

Rivaroxaban plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique élective majeure ?

● Question clinique

Quel est le bénéfice d'un traitement par rivaroxaban versus énoxaparine en termes de prévention thromboembolique veineuse et de décès chez des patients subissant une arthroplastie élective du genou ?

Analyse

P. Chevalier

Référence

Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26;358:2776-86.

Contexte

Post chirurgie élective du genou, un traitement préventif de thromboembolie veineuse est recommandé par Héparine à Bas Poids Moléculaire (HBPM), par fondaparinux ou par anti-vitamine K¹. Les HBPM et le fondaparinux² doivent être administrés par voie sous-cutanée. Un traitement par anti-vitamine K nécessite un suivi biologique étroit. Un traitement oral sans nécessité de suivi présenterait un avantage possible. Le rivaroxaban, comme d'autres médicaments en investigation est candidat pour occuper cette place.

Population étudiée

- inclusion de 2531 patients âgés d'au moins 18 ans (âge moyen de 67 ans (écarts 28 à 91)) subissant une arthroplastie totale élective du genou ; IMC moyen de 29,5 et 29,8 kg/m²
- exclusion : saignement actif, risque élevé de saignement, pathologie hépatique ou rénale substantielle, infection par le VIH traitée par un inhibiteur de la protéase, nécessité d'une anticoagulation.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, multicentrique, multinationale, en double placebo, de non infériorité et de supériorité
- traitement soit par du rivaroxaban oral 10 mg/j (n=1 254) soit par de l'énoxaparine 40 mg (en 1x/j) en SC par jour (n=1 277) ; traitement moyen réel : 11,9 jours pour le rivaroxaban et 12,5 jours pour l'énoxaparine.
- durée de l'étude : 30 à 35 jours de suivi après les 10 à 14 jours de traitement.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite : toute thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP) non fatale et mortalité de toute cause mesurée au jour 13 à 17
- phlébographie bilatérale systématique après la dernière dose administrée, du jour 11 à 15
- critères secondaires : événement thromboembolique (ETE) sévère (TVP proximale, EP non fatale, décès lié à une ETE)
- autres critères d'efficacité : incidence de TVP (toute, proximale ou distale), TVP symptomatique durant le traitement ou durant le suivi, décès durant le suivi

- critère de jugement pour la sécurité : saignement majeur (au décours fatal, interne (rétro-péritonéal, intracrânien, intraoculaire, intramédullaire), nécessitant une nouvelle intervention, cliniquement visible hors de la zone opératoire et provoquant une chute du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités de sang
- **analyse par protocole** pour la **non infériorité** et en **intention de traiter** particulière à cette étude pour la supériorité (patients réellement opérés, recevant réellement une anticoagulation et avec une phlébographie valide).

Résultats

- 63 à 66% des patients sont inclus dans l'étude par protocole et 66 à 69% dans l'étude en intention de traiter particulière, avec donc plus de 20% de résultats non intégrés
- critère primaire :
 - analyse par protocole : données non fournies sauf $p < 0,001$ = non infériorité selon les auteurs
 - analyse en intention de traiter particulière (n=1 702) : 9,6% dans le groupe rivaroxaban et 18,9% dans le groupe énoxaparine ; RAR de - 9,2% (IC à 95% de -12,4 à -5,9 ; $p < 0,001$) = supériorité
- moins de TVP sévères (-1,6%) en analyse ITT particulière
- moins de TVP symptomatiques dans la population totale (n=2418) pour le groupe rivaroxaban (0,7%) versus groupe énoxaparine (2%) ; RAR de -1,3% ; IC à 95% de -2,2 à -0,4% durant l'étude ; pas de différence significative durant la période de suivi
- pas de différence pour la mortalité ni pour les saignements sévères.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le rivaroxaban est supérieur à l'énoxaparine pour la prévention de la thromboembolie après arthroplastie totale du genou, avec un risque de saignement similaire.

Financement : Bayer HealthCare et Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development.

Conflicts d'intérêt : tous les auteurs déclarent avoir reçu des honoraires du sponsor principal voire d'autres firmes ; 2 auteurs sont membres de la firme qui finance l'étude.

1. Hirsh J, Cuyatt C, Albers CW, et al; American College of Chest Physicians. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133;71S-109S.
2. Chevalier P. Le fondaparinux dans la prévention de la thrombo-embolie post chirurgie de la hanche. *MinervaF* 2003;2(4):58-60.
3. Eikelboom JW, Weitz JI. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis [Comment]. *Lancet* 2008;372:6-8.

4. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *Rev Prescr* 2002;22:440-9.
5. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1438-43.
6. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:661-5.

Contexte

Le rivaroxaban est un des nouveaux anticoagulants oraux inhibiteurs directs du facteur Xa. L'apixaban est également en cours d'étude ainsi que le dabigatran qui est un inhibiteur de la thrombine. La traduction d'un avantage théorique des inhibiteurs directs par rapport aux autres reste à montrer en clinique³. Les études en cours portent non seulement sur la prévention en cas de prothèse totale de hanche (PTH) ou de prothèse totale du genou (PTG), mais aussi pour le traitement curatif de TVP ou d'EP, pour la prévention des récurrences de TVP et pour la prévention en cas de fibrillation auriculaire.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude présente, a priori, un protocole correct quoique complexe puisque combinant non infériorité et supériorité en cas de non infériorité mais sur des populations a priori différentes. Le choix du critère primaire et l'analyse en intention de traiter particulière posent cependant question. Dans le critère primaire composite sont reprises toutes les thromboses veineuses détectées à la phlébographie systématique. La pertinence clinique d'une telle approche a déjà été critiquée : des phlébographies systématiques montrent fréquemment une thrombose veineuse post prothèse de hanche ou de genou alors que l'incidence d'incident thrombo-embolique est proportionnellement très faible en l'absence de prophylaxie⁴. Une récente synthèse des études pratiquant (10 études, 5 796 patients avec PTH ou PTG) ou non (2 études, 3 500 patients) une phlébographie systématique⁵ a évalué le ratio entre les TVP asymptomatiques et les TVP symptomatiques. Il est de 21 en cas de PTG et de 5 en cas de PTH. Il n'y a pas de consensus sur le risque de syndrome post-thrombotique en cas de TVP asymptomatique, dont la plupart disparaissent spontanément⁶. L'analyse en intention de traiter particulière n'inclut que 67% des patients au total, soit une exclusion de 33% des sujets. Les auteurs mentionnent qu'une analyse de sensibilité montre que la prise en compte des données manquantes n'influe pas sur la puissance ni les résultats de l'étude sauf en cas de "worst case scenario". Pour rappel, comme expliqué dans Minerva⁷, ce modèle fait l'hypothèse péjorative de survenue d'un événement chez tous les patients avec des données manquantes dans le groupe intervention et aucun de ceux-ci dans le groupe placebo. Une méthode d'imputation multiple est plus correcte mais n'est pas décrite par les auteurs de cette étude.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre la non infériorité d'un traitement anticoagulant oral, le rivaroxaban, versus énoxaparine en prévention des thromboembolies post prothèse totale de genou élective. Une supériorité du rivaroxaban est également avancée par les auteurs mais leur analyse en intention de traiter est particulière et ne concerne pas toute la population d'étude. Un bénéfice au niveau de la prévention des TVP symptomatiques reste à confirmer de manière plus solide.

Mise en perspective des résultats

Il faut d'abord souligner que les patients à haut risque de saignement ont été exclus de cette étude. Il est ensuite nécessaire de mettre en exergue la différence d'ampleur du résultat suivant le critère de jugement : RAR de 9,2% pour le critère composite primaire (incluant les TVP asymptomatiques) mais RAR de 1,3% seulement pour le critère tertiaire TVP symptomatiques et ceci uniquement pendant la durée du traitement, sans différence significative durant la période de suivi limitée à 30-35 jours ce qui est peu alors que l'augmentation de risque semble persister certainement dans les 2 mois post-opératoires⁸. Dans une étude au protocole similaire, publiée en même temps⁹, concernant la prévention post PTH élective, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les TVP symptomatiques ni durant le traitement ni durant le suivi. La troisième étude à publication simultanée¹⁰ n'apporte pas de précision, comparant en fait un traitement long (31 à 39 jours) avec du rivaroxaban à un traitement court (10 à 14 jours) avec de l'énoxaparine post PTH et montrant l'intérêt supérieur d'un traitement long, ce qui était déjà connu. En tenant compte de l'observation⁵ que l'incidence de TVP symptomatique est plus fréquente en cas de PTH (2,7%) qu'en cas de PTG (1,8%) alors que pour l'incidence de TVP asymptomatique, c'est l'inverse (PTG 38,1%, PTH 13,2%), le bénéfice clinique réel du rivaroxaban devient encore moins net. La durée de traitement dans de récents guidelines est de minimum 10 jours pour les PTH et PTG (recommandation de GRADE 1A), de 10 à 35 jours pour la PTH (recommandation de GRADE 1A), de 10 à 30 jours pour la PTG (suggestion de GRADE 2B)¹.

Effets indésirables

L'absence d'observation d'une différence entre le rivaroxaban et l'énoxaparine pour les saignements sévères ou non sévères est rassurante, d'autres médicaments (fondaparinux) ayant montré un accroissement de ce risque dans l'indication prévention post chirurgie orthopédique majeure². Un précédent anticoagulant oral, inhibiteur de la thrombine, le ximélagatran¹¹, a été retiré du marché très rapidement pour hépatotoxicité. Dans cette étude, 1,7% des sujets sous rivaroxaban ont eu une augmentation des transaminases à un taux trois fois supérieur aux valeurs normales, pourcentage identique à celui observé dans le groupe énoxaparine. Une pharmacovigilance attentive reste bien sûr de mise.

7. Chevalier P. LOCF ou pas LOCF ? Quand les données manquent... *MinervaF* 2008;7(8):128.

8. Ceerts WH, Berqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest* 2008;133:381S-453S.

9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.

10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.

11. Chevalier P. Ximélagatran dans le traitement de la TVP et de la FA. *MinervaF* 2006;5(2):26-9.