Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous

Thromboembolism

Cecilia Becattini, M.D., Ph.D., Giancarlo Agnelli, M.D., Alessandro Schenone, M.D., Sabine Eichinger, M.D., Eugenio Bucherini, M.D., Mauro Silingardi, M.D., Marina Bianchi, M.D., Marco Moia, M.D., Walter Ageno, M.D., Maria Rita Vandelli, M.D., Elvira Grandone, M.D., and Paolo Prandoni, M.D., Ph.D., for the WARFASA Investigators\*

 N Engl J Med 2012;366:1959-67.

 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1114238>

**Nouveaux anticoagulants oraux au long cours après un accident thrombo-embolique, vraiment séduisants ?**

|  |  |
| --- | --- |
| Publié le 26/02/2013   | [1 réaction http://www.jim.fr/images/puce_reaction.png](http://www.jim.fr/e-docs/00/02/19/12/index.phtml#reactions) | Partager sur Twitter Partager sur Facebook Imprimer l'article Envoyer à un confrère Réagir à l'article Enregistrer dans ma bibliothèque Reduire Agrandir |





A l’heure où les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) font l’objet d’un plan de gestion des risques européen, renforcé à l’échelon national  par le suivi mis en place par l’Agence Nationale de la Sécurité du Médicament, le *New England Journal of Medicine*leur consacre 2 articles de sa dernière édition. Trois études réalisées dans le cadre de l’évaluation de leur rapport bénéfices-risques dans le traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) idiopathiques sont présentées et comparées (voir tableau) avec une quatrième étude consacrée au traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) par rivaroxaban. Les ETEV idiopathiques sont à haut risque de récidive (40 % dans les 5 ans), et justifient donc un traitement au long cours, pour lequel les NACO présentent l’intérêt d’une administration orale et de l’absence de nécessité de surveillance spécifique.

**Trois études**

Elles comparent un des NACO soit à la warfarine, malheureusement très peu utilisée en France, soit à un placebo

• **RE-MEDY** : seule étude comparant un NACO à l’anticoagulant de référence, la warfarine. Réalisée en double aveugle par 265 établissements de 33 pays, elle inclut 2 866 patients de plus de 18 ans, ayant présenté un ETEV documenté, considérés à risque élevé de récidive thrombo-embolique et randomisés en 2 groupes traités pendant 6 mois, après une première ligne thérapeutique de 3 mois :

o un groupe traité par un anti-thrombine, le dabigatran administré en 2 prises journalières de 150 mg ;
o un groupe warfarine avec un objectif d’International Normalized Ratio (INR) entre 2 et 3.

• **RE-SONATE** : 1 353 patients de plus de 18 ans, issus de 147 établissements de 21 pays, ayant présenté un ETEV documenté, mais pour lesquels l’indication d’un traitement au long cours n’était pas impérative, ont été randomisés en 2 groupes et traités pendant 6 mois, après une première ligne thérapeutique de 3 mois :

o  un groupe traité par dabigatran administré en 2 prises journalières de 150 mg ;
o un groupe traité par placebo.

• **AMPLIFY-EXT** : après une première ligne de traitement anticoagulant standard de 6 à 12 mois pour embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde, 2 486 patients de plus de 18 ans, ayant présenté un ETEV documenté et n’ayant pas récidivé en première phase de traitement, ont été randomisés en 3 groupes, prenant chacun pendant 6 mois :

o Soit 2 prises journalières d’apixaban 2,5mg (anti Xa, posologie prophylactique)
o soit 2 prises journalières d’apixaban 5 mg (posologie curative)
o soit un  placebo.
2482 patients ont été inclus dans l’analyse en intention de traiter. Ont été exclus en particulier les patients présentant une indication formelle d’anticoagulation (fibrillation atriale, syndrome des anti-phospholipides), une insuffisance hépatique ou rénale, une anémie (hémoglobine ≤ 9g/dl), une thrombopénie (plaquettes ≤ 100 giga/L).

**Les résultats**

• Le dabigatran remplit les critères de non infériorité d’efficacité comparé à la warfarine, et cela avec globalement moins d’effets secondaires de type hémorragique (néanmoins, risque majoré en particulier de saignements mineurs), mais avec une marge très faible. Dabigatran et warfarine sont plus efficaces que le placebo dans la prévention de la récidive des ETEV. Le dabigatran provoque plus d’effets secondaires hémorragiques que le placebo.

• Concernant l’apixaban, il est surprenant de constater que le taux de récidive des ETEV est le même, que la dose journalière administrée soit de 5 ou 10 mg. L’apixaban présente le même taux d’effets secondaires hémorragiques que le placebo.

|  |
| --- |
| **Principaux résultats des 4 études comparant les traitements au long cours des ETEV. Pour agrandir cliquez sur le tableau ou** **[ici](http://www.jim.fr/e-docs/00/02/19/13/media_tableaugrand.jpg%22%20%5Ct%20%22_blank)**  |
| http://www.jim.fr/e-docs/00/02/19/12/media_tableaupetit.jpg |

Dabigatran et apixaban sont mis en balance dans le tableau ci-contre avec le rivaroxaban (étude Einstein extension),  actuellement le seul des NACO à disposer de l’AMM dans le traitement à court et long terme des ETEV,  aux USA et en Europe. Le rivaroxaban est en effet plus efficace que le placebo dans le traitement au long cours des ETEV (diminution de 82 % du risque relatif de survenue d’un ETEV), nonobstant une augmentation du risque hémorragique.

**Quelques limites**

La moyenne d’âge des patients étudiés est faible (56 ans), faisant baisser le risque d’accidents hémorragiques (peu de co-morbidités, en particulier d’insuffisance rénale).

Les patients sélectionnés ne justifiaient pas tous d’une indication impérative de traitement anticoagulant au long cours. La durée d’enquête de RE-MEDY  et RE-SONATE a été modifiée en cours d’étude, afin d’augmenter le nombre d’inclusions, du fait d’un taux d’événement trop faible.

Les études ont été réalisées avec le soutien des laboratoires fabricants.

En conclusion, malgré ces résultats qui peuvent paraitre séduisants, une galénique intéressante et une absence de surveillance et d’adaptation de l’efficacité thérapeutique, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer quel traitement de la prévention de la récidive des ETEV (NACO, warfarine ou aspirine) présente le meilleur rapport bénéfices-risques.Il ne faut pas oublier qu’à ce jour, il n’existe aucun antidote disponible en cas d’accident hémorragique sous NACO, contrairement aux AVK ou à l’aspirine.
RE-MEDY a également mis en évidence un risque d’insuffisance coronarienne plus élevé sous dabigatran (13patients sur 1 430 étudiés) que sous warfarine (3/1426), ce qui mérite d’être réévalué.

Une stratification précise des groupes à risque majeur de récidive des ETEV est également nécessaire, afin de personnaliser la prise en charge thérapeutique d’une manière optimale entre les différents produits à notre disposition et de valider les schémas ci-dessous :

Aspirine pour les patients à très faible risque de récidive, mais désireux d’une « protection »

Warfarine ou NACO (rivaroxaban), pour les patients à risque majeur de récidive, ou à risque de séquelles fonctionnelles majeures en cas de récidive d’ETEV.

Dr Monique Carlier

*Connors JM : Extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med., 2013; 368:767-769. doi: 10.1056/NEJMe1215678.
Agnelli G et coll. : Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med., 2013 ;368 :699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
Schulman S et coll. : Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med., 2013 ;368 :709-718. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.*