

TVP : rivaroxaban ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

Question clinique

Le rivaroxaban (oral) est-il aussi efficace et sûr que l'énoxaparine (sous-cutanée) pour le traitement aigu et prolongé d'une thrombose veineuse profonde ?

Contexte

Le traitement classique d'une thrombose veineuse profonde (TVP) est l'héparine dans sa phase aiguë (souvent une héparine à bas poids moléculaire – HBPM) et un antagoniste de la vitamine K ensuite pour la prévention de sa récurrence. Ces deux traitements nécessitent une surveillance biologique (en cas d'utilisation prolongée pour les HBPM, toujours pour les antivitamines K). Le rivaroxaban, anticoagulant oral, peut-il être une alternative d'emploi a priori plus facile ?

Résumé de l'étude

Résultats de 2 études : étude A (EINSTEIN) de traitement aigu + traitement poursuivi pendant 6 à 12 mois et étude B de poursuite de traitement pendant 6 à 12 mois APRES un traitement initial de 6 à 12 mois (EINSTEIN extension). Une troisième étude, pour le traitement de l'embolie pulmonaire, est encore en cours.

Population étudiée

- exclusions pour les 2 études : autre indication pour une antivitamine K, clairance de créatinine < 30 ml/min, hépatopathie significative, ALAT ≥ 3 x la valeur normale, endocardite bactérienne, saignement actif ou hautement risqué, contre-indication à un traitement anticoagulant, PAS > 180 mmHg, PAD > 110 mmHg, risque de ou grossesse, allaitement maternel, usage d'un inhibiteur ou d'un inducteur du cytochrome P450 3A4, espérance de vie < 3 mois
- étude A
 - ~ patients présentant une TVP aiguë symptomatique documentée, sans embolie pulmonaire symptomatique ; âge moyen de 56 ans, 56% d'hommes
 - ~ exclusions : administration de HBPM, fondaparinux ou héparine non fractionnée pendant > 48 h, ou de plus d'une dose d'antivitamine K, antécédent de thrombectomie, présence d'un filtre dans la veine cave, fibrinolyse en cours, contre-indication aux médicaments évalués
- étude B: patients traités pendant 6 à 12 mois, pour TVP ou embolie pulmonaire, par acénocoumarol, warfarine ou rivaroxaban sans indication formelle de poursuite de ce traitement ; âge moyen de 58 ans, 58% d'hommes ; soulignons que 47,5% des patients inclus ne sont pas issus de l'étude EINSTEIN.

Protocole d'étude

- étude A
 - ~ étude randomisée en protocole ouvert, de non infériorité (borne de non infériorité de 2,0)
 - ~ intervention : soit rivaroxaban 2 x 15 mg / j durant 3 semaines puis 1 x 20 mg / j (n=1 731) soit énoxaparine (1,0 mg/kg 2x/j) pendant au moins 5 j (8 j en médiane en réalité) suivie d'un antagoniste de la vitamine K (warfarine ou acénocoumarol avec INR cible 2,0 à 3,0, cible atteinte pour 58% du temps d'étude) (n=1 718) durant 3, 6 ou 12 mois
- étude B
 - ~ étude randomisée, en double aveugle, de supériorité
 - ~ intervention : soit 20 mg / j de rivaroxaban (n=602), soit placebo (n=594) durant 6 à 12 mois supplémentaires
- dans les 2 études
 - ~ prise d'AINS et d'antiagrégant déconseillée sauf aspirine (maximum 100 mg/j) ou clopidogrel (75 mg/j)
 - ~ la durée du traitement est fixée par le médecin traitant.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire d'efficacité (pour les 2 études) : récurrence d'événement thromboembolique veineux (ETV) fatal ou non
- critère primaire de sécurité : saignement majeur ou non majeur mais cliniquement pertinent pour la première étude et saignement majeur pour la seconde
- critères secondaires : décès de toute cause, événement vasculaire, bénéfice clinique net (critère composé du critère primaire d'efficacité ou d'un saignement majeur)
- **analyse en intention de traiter** (et par protocole) et **modèle de hasards proportionnel de Cox**.

Résultats

- étude A
 - ~ sorties d'étude de 0,9% (rivaroxaban) et 1,0% (énoxaparine)
 - ~ critère primaire d'efficacité : 2,1% de récurrence sous rivaroxaban versus 3,0% sous énoxaparine-antivitamine K ; HR 0,68 (IC à 95% de 0,44 à 1,04 ; p<0,001) = non infériorité, mais pas de supériorité (p=0,08)
 - ~ critère primaire de sécurité : 8,1% d'incidents dans les 2 groupes
 - ~ pas de différence significative pour les critères secondaires sauf pour le bénéfice clinique net en faveur du rivaroxaban
- étude B
 - ~ sorties d'étude de 0,2%, similaire dans les 2 groupes
 - ~ critère primaire d'efficacité : 1,3% de récurrence sous rivaroxaban versus 7,1% sous placebo ; HR 0,18 (IC à 95% de 0,09 à 0,39 ; p<0,001) = supériorité
 - ~ critère primaire de sécurité : 0,7% de saignement majeur sous rivaroxaban versus 0 sous placebo, p=0,11.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le rivaroxaban est une approche simple, avec un seul médicament, pour le traitement à court terme et prolongé de la thrombose veineuse profonde, pouvant améliorer le profil bénéfice/risque de l'anticoagulation.

Financement de l'étude : Bayer Schering Pharma et Ortho-McNeil

Conflits d'intérêt des auteurs : sur le site Web du *N Engl J Med*, 18 auteurs détaillent (sur les 90 pages) leurs différents liens et rémunérations reçues à titres divers de plusieurs firmes pharmaceutiques.

Considérations sur la méthodologie

Le protocole de l'étude de non infériorité est rigoureusement construit avec une borne supérieure bien définie (au moins 50% de l'efficacité de l'énoxaparine pour le rivaroxaban). Pour une puissance de 90%, l'inclusion de 3 000 patients était nécessaire, chiffre qui a été atteint. Un critère d'arrêt prématuré était prédéterminé (au moins 88 événements survenus) mais il n'a pas été atteint. L'adjudication des événements thromboemboliques suspects a été réalisée de manière centrale, ce qui améliore la fiabilité de cette étude en protocole ouvert, mais pose question : 16% de confirmation dans le groupe rivaroxaban sur les 230 patients avec suspicion d'ETV mais 24% dans le groupe énoxaparine.

Pour l'autre étude, de supériorité, une réduction relative de risque sous rivaroxaban de 70% versus placebo était envisagée, nécessitant l'inclusion de 1 300 patients pour une puissance de 90% pour une incidence prévue de 3,5% dans le groupe placebo. Ce chiffre de patients n'a pas été atteint mais par contre l'incidence de récurrence a été plus importante que prévue dans le groupe placebo (7,1% au lieu de 3,5%) ce qui pose question sur les critères de décision qu'un traitement anticoagulant n'était plus nécessaire.

Mise en perspective des résultats pour le traitement aigu

Cette étude est la première publication concernant le rivaroxaban dans le traitement et puis la prévention de récurrence d'une thrombose veineuse profonde. Nous avons précédemment analysé¹ son intérêt dans la prévention des événements thromboemboliques dans le décours d'une prothèse totale du genou², concluant à la nécessité d'une confirmation de son intérêt pour la prévention des TVP symptomatiques. Une méta-analyse ultérieure concernant les prothèses de genou et de hanche³, également analysée dans Minerva⁴ n'apportait pas d'élément neuf réellement probant au vu de ses limites méthodologiques importantes : plus-value d'efficacité versus énoxaparine potentielle post prothèse totale du genou, sans preuve fiable post prothèse de hanche, et avec un doute quant aux risques hémorragiques.

Cette étude-ci, pour le traitement initial d'une TVP, ne montre pas de supériorité du rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'une antivitamine K. Pour un autre nouvel anticoagulant oral, le dabigatran, évalué dans la prévention d'une récurrence de TVP après traitement pendant 10 jours d'héparine⁵, une non infériorité versus warfarine est montrée mais un avantage réel dans la pratique versus incertitudes de sécurité reste à prouver⁶.

Dans les diverses indications mentionnées ci-dessus, les nouveaux anticoagulants oraux ne se montrent pas supérieurs (efficacité et sécurité au point de vue hémorragie) aux comparateurs et leur facilité d'emploi (pas de surveillance biologique) doit être mise en balance avec l'absence d'antidote connu en cas de surdosage et une sécurité à moyen et long terme beaucoup moins bien connue. Il faut à ce propos rappeler le retrait du marché d'un autre nouvel anticoagulant oral, le ximélagatran, en raison de sa toxicité hépatique et peut-être cardiaque⁷. Les patients avec problèmes hépatiques étaient exclus des études avec le rivaroxaban et le dabigatran et aucune toxicité hépatique n'a été observée dans la durée de suivi de ces recherches.

Mise en perspective des résultats pour le traitement prolongé

Rappelons qu'environ 50% des patients inclus dans cette étude de suivi à plus long terme n'étaient pas issus de l'étude EINSTEIN et que leur passé thérapeutique est moins bien connu.

Savoir que le rivaroxaban est plus efficace qu'un placebo (mais avec davantage de saignements) dans la prévention d'une récurrence d'événement thromboembolique veineux, après la durée de traitement prévue par le médecin traitant, présente peu d'intérêt en l'absence d'une comparaison avec un autre traitement. Cette étude confirme par contre la difficulté de décider si le traitement anticoagulant peut être arrêté en sécurité : en cas d'arrêt, le taux de récurrence a été plus important que prévu. Les caractéristiques de la population incluse expliquent peut-être pourquoi : 8% de patients avec thrombophilie connue, 14 à 18% de TVP récidivante. Nous avons déjà analysé dans Minerva⁸ une étude⁹ montrant que des femmes ayant présenté une thrombose veineuse non provoquée et présentant 0 ou 1 facteur de risque après six mois de traitement peuvent cesser sans danger leur anticoagulation orale ; ce critère ne s'applique cependant pas aux hommes. Nous avons aussi analysé¹⁰ l'intérêt d'une mesure des D-dimères au moins 1 mois après l'arrêt d'un traitement anticoagulant d'au moins 3 mois¹¹ post épisode de maladie thromboembolique veineuse idiopathique : en cas de D-dimères anormaux à ce terme, le risque de récurrence est significativement plus élevé et est diminué par la reprise de l'anticoagulation.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre une non infériorité du rivaroxaban, nouvel anticoagulant oral, versus énoxaparine puis antivitamine K dans le traitement initial puis la prévention d'une thrombose veineuse profonde symptomatique, mais en l'absence de comparaison avec un principe actif, l'étude à plus long terme est peu instructive. L'intérêt du rivaroxaban dans la pratique (efficacité/sécurité globale/coût) reste à déterminer.

Pour la pratique

Pour le traitement initial d'une thrombose veineuse aiguë documentée, les traitements actuellement recommandés sont¹² : une HBPM SC (GRADE 1A), une héparine non fractionnée IV ou SC monitorée ou SC à dose fixe (GRADE 1A), ou du fondaparinux (GRADE 1A, mais réservé à un usage hospitalier et remboursé uniquement dans certaines indications précises en Belgique) pour au moins 5 jours pour atteindre un INR > 2,0 pendant 24 h (GRADE 1C). Un anticoagulant antivitamine K doit également être initié immédiatement plutôt que par après (GRADE 1A).

Le rivaroxaban pourrait représenter une alternative : il présente l'avantage versus HBPM et antivitamine K de ne pas nécessiter de contrôle biologique, versus HBPM d'être un traitement oral. Il présente (aussi) des risques d'interactions médicamenteuses (CYP3A4, CYP2J2, glycoprotéine P) ; il peut augmenter les transaminases et une insuffisance rénale¹³. Son inconvénient majeur est l'absence d'antidote connu à l'heure actuelle. Son prix est élevé. Sa place éventuelle comme traitement anticoagulant dans l'indication traitement d'une TVP et la prévention d'une récurrence (efficacité/sécurité globale/coût) reste donc à préciser. Les recommandations actuelles restent valides.

Références : voir site web

Nom de marque
rivaroxaban: Xarelto®