



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KILO Roubi**

Titre de la thèse : « *Estimation du rapport bénéfice/risque des antithrombotiques dans les maladies cardiovasculaires* »

Résumé



Les maladies cardiovasculaires (MCV) restent la première cause de décès dans le monde. La fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et la thromboembolie veineuse (TEV), qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), sont deux maladies cardiovasculaires courantes associées à une morbidité et une mortalité importantes. Les patients atteints de ces maladies ont un risque plus élevé de présenter des événements thromboemboliques (ET) ou d'hémorragies majeures (HM) que les patients en bonne santé. Les antithrombotiques semblent être la pierre angulaire de la prise en charge de ces maladies cardiovasculaires, car ils réduisent le risque de décès et de blessures liés aux ET et aux HM. Pour tenir compte de l'équilibre entre les bénéfices (c'est-à-dire un risque réduit de TE) et les risques (c'est-à-dire un risque accru de HM) dans les essais randomisés, le concept de paramètre de substitution, qui est un substitut qui pourrait remplacer le véritable critère de jugement, est ainsi attrayant comme critère de jugement potentiellement pertinent dans les essais cliniques, ce qui pourrait accélérer l'approbation de nouveaux médicaments ou changer les stratégies thérapeutiques.

Le premier objectif de ce projet était d'explorer la validité de l'utilisation du bénéfice clinique net (BNC), qui est la somme de HM et de ET comme paramètre de substitution pour la mortalité toutes causes (MTC) dans la prévention ou le traitement de la TVP et la FANV. Les

méthodes utilisées consistaient en une revue systématique et des méta-régressions pour tous les essais cliniques randomisés publiés enregistrés dans la base de données META-EMBOL. La corrélation entre le BCN et la MTC était très faible. De plus, aucune corrélation n'a été observée dans les essais de prévention. Pris ensemble, ces résultats ne supportent pas l'utilisation du BCN comme paramètre de substitution pour la MTC dans les essais concernant la FANV et la TVP.

Le deuxième objectif était d'évaluer la corrélation entre le risque relatif (RR) lié au traitement des HM, des ET et de la MTC dans les essais évaluant les antithrombotiques pour la FANV et la TVP aiguë à l'aide d'un modèle de méta-régression pondérée. Nos résultats ont montré une corrélation significative entre HM et MTC, et entre ET et MTC dans les essais portant sur la TVP aiguë. À l'inverse, aucune corrélation significative n'a été trouvée dans les essais portant sur la NVAF. Cette analyse centrée sur les essais suggère que l'association entre les effets liés au traitement sur la récurrence des ET, les HM et la MTC diffère selon l'état de santé et les caractéristiques des patients, et la conception de l'étude.

Le troisième objectif visait à déterminer les approches méthodologiques pour la validation des critères de substitution rapportés dans les essais cliniques cardiovasculaires publiés et à évaluer la fiabilité des critères de substitution approuvés par les autorités réglementaires. Notre revue systématique a démontré l'hétérogénéité des méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des critères de substitution dans les essais cardiovasculaires rapportant des paramètres de substitution validés. Il convient de noter que le seul paramètre de substitution acceptable dans les maladies cardiovasculaires était la pression artérielle systolique et diastolique pour la prévention des AVC, car il était cohérent avec les conditions (corrélation, capture et prédiction) pour la validité du critère de substitution. Cette revue systématique n'a pas appuyé l'utilisation de paramètres intermédiaires dans les essais de phase II/III.

Cette thèse a élargi nos connaissances sur le rapport bénéfice-risque des antithrombotiques et la possibilité d'utiliser des paramètres de substitution dans les maladies cardiovasculaires comme base pour un véritable remplacement des critères de jugement cliniques, ce qui pourrait être utile à la future politique de soins de santé et à l'approbation de nouveaux médicaments.

