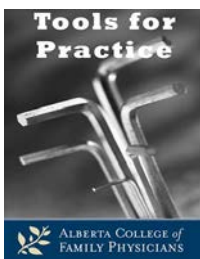


Tools for Practice est fièrement soutenu par l'Alberta College of Family Physicians (ACFP). L'ACFP est un organisme professionnel bénévole qui représente en Alberta plus de 3 900 médecins de famille, résidents en médecine familiale et étudiants en médecine. Établi il y a plus de cinquante ans, l'ACFP s'efforce d'atteindre l'excellence en médecine familiale grâce à des activités de sensibilisation, à la formation médicale continue et à la recherche en soins primaires. www.acfp.ca

14 avril 2014



Une pilule pour éviter le deuxième caillot

Question clinique : Les nouveaux anticoagulants sont-ils aussi efficaces que la warfarine pour traiter la thrombo-embolie veineuse (TEV) aiguë?

Conclusion : Les études démontrent que les nouveaux anticoagulants ne sont pas inférieurs à la warfarine dans le traitement de la TEV et sont généralement associés à des saignements majeurs moindres. L'approbation réglementaire, les valeurs du patient et le coût des médicaments devraient aider à décider quel traitement utiliser.

Données probantes

- Cinq vastes essais cliniques randomisés financés par l'industrie et portant sur la non-infériorité ont comparé les nouveaux anticoagulants oraux à la warfarine. Les patients, environ 60 % d'hommes, étaient âgés en moyenne de 55 à 58 ans, et environ 20 % avaient des antécédents de TEV; ceux qui présentaient une insuffisance rénale importante ont été exclus.
 - Rivaroxaban : 3 449 patients atteints d'une thrombose veineuse profonde (TVP)¹ et 4 832 atteints d'une embolie pulmonaire (EP)² ont pris 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines et ensuite 20 mg par jour pendant trois, six ou 12 mois :
 - Taux semblables pour la TEV récurrente (2 % à 3 %), les saignements majeurs ou cliniquement significatifs (8 % à 11 %) et les décès (2 % à 3 %).
 - Dabigatran : 5 107 patients atteints d'une TVP ou d'une EP^{3,4} ont pris 150 mg deux fois par jour pendant six mois :
 - Taux semblables pour la TEV récurrente : environ 2 % à 2,5 %.
 - Réduction statistiquement significative des saignements majeurs ou cliniquement pertinents : 5,3 % par rapport à 8,5 %, nombre de sujets à traiter (NST)=32.
 - Augmentation des syndromes coronaires aigus (9 par rapport à 5), mais les statistiques n'ont pas été signalées.
 - Apixaban : 5 395 patients atteints d'une TVP ou d'une EP⁵ ont pris 10 mg deux fois par jour pendant sept jours et ensuite 5 mg deux fois par jour pendant six mois :

- Taux semblables pour la TEV récurrente ou les décès liés à la TEV : 2,2 % par rapport à 2,6 %.
- Réduction statistiquement significative des saignements majeurs ou cliniquement significatifs : 4,3 % par rapport à 9,7 %, NST=19.
- La plupart des patients prenant du rivaroxaban ou de l'apixaban ont reçu un traitement initial par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) pendant moins de deux jours^{1,2,5}, tandis que les patients prenant du dabigatran ont reçu un traitement par HBPM pendant neuf jours en moyenne^{3,4}.
- Problèmes statistiques
 - Les écarts de non-infériorité sont plus grands que les différences cliniquement importantes :
 - Le rivaroxaban est considéré non inférieur à la warfarine si le nombre de TEV récurrentes est le double ou moins. Écarts plus grands pour le dabigatran et plus faibles pour l'apixaban.

Contexte

- Le RIN des patients sous warfarine se maintient dans l'écart thérapeutique environ 60 % du temps; taux plus bas au début des études¹⁻⁵.
- Comparativement au placebo, le prolongement du traitement par un nouvel anticoagulant oral diminue la récurrence de la TEV, un résultat qui est partiellement neutralisé par une augmentation des saignements^{1,6,7}.
 - La prolongation du traitement par l'aspirine réduit également la récurrence de la TEV⁸.
- Les HBPM sont recommandées pour traiter la TEV chez les patients atteints du cancer⁹.
- Seul le rivaroxaban est approuvé actuellement au Canada pour traiter la TEV¹⁰.
 - Coût des médicaments pendant six mois (Alberta) : environ 625 \$ pour le rivaroxaban et environ 40 \$ pour la warfarine¹¹.

Auteurs

Michael R. Kolber, B. Sc., M.D., CCMF, M. Sc., et Tammy Bungard, B. Sc. (pharmacie) Pharm. D.

Divulgateion

Michael R. Kolber n'a aucun conflit d'intérêts à divulguer. Tammy Bungard a reçu des honoraires de conférencière (Bayer, Boehringer Ingelheim) au cours des deux dernières années civiles.

Références

1. EINSTEIN Investigators, N Engl J Med, 2010, 363 : 2499-2510.
2. EINSTEIN-PE Investigators, N Engl J Med, 2012, 366 : 1287-1297.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.*, N Engl J Med, 2009, 361 : 2342-2352.
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, *et al.*, Circulation, 2014, 129(7) : 764-772.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.*, N Engl J Med, 2013, 369 : 799-808.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.*, N Engl J Med, 2013, 368 : 709-718.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.*, N Engl J Med, 2013, 368 : 699-708.
8. Ference J, Allan GM, Tools for Practice, Alberta College of Family Physicians, 2013 July 22. Sur Internet : http://www.acfp.ca/Portals/0/docs/TFP/20130722_060542.pdf (consulté le 7 avril 2014).
9. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, *et al.*, J Clin Oncol, 2013, 31 : 2189-2204.

Commented [AL1]: Do we

Commented [AL2]: Usually have this?

10. Médicaments et produits de santé, Santé Canada. Sur Internet : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=14313&lang=fra> (consulté le 7 avril 2014).
11. Kolber MR, Lee J, Nickonchuk T, Price Comparison of Commonly Prescribed Pharmaceuticals, 2014. Sur Internet : <http://acfp.ca/Portals/0/docs/ACFPPricingDoc2014.pdf> (consulté le 7 avril 2014).

Tools for Practice est un article bimensuel qui résume des données médicales probantes portant surtout sur des questions d'actualité et l'information destinée à modifier la pratique. L'article est coordonné par G. Michael Allan, M.D., CCMF, et le contenu est rédigé par des médecins de famille praticiens auxquels se joint à l'occasion un professionnel de la santé d'une autre spécialité médicale ou d'une autre discipline de la santé. Chaque article est évalué par les pairs, faisant en sorte qu'il maintienne des normes élevées de qualité, d'exactitude et d'intégrité scientifique. Si vous n'êtes pas membre de l'ACFP et que vous souhaitez recevoir les articles par courriel, veuillez vous abonner à la liste de distribution, à l'adresse <http://bit.ly/signupfortfp>. Les articles archivés sont disponibles sur le site Web de l'ACFP.

Les opinions exprimées dans la présente communication sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue et la politique de l'Alberta College of Family Physicians.

Supplément

9 février 2014

Conserver pour les diapositives :

- *Toutes les études ont déclaré leur intention de traiter (les études portant sur la non-infériorité devraient signaler les résultats selon le protocole).*

Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (riva^{1,2}, dabi^{3,4}) ou à 25 ml/min (apixa⁵)

- Les lignes directrices diffèrent en ce qui concerne la durée recommandée du traitement. Les études montrent qu'un traitement plus long est toujours mieux :
 - Pour les études examinant à la fois le TVP et l'embolie pulmonaire (réf.) : environ 70 % pour la TVP et 30 % pour l'EP.
 - Durée du traitement : trois à douze mois pour le riva (durée décidée par le clinicien) et six mois pour l'apixa et le dabi.

5 % atteints du cancer.

(dissimulation de l'allocation, jugé centralement)

- *TEV non provoquée pour les deux tiers, immobilisation ou chirurgie pour le tiers.*

Élément de mise en pratique : risque de récurrence après l'interruption (moins pour la TEV provoquée que pour la TEV non provoquée), comment déterminer qui devrait poursuivre le traitement...

Prolongement du traitement – récurrence : warfarine > NACO >> AAS

Revue systématique comparant les NACO à la warfarine : 9 ECR (16 701 patients), dont quatre sur le rivaroxaban, deux sur le dabigatran et un sur l'apixaban, ont conclu qu'il n'y avait aucune différence quant à la TEV récurrente ou à la mortalité et que le rivaroxaban réduisait les saignements majeurs. (Fox, BMJ 2012)

- Aucun ajustement de la dose

Riva

- Patients âgés d'environ 55 ans, 55 % d'hommes, TEV non provoquée chez les deux tiers, chirurgie ou immobilisation chez le tiers, 20 % ayant des antécédents de TEV, 5 % atteints du cancer.

- Prévention : Chez les patients atteints du cancer, les HBPM sont préférables à la warfarine pour prévenir et traiter la TEV; en raison de données probantes insuffisantes, les NACO ne sont pas recommandés (J Clin Oncol 2013).

- Le rivaroxiban est approuvé pour la prévention de la TEV (apixaban) – Alberta