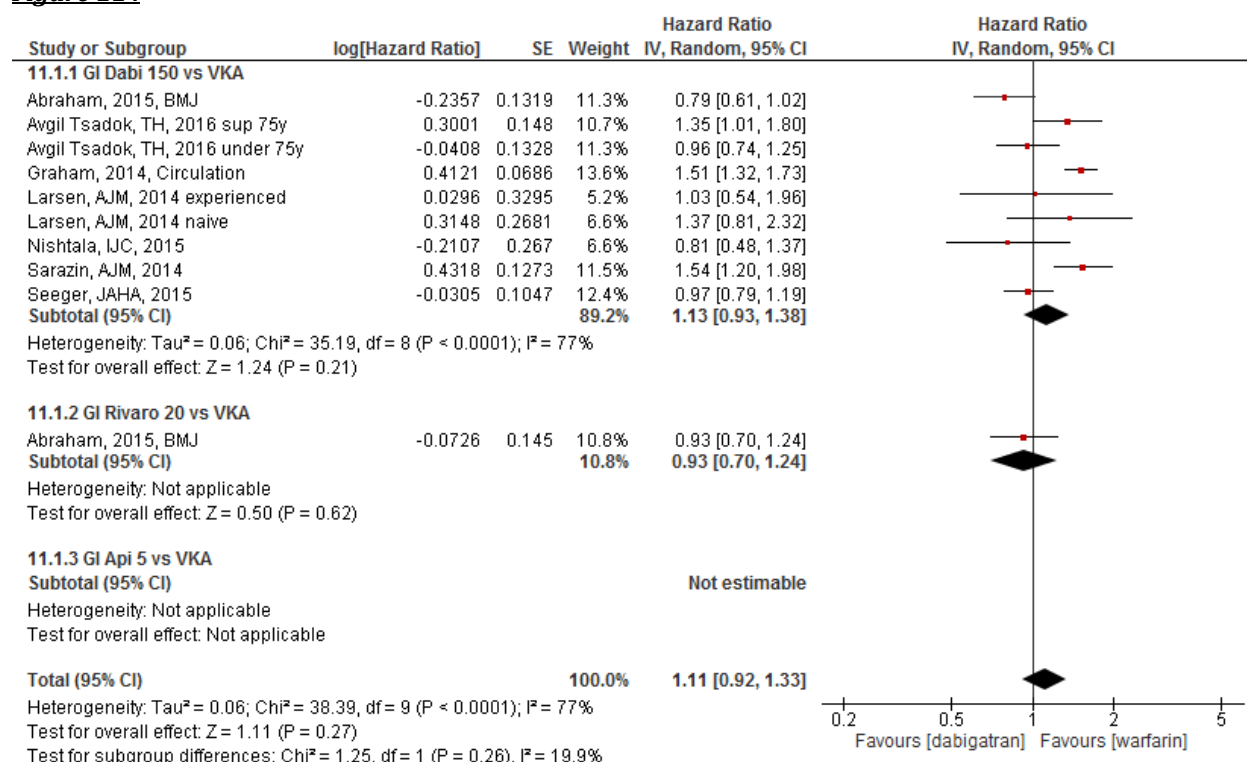


Figure 11. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* chez les patients traités par le dosage standard d'AOD ou par AVK

11.1.1. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* entre Dabigatran 150 et AVK.

11.1.2. Comparaison du risque de saignements *gastro-intestinaux* entre Rivaroxaban 20 et AVK.

g. Les infarctus du myocarde chez les patients avec les petits dosages :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque d'infarctus du myocarde pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de 1.11 (IC 95%, 0.88 – 1.29) comparés à ceux traités par AVK. *Figure 12.1.1.*

Ce risque était plus élevé chez les patients sous Dabigatran 110 mg aux antécédents de traitement par AVK comparés aux AVK. « 1.40 (IC 95%, 1.04 – 1.88) ». *Figure 12.1.2.*

Figure 12

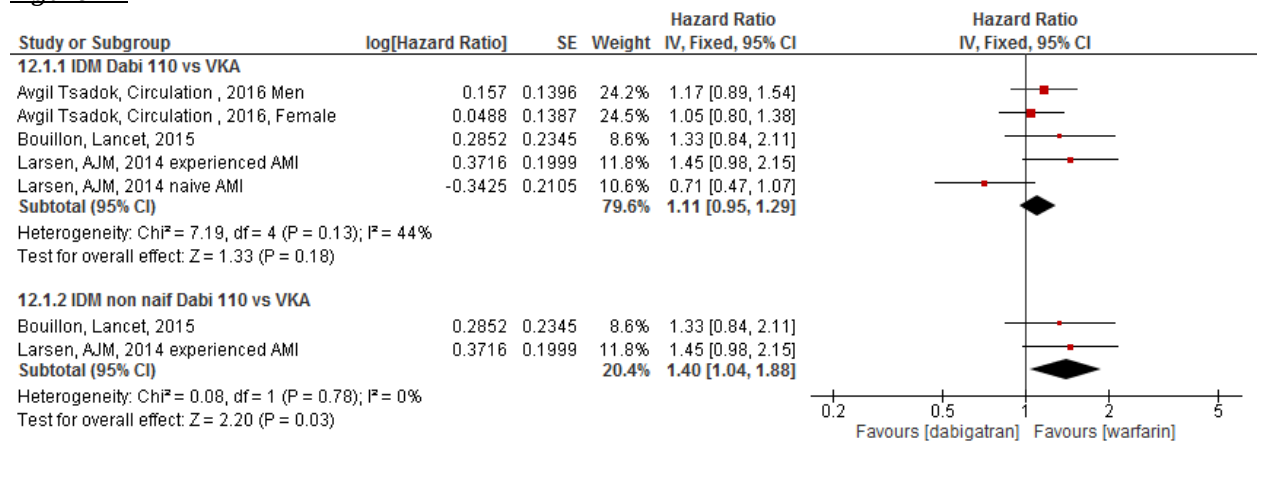


Figure 12. Comparaison du risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

Figure 12.1.1. Comparaison du risque d'infarctus du myocarde entre Dabigatran 110 et AVK.

Figure 12.1.2 Comparaison du risque d'infarctus du myocarde entre les AVK et le Dabigatran 110 avec des patients **non naifs d'AVK**

h. Les infarctus du myocarde chez les patients avec les forts dosages :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

L'Hazard ratio du risque d'infarctus du myocarde pour les patients traités par Dabigatran 150 mg était de 0.99 (IC 95% 0.84 – 1.17) comparés à ceux traités par AVK. *Figure 13.1.1.*

De même, si les patients sous Dabigatran 150 mg qu'ils soient naïfs ou non d'AVK, ce risque était similaire comparé aux AVK. Respectivement « 0.85 (IC 95% 0.67 – 1.08) » *Figure 13.1.2.* et 0.91 (IC 95% 0.73 – 1.14) *Figure 13.1.3.*

Figure 13

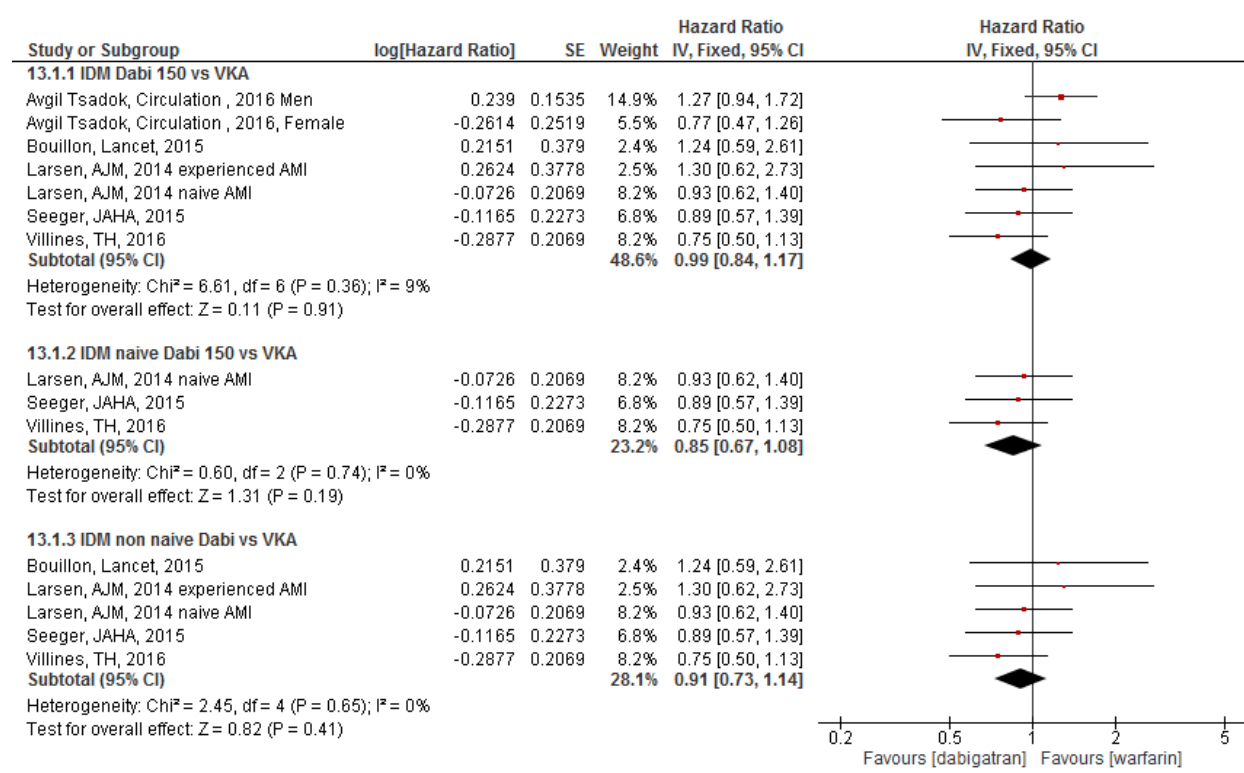


Figure 13 : Comparaison du risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

13.1.1. Comparaison du risque d'infarctus du myocarde entre Dabigatran 150 et AVK.

13.1.2. Comparaison du risque d'infarctus du myocarde entre les patients sous AVK et les patients sous Dabigatran 150 mg naïfs d'AVK.

13.1.3. Comparaison du risque d'infarctus du myocarde entre les patients sous AVK et les patients sous Dabigatran 150 mg non naïfs d'AVK

i. Le décès chez les patients avec les petits dosages :

i. Dabigatran 110 mg vs AVK

L'Hazard ratio sur le risque de décès pour les patients traités par Dabigatran 110 mg était de (IC 95%, 0.84 – 1.03) comparés à ceux traités par AVK. *Figure 14a*

Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif.

ii. Rivaroxaban 15 mg vs AVK

Le risque de décès était significativement plus haut pour les patients sous Rivaroxaban 15 mg que chez les patients traités par AVK. « 1.47 (IC 95%, 1.33 – 1.62) » *Figure 14b*

iii. Apixaban 2.5 mg vs AVK

Le risque de décès était significativement plus haut pour les patients sous Apixaban 2,5 mg que chez les patients traités par AVK. « 1.23 (1.10 – 1.38) ». *Figure 14c*

Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif

iv. AOD dosages réduits vs VKA

Le risque de décès chez les patients traités par AOD avec un dosage réduit était plus élevé que les patients traités par VKA « 1.19 (1.12 – 1.27).

Figure 14 :

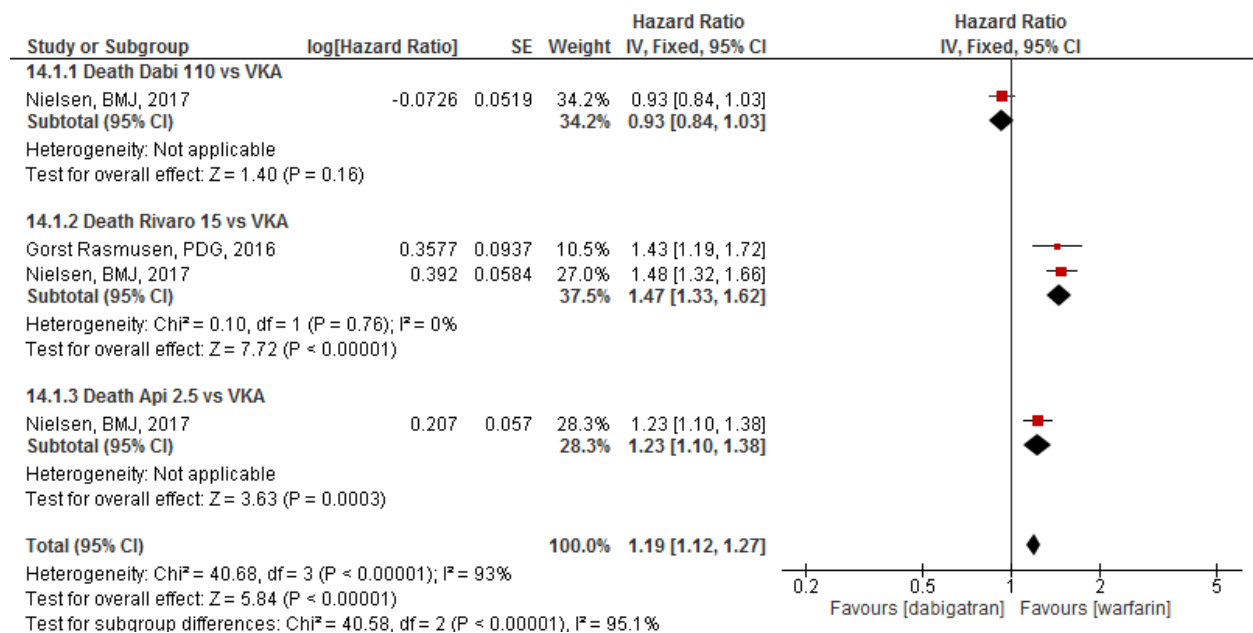


Figure 14. Comparaison du risque de décès chez les patients traités par le dosage réduit d'AOD ou par AVK

14.1.1. Comparaison du risque de décès entre Dabigatran 110 mg et AVK.

14.1.2 Comparaison du risque de décès entre Rivaroxaban 15 mg et AVK.

14.1.3 Comparaison du risque de décès entre Apixaban 2.5 mg et AVK.

j. Le décès chez les patients avec les forts dosages (figure 15) :

i. Dabigatran 150 mg vs AVK

Le risque de décès était significativement plus bas pour les patients sous Dabigatran 150 mg que chez les patients traités par AVK. « 0.66 (0.55 – 0.80) »

ii. Rivaroxaban 20 mg vs AVK

Le risque de décès était le même pour les patients sous Rivaroxaban 20 mg que chez les patients traités par AVK. « 0.92 (0.82 – 1.03). »

Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif.

iii. Apixaban 5 mg vs AVK

Le risque de décès était significativement plus bas pour les patients sous Apixaban 5 mg que chez les patients traités par AVK. « 0.65 (0.56 – 0.75) »
Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné qu'il n'y a qu'une seule étude rentrant la comparaison. Elle a été mise à titre indicatif.

iv. AOD doses standards vs VKA

Le risque de décès était significativement plus bas pour les patients sous AOD doses standards que chez les patients traités par AVK. « 0.71(0.60 – 0.84) »

Figure 15 :

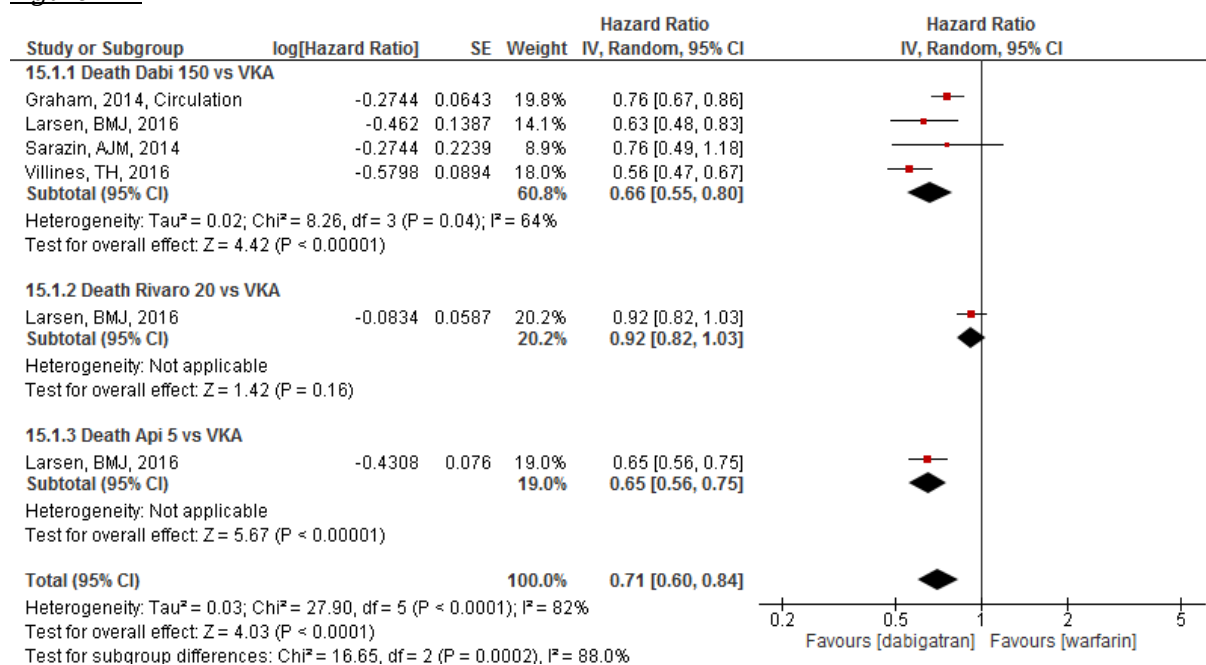


Figure 15. Comparaison du risque de décès chez les patients traités par le dosage standard d'AOD ou par AVK

15.1.1. Comparaison du risque de décès entre Dabigatran 150 et AVK.

15.1.2. Comparaison du risque de décès entre Rivaroxaban 20 mg et AVK.

15.1.3. Comparaison du risque de décès entre Apixaban 5 mg et AVK.

Tableau 4 : Récapitulatifs des HR pour chaque comparaison pour les critères d'efficacité :

Comparaisons	AVCi	AVC toutes causes ou AVCi
D110 vs AVK	0.79 (0.56-1.12)	0.87 (0.72-1.07)
D110 naïfs vs A VK	0.69 (0.44-1.08)	0.69 (0.44-1.08)
R15 vs AVK	0.85 (0.41-1.79)	0.80 (0.50-1.27)
R15 naïfs vs AVK	x	0.59 (0.45-0.78)
A2.5 vs AVK	1.25 (1.0-156)	0.91 (0.49-1.70)
D150 vs AVK	0.91 (0.70-1.18)	0.89 (0.80-0.98)
D150 naïfs vs AVK	0.91 (0.69-1.20)	0.83(0.64-1.07)
R20 vs AVK	0.88 (0.76-1.01)	0.87 (0.77- 0.99)
R20 naïfs vs AVK	0.89 (0.77-1.02)	0.89 (0.77-1.02)
A5 vs AVK	1.10 (0.94-1.29)	0.87 (0.78-0.97)

D: Dabigatran - R Rivaroxaban - A Apixaban - AVK: Anti vitamine K - AVCi: AVC ischémiques

Tableau 5 : Récapitulatifs des HR pour chaque comparaison pour les critères de sécurité :

Comparaisons	SM	IC	GI	IDM	Décès
D110 vs AVK	0.88 (0.82-0.94)	0.50 (0.41-0.63)	1.02 (0.77-1.35)	1.10 (0.95-1.29)	0.93 (0.84-1.03)
D110 naïfs vs A VK	0.84 (0.75-0.95)	0.33 (0.19-0.59)	0.78 (0.40-1.52)	x	x
D110 non naïfs vs AVK	x	x	X	1.40 (1.04-1.88)	x
R15 vs AVK	1.13 (1.00-1.27)	x	X	x	1.47 (1.33-1.62)
R15 naïfs vs AVK	1.12 (0.99-128)	x	X	x	x
A2.5 vs AVK	0.60 (0.52-0.69)	x	X	x	1.23 (1.10-1.38)
D150 vs AVK	0.71(0.64-0.79)	0.46 (0.35-0.62)	1.13 (0.93-1.38)	0.99 (0.84-1.17)	0.66 (0.55-0.80)
D150 naïfs vs AVK	0.68 (0.59-0.79)	0.36 (0.28-0.47)	1.07 (0.79-1.45)	0.85 (0.67-1.08)	x
D150 non naïfs vs AVK	x	0.45 (0.23-0.88)	1.46 (1.16-1.84)	0.91 (0.73-1.14)	x
R20 vs AVK	1.01 (0.92-1.12)	0.56 (0.34-0.92)	0.93 (0.70– 1.24)	x	0.92 (0.82-1.03)
R20 naïfs vs AVK	1.02 (0.90-1.14)	x	X	x	x
R20 non naïfs vs AVK	x	x	X	x	x
A5 vs AVK	0.64 (0.57-0.73)	0.72 (0.42-1.23)	X	x	0.65 (0.56-0.75)

D: Dabigatran - R Rivaroxaban - A Apixaban - AVK: Anti vitamine K -SM: saignements majeurs - IC: saignement intracrâniens - GI: saignement gastro-intestinaux- IDM: infarctus du myocarde -

V. Discussion

Ce type d'étude est important afin de guider le prescripteur à faire un choix lorsqu'un patient nécessite un traitement anticoagulant en cas de FA. En effet, avant de prescrire un AOD, le médecin doit vérifier que l'anticoagulation est évidemment bien indiquée et faire une analyse du bénéfice et du risque pour le choix de la molécule à partir des données de la littérature et en fonction des caractéristiques du patient.

Ceci est un enjeu de santé publique et représente en plus un enjeu financier important. En effet, dans le monde entier, des millions de patients atteints de FA seront amenés à être traités par un AOD, et cela implique que des données solides sur la sécurité et l'efficacité de ces molécules soient fournies par la communauté scientifique et les autorités. Notre étude a pour vocation d'apporter des réponses sur l'utilisation des AOD en pratique courante. Ces résultats sont à mettre en perspectives avec les données provenant des essais randomisés. Tous nos HR sélectionnés étaient des HR ajustés afin d'obtenir des populations relativement comparables et ainsi limiter les facteurs de confusion.

Nous avons expliqué précédemment que nous avons préféré faire une comparaison de tous les événements les uns à la suite des autres en comparant les différents AOD plutôt que de prendre AOD par AOD. Ceci permet d'avoir une visualisation plus facile, mais ne doit pas autoriser à ce stade des comparaisons directes entre AOD pour un type d'évènement, les populations étudiées étant différentes dans chaque analyse.

Pour que la comparaison soit réalisée, il faut que la dose d'AOD soit connue. En effet, faire une comparaison avec le dosage standard ou le dosage réduit mélangé risquerait de limiter l'interprétation avec peu de pertinence en pratique. Quand les données nous le permettaient, nous avons réalisé en plus, la comparaison en séparant les patients naïfs d'AVK contre ceux utilisateurs d'AVK avant la mise sous AOD. La pertinence de cette séparation est expliquée par le fait que dans certaines études, on retrouvait sur des analyses en sous-groupes une différence entre les patients aux antécédents d'AVK comparativement aux naïfs. L'explication de ce phénomène réside probablement dans le fait qu'une partie des patients ont bénéficié d'un switch du fait d'un INR labile ou d'un saignement sous AVK amenant à une volonté de changement. On peut donc penser que ces patients étaient de base probablement plus à risque hémorragique.

Le Dabigatran ou le Rivaroxaban faible ou forte dose et l'Apixaban fort dose étaient associés à risque similaire à la Warfarine dans l'AVC ischémique. Seul l'Apixaban 2,5 mg était associé à un surrisque d'AVC ischémiques comparé aux AVK.

Nous notons une tendance pour le Dabigatran et le Rivaroxaban à être associé à un risque plus faible d'AVC ischémiques comparé aux AVK mais sans significativité statistique. Lorsque la comparaison a pu être faite, les résultats sur cet évènement étaient identiques pour les patients naïfs d'AVK ou non.

L'évènement « « AVC toutes causes » couplé à l'AVC ischémique », permet de retrouver un risque similaire pour le Dabigatran 110 mg, l'Apixaban 2.5 mais un risque plus faible pour les patients traités par le dosage du 5 mg comparativement à la Warfarine. Le Rivaroxaban 15 mg chez les patients naïfs d'AVK, le Rivaroxaban 20 mg chez tous les patients et le Dabigatran 150 mg étaient associés à un risque plus faible d'évènement « AVC toutes causes ou d'AVC ischémique ». Pour rappel, cet évènement commun est un critère sélectionné comme étant un paramètre d'efficacité plus simple d'utilisation et facilite notre méta-analyse. En effet, de nombreuses études comparent les AVC de toutes causes comprenant ainsi les AVC ischémiques mais également les AVC hémorragiques alors que d'autres études comparent uniquement les AVC ischémiques. C'est pour cette raison que l'idée de les unir pour étudier l'efficacité nous semblait pertinent afin d'augmenter nos données et de garder une pertinence clinique.

Les résultats sur les critères d'efficacité que nous avons fixés peuvent être comparés aux résultats des études princeps. Ces comparaisons permettent de retrouver une certaine cohérence et quelques différences. Celles-ci peuvent être expliquées par le fait qu'une étude de « vraie vie » se rapproche davantage de la vie quotidienne contrairement aux essais thérapeutiques dans lesquels les patients sont initialement sélectionnés puis suivis de façon rigoureuse.

Dans l'étude pivot *RE-LY* (5), on retrouvait une supériorité du Dabigatran 150 mg comparé aux AVK pour les « AVC toutes causes », un résultat que l'on retrouve dans les études de « vraie vie » analysées ici. Cependant, si on prend l'AVC ischémique seul, on ne retrouvait pas la supériorité décrite dans *RE-LY*(5). Pour le Dabigatran 110, on retrouve une concordance avec les résultats de l'étude pivot sur les deux critères (avec une non infériorité). Dans l'essai thérapeutique *ROCKET-AF* (6) où a été évalué la dose de 20 mg, on relève une

non infériorité du Rivaroxaban par rapport à la Warfarine pour les « AVC toutes causes » couplés aux évènements thromboemboliques alors que nous retrouvions pour ce même critère une supériorité pour la dose du 20 mg comparée aux AVK.

Concernant l'Apixaban, nous retrouvions dans Aristotle (7) pour la dose réduite, (dans une analyse de sous-groupe) un risque similaire « d'AVC toutes causes » couplé aux évènements thromboemboliques comparativement à la Warfarine et une diminution du risque de façon significative pour l'Apixaban 5mg. Pour l'AVC ischémique, nous relevons également dans cette étude pivot un risque similaire comparativement à la Warfarine chez les patients sous Apixaban sans détails de doses. Dans notre travail, même si la comparaison pour l'AVC ischémique ne se résume qu'à une seule étude d'où l'obligation d'être prudent dans son interprétation, nous avons obtenu un résultat significatif et surprenant en défaveur de l'Apixaban 2.5 mg dans la prévention de l'AVC ischémique. On peut évoquer une prescription injustifiée du dosage réduit d'Apixaban à certains patients sans contre-indication au dosage standard pour expliquer cette efficacité paraissant insuffisante. En effet, le 2.5 mg ne doit être utilisé qu'à partir du moment où le patient a au moins deux des trois critères : Age > 80 ans – Poids < 60 kg – Créatinémie > 133 umol/L. De nombreuses prescriptions du dosage faible pourraient donc être abusives, avec des patients sans les critères pour être dans le groupe à dosage réduit, d'où une relative inefficacité pharmacodynamique. Lorsque dans notre étude, nous regroupions « AVC toutes causes ou AVC ischémique », il était associé un risque similaire aux AVK pour la dose réduite ce qui est plus conforme aux résultats de l'étude ARISTOTLE(7) mais un risque plus faible pour la dose standard contrairement à ARISTOTLE(7) où le risque était similaire.

Au sujet de nos résultats sur les critères de sécurité, nous ne pouvons être aussi exhaustifs étant donné le peu d'études comparant de façon rigoureuse et détaillée l'Apixaban ou le Rivaroxaban avec les AVK.

Néanmoins, nous pouvons dire de manière assez certaine qu'avec nos résultats, il y avait un risque plus faible de saignements majeurs pour les patients traités par Dabigatran ou par Apixaban quel que soit le dosage et le statut naïf ou non d'AVK comparativement aux patients traités par AVK (lorsque ces notions étaient précisées). On pouvait déjà retrouver cette supériorité dans RE-LY (5) pour le Dabigatran 110 mg mais on ne retrouvait qu'une non infériorité pour le

150 mg comparé aux AVK. Tout au long de nos travaux, nous confirmons la sécurité apparente du Dabigatran, qui est associé à un risque plus faible de saignement majeur pour le 110 mg mais aussi pour la dose du 150 mg comparativement aux AVK.

Dans ARISTOTLE (7), l'Apixaban réduisait le risque de saignements majeurs, cette association est retrouvée dans les résultats dans cette méta-analyse.

Dans notre étude, le Rivaroxaban 20 mg était associé à un risque similaire de saignements majeurs avec une tendance à une majoration mais sans significativité statistique comparativement aux AVK. Le Rivaroxaban 15 mg était associé à un risque plus élevé de saignements majeurs. Ce paradoxe peut être expliqué par le fait que les patients soient plus sévères, soient plus à risque de saignements et relève donc du petit dosage. Ceci est un exemple assez illustratif de l'absence d'effet dose fréquent dans les analyses observationnelles et de la prudence à garder dans l'interprétation comparative des risques d'évènements dans des populations à risques différents. Pour rappel, dans l'essai ROCKET-AF, il avait été retrouvé une absence d'infériorité sur ce critère pour la molécule comparée aux AVK.

Concernant les saignements intracrâniens, quelle que soit la dose du Dabigatran, il est associé un risque plus faible comparativement aux AVK, que le patient soit naïf d'AVK ou anciennement traité par ce dernier. Ces résultats sont en accord avec ce qui avait été trouvé dans l'étude *RELY*.

Dans l'étude *ROCKET AF*, une diminution du risque de saignements intracrâniens a été relevé pour le Rivaroxaban. On retrouvait cette association dans notre comparaison entre le Rivaroxaban 20 comparativement à la Warfarine.

Nos analyses amènent à conclure que l'Apixaban 5 mg et les AVK sont associés à un risque similaire de saignement intracrânien avec les données observationnelles actuellement disponibles alors que dans ARISTOTLE (7), le risque était significativement moindre avec l'Apixaban. Ce résultat est à prendre avec précaution étant donné que nous avons qu'une seule étude disponible à ce sujet.

Dans l'étude RELY(5), on retrouvait un surrisque de saignements gastro-intestinaux chez les patients ayant la posologie 150 mg de Dabigatran, on ne retrouve pas cette association à un risque plus élevé dans notre étude.. Seuls les patients aux antécédents de traitement par AVK, avaient une association à un risque plus élevé de saignement gastro-intestinal. Pour la posologie de 110 mg, on retrouve des résultats concordants à ceux de RELY avec une association à risque similaire (que le patient soit naïf ou non).

Le risque d'infarctus du myocarde a également été étudié. C'est un point particulièrement débattu puisque dans une méta-analyse de 2011 faite par Hernandez(34), les auteurs concluaient que le Dabigatran était associé à un risque significativement augmenté d'IDM (*environ 3 pour 1 000 patients, OR, 1,33; p = 0,03*). Bien que ce résultat constitue un surrisque relativement modeste, il suscite des inquiétudes. Dans l'étude RE-LY, l'analyse détaillée des événements coronariens des patients atteints de FA avait révélé une augmentation non significative du risque d'IDM dans les 2 groupes sous Dabigatran (*HR 1,29 pour Dabigatran 110 mg, p = 0,09 ; HR 1,27 pour Dabigatran 150 mg, p = 0,12*). Dans notre méta analyse, nous remarquons que quelle que soit la dose de Dabigatran, il n'existe pas de surrisque d'infarctus sauf pour les patients sous Dabigatran 110 mg aux antécédents de traitement par AVK.

Enfin concernant le critère des décès, nous pouvons noter que la prescription de la dose réduite du Rivaroxaban est associée à un surrisque de façon significative par rapport aux AVK. Il en est de même pour l'Apixaban mais ce résultat repose sur une seule étude (28). A partir de cette étude danoise qui n'étudiait que les petits dosages des trois AOD, on retrouvait que seul le Dabigatran n'était pas associé à un surrisque de décès comparativement à la Warfarine. De plus, d'après les informations de cette même étude, un surrisque d'AVC ischémique est aussi présent chez les patients sous Apixaban 2.5 comparativement à la Warfarine. Il y a possiblement une relation entre ces deux entités car l'évènement décès correspond au décès de toutes causes. Une autre possibilité est que les ajustements dans les analyses observationnelles soient insuffisants pour rendre complètement comparables des populations avec des profils de risque différents, ce qui témoigne là encore de la prudence à garder dans l'interprétation des analyses dites « de vraie vie ». Les résultats en défaveur de ces deux molécules doivent donc être explorés plus complètement avec des

analyses supplémentaires, d'autant plus que ces résultats sont en contradiction apparente avec les études pivot respectives.

La forte dose du Dabigatran ou du l'Apixaban protège du décès de façon significative. Enfin, le Rivaroxaban à une dose forte retrouve un risque similaire.

VI. Limites

Les données dans cette méta-analyse ne peuvent être considérées comme définitives car provenant elles-mêmes d'études non randomisées, ce qui revient à dire que nos conclusions ne peuvent être considérées que comme des hypothèses et qu'aucun lien de causalité ne peut être formellement établi.

Des biais de publications ne sont pas à exclure bien que notre diagramme en entonnoir soit le plus souvent symétrique. Aucune firme pharmaceutique n'a répondu à nos demandes d'informations éventuelles ou d'analyses non publiées, possiblement en raison de données défavorables.

De nombreuses comparaisons sont à prendre avec précaution car il n'y avait qu'une seule étude entrant dans la méta-analyse. De nombreuses études n'ont pas été sélectionnées du fait qu'elles ne séparaient pas les résultats en fonction des doses. Ces résultats ne pouvaient donc à notre sens pas être pris en compte.

Dans la plupart des études, la durée de suivi, lorsqu'elle est rapportée, était inférieure à un an, d'où la possibilité de réduction du pouvoir statistique et les limites pour des conclusions sur les effets à long terme. Toutefois, la représentativité de nos analyses semble élevée car la dimension de la population globalement étudiée est plus élevée que dans les essais thérapeutiques.

La qualité évaluée par l'échelle de score *Newcastle Ottawa Scale* montre une qualité moyenne à élevée. Peu d'études parmi celles sélectionnées rapportent la qualité de l'anticoagulation des patients sous AVK. Néanmoins cette absence d'informations représente souvent la pratique clinique quotidienne, et c'est pourquoi nous réalisons ces études de « vraie vie ».

À notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse d'études observationnelles de « vraie vie » qui prennent en compte les trois AOD, même si toutes les comparaisons n'ont pas pu être réalisées. C'est également une méta-analyse globale ne prenant en compte que les données sur les doses séparées ce qui explique parfois un relatif manque de données, mais nous sommes convaincus que cela est la seule solution pour une interprétation rigoureuse.

Nous avons déjà cité plusieurs limitations inhérentes à l'interprétation de ces résultats mais nous pouvons rajouter que seules les études en anglais ont été incluses pour l'analyse, ce qui augmente le biais de langues potentielles, quand bien même une tendance à la publication dans les revues anglaises a minimisé

cet effet. De plus, une hétérogénéité élevée dans les études ne doit pas être négligée (même si un modèle d'effets aléatoires a été utilisé). Enfin, des limitations habituelles à la majorité des méta-analyses, telles que le manque d'accès aux données brutes et la variété des définitions des résultats dans les études incluses, sont inévitables.

VII. Conclusion

La principale force de notre méta-analyse réside dans la taille de la population étudiée (qui comprend jusqu'à 1 million de patients) et son caractère a priori non sélectionné, et sur l'interprétation des résultats en séparant les doses. En effet, nous pensons que l'analyse d'une comparaison sans distinction de dose ne permet pas des interprétations adéquates. L'inconvénient de cette règle draconienne est d'aboutir à une base de données un peu plus restreinte. Nous avons néanmoins pu observer dans cette analyse d'un grand nombre de patients, que les 3 AOD étaient associés à une efficacité similaire que pour les AVK sur la prévention de l'AVC ischémique, et du critère regroupant « l'AVC de toute cause ou de cause ischémique » pour tous les dosages sauf pour l'Apixaban 2.5 mg, ce qui pourrait nécessiter des études supplémentaires. Les risques de décès observés avec l'Apixaban 2.5 et le Rivaroxaban 15 mg ont été supérieurs que chez les patient sous AVK, ce qui nécessiterait aussi des évaluations supplémentaires afin de confirmer ou d'infirmer ces résultats obtenus avec peu d'études. Comparés aux AVK, le Rivaroxaban 15 ou 20 mg était associé à un risque similaire de saignements majeurs tandis que l'Apixaban et le Dabigatran étaient associés à un risque significativement moindre. De nombreuses autres comparaisons sont disponibles dans cette analyse globale afin d'évaluer le profil de risque de chaque produit, pour éventuellement aider le prescripteur dans son choix en connaissance de cause.

VIII. Références Bibliographiques

1. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1049–56.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857–67.
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: 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 Nov;33(21):2719–47.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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 Lond Engl*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
9. Vincent J. Pradaxa, Xarelto, Eliquis : de nouveaux anticoagulants sans antidote [Internet]. Le Point. 2017 [cited 2017 May 22]. Available from: http://www.lepoint.fr/sante/pradaxa-xarelto-eliquis-de-nouveaux-anticoagulants-sans-antidote-22-03-2017-2113889_40.php
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008–12.
11. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2017 May 22]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
12. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015 Apr 24;350:h1857.
13. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 13;5(6).

14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157–64.
15. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):975–86.
16. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015 Nov 25;114(6):1277–89.
17. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1179–85.
18. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015 Nov 25;114(6):1290–8.
19. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Pilote L. Sex Differences in Dabigatran Use, Safety, And Effectiveness In a Population-Based Cohort of Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Nov;8(6):593–9.
20. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016 Jan;115(1):152–60.
21. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P-O, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol*. 2015 Apr;2(4):e150-159.
22. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252–60.
23. Chan P-H, Huang D, Hai JJ, Li W-H, Yin L-X, Chan EW, et al. Stroke prevention using dabigatran in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):366–73.
24. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2264–73.
25. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):650–656.e5.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rosenzweig M, Lane DA, et al. Myocardial ischemic events in “real world” patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):329–336.e4.

27. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189.
28. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017 Feb 10;356:j510.
29. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Jan;3(1):28–36.
30. Nishtala PS, Gnjjidic D, Jamieson HA, Hanger HC, Kaluarachchi C, Hilmer SN. “Real-world” haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:746–52.
31. Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Nov;25(11):1236–44.
32. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation--The RELIEF study. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:882–4.
33. Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017 Mar 16;
34. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Mar 12;172(5):397–402.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. B...' with a stylized flourish at the end.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

Darwiche Walid

62 pages – 5 tableaux – 15 figures –

Résumé :

Contexte : La Fibrillation Atriale (FA) est une maladie qui ne cesse de croître en prévalence, et le traitement anticoagulant fait partie de la stratégie thérapeutique pour prévenir le risque d'AVC. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont une alternative aux Anti-Vitamine K traditionnel (AVK). Nous avons souhaité évaluer le profil d'efficacité et de sécurité de ces molécules afin de répondre aux interrogations des prescripteurs ou de certaines autorités de santé, encore pour certains réticents à une utilisation large des AOD. Nous avons donc mené une méta-analyse globale des données observationnelles ajustées pour répondre à ces questionnements.

Méthodes : 21 études observationnelles ajustées de grande taille ont été incluses comparant des critères d'efficacité et de sécurité des AOD contre les AVK : 19, 9 et 4, comparant respectivement le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban versus la Warfarine (certaines études comparaient plusieurs AOD). Seules les études séparant les petites et les grandes doses ont été incluses.

Résultats : Au total, près d'un million de patients, ont été répertoriés. Le risque « d'AVC toutes causes ou d'AVC d'ischémique » était identique entre le Dabigatran 110 ou 150 mg et les AVK (respectivement Hazard Ratio 0.87 ; IC 95%, 0.72-1.07 et Hazard Ratio 0.91 ; IC 95%, 0.70-1.18), de même entre le Rivaroxaban 15 ou 20 mg et la Warfarine (respectivement Hazard ratio 0.80 ; IC 95%, 0.50-1.27 et Hazard ratio 0.88 (0.76 – 1.01)) et entre l'Apixaban 2.5 mg ou 5 mg et la Warfarine (respectivement Hazard ratio 0.91 ; IC 95%, 0.49-1.70 et Hazard ratio 0.88 ; IC 95%, 0.76-1.01). Pour « l'AVC ischémique seul », l'Apixaban 2,5 mg présentait une association en défaveur avec un surrisque (Hazard ratio 1.25 ; IC 95%, 1.00 - 1.56). Pour les saignements majeurs, nous avons observé un risque moindre de saignements avec Dabigatran 110 et 150 mg comparativement à la Warfarine (respectivement HR 0.88 ; IC 95%, 0.82 – 0.94 et 0.71 ; IC 95%, 0.64-0.79), de même pour l'Apixaban 2,5 ou 5 mg versus la Warfarine (respectivement HR 0.60 ; IC 95%, 0.52-0.69 et HR 0.64 ; IC 95%, 0.59 -0.69). On retrouve un risque similaire avec le Rivaroxaban 15 ou 20 mg et les AVK (respectivement HR 1.13 ; IC 95%, 1.00-1.27 et 1.01 ; IC 95%, 0.92 – 1.12). Le risque de saignement gastro-intestinal était similaire entre le Dabigatran 110 ou 150 mg versus la Warfarine contrairement à l'étude princeps (respectivement HR 1.02 ; IC 95%, 0.77-1.35 et 1.07 ; IC 95%, 0.79-1.45). Pour la mortalité, on relevait une association à un risque plus élevé chez les patients sous Rivaroxaban 15mg ou Apixaban 2.5 mg comparativement à la Warfarine (respectivement HR 1.47 ; IC 95%, 1.33 -1.62 et HR 1.23 ; IC 95%, 1.10 -1.38).

Conclusion : Dans cette revue de la littérature par méta-analyse d'études ajustées, la plupart des résultats dans les analyses observationnelles sont concordants avec les données initialement rapportées dans les études princeps. Les points de comparaisons faisant exception concernent principalement l'efficacité moindre comparée aux AVK observée chez les patients traités avec l'Apixaban 2.5 mg, ainsi que le surrisque de décès constaté avec l'Apixaban 2.5 mg et le Rivaroxaban 15 mg. Le risque de saignement gastro intestinal avec le Dabigatran était lui similaire à celui sous AVK, ce qui pourrait être un élément rassurant compte tenu des résultats initiaux

Mots clés : Atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, myocardial infarction, death, major bleeding, stroke, vitamin K antagonist

Jury :

Président du Jury : Professeur Dominique BABUTY
Directeur de thèse : Docteur Professeur Laurent FAUCHIER
Membres du Jury : Professeur Pierre-François DEQUIN
Professeur Denis ANGOULVANT
Docteur Denis ANGOULVANT
Docteur Théodora ANGOULVANT,

Date de soutenance : 14 septembre 2017

