

Suivi d'un traitement anticoagulant

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. November 2011, Volume 1, Issue 2a.

Question clinique

Quels sont les avantages et les désavantages d'un recours à des services d'anticoagulation individuellement spécialisés versus soins courants pour des patients adultes recevant un traitement par warfarine au long terme ? Un service est-il supérieur à un autre dans ce domaine ?

Contexte

De nombreux patients doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant pour des périodes prolongées, avec un coût social important pour le traitement et sa surveillance. Des enquêtes, notamment au Canada¹ ont montré qu'un tel traitement anticoagulant n'était paradoxalement pas instauré chez les patients les plus à risque de présenter un (nouveau) incident thromboembolique, souvent par crainte d'incident hémorragique, même si cette crainte ne repose pas sur des arguments solides (contre-indications argumentées). Réaliser une synthèse de l'utilité de services disponibles spécialisés pour la surveillance d'un traitement anticoagulant (SDSA : voir « intervention » pour détails) est donc un apport important pour convaincre les prescripteurs de leur intérêt potentiel en termes de morbi-mortalité.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique, sans méta-analyse possible

Sources consultées

- MEDLINE (de 1946 à 2011), Embase (1980 tot 2011), Cochrane Library (2011, Issue 5)
- recherche des "Health Technology Assessments" (HTA), synthèses méthodiques, méta-analyses, RCTs, études non randomisées (de janvier 2006 à mai 2011)
- consultation de la littérature grise (non publiée sur une source commerciale) via www.cadth.ca/resources/grey-matters, des listes de référence des publications retenues, d'experts et de firmes concernées

Etudes sélectionnées

- inclusion de 27 publications (1 étude HTA, 8 synthèses méthodiques ou méta-analyses (incluant de 11 à 67 études), 6 RCTs et 12 études non randomisées (incluant de 40 à 13052 patients)).

Population étudiée

- patients adultes recevant un traitement de warfarine au long terme (cible = fibrillation auriculaire, mais aussi populations variées incluant des patients avec thromboembolie veineuse, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde)
- intervention : services disponibles spécialisés pour la surveillance d'un traitement anticoagulant (SDSA : cliniques d'anticoagulation, centres de première ligne d'anticoagulation, contrôle par dispositif (PST) et ajustement thérapeutique par un pharmacien non hospitalier, contrôle par dispositif et ajustement thérapeutique par le patient (PSM)) versus l'un l'autre ou versus soins courants (surveillance et modification par le médecin traitant)
- études exclues : patients avec valves cardiaques mécaniques, synthèses narratives ou éditoriaux, enfants, étude sélective, publication plus récente incluant les mêmes études.

Mesure des résultats

- critères de jugement : proportion de temps avec INR dans les valeurs cibles (2,0 – 3,0) (TTR), accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), AVC ischémique, AVC hémorragique, embolie systémique, hémorragie, saignement mineur, saignement majeur, saignement fatal, hémorragie intracrânienne, saignement gastrointestinal, qualité de vie, décès.

Résultats

- services d'anticoagulation spécialisés versus soins ambulatoires courants (6 synthèses méthodiques et 5 études) : les services spécialisés obtiennent un meilleur TTR mais sans différence significative pour les incidents hémorragiques, thromboemboliques ni pour les décès (sauf dans des études non randomisées)
- autocontrôle (PST) et autotraitement (PSM) par le patient vs autre SDSA ou vs soins courants : moindre mortalité et plus faible incidence d'événements thromboemboliques sous PST/PSM mais pas de différence significative pour l'incidence des hémorragies dans les synthèses ; TTR semblable à celui obtenu en clinique spécialisée, meilleur qu'avec des soins courants dans 1 étude HTA, résultats non concordants dans les autres études ; amélioration de la qualité de vie sous PST/PSM dans 15/25 études reprises dans les synthèses (+ 2 autres)
- autres processus : avec dosage assisté par un programme informatique vs dosage « manuel » tous les 2 par un staff expérimenté, meilleur TTR (3 études) mais pas de différence significative pour les thromboembolies, les saignements et le taux de décès.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les services d'anticoagulation spécialisés améliorent versus soins courants la proportion de temps avec INR dans les valeurs cibles (2,0 – 3,0) (TTR), sans traduction cependant, suivant le dessin de l'étude, en termes de réduction des hémorragies, des thromboembolies ou du recours à des soins médicaux supplémentaires.

L'autocontrôle et l'autotraitement ont des effets variables sur le TTR et la survenue d'événements cliniques, mais avec généralement une diminution de l'incidence de thromboembolie, amélioration de la qualité de vie sans affecter l'incidence d'hémorragies. Versus dosage par un staff médical expérimenté, un dosage assisté par ordinateur est associé à un meilleur TTR sans réduction des événements indésirables.

Financement de l'étude : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Conflits d'intérêt des auteurs : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de recherche dans la littérature est exhaustive (plusieurs sources consultées) et la sélection des études est faite suivant des critères précis préalablement fixés (type de population, intervention, comparateur utilisé, critères de jugement, dessin d'étude). Les données ont été extraites par un chercheur et vérifiées par un deuxième.

La qualité des différentes publications a été évaluée au moyen d'échelles adaptées à chaque type d'étude et validées. Cette analyse montre les nombreuses faiblesses méthodologiques de la majorité des études incluses : méthode de randomisation non décrite, pas de **secret d'attribution** décrit, patients perdus de vue parfois non mentionnés, aucune étude avec **analyse en intention de traiter**, **facteurs confondants** possibles, puissance rarement calculée ou non atteinte. Etant donné la présence d'une hétérogénéité trop importante entre les différentes études, une méta-analyse n'a pu être effectuée et les auteurs présentent une juxtaposition des résultats des différentes synthèses et des études non comprises dans ces synthèses. L'absence de résultats chiffrés globaux est une limite pour l'intérêt de cet article.

Interprétation des résultats

Malgré l'absence de méta-analyses possibles, les auteurs concluent que les SDSA obtiennent un meilleur TTR que les soins courants ; toutes les synthèses et études non randomisées qui évaluent ce critère sont unanimes sur ce point. Pour cette comparaison, les auteurs mentionnent aussi une absence de différence significative pour les incidents hémorragiques majeurs, thromboemboliques et pour les décès, sauf dans des études non randomisées. En fait, 4 synthèses sur 6 et 4 études non randomisées sur 5 ne mentionnent aucun résultat pour ces critères, et 1 seule montre des résultats favorables pour les 3 critères susmentionnés. Cet ensemble de résultats paraît donc très peu solide, sauf pour le TTR, pour pouvoir conclure.

Pour l'évaluation de l'autocontrôle (PST) et de l'autotraitement (PSM), les auteurs reprennent des résultats de 6 synthèses méthodiques, de 2 RCTs comparant PST/PSM et surveillance en clinique d'anticoagulation, de 3 études non randomisées comparant PST/PSM et surveillance en clinique d'anticoagulation et de 2 études non randomisées comparant PST/PSM et soins courants. Pour le TTR les résultats sont non concordants, même entre synthèses. Pour les critères d'événements cliniques, non mention dans la majorité des publications. Une conclusion est donc très difficile à dessiner.

Les chiffres de moyenne pondérée des TTR mentionnés sont de 59,9% dans les cliniques de coagulation pour 56,3% en soins courants. A titre de comparaison, une étude² chez 395 patients (âge moyen de 74 ($\pm 9,6$) ans) en pratique de médecine générale en Belgique, a montré un TTR de 53% (et de 69% pour des écarts d'INR de 1,5 à 3,25).

Mise en perspective des résultats

Le risque d'hémorragie mais également le risque de thromboembolie sont liés au monitoring et au strict maintien de l'INR dans la zone-cible^{3,4}, sujet déjà évoqué dans Minerva⁵. Une étude⁶ non incluse dans la synthèse analysée ici montrait chez 18 391 patients suédois suivis dans 67 centres différents recevant un traitement de warfarine pour FA (64%), TEV (19%) ou dysfonction valvulaire cardiaque (13%), des mesures d'INR dans les valeurs cibles de 76,2%, soit un résultat dans la pratique meilleur que celui observé dans des études. La fréquence des hémorragies

majeures est de 2,6% par année de traitement (2,6% sous FA) et 1,7% de thromboembolie artérielle ou veineuse (1,4% en cas de FA). Une autre étude plus récente⁷ suit 250 patients canadiens avec INR dans les valeurs cibles sous warfarine sans modification de dose dans les 6 mois précédents, sur une moyenne d'environ 350 jours. Elle montre qu'un contrôle de l'INR tous les 12 semaines plutôt que toutes les 4 semaines est aussi sûr (pas de différence pour les hémorragies majeures ni pour les événements thromboemboliques) et non inférieur pour le respect des valeurs cibles d'INR : TTR de 74,1% (ET 18,8%) sous contrôle toutes les 4 semaines, de 71,6% (ET 20,0%) sous contrôle toutes les 12 semaines. D'autres études devraient confirmer de tels résultats. Une autre synthèse plus récente⁸ a inclus 11 études randomisées comparant autocontrôle ou autocontrôle et autotraitement (ajustement des doses) versus tout autre contrôle (médecin traitant ou cliniques d'anticoagulation), soit un total de 6 417 patients (12 800 années-patients) ; les auteurs ont acquis les données individuelles pour les patients des études originales, population très probablement plus sélectionnée, vu la technique, que la population générale sous anticoagulant. Cette méta-analyse de bonne qualité montre l'intérêt d'un autocontrôle versus autres contrôles : réduction significative des événements thromboemboliques (HR 0,51 avec IC à 95% de 0,31 à 0,85), sans différence significative ni pour les hémorragies majeures (0,88, 0,74 à 1,06) ni pour les décès (0,82, 0,62 à 1,09).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique a rassemblé de manière correcte les résultats de synthèses et d'études randomisées ou non. La non concordance des résultats, l'absence fréquente de résultats pour les événements cliniques, l'hétérogénéité clinique des études ne permettent pas de conclusion fiable sauf pour un meilleur maintien des valeurs cibles d'INR lors d'une surveillance d'un traitement anticoagulant en service d'anticoagulation spécialisé versus soins courants pour des adultes.

Pour la pratique

La RBP belge concernant le traitement anticoagulant oral en médecine générale⁹ recommande de mesurer, en traitement d'entretien, l'INR au moins toutes les 4 semaines (GRADE 2C), plus fréquemment chez les personnes âgées d'au moins 75 ans, certainement en cas de comorbidité et de polypharmacie. Elle ne se prononce pas sur l'autocontrôle, en mentionnant que les associations de patients sont demandeuses. Elle propose un algorithme d'adaptation du dosage en fonction de l'INR pour un traitement d'entretien, en en précisant les avantages, les désavantages et les limites (intérêt versus soins courants non prouvé).

La synthèse méthodique du CADTH, avec ses limites importantes, ne remet pas ces recommandations en question. La synthèse de bonne qualité et sur données individuelles d'Heneghan et coll. incite à mieux étudier l'intérêt et la faisabilité de l'autocontrôle de l'INR et de l'autoadaptation du traitement anticoagulant dans le contexte belge.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be