

Anticoagulants oraux directs (AOD) pour le traitement de la thrombose veineuse profonde

Référence

Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub3

Analyse de

Simon Van Cauwenbergh, arts, onderzoeker, expertisecel WOREL.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Pour le traitement à long terme de la thrombose veineuse profonde (TVP), quelles sont l'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport aux anticoagulants classiques (héparines non fractionnées, héparines de faible poids moléculaire, fondaparinux et antagonistes de la vitamine K) ?

Contexte

Les médicaments recommandés pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) sont les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) (les inhibiteurs du facteur Xa, tels que le rivaroxaban, l'apixaban, l'édoxaban, et les inhibiteurs de la thrombine, tels que le dabigatran) pendant au moins trois mois (1). Les AOD ont la préférence en raison de leur facilité d'utilisation et de leur faible risque hémorragique (1). Minerva a déjà publié un commentaire sur différentes études randomisées contrôlées (RCTs) qui montraient que le dabigatran (2-5), l'apixaban (6-9), le rivaroxaban (10,11), le ximélagatran (12,13) et l'édoxaban (14,15) n'étaient pas inférieurs aux anticoagulants classiques. On n'a pas non plus montré de différences entre les AOD comparés les uns aux autres. Le risque hémorragique n'a toutefois pas encore été suffisamment étudié. Une synthèse méthodique Cochrane portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des AOD a récemment fait l'objet d'une discussion dans Minerva (16,17). Une synthèse méthodique Cochrane portant sur les AOD en traitement de la TVP a récemment été publiée (18).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane sur les maladies vasculaires (*Cochrane Vascular Specialised Register*) via le registre Cochrane des études (*Cochrane Register of Studies*, CRS-Web), le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*, CENTRAL) via le registre Cochrane des études en ligne (*Cochrane Register of Studies Online*, (CRSO), MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, CINAHL via Ebsco, ClinicalTrials.gov, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ; jusqu'au 2 mars 2022
- les listes des références des articles pertinents
- pas de restriction quant à la langue de publication, à l'année de publication et au statut de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées, publiées et en cours (si les résultats préliminaires étaient disponibles), dans lesquelles des patients présentant une TVP confirmée ont reçu par voie orale pendant au moins 3 mois un inhibiteur de la thrombine ou un inhibiteur du facteur Xa qui ont été comparés à un autre AOD ou à un anticoagulant oral classique
- critères d'exclusion : études avec des AOD administrés par une autre voie que per os
- finalement, sélection de 21 RCTs d'une durée de 3 à 12 mois ; 11 RCTs avaient déjà été incluses dans la revue Cochrane originale, et 10 nouvelles RCTs ont été identifiées pour la mise à jour ;

4 RCTs portaient sur des inhibiteurs de la thrombine, le ximélagatran (N = 1) et le dabigatran (N = 3), comparés respectivement à une héparine de faible poids moléculaire suivie par la warfarine et à la warfarine ; 18 RCTs portaient sur des inhibiteurs du facteur Xa, l'apixaban (N = 5), le rivaroxaban (N = 9) et l'édoxaban (N = 4), comparés à l'héparine en association avec un antivitamine K (AVK) (N = 12), à une héparine de faible poids moléculaire (N = 3) et à un AVK (N = 3).

Population étudiée

- au total ont été inclus 30895 adultes (14 à 8395 par étude) présentant une TVP confirmée par imagerie classique (vénographie, pléthysmographie d'impédance, échographie de compression complète, échographie de compression proximale) ; les participants étaient âgés en moyenne de 32,9 à 68,8 ans ; les études ont été menées au Japon (N = 3), aux Pays-Bas (N = 2), au Brésil (N = 1), aux États-Unis (N = 1), au Pakistan (N = 1), en Égypte (N = 1), en Corée du Sud (N = 1), en Russie (N = 1) ou dans plusieurs autres pays (N = 10).

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : récurrence de thrombo-embolie veineuse (TEV), récurrence de TVP, embolie pulmonaire
- critères de jugement secondaires : mortalité globale, syndrome post-thrombotique, qualité de vie liée à la santé, effets indésirables tels que des hémorragies majeures
- analyses de sous-groupes en fonction de la durée du traitement (< 3 mois versus > 3 mois), de la présence d'un cancer actif et du type d'inhibiteur du facteur Xa
- analyses de sensibilité avec exclusion des études ayant un risque élevé de biais pour un certain domaine ainsi que des études avec le ximélagatran.

Résultats

- résultats des critères de jugement primaires :
 - inhibiteurs de la thrombine versus anticoagulants classiques :
 - après 7 mois, pas de différence statistiquement significative quant à la récurrence de TEV, la récurrence de TVP et l'embolie pulmonaire (N = 3, n = 5994, GRADE modéré)
 - inhibiteurs du facteur Xa versus anticoagulants classiques :
 - après 3 à 7 mois, pas de différence statistiquement significative quant à la récurrence de TEV (N = 13, n = 17505, GRADE modéré), la récurrence de TVP (N = 9, n = 16439, GRADE modéré), l'embolie pulmonaire fatale (N = 6, n = 15166, GRADE modéré) et l'embolie pulmonaire non fatale (N = 7, n = 15082, GRADE modéré)
- résultats des critères de jugement secondaires :
 - inhibiteurs de la thrombine versus anticoagulants classiques :
 - après 7 mois, pas de différence statistiquement significative quant à la mortalité globale (N = 1, n = 2489, GRADE modéré)
 - après 7 mois, moins d'hémorragies majeures avec les inhibiteurs de la thrombine, et ce de manière statistiquement significative (OR de 0,58 avec IC à 95% de 0,38 à 0,89 ; N = 3, n = 5994, GRADE élevé)
 - inhibiteurs du facteur Xa versus anticoagulants classiques :
 - après 3 à 6 mois, pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité globale (N = 9, n = 10770, GRADE modéré)
 - après 3 à 12 mois, moins d'hémorragies majeures avec les inhibiteurs du facteur Xa, et ce de manière statistiquement significative (OR de 0,63 avec IC à 95% de 0,45 à 0,89 ; N = 17, n = 18066, GRADE élevé)
 - les données disponibles sur le syndrome post-thrombotique et sur la qualité de vie liée à la santé étaient insuffisantes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que par rapport au traitement anticoagulant classique, les AOD sont peut-être supérieurs en termes de sécurité (hémorragies majeures) et probablement équivalents en termes d'efficacité. Il n'y a probablement pas ou que peu de différence entre les AOD et le traitement anticoagulant classique quant à la récurrence de TEV, la récurrence de TVP, l'embolie pulmonaire et la mortalité globale. Les

AOD réduisent le nombre d'hémorragies majeures, par comparaison avec le traitement anticoagulant classique. La certitude des preuves était modérée à élevée.

Financement de l'étude

National Institute for Health Research (Royaume-Uni); Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government, Royaume-Uni.

Conflits d'intérêt des auteurs

Tous les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette mise à jour d'une revue systématique Cochrane de 2015 (19) portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des AOD pour le traitement à long terme de la TVP a été conçue conformément aux critères de la Cochrane. L'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses a été effectuée à l'aide du Cochrane's risk of bias tool. Le risque de biais de sélection n'était élevé dans aucune étude, mais il était imprécis dans deux études en raison d'une description incomplète du processus de randomisation. Dans une seule étude, le risque de biais de performance était élevé en raison du manque d'informations concernant la mise en aveugle des participants et du personnel de l'étude. Dans deux autres études qui ont utilisé des listes d'auto-évaluation respectivement pour le syndrome post-thrombotique et pour la qualité de vie, le risque de biais de performance et de biais de détection était imprécis. Dans quatre études, il y avait peut-être un biais d'attrition étant donné les incertitudes concernant les raisons des sorties d'étude (N = 1), la répartition des sorties d'étude entre les groupes de l'étude et un pourcentage élevé de sorties d'étude > 20% (N = 3). Dans cinq études, il y avait peut-être un biais de notification. Globalement, nous pouvons considérer que les risques de biais dans les études incluses étaient limités. Par conséquent, les chercheurs n'ont pas abaissé le niveau de certitude des preuves (GRADE) pour les résultats sommé. De plus, l'hétérogénéité statistique était également faible pour toutes les comparaisons.

Seule une analyse de sensibilité excluant les études présentant un risque élevé de biais pour au moins un domaine a montré un résultat différent de celui de l'analyse primaire : il n'y avait plus de différence quant aux hémorragies majeures entre les inhibiteurs du facteur Xa et les anticoagulants classiques (OR de 0,76 avec IC à 95% de 0,55 à 1,05 ; N = 11). Mais cela pourrait également s'expliquer par un manque de puissance statistique vu le large intervalle de confiance pour ce résultat.

Évaluation des résultats

Concernant la récurrence de TEV, la récurrence de TVP et l'embolie pulmonaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les anticoagulants classiques, d'une part, et les inhibiteurs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa, d'autre part. En raison de l'imprécision des résultats due à la taille limitée de l'échantillon et au faible nombre d'événements enregistrés, les auteurs ont dû abaisser le niveau de certitude des preuves de GRADE élevé à modéré. En outre, les inhibiteurs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa, comparés aux anticoagulants classiques, ont entraîné une diminution du nombre d'hémorragies majeures. Les chercheurs estiment ici que la certitude des preuves est élevée. Mais cette estimation de GRADE reste-t-elle valable si l'on tient compte du résultat de l'analyse de sensibilité concernant les inhibiteurs du facteur Xa ? Ce n'est pas sûr. Une analyse de sous-groupe a pu montrer une différence dans l'incidence des hémorragies majeures avec les inhibiteurs du facteur Xa entre les personnes atteintes d'un cancer (OR de 0,78 avec IC à 95% de 0,42 à 1,43 ; N = 5, n = 5170) et celles qui n'avaient pas de cancer (OR de 0,60 avec IC à 95% de 0,39 à 0,91 ; N = 12, n = 15986). Là encore, il est difficile de tirer des conclusions définitives, car cette analyse repose en grande partie sur une étude présentant un risque élevé de biais d'attrition et de biais de notification.

Enfin, les résultats montrent qu'il est urgent de mener des recherches supplémentaires sur la qualité de vie. En effet, les guides de pratique soulignent souvent la facilité d'utilisation des AOD par rapport aux AVK. Cependant, les questionnaires généraux sur la qualité de vie peuvent ne pas être suffisamment sensibles pour observer des différences dans ce domaine.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique pour la première ligne de la Société néerlandaise des médecins généralistes (NHG) « Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire » (2023) (1) précise que les AOD et les AVK sont équivalents en termes d'efficacité. Les AOD sont cependant privilégiés en raison de leur facilité d'utilisation et de la possibilité d'un moindre risque hémorragique. L'apixaban et le rivaroxaban peuvent être instaurés dès le diagnostic posé, en commençant par une dose de charge, respectivement 10 mg 2 fois par jour pendant 7 jours et de 15 mg 2 fois par jour pendant 21 jours, suivie d'une dose d'entretien à raison respectivement de 5 mg 2 fois par jour et de 20 mg 1 fois par jour. Le dabigatran et l'edoxaban sont introduits après au moins 5 jours de traitement par une héparine de faible poids moléculaire ; ils sont administrés à la dose respectivement de 150 mg 2 fois par jour et de 60 mg 1 fois par jour avec ajustement de la dose en fonction de la fonction rénale.

Conclusion de Minerva

Cette mise à jour d'une synthèse méthodique Cochrane de RCTs présentant un risque de biais limité, confirme que, pour le traitement à long terme (≥ 7 mois) de la TVP, il n'y a pas de différence entre les AOD et les anticoagulants classiques dans la prévention de la récurrence de TEV, de la récurrence de TVP et de l'embolie pulmonaire. Les inhibiteurs de la thrombine (après 7 mois) et les inhibiteurs du facteur Xa (après 3 à 12 mois) entraîneraient toutefois moins d'hémorragies majeures. À ce sujet, on a cependant moins de certitude après une analyse de sensibilité prenant en compte le risque de biais des études incluses. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires sur la sécurité des différents AOD comparés entre eux, ainsi que pour certains sous-groupes. Des recherches supplémentaires sont également nécessaires en ce qui concerne la qualité de vie.

Références voir site web