

Thrombo École SFA - Actualités juillet 2014. Risque hémorragique avec les AOD. Deux études en vie réelle. Résultats des études Nacora et Nacora/Switch

(Rapport ANSM Juin 2014)

Les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le dabigatran et le rivaroxaban, disponibles sur le marché depuis le second semestre 2012 en France, présentent une alternative aux AVK dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel et veineux.

On connaît les résultats des études réalisées sur les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), et ayant permis leur Autorisation de Mise sur le Marché. À ces études de haut grade, randomisées versus placebo, on reproche d'avoir inclus des catégories de patients sélectionnés, ne correspondant pas à ceux pris en charge dans la vraie vie. D'où l'intérêt des deux études NACORA et NACORA-Switch, réalisées en collaboration avec le Département des Études en santé publique de la CNAMTS pour l'élaboration du protocole (dont les algorithmes d'identification des pathologies) et l'interprétation des résultats.

L'étude NACORA est une étude « en vie réelle » sur les accidents survenus 90 jours après le début d'un traitement par les anticoagulants, quelle que soit l'indication, chez plus de 72 000 patients, dont plus de 12 000 sous dabigatran, 10 000 sous rivaroxaban et près de 49 000 sous AVK. Les auteurs ne retrouvent pas d'excès majeur de risque hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients initiant un AOD, dabigatran ou rivaroxaban, comparés à ceux traités avec un AVK.

L'étude NACORA-Switch fait partie du projet « Nouveaux anticoagulants et risques associées (NACORA) » concernant les patients qui passent d'un traitement par AVK à un traitement par AOD au cours du suivi.

L'objectif principal est de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) ou une maladie thromboembolique veineuse (MTEV), le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement

anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'événements « composites » (hémorragie, AVC ischémique/ES, IDM et décès) est également étudié.

Une étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » a été réalisée à partir des données médico-administratives du SNIIR-AM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI. Les individus du groupe « switch » ont été appariés aux individus « non-switch » (ratio 1:2) sur les 8 critères suivants : sexe, âge, antécédent d'AVC, antécédent de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date index (date de switch chez les individus du groupe « switch ») et nombre d'INR. Les comparaisons de risque sont effectuées en utilisant le modèle de Cox conditionnel. Les résultats sont présentés sous la forme d'un hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

24 820 personnes (9 520 individus « switch » et 15 300 individus « non-switch ») ont été étudiés. Les individus ont été classés selon l'indication de traitement par AVK : FANV (70,2%), TVP/EP (9,2%) et indéterminée (20,5%). À quatre mois de suivi après le changement de traitement le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » n'est pas significativement différent de celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66). Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD, on n'observe ni de différence significative entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Il ne ressort, non plus, aucune différence significative dans la survenue d'AVC (HR=0,91 [0,50-1,66] ; p=0,76) ni dans la survenue d'IDM (HR=1,21 [0,79-1,85] ; p=0,38). Lorsque l'on considère les événements « composites », on n'observe pas non plus d'augmentation de risque entre les groupes « switch » et « non-switch », ni entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Cette étude montre, qu'à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'événement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'événements composites. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature.

Cependant, comme il est souligné dans ce rapport, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation d'AOD. En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court et ne reflè-

tent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD ; il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les

risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une étroite surveillance à l'ANSM.

L'ANSM et la CNAMTS ont annoncé que la surveillance renforcée des AOD était maintenue et que d'autres études « en vie réelle » seront menées.