Une prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse est préconisée dans les suites opératoires de pose de prothèse de hanche. Les phlébites et les embolies pulmonaires qui restent fréquentes dans les suivis longitudinaux de patients en post-chirurgical sont parfois liées à des traitements trop courts, parfois à la non-compliance des patients, elle-même favorisée par les contraintes de ces traitements : injections pour les HBPM, contrôles biologiques itératifs pour les AVK et pour les HBPM. Le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine, propose une alternative aux traitements conventionnels et semble séduisant à deux titres : sa voie orale et l'inutilité de contrôles biologiques. Mais est-il aussi efficace que les autres molécules ? Sa tolérance est-elle aussi bonne ? Quelques réponses à ces questions sont possibles à partir de l'analyse critique de l'étude pivot *Dabigatran etexilate* versus *enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial* [1] publiée par le Lancet (2007;370:949-56).

Albert Trinh-Duc
Béatrice Charriton Dadone
Centre hospitalier général d'Agen
albert.trinh-duc@ch-agen.fr

Mots clés : anticoagulant, maladie thromboembolique, prothèse de genou, prothèse de hanche

Dabigatran etexilate : le 1er antithrombine II par voie orale

Un anticoagulant per os dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après pose de prothèse de hanche

Le dabigatran est-il aussi efficace que les autres anticoagulants ?

Dans l'étude pivot, le dabigatran (Pradaxa®) est comparé à l'enoxaparine 4 000 UI. La méta-analyse de Freedman *et al.* a montré en 2000 que, dans cette indication, la meilleure prophylaxie, tant sur l'efficacité que sur la sécurité, était l'utilisation des AVK suivis des dispositifs de compression pneumatique intermittents, et enfin des HBPM [2]. **Il aurait donc été intéressant de se comparer plutôt aux AVK.**

Le critère principal d'efficacité retenu est un critère composite associant les événements thromboemboliques veineux totaux asymptomatiques (détectés par phlébographie) ou symptomatiques et les décès toutes causes confondues au cours du traitement. Les événements en rapport sont survenus chez 60 (6,7 %) des 897 patients du groupe enoxaparine *versus* 53 (6,0 %) des 880 patients du groupe traité par 220 mg de dabigatran (différence absolue – 0,7 % ; IC 95 % – 2,9 % à 1,6 %) et chez 75 (8,6 %) des 874 patients du groupe traité par 150 mg de dabigatran (différence absolue 1,9 % ; IC 95 % : – 0,6 % à – 4,4 %). L'étude conclut à une non-infériorité *versus* l'enoxaparine. **Même si ce critère composite est souvent retenu dans les études sur les anticoagulants [3-5], il n'en est pas moins critiquable quant à sa pertinence clinique.** En effet, l'agence européenne du médicament (EMA) nuance l'intérêt de la phlébographie systématique comme outil diagnostique [6]. Les images permettent une analyse en aveugle de qualité, mais c'est un

DOI : 10.1684/med.2010.0557

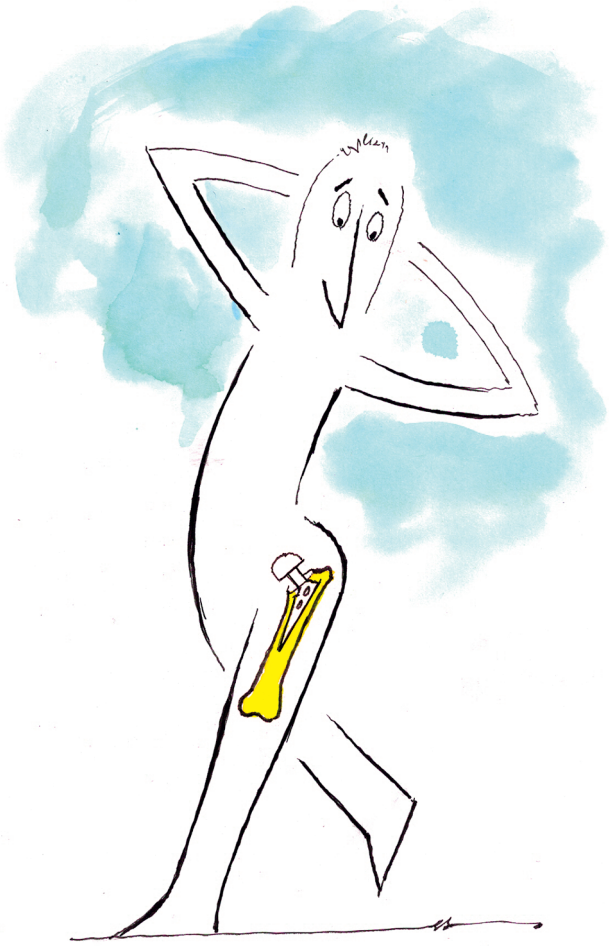
examen invasif dont la grande sensibilité pour la détection des petites thromboses distales est à relativiser étant donné la faible signification clinique de ces localisations. Une récente synthèse des études pratiquant (10 études, 5 796 patients avec prothèse totale de hanche (PTH) ou du genou (PTG)) ou non (2 études, 3 500 patients) une phlébographie systématique [7] a évalué le ratio entre les TVP asymptomatiques et les TVP symptomatiques. Il est de 21 en cas de PTG et de 5 en cas de PTH. L'étude pivot retient le parallélisme symptomatique/asymptomatique noté dans la méta-analyse alors que son propre auteur conclut : *« Nous suggérons que des essais randomisés de phase III devraient éviter l'utilisation des thromboses veineuses profondes asymptomatiques pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse. Les essais apporteraient une plus grande pertinence clinique s'ils évaluaient à la fois l'efficacité et la sécurité des traitements évalués. »* Ceci est également confirmé par Kassaï [8] : *« Même si le critère de substitution est valable (TVP asymptomatique), sans une étude fiable de test diagnostique, nous ne pouvons quantifier le véritable effet du traitement. »* D'ailleurs, l'agence européenne du médicament remet « à l'honneur » l'écho-doppler car il est validé pour le diagnostic des thromboses proximales, est non invasif et peut facilement être renouvelé.

En 2006, l'EMA [9] recommande comme critère principal d'efficacité dans les essais thérapeutiques de confirmation un critère composite d'événements objectifs et documentés : TVP proximales (symptomatiques ou pas), embolie pulmonaire symptomatique bien documentée et non fatale et décès liés ou non à un événement thromboembolique. Pour les essais de non-infériorité, ne seront retenus que les décès liés à la maladie thromboembolique contrairement aux essais de supériorité qui tiendront compte de tous les décès, quelle que soit leur cause. Le choix de la construction de ce critère composite permet de donner une plus grande puissance à l'essai, où les événements thromboemboliques veineux (ETEV) asymptomatiques sont largement majoritaires, et donc nécessite un moins grand nombre de sujets à traiter...

Enfin, 25 % des phlébographies n'ont pu être étudiées (non réalisées ou pas d'interprétation possible). Afin de confirmer les résultats de l'étude principale, des analyses de sensibilité concernant le critère principal d'efficacité ont été effectuées, en utilisant le meilleur et le pire des scénarios afin de s'assurer que les données manquantes, n'avaient pas affecté la puissance de l'étude ou n'avaient pas eu une influence sur l'effet du traitement. Les résultats de ces analyses ne sont pas disponibles

Existe-t-il des biais ?

Il existe un biais de sélection et de réalisation : il est autorisé que les patients inclus reçoivent une faible dose d'aspirine (160 mg) et/ou portent des bas de contention élastiques sans que leur répartition au sein de chaque groupe soit connue. Ces 2 thérapeutiques ont montré leur efficacité dans la prévention de la maladie thromboembolique post-chirurgicale [10, 11], pour l'aspirine également une augmentation du



risque de saignement [11]. Il existe un biais de réalisation : la nature même du traitement de référence favorise la formation d'ecchymoses au point d'injection contrairement au placebo ; ceci peut participer à la rupture de l'aveugle (tous les patients recevaient une gélule et une injection).

Un biais d'attrition est présent car dans les 3 groupes dabigatran 220 mg, dabigatran 150 mg et enoxaparine, il y a eu des perdus de vue, respectivement 108/1157, 102/1 174 et 112/1 162. Ce biais d'attrition est applicable uniquement sur le critère dit de jugement principal. L'analyse a été faite en intention de traiter, aucun moyen n'a été proposé pour contrôler ce biais.

Le seuil de non-infériorité à 7,7 % qui, pris intrinsèquement, peut paraître exigeant (à 14 jours), est en fait arbitraire car aucune étude n'existe dans cette situation à 30 jours. Il aurait été scientifiquement plus pertinent de faire l'étude à 14 jours, comme dans les études réalisées dans cette indication avec le traitement de référence servant ici de comparateur.

Le dabigatran est-il aussi bien toléré ?

Le critère principal de tolérance est la survenue d'événements hémorragiques au cours du traitement : majeurs, non majeurs cliniquement significatifs et mineurs. Tous sont définis conformément aux recommandations reconnues, puis classés par un comité d'experts indépendants. Des comités examinent également les cas qui présentent des anomalies du taux des enzymes

hépatiques et une suspicion d'événements cardiovasculaires. Il n'y a pas de différence significative des saignements majeurs avec l'une ou l'autre des doses de dabigatran *versus* l'énoxaparine (p = 0,44 pour la dose de 220 mg, p = 0,60 pour la dose à 150 mg). L'incidence des augmentations du taux d'enzymes hépatiques et des événements coronariens aigus n'a pas été significativement différente entre les groupes.
Cependant, les examens biologiques ne sont pas réalisés dans un laboratoire centralisé. Et surtout, le critère principal de tolérance n'a pas participé au calcul du nombre nécessaire de sujets à traiter. Ces données ne sont donc utilisables qu'à titre documentaire et ne peuvent permettre de conclure à une tolérance similaire.

Peut- on attendre ces résultats sur nos patients ?

Les patients retenus pour l'étude sont plutôt jeunes (65 ans), plutôt en surcharge pondérale (en moyenne 79 kg), avec des reins en excellent état (ClCr 90 mL/mn). Ils ont exceptionnellement des antécédents de MTE (3 %). Sont exclus notamment les patients hypertendus non contrôlés, ceux ayant eu un infarctus dans les mois passés, les insuffisants rénaux sévères et les porteurs de cancers.
Sont-ils représentatifs de la population bénéficiant de PTH en France ? Les données PMSI de 2006 apportent un début de réponse : les patients sont en moyenne plus âgés (69,5 ans avec 66 % de plus de 70 ans).

Que dire du rapport bénéfice/risque et de l'ASMR ?

La balance bénéfice/risque serait donc voisine de celle des autres molécules. Cependant, même si la cohérence externe peut être considérée comme acceptable, la validité interne et la pertinence clinique du résultat mis en avant au terme de cet essai s'avèrent peu satisfaisantes. Les résultats de cette étude n'apportent pas de preuves fiables et cliniquement intéressantes. Ceci est confirmé par la Commission de la transparence qui considère que le dabigatran dans cette indication n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V).

Dans la pratique médicale et en conclusion

Bien que dans les conditions de l'étude le dabigatran ait montré sa non-infériorité par rapport à l'enoxaparine, cet essai n'apporte pas la preuve de l'efficacité clinique du traitement étudié. Il n'est donc pas justifié de l'utiliser de manière systématique en pratique.

Un essai de non-infériorité est acceptable dans la mesure où la perte d'efficacité consentie est compensée par un bénéfice cliniquement pertinent. Il n'en est rien : le dabigatran est considéré comme aussi efficace et sans risque supplémentaire. Un essai dont le critère de jugement principal associerait l'efficacité préventive du traitement sur les événements thromboemboliques veineux symptomatiques et sa tolérance aurait été plus pertinent.

La voie orale présente cependant un intérêt pour le patient (suppression des injections et facilité de prise) et pour le soignant (accident d'exposition au sang). Il en va de même pour les répercussions médico-économiques (suppression des actes infirmiers, surveillance biologique). Le bénéfice économique a été évalué en Grande-Bretagne et semble conséquent 127 *vs* 237 £ pour 28 à 35 jours de traitement [12].

Références :

1. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AK, van Dijk N, Frostick SP, et al. for the RE-NOVATE Study Group Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007;370:949-56.
2. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000;82-A:929-38.
3. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. Thromb Haemost. 2003;89:288-96.
4. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Liebermann JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2776-86.
5. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2765-75.
6. EMEA. Recommendation on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra and postoperative venous thromboembolic risk (CPMP/EWP/707/98. In, 2005.
7. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. J Thromb Haemost. 2007;5:1438-43.
8. Kassai B, Shah NR, Leizorovicza A, Cucherat M, Gueyffier F, Boissel JP. The true treatment benefit is unpredictable in clinical trials using surrogate outcome measured with diagnostic tests. J Clin Epidemiol. 2005;58:1042-51.
9. EMEA. Draft guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra and post operative venous thromboembolic risk (CPMP/EWP/707/98). In, 2006.
10. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. Arch Intern Med. 1994;154:67-72.
11. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin : Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355:1295-302.
12. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. Clinical Therapeutics. 2009;31:194-212.

Le dabigatran

La rédaction de Médecine

Sur nos 8 indicateurs :

1. Quelles sont les preuves de l'efficacité clinique ?	Insuffisantes	**Acceptables**	Satisfaisantes
2. À quel niveau apprécier l'efficacité ?	Minime	Modeste	**Efficace**
3. Quelles sont les preuves de la tolérance ?	Insuffisantes	**Acceptables**	Satisfaisantes
4. À quel niveau apprécier la tolérance ?	Mauvaise	Moyenne	**Bonne**
5. Quel est le rapport bénéfice/risque ?	Passable	**Moyen**	Bon
6. Dans quelle fraction de la population définie par l'AMM le médicament peut-il être utilisé avec la plus grande efficacité ?	Minoritaire	**Majoritaire**	Totale
7. Transposabilité des données des essais à la pratique ?	Vraisemblablement non	**Incertaine**	Vraisemblablement oui
8. Progrès thérapeutique ?	Inexistant	**Mineur**	Majeur

Les « plus » :

- Traitement *per os*
- Pas de contrôles biologiques

Les « moins » :

- Pas de supériorité par rapport au traitement conventionnel,
- Pas d'amélioration de la tolérance,
- Pas d'antidotes disponibles.

En pratique :
Prudence chez la personne âgée

À ne pas utiliser	Attendre de nouvelles données	À « réserver » à certains cas	À utiliser dans l'ensemble de l'indication