

L'aspirine, une alternative de plus en plus sérieuse à un anticoagulant en thromboprophylaxie après placement d'une prothèse totale de la hanche ou du genou

Référence

Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, et al. Clinical effectiveness and safety of aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2020;180:376-84.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.6108

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Question clinique

L'aspirine peut-elle être utilisée à la place d'un anticoagulant en thromboprophylaxie après placement d'une prothèse totale de la hanche ou du genou ?

Contexte

La thromboprophylaxie en postopératoire du placement d'une prothèse totale de la hanche (PTH) ou du genou (PTG) fait partie de la pratique courante. Une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est actuellement le traitement préventif de premier choix des thromboses veineuses profondes (TVP), du moins en Europe (1). La place d'un antiagrégant – l'aspirine – n'est pas claire dans les recommandations anglo-saxonnes. Elle est actuellement utilisée hors AMM (autorisation de mise sur le marché) pour la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) aux États-Unis et au Royaume-Uni. Les recommandations des organisations anglo-saxonnes – l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), l'American College of Chest Physicians (ACCP) et le UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – sont contradictoires bien que basées sur des revues méthodologiques de la littérature. En bref, l'AAOS ne se prononce pas sur l'aspirine, l'ACCP a approuvé l'aspirine pour la prophylaxie de la TVP et NICE recommande l'aspirine seule comme option pour la thromboprophylaxie après PTG et après 10 jours d'HBPM en cas de PTH. La publication en 2018 d'une nouvelle grande étude randomisée canadienne sur le sujet (2,3) a conduit les auteurs à réaliser une revue systématique de la littérature avec méta-analyse pour déterminer l'efficacité actuelle de l'aspirine dans cette indication.

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Sources consultées

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library database
- articles cités par les recommandations NICE.

Etudes sélectionnées

- essais cliniques randomisés (RCTs) évaluant l'efficacité clinique et l'innocuité de l'aspirine pour la thromboprophylaxie par rapport à d'autres agents chez les adultes (≥ 18 ans) subissant une PTG ou une PTH
- les patients devaient être randomisés pour recevoir de l'aspirine ou un anticoagulant pour inclusion

- des essais utilisant des stratégies de prophylaxie hybride dans lesquelles l'aspirine était l'un des 2 agents utilisés (par exemple, un traitement initial d'HBPM avant un traitement plus long d'aspirine) ont été inclus pour refléter la pratique actuelle
- ont été exclus tous les autres types d'études (études non randomisées et observationnelles) ainsi que celles avec un groupe témoin placebo
- parmi les 437 références sélectionnées, 13 études randomisées ont pu être incluses dans les analyses qualitatives et quantitatives (méta-analyses).

Population étudiée

- les 13 RCTs comprenaient 6060 participants (2969 dans le groupe aspirine et 3091 dans les groupes comparateurs), dont 3466 (57,2%) étaient des femmes ; l'âge moyen des participants était de 63 ans (21 à 86) ; 11 essais étaient en ouvert et 2 en double aveugle ; 7 études provenaient d'Amérique du Nord, 4 études d'Asie et 2 études d'Europe ; 7 études n'ont rapporté que des patients subissant une PTH, 3 études à la fois les patients subissant une PTH ou une PTG, et 3 que des patients subissant une PTG
- les comparateurs les plus courants étaient l'HBPM (5 études) ou le rivaroxaban (3 études, dont l'une utilisait un traitement initial de 5 jours d'HBPM suivi de 14 jours de rivaroxaban).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : tout événement TEV, y compris TVP et/ou embolie pulmonaire (EP) après la chirurgie, que l'événement soit asymptomatique ou symptomatique
- critères de jugement secondaires :
 - mortalité
 - complications hémorragiques majeures (dont digestives et cérébrales)
 - autres complications hémorragiques
 - complications des plaies (dont hématome et infection)
- les résultats sont présentés sous forme de risques relatifs (RR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ; l'hétérogénéité a été évaluée à l'aide de la statistique Cochrane χ^2 et de la statistique I^2 ; des modèles à effets aléatoires ont été utilisés pour combiner les RR ; des analyses parallèles ont utilisé des modèles à effets fixes ; la décision d'utiliser des modèles à effets aléatoires ou à effets fixes était basée sur la quantification I^2 de l'hétérogénéité, ainsi que sur la variabilité des aspects cliniques et méthodologiques des études, le nombre d'études disponibles pour la mise en commun et la taille des échantillons d'étude ; les caractéristiques au niveau de l'étude comme le type d'articulation opéré ou l'agent thromboprophylactique contrôle ont été présélectionnés comme caractéristiques pour l'évaluation de l'hétérogénéité, qui a été menée à l'aide d'une analyse stratifiée et d'une régression à effets aléatoires
- les autres caractéristiques explorées a posteriori comprennent l'année de publication, la durée du suivi, les méthodes modernes de diagnostic de la TEV, le type de TEV (symptomatique vs asymptomatique), l'utilisation de la prophylaxie mécanique de la TEV et les types et les doses d'anticoagulants de pratique contemporaine
- le potentiel de biais de publication a été évalué par des tests formels (diagrammes en entonnoir de Begg et tests de symétrie de régression d'egger).

Résultats

- pour le critère de jugement primaire :
 - pour l'ensemble de la cohorte, le risque combiné de TEV après PTH ou PTG chez les patients recevant de l'aspirine n'était pas statistiquement ni significativement différent du risque chez ceux recevant un anticoagulant : RR de 1,12 avec IC à 95% de 0,78 à 1,62
 - il y avait des preuves d'hétérogénéité entre les études incluses ($I^2 = 63%$ avec IC à 95% de 33% à 80% ; $p = 0,001$), ce qui n'est expliqué par aucune des caractéristiques évaluées dans la méta-analyse ; en excluant le plus grand essai contribuant aux

données à l'analyse mais construit comme une étude de non-infériorité, le RR groupé est resté le même (1,14 avec IC à 95% de 0,77 à 1,70 ; $I^2 = 66\%$)

- les risques combinés respectifs de TVP (11 études) (RR de 1,04 avec IC à 95% de 0,72 à 1,51) et d'EP (9 études) (RR de 1,01 avec IC à 95% de 0,68 à 1,48) chez les patients recevant de l'aspirine n'étaient pas statistiquement ni significativement différents par rapport aux patients recevant d'autres anticoagulants
- pour les critères de jugement secondaires :
 - pas de différence de mortalité
 - pas de différence statistiquement significative pour : saignement de tout type, saignement majeur, saignement mineur, saignement digestif, hématome de la plaie, infection de la plaie, autres complications de la plaie, infarctus du myocarde
 - les patients recevant de l'aspirine présentaient des risques statistiquement significativement réduits d'ecchymoses : RR de 0,68 (avec IC à 95% de 0,54 à 0,84) et d'œdème des membres inférieurs : RR de 0,57 (avec IC à 95% de 0,37 à 0,88)
- analyses de sous-groupes (en raison de données limitées, seul le critère de jugement principal a été évalué) : absence de modification de l'effet par l'une des caractéristiques cliniquement pertinentes : type de chirurgie articulaire (PTH vs PTG), agent thromboprophylactique comparateur, année de publication, type de randomisation, localisation de l'essai, durée de suivi, méthodes modernes de diagnostic de la TEV, type de TEV, types et les dosages d'anticoagulant reflétant la pratique moderne et prophylaxie mécanique de la TEV.

Conclusion des auteurs

En termes d'efficacité clinique et de profil de sécurité, l'aspirine ne diffère pas statistiquement significativement des anticoagulants utilisés pour la prophylaxie de la TEV après PTH et PTG. Les essais futurs devraient se concentrer sur l'analyse d'infériorité de l'aspirine par rapport aux anticoagulants et la rentabilité économique.

Financement de l'étude

Ce projet a été supporté par une fondation (NIHR Bristol Biomedical Research Centre at the University Hospitals Bristol National Health Service (NHS) Foundation Trust) et l'Université de Bristol.

Conflits d'intérêt des auteurs

Certains auteurs rapportent des liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique dont Anthera Pharmaceuticals.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette revue systématique suit les recommandations méthodologiques PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Les auteurs ont considéré les principales bases de données. La stratégie de recherche informatique des articles – conduite sans restriction de langue – est bien décrite avec report des mots-clés. Deux auteurs ont sélectionné les articles et en ont extrait les données de façon indépendante, un troisième tranchant en cas de divergence.

Les auteurs ont évalué la qualité des études incluses en suivant les critères d'une revue Cochrane, se concentrant sur le risque de biais avec une méthode standardisée, à savoir les biais de sélection (génération de la séquence de randomisation, allocation), de performance (double aveugle), de détection, d'attrition, de publication et autres. L'évaluation GRADE a été déterminée pour les résultats impliquant des analyses groupées de 5 études ou plus. La qualité des preuves pour TEV, TVP, EP et hématome de la plaie allait de faible à élevée. Les critères de jugement sur lesquelles porte la revue systématique ont été clairement définis et analysés. Ils sont représentatifs de l'effet clinique attendu. Mais les données sont souvent manquantes.

L'analyse statistique est correctement décrite, l'agrégation a été réalisée avec une méthodologie adéquate en tenant compte de l'hétérogénéité identifiée. Les résultats sont clairement présentés. Les biais ont été recherchés et les auteurs les ont rapportés dans le supplément.

Interprétation des résultats et mise en perspective

Cette méta-analyse est originale. Elle visait à éclaircir les recommandations anglo-saxonnes sur le rôle de l'aspirine en thromboprophylaxie après une PTH ou une PTG. Sa réalisation était justifiée par la publication récente d'une grande étude randomisée canadienne sur le sujet comparant l'aspirine (après 5 jours de rivaroxaban) à un anticoagulant oral direct, le rivaroxaban (2,3). Cette étude représente plus de la moitié des patients sur laquelle porte la méta-analyse. Les critères définis par the Cochrane Collaboration's risk of bias tool ne montrent pas de biais pour cette étude contrairement aux autres sauf une réalisée par les mêmes auteurs comparant l'aspirine à une HBPM (4). Il faut noter qu'en excluant cet essai de la méta-analyse, les résultats ne changeaient pas pour l'objectif primaire.

Il existe une méta-analyse australienne sur le sujet (5) qui suggère également que l'aspirine est associée à un faible risque de TEV. Les auteurs soulignent la mauvaise qualité des études rapportées. De plus, ils ont considéré dans leur revue systématique non seulement les études randomisées mais les études de cohorte et de séries rétrospectives avec des contrôles non randomisés. Cette faille méthodologique en diminue l'importance.

Minerva a analysé à plusieurs reprises des articles sur la thromboprophylaxie après prothèse de hanche ou de genou. Les analyses ont porté sur la comparaison des HBPM aux anticoagulants directs : dabigatran et rivaroxaban (6,7), apixaban (8,9) et de deux revues systématiques et méta-analyses comparant HBPM et anticoagulants directs oraux (10,11). La conclusion de ces analyses est que pour la prévention TEV post chirurgie orthopédique majeure (PTH ou PTG), les nouveaux anticoagulants oraux – dabigatran, rivaroxaban et apixaban – ne présentent qu'un bénéfice clinique marginal par rapport aux HBPM tout en augmentant le risque hémorragique (12,13). Minerva a également rapporté une analyse d'une méta-analyse comparant l'apixaban aux antivitamines K dans différentes indications prophylactiques dont la chirurgie orthopédique (14,15) et conclu qu'il y avait un risque hémorragique et de décès moindre sous apixaban, mais que l'hétérogénéité des résultats était considérable et un biais de mention de certains résultats possible.

L'apport de la présente méta-analyse est de suggérer que l'aspirine est une option pour la thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique majeure. Ces résultats sont particulièrement crédibles par rapport au rivaroxaban grâce à la grande étude randomisée canadienne (2,3). Elle est à confirmer par rapport aux HBPM, le niveau de preuve étant moins bon vu le nombre plus faible de patients et vu aussi que la plupart des patients proviennent d'une autre étude canadienne (4) qui a dû être arrêtée précocement en raison d'un trop faible taux de recrutement. Il faut noter que ces deux études canadiennes sont académiques et financées par des fonds publics et que ce sont les seules sans biais potentiels identifiés. Il faudrait pouvoir disposer d'une étude randomisée bien conduite comparant aspirine et HBPM versus placebo pour être certains également de l'efficacité de l'aspirine versus placebo dans ces indications avant de changer les recommandations européennes (16) – non prises en considération par les auteurs – qui reposent essentiellement sur les HBPM comme le résume très bien l'INAMI dans ses recommandations (17).

Les événements indésirables, y compris les saignements majeurs, l'hématome de la plaie et l'infection, n'étaient pas statistiquement significativement différents chez les patients recevant de l'aspirine par rapport aux anticoagulants. Par contre, un point peu abordé dans l'article est le coût. L'aspirine n'est pas chère et facile à prendre par rapport aux anticoagulants. Elle a donc un avantage majeur et, à mérite égal et sans effet délétère, cet aspect constitue un avantage important. Les auteurs dans la conclusion de leur résumé recommandent de faire des études de non-infériorité sans préciser dans la discussion le rationnel de cette conclusion. La méta-analyse montre que l'aspirine est équivalente aux anticoagulants et donc d'autres essais, contre les HBPM par exemple, devraient avoir plutôt un design d'équivalence. Cette revue systématique annonce très probablement des changements de pratique. L'aspirine se profile comme une alternative crédible certainement aux anticoagulants oraux et probablement aux HBPM.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les recommandations issues de la conférence de consensus de l'INAMI (17) n'avaient pas pris en compte en 2013 le rôle de l'aspirine dans la prévention de la TEV après chirurgie orthopédique majeure.

L'ACCP (l'American College of Chest Physicians) a approuvé l'aspirine pour la prophylaxie de la TVP et NICE recommande l'aspirine seule comme option pour la thromboprophylaxie après PTG et après 10 jours d'HBPM en cas de PTH. Si les HBPM sont actuellement recommandées en première intention, l'aspirine va très probablement constituer une alternative majeure comme l'attestent les récentes recommandations de l'ESA, société européenne d'anesthésiologie (18).

Conclusion de Minerva

La revue systématique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique analysée ci-dessus met en évidence l'intérêt potentiel de l'aspirine dans la thromboprophylaxie en postopératoire du placement d'une prothèse totale de la hanche ou du genou. Elle devra être considérée, vu sa bonne tolérance et son faible coût, à la place certainement des anticoagulants oraux et probablement des HBPM. De nouvelles études semblent incontournables.

Références

1. Thromboses veineuses profondes : prévention. Premiers choix Prescrire. Prescrire. 2018;1-7.
2. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707. DOI: 10.1056/NEJMoa1712746
3. Chevalier P. Aspirine ou rivaroxaban en prévention post-opératoire d'une prothèse totale (hanche ou genou) ?. *Minerva bref* 15/06/2019.
4. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:800-6. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004
5. An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2016;31:2608-16. DOI: 10.1016/j.arth.2016.04.004
6. Chevalier P. Dabigatran ou rivaroxaban et prothèses totales de genou ou de hanche. *Minerva bref* 28/05/2011.
7. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism - systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01162.x
8. Chevalier P. Post PTH : apixaban après rivaroxaban et dabigatran. *Minerva bref* 28/05/2011.
9. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885
10. La Rédaction Minerva. Prothèses de hanche et de genou : HBPM ou inhibiteur du facteur Xa ? *Minerva bref* 28/01/2013.
11. Neumann I, Rada G, Carlos JC, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421
12. Chevalier P. Post PTH et PTG : NAO ou HBPM en prévention des TEV ? *Minerva bref* 15/09/2014.
13. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:275-84. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008
14. Chevalier P. Apixaban : moins d'hémorragies qu'avec les AVK ? *Minerva bref* 15/09/2015.
15. Touma L, Filion KB, Atallah R, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of the risk of bleeding with apixaban versus vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2015;115:533-41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.039
16. Venclauskas L, Llau JV, Jenny J-Y, et al; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *European J Anaesthesiol* 2018;35:134-8. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000706
17. INAMI. Prévention et traitement des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus du 21/11/2013. Rapport du jury. Texte long.
18. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: aspirin. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:123-9. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000728