

Intérêt d'un score de propension haute dimension pour comparer deux traitements dans le SNDS ; exemple avec le dabigatran et les AVK dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

Patrick Blin¹, Régis Lassalle¹, Abdellilah Abouelfath¹, Caroline Dureau-Pournin¹, Cécile Droz-Perroteau¹, Nicholas Moore¹

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Contexte

- **Comparaison d'une intervention A versus B en épidémiologie** : risque de biais de confusion lié à une exposition non aléatoire à ces interventions.
- **Score de propension (PS)** : variable (probabilité) résumant des caractéristiques initiales liées à l'indication de l'intervention A (par rapport à B) afin de mesurer son association avec la survenue d'un événement ultérieur.
- **Score de propension haute dimension (hdPS)** : PS réalisé à partir d'un très grand nombre de variables (base de données médico-administratives), certaines étant collectivement des proxys de facteurs de confusion non disponibles dans les données.

Objectif

- Estimer l'impact d'un hdPS sur les différences initiales observées entre les patients initiant un traitement par dabigatran (150mg* ou 110mg**) versus antivitamine K (AVK) pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) d'après les données du SNDS.

Une différence standardisée $\leq 10\%$ est considérée comme négligeable (Austin PC, Stat Med. 2009).
* dabigatran standard ** dosage recommandé chez le sujet âgé et/ou à risque hémorragique élevé, ou en cas d'insuffisance rénale modérée.

Déclaration de lien d'intérêt

Etude réalisée à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire Boehringer Ingelheim, par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

Méthode

Schéma d'étude

Cohorte de patients initiant un traitement par dabigatran ou AVK en 2013 pour une FANV, sans autre indication probable, identifiés et suivis pendant 1 an dans le SNDS.

Définition d'un hdPS

- Estimation d'un hdPS pour chacune des comparaisons : probabilité d'être traité par **dabigatran 150mg vs AVK, dabigatran 110mg vs AVK** ;
- A partir d'un modèle de régression logistique multivarié incluant de très nombreuses variables :
 - ✓ **Variables forcées** : sexe, âge, facteurs de risque thromboembolique et hémorragique, hospitalisation autre que pour cardioversion ou ablation du cathéter, BPCO, diabète, maladie coronaire ;
 - ✓ **500 variables** sélectionnées automatiquement parmi plus de 2 000 variables d'historique de soins réparties en 4 dimensions : ALD, diagnostics CIM10 d'hospitalisation (3 ans d'historique), médicaments (ATC niveau 7), actes médicaux avec la spécialité/actes paramédicaux/examens biologiques (1 an d'historique) ;
 - ✓ Pour chaque dimension, les 200 codes les plus prévalents sont transformés en 3 indicatrices : ≥ 1 fois, \geq nombre médian, $\geq 75^{\text{ème}}$ percentile ;
 - ✓ En maximisant le biais entre exposition et événement étudié (biais multiplicatif, algorithme de Bross).
- **Evaluation de l'impact du hdPS**
 - **Population appariée 1:1** sur sexe, âge (± 1 an), date d'initiation (± 14 jours), hdPS ($\pm 0,05$) ;
 - Courbes de distribution du hdPS brutes et après appariement ;
 - Différences standardisées brutes et pour les patients appariés 1:1 calculées pour 500 variables (indépendamment des 500 variables utilisées dans le hdPS).

Résultats

Populations d'étude

- En 2013, 103 101 patients FANV initiant un traitement anticoagulant ont été identifiés : **10 847 traités par dabigatran 150mg, 15 532 par dabigatran 110mg et 44 653 par AVK.**
- Parmi eux, 77% (n=8 389) des patients dabigatran 150mg et 93% (n=14 442) des patients dabigatran 110mg ont été appariés à un patient sous AVK (**Figure 1**).

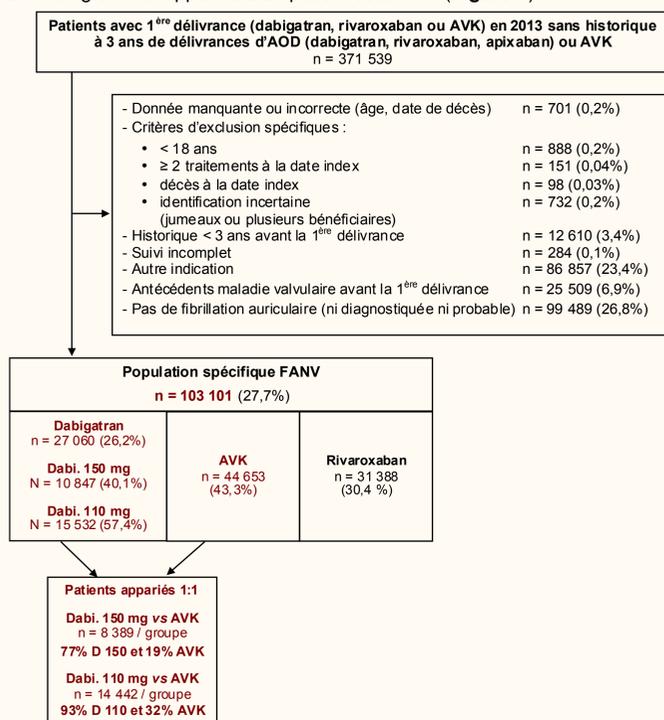


Figure 1. Sélection des populations

Caractéristiques initiales des patients

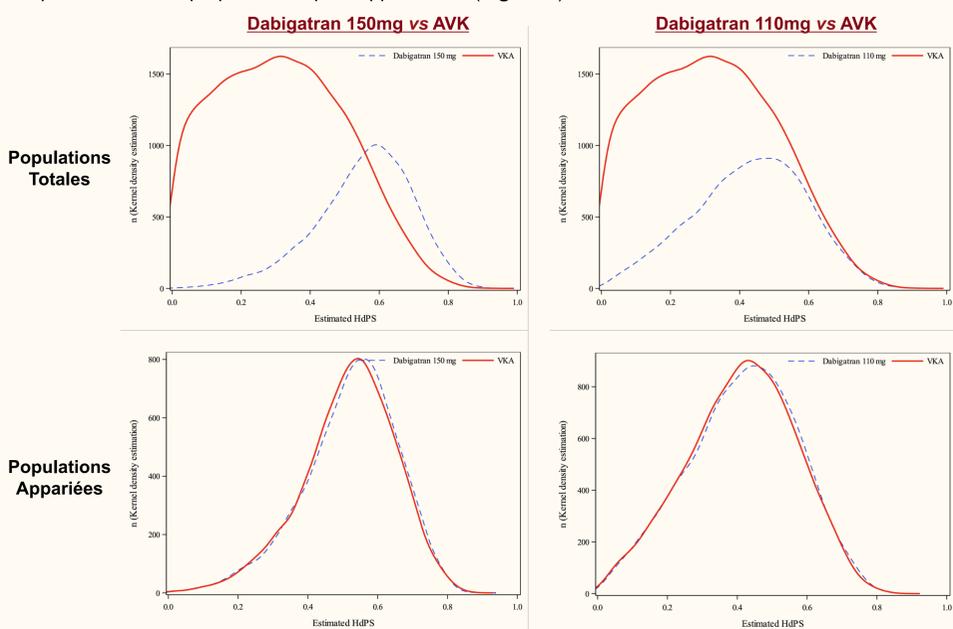
- A l'initiation du traitement anticoagulant, les patients traités par dabigatran 150mg, 110mg ou AVK étaient différents : âge moyen respectivement de 65, 79 et 78 ans ; 68, 49 et 51% d'hommes ; un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 pour 57, 91 et 90% des patients et un score HAS-BLED ≥ 3 pour 16, 34 et 45% des patients (**Tableau 1**), avec des différences standardisées pour les 500 variables décrites, pouvant atteindre 50% pour la comparaison dabigatran 150mg vs AVK et plus de 20% pour la comparaison dabigatran 110mg vs AVK (populations totales, **Figure 3**).

Tableau 1. Principales caractéristiques initiales des patients traités par dabigatran 150mg, dabigatran 110mg ou AVK (populations totales)

	Dabigatran 150 mg n = 10 847	Dabigatran 110 mg n = 15 532	AVK n = 44 653
Homme	7409 (68,3)	7539 (48,5)	22868 (51,2)
Age moyen à la date index, années (\pm e-t)	65,3 (10,2)	78,5 (9,5)	77,9 (11,1)
Facteurs de risque thromboembolique, n (%)			
Insuffisance cardiaque congestive	1207 (11,1)	3048 (19,6)	13721 (30,7)
Hypertension	3361 (31,0)	7030 (45,3)	23822 (53,3)
Age ≥ 75 ans	1919 (17,7)	11468 (73,8)	30164 (67,6)
Diabètes sucré	2160 (19,9)	3179 (20,5)	11707 (26,2)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire	913 (8,4)	2059 (13,3)	6708 (15,0)
Antécédent de maladie vasculaire	962 (8,9)	2243 (14,4)	9664 (21,6)
Age 65-74 ans	4406 (40,6)	2732 (17,6)	8712 (19,5)
Femme	3438 (31,7)	7993 (51,5)	21785 (48,8)
Score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, n (%)	6190 (57,1)	14130 (91,0)	39964 (89,5)
Facteurs de risque hémorragique, n (%)			
Hypertension	3361 (31,0)	7030 (45,3)	23822 (53,3)
Fonction rénale anormale	142 (1,3)	711 (4,6)	7408 (16,6)
Fonction hépatique anormale	132 (1,2)	250 (1,6)	1373 (3,1)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	769 (7,1)	1761 (13,1)	5828 (13,1)
Antécédent d'hémorragie	125 (1,2)	1411 (11,3)	1411 (3,2)
Age > 65 ans	5844 (53,9)	13993 (90,1)	38130 (85,4)
Utilisation de médicament favorisant l'hémorragie	5248 (48,4)	8978 (57,8)	28864 (64,6)
Score HAS-BLED ≥ 3, n (%)	1698 (15,7)	5259 (33,9)	20086 (45,0)

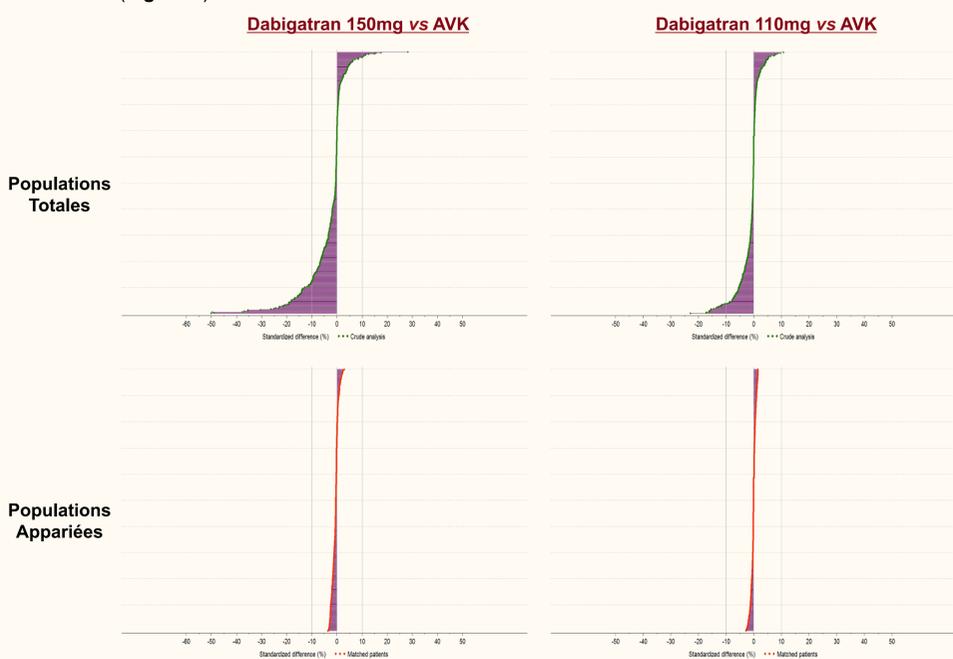
Courbes de distribution du hdPS

- Distributions du hdPS très différentes pour chacune des comparaisons dans les populations totales, et qui devenaient superposables après appariement (**Figure 2**).



Différences standardisées

- Après appariement, les différences standardisées étaient toutes $\leq 5\%$, voire $\leq 2\%$ pour la plupart des variables (**Figure 3**).



Conclusion

Cette étude montre des différences importantes entre les caractéristiques des patients FANV traités par dabigatran 150mg ou 110mg et ceux traités par AVK en pratique courante, avec une utilisation préférentielle du dabigatran 110mg chez les patients les plus âgés. La méthode du hdPS a permis de construire une variable d'appariement performante pour constituer deux groupes comparables dans le SNDS afin de comparer l'effet d'un traitement entre ces deux groupes.

