



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire

Direct oral anticoagulants (DOACS): A necessary focus

J.P. Laroche^{a,*}, F. Becker^c, J.F. Schved^d

^a Service de médecine vasculaire, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Médecine vasculaire, médipôle, 1139, chemin du Lavarin, 84000 Avignon, France

^c Médecin vasculaire, 40, chemin des Favrands, 74400 Chamonix-Mont-Blanc, France

^d Département d'hématologie biologique, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 29 décembre 2017 ; accepté le 24 février 2018

MOTS CLÉS

Anticoagulant oral
direct ;
Antivitamine K

KEYWORDS

Direct oral
anticoagulant;
Antivitamin K

Résumé Nous sommes entrés depuis 2008 dans l'ère des anticoagulants oraux directs (AOD). Un bien ou un mal ? Un bien à la condition de les utiliser en évitant les mésusages, les sous-dosages et les surdosages. À condition aussi de comprendre comment ils ont été validés, comment les positionner, in fine de mieux les prescrire.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary In 2008, we decided to enter the era of direct oral anticoagulants (DOACS). Was that the right decision to make? The answer will depend on how well we meet the conditions of proper use. This means avoiding underdosing and overdosing as well as understanding how DOACS were validated so that our prescriptions fulfill their role in the management of thrombotic disease.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : echoraljp@gmail.com (J.P. Laroche).

« Toute subversion commence par celle du vocabulaire »
Confucius (551–479 av. J.-C.)

« Si un médicament n'a pas d'effet secondaire, c'est qu'il n'a pas d'effet primaire. Il est illusoire de croire qu'un médicament efficace n'a pas d'effets secondaires »

Georges Peters (1920–2006), Professeur de Pharmacologie, FBM Lausanne

La réalité des essais de non-infériorité

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont tous vu leurs indications validées par des essais de non-infériorité, versus AVK pour la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), versus HBPM et relais précoce par AVK pour la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les prescripteurs sont-ils bien au fait de ces essais de non-infériorité et de leurs dérives possibles ? Le développement de ce type d'essais vient du fait que dans nombre de pathologies nous disposons actuellement de traitements efficaces et que la démonstration de la supériorité d'un nouveau médicament devient très difficile voire impossible, alors même que ce nouveau médicament peut avoir des atouts en termes de commodité d'utilisation, d'efficacité ou de réduction d'effets indésirables. Il peut alors être intéressant de démontrer qu'un tel nouveau médicament n'est pas moins efficace que le produit de référence tout en étant plus simple d'utilisation ou en ayant moins d'effets indésirables, à condition néanmoins que le coût soit acceptable [1].

Ceci implique :

- de bien définir la borne ou la marge de non-infériorité, la perte d'efficacité cliniquement acceptable, du produit testé concernant le critère principal d'évaluation ;
- de cibler les critères secondaires d'évaluation pour lesquels on espère une supériorité du produit testé par rapport au produit de référence [1,2].

Ces essais de non-infériorité se sont développés malgré des réserves précoces [3,4] et envahissent la scène alors qu'en 2017 les réserves sur leur utilisation se sont accentuées [5–11].

Une première dérive, peut-être pas innocente, concerne là des termes : les essais de non-infériorité sont parfois appelés à tort essais d'équivalence. L'équivalence serait beaucoup plus difficile à prouver que la non-infériorité où l'investigateur fixe lui-même les bornes.

Une seconde est liée au manque de lisibilité : une revue de la littérature récente pointe dans les essais de non-infériorité un biais systématique significatif en faveur du produit testé et invite les cliniciens à être prudents dans l'interprétation de ces essais [6]. La détermination de la borne de non-infériorité est le principal problème des essais de non-infériorité [1], elle doit être cliniquement pertinente et dépend du critère principal de jugement (la perte d'efficacité, le taux d'échec acceptable en contrepartie d'une administration plus simple n'est pas le même si le critère principal est un taux de décès ou si c'est un taux de TVP). Les prescripteurs connaissent-ils la borne de non-

infériorité des études mises en avant dans la prescription d'AOD. Savent-ils si la différence est exprimée en valeur absolue ou en valeur relative ? La présentation des critères secondaires d'évaluation est aussi source de dérives, ces critères sont-ils suffisants pour justifier l'intérêt du nouveau produit par rapport au produit de référence (plus facile d'utilisation, moins de contrôles, moins d'effets secondaires, moins d'effets secondaires graves de tel ou tel type...). Dans les faits, le discours peut amener les critères secondaires à prendre le pas sur le critère principal, l'étude de non-infériorité étant alors considérée démontrant la supériorité du nouveau produit sur l'ancien. Ce discours autour du "plus facile à utiliser" porte en germe la dérive de l'extension des indications à des patients non ciblés initialement, c'est le 3^e scénario nébuleux dont parlait J.F. Bergmann en 2013 [10], scénario dans lequel nous entrons progressivement : « la sur-notification initiale des AOD, le mésusage chez les patients à risque, etc. ». Le mésusage est à l'origine de plus de 60 % des accidents hémorragiques, chez des sujets âgés [12]. Le respect des AMM des AOD est essentiel comme pour toute prescription impliquant une évaluation systématique de la fonction rénale, se soustraire à cette obligation serait une faute médicale.

L'essai de « non-infériorité » ne permet pas de conclure que le nouveau traitement a une efficacité identique à celle du traitement de référence mais simplement qu'il a une efficacité « suffisante ».

Les méta-analyses font débat

Un article publié dans *Circulation* sous un titre provocateur a relancé la discussion sur les méta-analyses : « Are meta-analyses a form of faked news ? » [13]. L'auteur fait remarquer avec justesse que trop de médecins voient dans ces méta-analyses un côté magique. En fait une méta-analyse est la compilation de plusieurs articles présentant des données sur un sujet qui pourraient mettre en évidence des tendances similaires. Les conclusions de ce type d'étude seraient en rapport avec un niveau de preuve plus élevé qu'un seul essai clinique bien fait. Les méta-analyses qui associent dans un même groupe les AOD entre eux et quelquefois pour des indications différentes sont-elles légitimes ? La réalité scientifique d'aujourd'hui devient la résultante de la multiplication des méta-analyses à partir d'essais de non-infériorité. Ainsi se crée une nouvelle vérité scientifique à partir de patients statistiques vivant dans des pays et des environnements médicaux différents.

Méta-analyse : lecture critique de la méthodologie utilisée.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8924165>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8924165>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)