



Anticoagulation prolongée en cas de maladie thromboembolique provoquée et de facteur(s) de risque persistant(s)

Référence

Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for extended treatment of provoked venous thromboembolism. N Engl J Med 2025;393:1166-76.DOI: 10.1056/NEJMoa2509426

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB. Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban oral (à une dose de 2,5 mg deux fois par jour), comparativement à un placebo, pour la prévention des récurrences chez les patients présentant une maladie thromboembolique provoquée et au moins un facteur de risque persistant ?

Contexte

Plusieurs revues systématiques avec méta-analyses, rapportées dans Minerva (1-3), ont montré l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD), dont l'apixaban, pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) provoquée. Il n'y a aucune différence entre les AOD et les anticoagulants classiques en ce qui concerne l'efficacité du traitement à long terme (jusqu'à 12 mois) de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde. Il n'y a pas non plus de différence entre les deux options thérapeutiques quant aux hémorragies majeures. Pour les MTE provoquées, l'aspirine est aussi une alternative sérieuse de mieux en mieux définie, que ce soit après un traumatisme majeur (4) ou après placement d'une prothèse totale de la hanche ou du genou (5). Une étude randomisée publiée en 2025 (6) a évalué l'effet de l'apixaban pour la prévention des récurrences chez les patients présentant une MTEV provoquée par un facteur déclenchant tel qu'une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une immobilisation et au moins un facteur de risque persistant comme les maladies auto-immunes, les maladies pulmonaires chroniques ou l'obésité (étude dite HI-PRO pour « Extended-Duration Low Intensity Apixaban to Prevent Recurrence in High Risk Patients with Provoked Venous Thromboembolism »).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - être âgé d'au moins 18 ans
 - présenter une thrombose veineuse profonde (TVP) confirmée objectivement, avec au moins un facteur déclenchant, notamment une intervention chirurgicale majeure, un traumatisme, une affection médicale aiguë ou une immobilisation
 - au moment du dépistage, tous les patients recevaient un traitement anticoagulant depuis au moins 3 mois et présentaient au moins un facteur de risque de récurrence persistant, tel qu'un indice de masse corporelle d'au moins 30, une maladie pulmonaire chronique ou une maladie inflammatoire chronique
 - consentement informé écrit
- critères d'exclusion :

- indication d'anticoagulation (y compris une TVP sans facteurs déclenchants ou associée à un cancer actif)
- contre-indication à l'anticoagulation
- espérance de vie inférieure à 12 mois
- grossesse ou allaitement
- maladie hépatobiliaire ou rénale sévère
- prise d'un antagoniste du récepteur plaquettaire P2Y12 ou d'une dose d'aspirine supérieure à 81 mg par jour
- saignement récent ou actif
- au total, 600 patients ont été inclus et randomisés ; âge moyen : 59,5 ans ; 57% de femmes et 19,2% de minorités ethniques (non-blancs)
 - facteurs déclenchants les plus fréquents : chirurgie (33,5%), immobilité (31,3%), traumatismes (19,2%) et affections médicales aiguës (18,3%)
 - facteurs de risque persistants les plus fréquents : maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes (52,2%), BMI $\geq$ 30 (48,2%), maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (29,3%) et maladie pulmonaire chronique (22,3%).

Protocole d'étude

Essai randomisé, contrôlé par placebo, conduit en double aveugle, monocentrique, mené au Brigham and Women's Hospital de Boston

- après 3 mois d'anticoagulation (comme recommandé par les GPC), randomisation 1/1 entre :
 - apixaban (à une dose de 2,5 mg deux fois par jour) pour une durée de 12 mois
 - placebo pour une durée de 12 mois.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaire :
 - premier événement thromboembolique veineux symptomatique, récurrent et objectivement confirmé – défini comme un ensemble de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou des deux – survenu dans les 12 mois suivant la randomisation, tel qu'évalué dans une analyse de survie
- critères de jugement secondaires :
 - premier événement composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou l'accident ischémique transitoire (AIT), l'embolie systémique, un événement indésirable majeur affectant un membre ou une ischémie coronarienne ou périphérique nécessitant une revascularisation à 12 mois
 - première récurrence symptomatique de MTEV
 - tout composant du critère d'évaluation secondaire de l'efficacité
 - un critère composite incluant la récurrence symptomatique fatale ou non fatale de MTEV, l'infarctus du myocarde, l'AVC ou l'AIT, ou l'embolie systémique (événement thrombotique)
- sécurité :
 - critère d'évaluation principal : première survenue d'un saignement majeur selon les **critères de la Société internationale de thrombose et d'hémostase**
 - critère d'évaluation secondaire : première survenue d'un saignement non majeur cliniquement significatif
- méthode statistique : les auteurs ont comparé les groupes par des analyses de survie (time-to-event), en utilisant des courbes d'incidence prenant en compte le risque compétitif de décès, puis un **test du log-rank** et un modèle de Cox pour estimer les hazard ratios ; les analyses primaires étaient conduites en intention de traiter, complétées par des analyses en ITT modifiée et per-protocol, sans données manquantes, et les analyses de sécurité incluaient tous les patients ayant reçu au moins une dose.

Résultats

- critère de jugement primaire : TVP récurrente symptomatique, évaluée au jour 365 après la randomisation, chez 4 patients (1,3%) du groupe apixaban et chez 30 patients (10,0%) du groupe placebo (RR de 0,13 avec IC à 95% de 0,04 à 0,36 ; $p < 0,001$)
- critères de jugement secondaires :
 - composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC ou d'AIT, d'embolie systémique, d'évènement indésirable majeur affectant un membre ou d'ischémie coronarienne ou périphérique nécessitant une revascularisation : fréquence similaire dans le groupe apixaban et le groupe placebo (0,7% et 1,0%, respectivement) ; RR de 0,67 (avec IC à 95% de 0,11 à 3,98)
 - saignements majeurs : chez 1 patient du groupe apixaban et chez aucun patient du groupe placebo (0,3% contre 0% ; $p > 0,999$)
 - saignements non majeurs cliniquement pertinents : chez 14 des 294 patients (4,8%) du groupe apixaban et chez 5 des 294 patients (1,7%) du groupe placebo (RR de 2,68 avec IC à 95% de 0,96 à 7,43 ; $p = 0,06$).

Conclusion des auteurs

Chez les patients présentant une TVP provoquée et des facteurs de risque persistants, un traitement à faible intensité par apixaban pendant 12 mois a entraîné un risque plus faible de TVP récurrente symptomatique que le placebo, avec un faible risque d'hémorragie majeure.

Financement de l'étude

Alliance Bristol-Myers Squibb Pfizer.

Conflit d'intérêts des auteurs

Lien d'intérêt rapporté avec l'industrie pharmaceutique par certains auteurs dont le principal.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée unicentrique en double aveugle avec un bras contrôle par placebo. L'essai a été mené conformément à toutes les lois et réglementations locales, ainsi qu'aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki et aux directives du Conseil international d'harmonisation des bonnes pratiques cliniques. Pour la randomisation utilisant une taille de bloc permuté de 4, avec une affectation 1:1 à l'apixaban ou au placebo, une séquence d'affectation variable avec des blocs a été générée par un algorithme informatique centralisé. Pour déterminer la taille de l'échantillon, les auteurs ont estimé une incidence de 6% de récurrence symptomatique de MTEV dans le groupe placebo et un risque réduit de 75% de cet évènement dans le groupe apixaban, avec un seuil alpha bilatéral de 0,05. Afin d'obtenir une puissance de 80% pour détecter une différence significative entre les groupes concernant le critère d'efficacité principal, ils ont estimé que chaque groupe nécessiterait 279 patients. En supposant un taux d'abandon de 7% dû à une perte de suivi ou à une exclusion après randomisation, ils ont inclus un total de 600 patients. Les considérations statistiques ont été remplies et l'analyse s'est faite en intention de traiter.

Évaluation des résultats

L'étude couvre une situation de risque particulière dans la MTEV, les sujets ayant des facteurs de risque persistants (par exemple, maladies inflammatoires chroniques, obésité et maladies pulmonaires chroniques) dans le contexte d'une thrombo-embolie provoquée. La mise sous anticoagulation orale prolongée par apixaban à faible dose après les 3 mois habituellement recommandés réduit significativement le risque de récurrence au prix d'un risque accru d'hémorragies non sévères, ce qui est une information utile pour le praticien.

Cette étude a été conduite dans un seul hôpital de Boston et la population sélectionnée avait comme facteurs de risque persistants l'immobilité (6,5%), l'obésité avec un BMI ≥ 30 (48,2%), l'insuffisance

cardiaque (2,5%), une maladie pulmonaire chronique (22,3%), une affection inflammatoire chronique ou auto-immune (52,2%), une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (29,3%), une insuffisance rénale chronique (10,7%) et une maladie hépatique chronique (3,8%). Un même patient pouvait présenter plusieurs de ces facteurs. Il s'agit d'une population hétérogène et l'essai n'a été ni conçu ni suffisamment puissant pour identifier les différences de résultats en fonction des facteurs de risque spécifiques, même si les résultats concernant le critère d'efficacité principal sont généralement cohérents entre les sous-groupes et dans différentes populations analysées. Le praticien doit en tenir compte dans sa proposition thérapeutique. Un seul anticoagulant, l'apixaban, médicament par l'industrie qui a financé l'essai, a été étudié. Il serait intéressant de savoir si l'effet observé se retrouve avec d'autres anticoagulants, voire des anti-agrégants plaquettaires. Une comparaison entre ces médicaments dans ce contexte serait également utile. Il n'y a pas eu non plus d'analyse de coût ou de la qualité de vie.

Que disent les guides de pratique clinique ?

La conférence de consensus de l'INAMI de 2013 sur la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses (7) n'a pas spécifiquement abordé la question d'une anticoagulation prolongée chez le patient présentant une TVP provoquée et des facteurs de risque persistants. Il en est de même de celle de 2017 sur l'usage rationnel des anticoagulants oraux directs ou antagonistes de la vitamine K en cas de fibrillation auriculaire et en cas de thromboembolie veineuse (8). Pour la Société européenne de Cardiologie (9), une anticoagulation orale prolongée à durée indéterminée doit être envisagée chez les patients présentant un premier épisode d'EP associé à un facteur de risque persistant autre que le syndrome des antiphospholipides (à poursuivre indéfiniment dans ce cas). La Société américaine d'Hématologie (10) recommande un traitement antithrombotique à vie plutôt que l'arrêt de l'anticoagulation après la fin du traitement initial chez les patients développant une TVP et/ou une EP provoquées par un facteur de risque transitoire et ayant des antécédents de TEV non provoquée ou provoquée par un facteur de risque chronique.

Conclusion de Minerva

Les auteurs concluent que chez les patients présentant une TVP provoquée et des facteurs de risque persistants, un traitement à faible intensité par apixaban pendant 12 mois a entraîné un risque plus faible de TVP récurrente symptomatique que le placebo, avec un faible risque d'hémorragie majeure. Ceci est en accord avec les recommandations récentes de plusieurs sociétés scientifiques pour lesquelles les habituels trois mois d'anticoagulation sont obsolètes dans cette situation. La durée totale de l'anticoagulation n'est pas connue faute de données.

Références

1. Sculier JP. Y a-t-il un rôle pour les nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement à long terme de l'embolie pulmonaire ? *MinervaF* 2016;15(7):170-4.
Une analyse de Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2
2. Van Cauwenbergh S. Anticoagulants oraux directs (AOD) pour le traitement de la thrombose veineuse profonde. *MinervaF* 23(6):118-21.
Une analyse de 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
3. Van Cauwenbergh S. Anticoagulants oraux directs pour le traitement à long terme de l'embolie pulmonaire : mise à jour. *Minerva Analyse* 21/03/2024.
Une analyse de Li M, Li J, Wang X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub3
4. Sculier JP. L'aspirine, une alternative aux héparines de bas poids moléculaire pour la thromboprophylaxie en cas de traumatisme majeur ? *MinervaF* 2023;22(7):158-60.

Une analyse de Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2205973

5. Sculier JP. 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. *MinervaF* 2021;20(3):28-32.
Une analyse de 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
6. Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for extended treatment of provoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;393:1166-76. DOI: 10.1056/NEJMoa2509426
7. INAMI. Prévention et traitement des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus du 21/11/2023. Rapport du jury. Texte complet (version longue). URL: http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20131121.pdf, 2013;.
8. INAMI. L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). Réunion de consensus du 30/11/2017. Rapport du jury. Texte complet (version longue). URL: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20171130.pdf
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019
10. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830