

Prévention secondaire d'événements thromboemboliques veineux chez les patients cancéreux : héparine de faible poids moléculaire ou warfarine?

Jayson Gallant

Titre de l'article : Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.

Auteurs : Lee AY, Levine MN, Baker RI et coll. pour les Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators.

Commanditaires : En plus de fournir l'agent étudié (daltéparine), la compagnie Pharmacia a collaboré financièrement à cette étude. De plus, un représentant de la compagnie était membre du comité directeur de l'étude, qui avait comme mission de réviser et d'approuver le protocole, de superviser le déroulement de l'étude, de formuler le plan d'analyse statistique, de réviser et d'interpréter les données et de rédiger le manuscrit.

Cadre de l'étude : Étude multicentrique qui regroupe des patients provenant de 48 centres répartis dans 8 pays (Canada, Australie, Nouvelle-Zélande, États-Unis, Italie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni). La période de recrutement s'échelonnait de mai 1999 à octobre 2001.

Devis : Essai clinique, randomisé, contrôlé et ouvert.

Objectif de l'étude : Comparer l'efficacité et l'innocuité d'une héparine de faible poids moléculaire (HFPM), soit la daltéparine, à celles d'un anticoagulant oral (ACO) dans la prévention secondaire d'événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients cancéreux.

Population à l'étude : Les patients âgés de plus de 18 ans souffrant d'un cancer actif qui présentaient un ETEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou les deux) nouvellement diagnostiqué étaient inclus dans l'étude. Les exclusions à l'enrôlement étaient les suivantes : poids de 40 kg ou moins, score du statut de

performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 3 ou 4, traitement à doses thérapeutiques de toutes formes d'héparine dans les 48 heures précédant la randomisation, traitement avec un ACO, saignement actif ou majeur dans les 2 semaines précédant la randomisation, conditions médicales associées à un risque de saignement (p. ex. ulcère peptique actif, neurochirurgie récente), décompte plaquettaire inférieur à $75\ 000/\text{mm}^3$, contre-indication à l'héparinothérapie (p. ex. antécédents de thrombocytopenie induite à l'héparine [HIT]) ou à l'utilisation d'agents de contraste, créatinine sérique supérieure à 3 fois la limite supérieure, grossesse et impossibilité d'un retour au centre pour le suivi.

Traitement à l'étude : Tous les patients à l'étude recevaient initialement la daltéparine à une dose de 200 UI/kg par voie sous-cutanée administrée de façon quotidienne. Les patients randomisés au traitement avec ACO recevaient la daltéparine durant une période minimale de 5 jours pendant laquelle un chevauchement avec la warfarine (ou l'acénocoumarol pour les centres en Espagne et aux Pays-Bas) était effectué. La daltéparine était cessée lorsque 2 valeurs thérapeutiques d'INR (international normalized ratio) étaient obtenues à 24 heures d'intervalle et le traitement oral était poursuivi pour une période de 6 mois. Pour les patients randomisés au traitement avec HFPM, la dose initiale de daltéparine était maintenue durant un mois puis ensuite diminuée à une dose d'approximativement 150 UI/kg pour une période totalisant 6 mois de traitement (les doses étaient assignées selon le poids à une dose disponible en seringues préremplies).

Points évalués : Le sujet principal de l'étude était la récurrence d'ETEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou les deux) objectivée à l'aide des tests diagnostics appropriés. Les chercheurs se sont également attardés à l'incidence de saignements majeurs et mineurs ainsi qu'à la mortalité.

Jayson Gallant, B.Pharm., est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option : établissement de santé) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

Résultats : L'étude compte 676 patients répartis de façon égale dans les 2 groupes de traitement. Les caractéristiques démographiques des groupes étaient jugées comparables. Vingt-sept (27) patients (8,0 %) sous daltéparine ont présenté une récurrence d'EDEV comparativement à 33 patients (9,8 %) sous anticoagulant oral. Le rapport de cote (odds-ratio) comparant la daltéparine au traitement anticoagulant oral se chiffrait à

0,48 ($p = 0,002$). Aucune différence significative ne fut détectée par l'étude au niveau des saignements majeurs ou mineurs et de la mortalité.

Conclusion : Les auteurs ont conclu qu'un traitement avec une HFPM était plus efficace qu'un ACO dans la prévention secondaire d'EDEV, et ce, sans augmenter le risque de saignements.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. Les traitements à l'étude ont été assignés par le processus de randomisation. De plus, la randomisation était stratifiée selon chaque centre participant à l'étude et était centralisée à un centre de recherche responsable de coordonner celle-ci.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	NON. Quatre patients ont été exclus de l'analyse des résultats au niveau de la récurrence d'EDEV (deux patients dans chaque groupe), car ils ont présenté des affections thromboemboliques qui ne correspondaient pas aux critères d'EDEV retenus par l'étude. Le suivi semble avoir été complété pour tous les autres patients à l'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Mis à part les quatre patients exclus de l'analyse des résultats, les patients ont été évalués dans le groupe de traitement auquel ils avaient été assignés par la randomisation.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	NON. Étant donné qu'un traitement était administré par voie sous-cutanée et que l'autre était administré par voie orale, les chercheurs ont retenu un devis ouvert. Afin de minimiser les biais d'information, un suivi systématique fut élaboré et appliqué aux deux groupes.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Selon les auteurs, les caractéristiques démographiques et cliniques de départ des patients de chacun des groupes de traitement n'étaient pas significativement différentes.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Rien n'indique que les groupes ont été traités différemment.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Vingt-sept (27) patients ont présenté une récurrence d'EDEV dans le groupe traité avec la daltéparine alors que 33 patients sous anticoagulation orale ont présenté ce genre d'événement. Selon les auteurs, les estimations Kaplan-Meier du risque d'EDEV à 6 mois se chiffrent à 9 % pour la daltéparine et à 17 % pour l'anticoagulation orale. Selon ces estimations, 13 patients auraient besoin d'être placés sous daltéparine pour prévenir un EDEV (NNT = 13).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un niveau de confiance de 95 % a été retenu pour tous les tests statistiques utilisés afin de détecter une différence statistiquement significative. Sur le rapport de cote (odds-ratio) de l'enjeu principal calculé à 0,48, l'intervalle de confiance s'échelonne de 0,30 à 0,77.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	Oui et non. Les critères d'exclusion étaient relativement nombreux, ce qui a mené à l'exclusion de 439 patients sur 1 303 qui répondaient aux critères d'inclusion (34 %). Cette constatation nous indique que les résultats de l'étude ne peuvent pas nécessairement s'appliquer à tous les nouveaux cas. Les patients étaient plus fréquemment exclus de l'étude parce qu'ils présentaient un score ECOG de 3 ou 4 (169 patients), qu'ils avaient reçu un traitement avec une forme d'héparine dans les 48 heures prérandomisation ou qu'ils ne pouvaient pas se rendre à une clinique de suivi facilement.
---	--

De plus, la généralisation des résultats dans ce cadre-ci dépend significativement du niveau de contrôle de l'INR qui peut être accompli chez les patients placés sous warfarine. Dans le cadre de cette étude, l'INR était thérapeutique pour 41 % des contrôles effectués. Le suivi de l'INR était assuré par des omnipraticiens qui devaient analyser les résultats et ajuster la thérapie en conséquence à un intervalle maximal de deux semaines entre les prélèvements. Les résultats de cette étude ne pourront s'appliquer qu'aux patients qui bénéficient du même type de suivi.

Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	L'étude a évalué les impacts cliniques pertinents qui sont habituellement mesurés par les études similaires dans ce domaine (récurrence d'ETEV, saignements et mortalité) ¹ .
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	NON. L'étude indique une supériorité de la daltéparine par rapport à un ACO dans la prévention secondaire d'ETEV chez les patients cancéreux. Cette supériorité est probablement sous-jacente à un contrôle de l'INR sous-optimal chez les patients à l'étude. Reste à déterminer si un meilleur contrôle de l'INR est possible en clinique et si les HFPM garderaient leur supériorité dans ce contexte.

Discussion

L'étude CLOT démontre que l'utilisation d'HFPM semble comporter des avantages en prévention secondaire d'ETEV chez les patients cancéreux, car elles semblent diminuer le risque de récurrence lorsqu'elles sont comparées à la warfarine. Par contre, des réflexions s'imposent avant d'appliquer ces conclusions chez nos patients.

L'efficacité de l'ACO est soumise à des variations potentiellement considérables chez un patient donné. En effet, les habitudes de vie, les nombreuses interactions médicamenteuses et l'état de la fonction hépatique peuvent potentiellement modifier le niveau de contrôle qu'on obtient avec l'utilisation de la warfarine. Les patients cancéreux sont particulièrement susceptibles d'obtenir un niveau de contrôle variable compte tenu des agents de chimiothérapie hépatotoxiques qu'ils peuvent potentiellement recevoir et des nombreux médicaments qui composent leurs profils pharmacothérapeutiques, ce qui donne lieu à un risque d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec l'ACO. Le niveau de contrôle de l'ACO estimé par des mesures de l'INR constitue un facteur déterminant dans l'atteinte des objectifs thérapeutiques d'efficacité et d'innocuité. En effet, si l'INR d'un patient est sous-thérapeutique, celui-ci sera plus à risque de présenter une récurrence d'ETEV tandis que s'il est surthérapeutique, le patient devient plus à risque de saignements. Les HFPM ont comme avantage d'avoir un effet anticoagulant plus prévisible comparativement à la warfarine. Ainsi, les résultats de la comparaison entre la daltéparine et l'ACO dépendent en grande partie du niveau de contrôle atteint avec l'ACO. L'étude CLOT fait preuve d'une transparence appréciable en ce qui a trait au niveau de contrôle obtenu chez les patients sous ACO. L'étude rapporte que l'INR était thérapeutique pour 41 % des prélèvements d'INR obtenus, ce qui se compare aux résultats d'autres études publiées antérieurement¹. Les auteurs rapportent que

20 des récurrences d'ETEV sur les 53 rapportées dans le groupe sous warfarine/acénocoumarol ont eu lieu à des valeurs d'INR sous-thérapeutiques (INR inférieur à 2,0). Il est intéressant de constater que si les ETEV qui sont survenus à un INR sous-thérapeutique sont retranchés du nombre total dans le groupe ACO, nous obtenons 33 ETEV ayant eu lieu à un INR qui était soit thérapeutique ou surthérapeutique, ce qui est très semblable au nombre obtenu avec la daltéparine. L'étude affirme également que l'incidence de saignement était associée à la présence de valeurs d'INR surthérapeutiques chez les patients traités avec un ACO, mais n'explique pas cet énoncé avec des chiffres concrets.

Dans le cadre du suivi imposé par l'étude, une valeur d'INR devait être obtenue à un intervalle minimal de deux semaines. Le niveau de contrôle et les ajustements nécessaires à la thérapie anticoagulante étaient effectués par un omnipraticien. Il est donc important de considérer ces modalités dans la généralisation et l'extrapolation des résultats. En effet, la littérature semble démontrer que le niveau de contrôle de l'INR d'un patient sous ACO peut être amélioré significativement par un suivi en clinique d'anticoagulothérapie. À titre d'exemple, Wilson et coll. ont comparé, en effectuant un essai clinique randomisé, le suivi d'une clinique spécialisée en anticoagulothérapie au suivi habituel effectué par des médecins de famille². À partir des 212 patients assignés de façon aléatoire à l'un ou l'autre des types de suivi, les auteurs ont décelé une différence statistiquement significative en faveur du suivi effectué en clinique spécialisée en ce qui a trait à la proportion du temps où les patients présentaient un INR thérapeutique (82 % vs 76 % : $p = 0,034$) et à la proportion de patients ayant présenté une ou des valeurs d'INR < 1,5 ou > 5,0 (30 % vs 40 % : $p = 0,005$), et ce, avec un nombre de mesures de l'INR moyen moindre (11 vs 13 : $p = 0,001$)². Nous pouvons extrapoler ces résultats à notre analyse de l'étude CLOT en posant comme hypothèse que si le suivi des patients avait été effectué en clinique d'anticoa-

gulothérapie plutôt que chez un omnipraticien, la proportion du temps où l'INR était thérapeutique aurait peut-être augmenté de manière que moins d'ETEVE aient lieu dans le groupe ACO et ainsi changer les conclusions de l'étude. Des études comparatives qui utilisent un suivi en clinique d'anticoagulothérapie sont évidemment nécessaires pour valider cette hypothèse.

Les coûts constituent un facteur additionnel à garder à l'esprit lorsque l'on décide de l'option thérapeutique à prioriser. Selon les résultats de l'étude CLOT, 13 patients doivent être placés sous daltéparine au lieu d'être anticoagulés par voie orale afin d'éviter une récurrence d'ETEVE. En utilisant les données de la RAMQ, le coût incrémental calculé approximatif se chiffre à 3 400 \$ pour un patient de 60 kg pour une période de 6 mois (selon la liste de la RAMQ). En combinant ces deux données calculées, on se rend compte qu'il en coûte 44 200 \$ de plus pour éviter une récurrence d'ETEVE. À titre comparatif, il est rapporté qu'en 1998 les coûts liés au traitement d'un épisode de thrombose veineuse profonde se chiffre à 9 337 \$US et ceux d'un épisode d'embolie pulmonaire à 12 795 \$US³. Il serait donc probablement moins rentable au niveau des coûts de traiter systématiquement tous les patients cancéreux avec de la daltéparine pour les bénéfiques qui ont été rapportés par cette étude. Il est important de mentionner que le calcul du coût incrémental n'incluait pas les frais liés à la mesure de l'INR chez les patients traités avec de la warfarine et que la prise en considération de ces coûts pourrait potentiellement diminuer la différence des coûts entre les deux modalités de traitement.

Finalement, à la lumière de tous les arguments présentés, le facteur le plus important à prendre en compte est le patient. En effet, un traitement avec une

HFPM peut être source de plusieurs désagréments pour un patient. Tout d'abord, une HFPM est synonyme d'une injection par voie sous-cutanée par jour, ce qui risque de déplaire à plusieurs patients. De plus, le patient doit être en mesure de comprendre et d'appliquer la technique d'injection par voie sous-cutanée. Harrison et coll. ont rapporté que près d'un tiers des patients se sentaient inconfortables face à l'idée de s'autoinjecter une HFPM à la maison de façon quotidienne⁴. La warfarine comporte également son lot de désavantages. Plusieurs prélèvements de suivi doivent être effectués et les habitudes de vie ne doivent pas être changées trop radicalement au risque d'altérer le contrôle de l'INR. Les implications de chaque modalité thérapeutique doivent être transmises au patient de façon objective afin qu'il puisse juger du traitement qui convient le mieux à son mode de vie.

Pour toute correspondance :

Jayson Gallant

Résident en pharmacie

Hôpital Sainte-Justine, département de pharmacie

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : jaysongallant@hotmail.com

Références :

1. Meyer G et coll. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729-35.
2. Wilson SJ et coll. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169(4):293-8.
3. Bick RL. Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism. *Drugs* 2000;60(3):575-95.
4. Harrison L et coll. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2001-3.