

Dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse aiguë : Étude RECOVER

Fanny Vaillant, Anne Spinewine, Barbara Sneyers

Titre de l'article : Dabigatran versus warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

Auteurs : Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et coll. pour le groupe d'étude RECOVER.

Commanditaires : Boehringer Ingelheim. Les liens avec la firme finançant l'essai étaient importants (conception, mise en œuvre, préparation du compte rendu).

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 228 centres répartis dans 29 pays, principalement en Europe et en Amérique du Nord. La répartition aléatoire a été effectuée entre avril 2006 et novembre 2008, et au total, 2564 patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes.

Protocole de recherche : Étude clinique de phase 3, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et double placebo, comparant le dabigatran à la warfarine sur une période de six mois.

Patients : Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient soit une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale aiguë symptomatique, du ou des membres inférieurs, soit une embolie pulmonaire (EP). Un traitement anticoagulant de six mois devait être considéré comme approprié pour permettre l'admissibilité du patient.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une durée des symptômes \geq 14 jours ;
- Une EP avec instabilité hémodynamique ou nécessitant une thrombolyse;
- Une autre indication nécessitant un traitement à la warfarine;
- Une maladie cardiovasculaire instable récente;
- Un risque élevé de saignement;
- Une maladie hépatique sévère (taux d'aminotransférases deux fois supérieurs aux taux normaux);
- Une clairance de la créatinine $<$ à 30 mL/minute;

- Une espérance de vie $<$ six mois;
- Une contre-indication à l'héparine ou à un produit de contraste;
- Une grossesse ou planification d'une grossesse;
- Un recours à une thérapie antiplaquettaire à long terme (l'acide acétylsalicylique (ASA) \leq 100 mg/jour était acceptée).

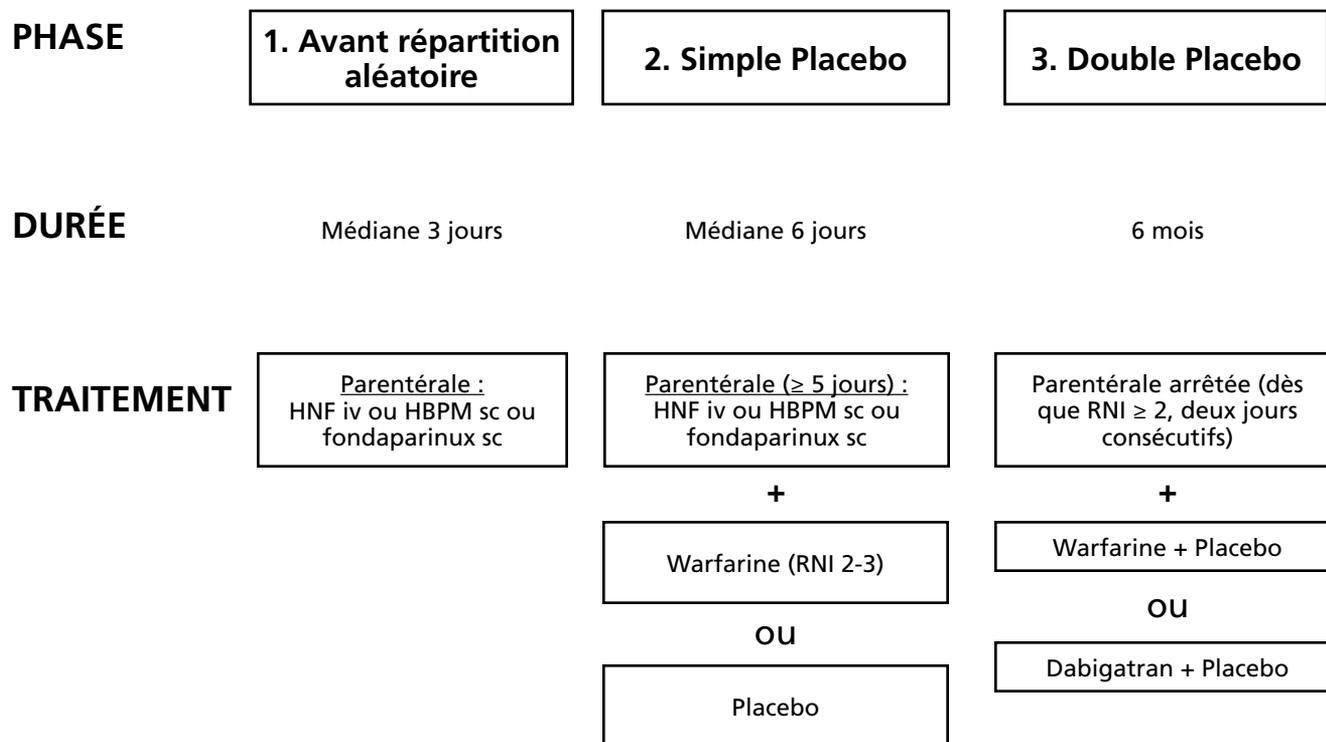
Interventions : Avant la répartition aléatoire, les patients étaient traités à l'aide d'anticoagulants parentéraux, soit l'héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse (IV), une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) par voie sous-cutanée (sc) ou du fondaparinux sc. L'administration de warfarine commençait le jour de la répartition aléatoire ; les patients du groupe dabigatran recevaient un placebo de warfarine. Durant cette première phase (phase simple placebo), la dose de warfarine était ajustée à partir d'un véritable ratio international normalisé (RNI) pour le groupe warfarine et d'un RNI généré électroniquement pour le groupe dabigatran. Le RNI cible était entre 2 et 3. L'anticoagulation parentérale devait être d'une durée minimale de cinq jours et se poursuivait jusqu'à ce qu'un RNI \geq 2 pendant deux jours consécutifs soit atteint. La deuxième phase (phase double placebo) débutait au moment de l'arrêt de l'anticoagulation parentérale. À ce moment commençait l'administration de dabigatran, à raison de 150 mg deux fois par jour par voie orale, et du placebo de dabigatran pendant une période de six mois (figure 1).

Fanny Vaillant est pharmacienne hospitalière, en cours de spécialisation en pharmacie clinique à l'Université catholique de Louvain, Belgique

Anne Spinewine, Ph.D., est pharmacienne clinicienne et chargée de cours, Cliniques universitaires de Mont-Godinne et Centre de pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, Belgique

Barbara Sneyers est pharmacienne clinicienne aux soins intensifs, Cliniques universitaires Saint-Luc - Université catholique de Louvain, Belgique

Figure 1 : Structure de l'étude



TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; HNF : héparine non fractionnée; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; in : intraveineuse; sc : sous-cutanée; RNI : ratio international normalisé

Points évalués : Les résultats primaires regroupés comprenaient une récurrence des symptômes avec TVP des membres inférieurs ou EP prouvées et tout décès lié à une thrombo-embolie veineuse (TEV) dans les six mois qui suivaient la répartition aléatoire. Les résultats secondaires d'efficacité reprenaient chacun des éléments du résultat primaire regroupé ainsi que les décès toutes causes confondues.

Les résultats relatifs à l'innocuité comportaient notamment l'apparition d'évènements hémorragiques. Les hémorragies étaient définies comme majeures si elles étaient associées à une chute d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, nécessitant une transfusion d'au moins deux unités de sang, touchant des organes critiques (intracrânien, hémarthrose, hémoptysie) ou étant fatales. Les autres épisodes de saignement étaient classés comme mineurs. Les saignements mineurs étaient sous-catégorisés en saignements cliniquement significatifs mais non majeurs et en saignements légers. La fonction hépatique, la survenue de syndrome coronarien aigu (SCA) et l'apparition de tout autre effet indésirable étaient également évalués. L'adhésion au traitement était systématiquement mesurée par comptage des capsules.

Résultats : Au total 2564 patients ont initialement été recrutés, mais seuls 2539 patients satisfaisaient aux critères d'inclusion et d'exclusion : 1274 patients ont reçu le dabigatran et 1265 ont reçu la warfarine (figure 2).

Les caractéristiques de base des patients étaient généralement similaires dans les deux groupes, tant du point de vue des caractéristiques démographiques que du point de vue des facteurs de risque de maladie thromboembolique. L'âge moyen des patients était de 55 ans, 60 % étaient des hommes, et leur poids moyen était d'environ 85 kg. Il est à noter que l'indice de masse corporelle (IMC) du groupe dabigatran était légèrement plus élevé que celui du groupe warfarine : 28,9 et 28,4 kg/m² respectivement (p = 0,03). Les patients des deux groupes ont reçu un traitement anticoagulant par voie parentérale (HNF, HBPM ou fondaparinux) d'une durée moyenne de 10 jours. L'adhésion au traitement était excellente dans les deux groupes (98 % dans le groupe dabigatran, 97,5 % dans le groupe warfarine). Les valeurs de RNI se situaient dans la fenêtre thérapeutique chez 60 % des patients sous warfarine (sous-thérapeutique dans 21 % des cas et suprathérapeutique dans 19 % des cas).

Figure 2 : Nombre de patients dans l'étude

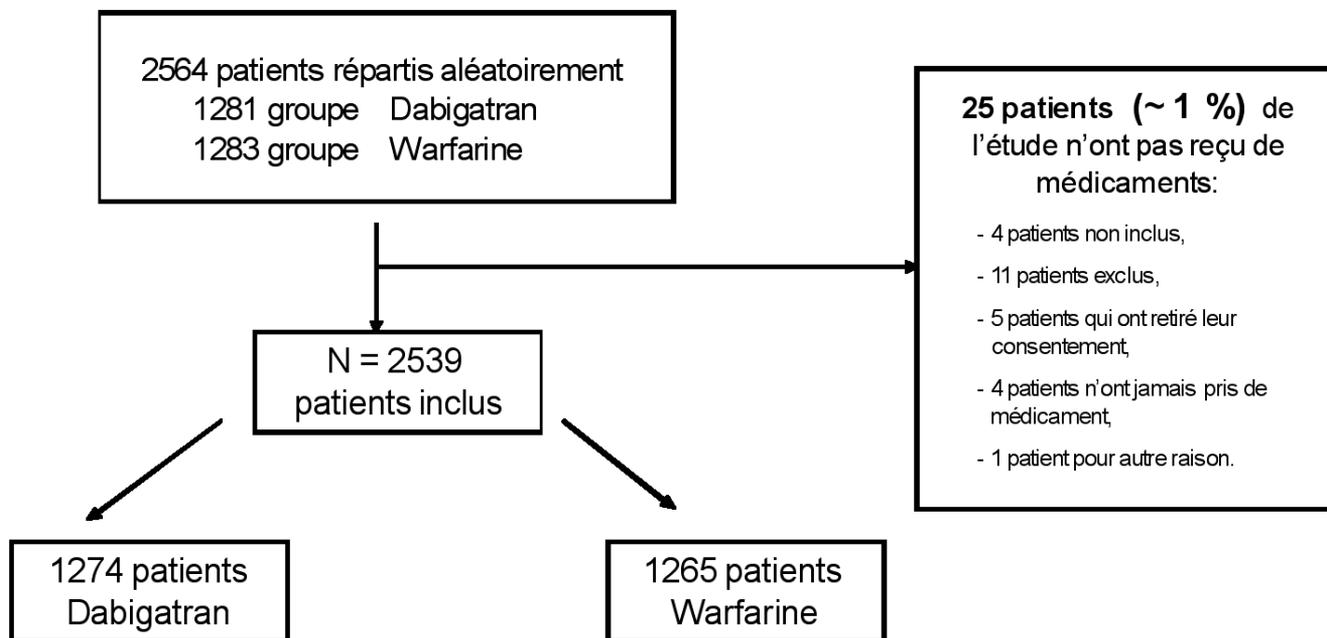


Tableau I : Principaux résultats de l'étude RECOVER

Variable	Dabigatran (N = 1274)	Warfarine (N = 1265)	HR (IC 95 %) ou Valeur de p
A. Critères d'efficacité			
1. Critère de jugement principal : ETE veineux et mortalité associée (%) <i>Pendant la période de l'étude</i>	2,4	2,1	HR : 1,10 (0,65-1,84)
2. Critères de jugement secondaires			
- TVP symptomatique	1,3	1,4	HR : 0,87 (0,44-1,71)
- EP non fatale	1	0,6	HR : 1,85 (0,74-4,64)
- Décès liés à un ETE	0,1	0,2	HR : 0,33 (0,03-3,15)
- Décès totaux	1,65	1,66	HR : 0,98 (0,53-1,79)
B. Critères de sécurité			
Évènements hémorragiques majeurs cliniquement visibles	1,6	1,6	HR : 0,82 (0,45-1,48)
Hémorragies majeures et non majeures relevées cliniquement	5,6	5,6	HR : 0,63 (0,47-0,84)
Total de toutes les hémorragies	16,1	16,1	HR : 0,71 (0,59-0,85)
Évènements menant à un arrêt du traitement, pendant la durée totale de l'étude	9	9	Valeur de p = 0,05

ETE : évènements thrombo-emboliques; TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; HR : risque relatif exprimé en hazard ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; Tx : traitement

Concernant le résultat primaire, la différence entre les deux traitements n'était pas significative (risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) = 1,1; IC95 % : 0,65-1,84) et la non-infériorité a été démontrée. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'hémorragies majeures, ou d'autres types d'effets indésirables, hormis la dyspepsie, qui était significativement plus fréquente dans le groupe dabigatran. Les principaux résultats sont décrits dans le tableau I.

Conclusion des auteurs : Dans le traitement des TEV, une dose fixe de dabigatran 150 mg deux fois par jour s'avère aussi efficace que la warfarine avec un profil d'innocuité similaire, tout en présentant l'avantage de ne pas nécessiter de monitoring particulier et d'engendrer moins d'interactions médicamenteuses.

Discussion

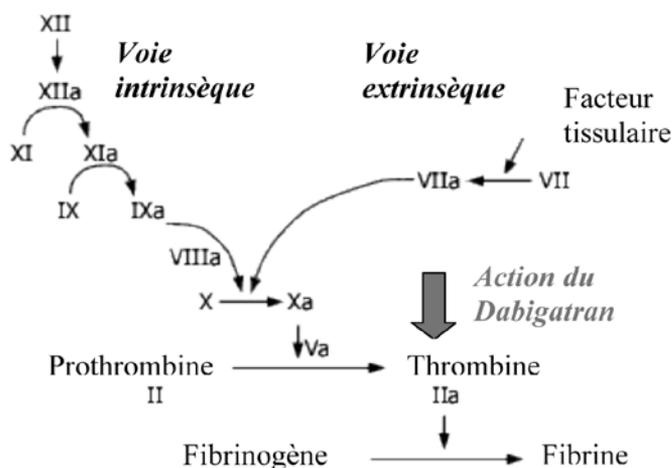
De nouveaux anticoagulants oraux, administrés à dose fixe (ximélagatran, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban), ont été développés au cours des dernières années^{1,2}. Ceux-ci s'avèrent particulièrement intéressants si on considère les nombreux désavantages des antagonistes de la vitamine K (AVK), à savoir une fenêtre thérapeutique étroite, d'où la nécessité de monitorer le RNI, et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Le ximélagatran, le premier inhibiteur direct de la thrombine à usage oral développé, a été retiré du marché mondial en 2006 en raison de son hépatotoxicité³⁻⁵. Actuellement, le dabigatran, un inhibiteur compétitif direct et sélectif de la thrombine (figure 3)⁶ est indiqué pour la prévention des TEV chez les patients adultes en période postopératoire d'une chirurgie orthopédique majeure^{5,7,8}.

Récemment, l'étude RE-LY a démontré des résultats très intéressants dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). Une dose de dabigatran de 110 mg deux fois par jour donnait un résultat primaire équivalent à celui de la warfarine, avec l'avantage de causer moins de saignements majeurs alors qu'une dose de 150 mg de dabigatran deux fois par jour donnait des résultats supérieurs à ceux de la warfarine avec un taux similaire de saignements majeurs¹⁰.

L'étude RECOVER a permis de comparer le dabigatran à la warfarine, dans le traitement des TEV. Cette étude conclut en une non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine mais pas en une supériorité sur cette dernière. En effet, 2,4 % des patients qui recevaient le dabigatran ont récidivé après six mois, contre 2,1 % des patients qui recevaient la warfarine (HR = 1,1 ; IC95 % : 0,65-1,84).

Figure 3 : Mécanisme d'action du dabigatran⁶



L'étude a été interrompue avant six mois chez 16 % des patients traités avec le dabigatran comparativement à 14,5 % des patients traités avec la warfarine. Les effets indésirables sont les causes d'interruption les plus importantes (9 % dans le groupe dabigatran et 6,8 % dans le groupe warfarine ; HR = 1,3 ; IC95 % : 1,01-1,76, p = 0,05).

Le risque d'hémorragies majeures était légèrement inférieur avec le dabigatran sans toutefois atteindre de seuil significatif (HR = 0,82 ; IC 95 % : 0,45-1,48). Toutefois, la différence était significative en faveur du dabigatran lorsque les hémorragies majeures étaient associées aux hémorragies non majeures cliniquement significatives (réduction de 3,2 %/6 mois ; HR = 0,64 ; IC 95 % [0,47-0,84]). Le résultat était aussi significatif lorsque l'ensemble des saignements ont été compilés (réduction de 5,8 %/6 mois ; HR = 0,73 ; IC 95 % [0,59-0,85]).

Outre les hémorragies, la dyspepsie était le seul effet indésirable montrant une différence significative entre les deux traitements, et cette fois, en défaveur du dabigatran (3,1 % versus 0,7 %, p < 0,001). Notons que la dyspepsie associée au dabigatran était déjà connue à la suite de la publication des résultats de l'étude RE-LY, l'incidence y était même plus importante (11,3 % dans l'étude RE-LY par rapport à 2,9 % dans l'étude RECOVER). L'étude RECOVER n'a pas démontré de recrudescence du SCA alors que l'étude RE-LY en a noté une significative. Ajoutons néanmoins que le suivi était très court dans l'étude RECOVER, puisqu'il a duré six mois alors qu'il était de deux ans dans l'étude RE-LY¹⁰.

Certaines caractéristiques de base absentes auraient été pertinentes pour l'évaluation adéquate de l'efficacité et surtout de l'innocuité du dabigatran. Par exemple, il aurait été intéressant de comparer les antécédents de SCA entre les patients de l'étude RE-LY et ceux de l'étude RECOVER et, par conséquent, d'évaluer l'effet du dabigatran sur le risque de SCA. D'autre part, il n'y a pas de mention du nombre de patients recevant de l'ASA < 100 mg

par jour ; cela aurait été judicieux pour l'évaluation du risque de saignement engendré par cette combinaison et aurait favorisé la comparaison avec les résultats de l'étude RE-LY, étant donné que 39 % des patients sous dabigatran 150 mg recevaient de l'ASA¹⁰. Finalement, le nombre de patients sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) était inconnu. Il existe, d'une part, une interaction par diminution de l'aire sous la courbe du dabiga-

tran et par conséquent, une diminution potentielle de son efficacité. D'autre part, les IPP peuvent masquer l'apparition de dyspepsie liée au dabigatran¹¹.

Un des points faibles de l'étude concerne sa population. Le nombre de patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion n'est pas connu, il est donc possible qu'il soit important. Les patients étaient relativement

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. De plus, une stratification a été effectuée en fonction du type de TEV ainsi que pour la présence ou l'absence de cancer.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	OUI. L'analyse a été réalisée avec l'intention de traiter.
Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme?	OUI, mais le suivi a duré moins de 6 mois pour 7,9 % des patients du groupe dabigatran et 7,7 % du groupe warfarine.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Tous les patients qui recevaient au minimum une dose du médicament étaient évalués selon le résultat primaire. La limite principale est l'absence d'analyse <i>per</i> protocole, indispensable pour une étude de non-infériorité.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	OUI. Les deux phases de l'étude se sont déroulées à double insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes. Il n'y a pas de données sur la prise d'autres médicaments, notamment de certains médicaments qui pourraient augmenter le risque de TEV (comme certains traitements hormonaux) ou qui pourraient interagir avec le dabigatran (comme l'amiodarone, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs de la PGP).
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Sur un suivi de 6 mois, on observe que, pour le résultat primaire (récurrence de TEV et de décès associés), le taux d'incidence est de 2,4 % dans le groupe dabigatran et de 2,1 % dans le groupe warfarine. Le <i>hazard ratio</i> (HR) est de 1,1 (IC à 95 % ; 0,65-1,84). La non-infériorité a été démontrée pour les seuils prédéfinis.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Intervalles de confiance fixés à 95 %.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Ces résultats peuvent être appliqués à nos patients présentant des TEV et âgés de 55 ans environ. Cependant, les résultats ne peuvent pas être appliqués aux patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou entre 30 et 50 ml/min, car ces patients représentaient seulement 10 % de la population de l'étude, ceux ayant un risque de saignement élevé ou nécessitant un traitement antiplaquettaire au long cours ont été exclus de l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	OUI, les critères d'évaluation d'efficacité (récidives de TEV et de mortalité) et d'innocuité ont bien été évalués.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui. Les avantages du dabigatran se situent à d'autres niveaux : absence de suivi spécifique et moins d'interactions médicamenteuses ou alimentaires.

jeunes (âge moyen de 55 ans), alors que la prévalence des TEV augmente fortement avec l'âge. Les personnes âgées de plus de 75 ans étaient sous-représentées.

En termes d'insuffisance rénale (IR), les patients souffrant d'une IR grave étaient exclus, et ceux avec une clairance située entre 30 et 60 mL/min ne représentaient que 10 % des patients inclus. Les résultats de l'étude ne peuvent donc pas être généralisés aux patients avec une clairance < 60 mL/min. D'ailleurs, tous les patients du groupe dabigatran ont reçu la même dose de principe actif, à savoir 150 mg deux fois par jour. Or dans la monographie, la dose suggérée pour la thromboprophylaxie doit être diminuée dans plusieurs situations (prise d'amiodarone ou de vérapamil, IR modérée, âge > 75 ans)¹². Dès lors, ne faudrait-il pas également appliquer cette diminution de dose pour le traitement des TEV? Les auteurs n'indiquent pas la raison de l'absence d'adaptation. D'ailleurs, ces adaptations posologiques n'ont pas non plus été appliquées dans l'étude RE-LY¹⁰.

Que fait-on dans les conditions aiguës, par exemple lors d'une IR aiguë qui pourrait potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran? L'absence de tests de laboratoire spécifiques pour le dabigatran et l'absence d'antidote peuvent s'avérer problématiques dans des situations particulières, notamment dans les cas de surdosage et d'hémorragies majeures.

Dans cette étude, comme dans l'étude RE-LY d'ailleurs, davantage de patients ont arrêté le traitement sous dabigatran, il est dès lors légitime de se questionner sur la tolérance au dabigatran. En effet, il existe certaines incertitudes quant à l'usage de ce nouvel anticoagulant, en particulier en ce qui concerne son innocuité à long terme et ses interactions médicamenteuses (notamment celles avec la glycoprotéine P)¹¹. Devant le manque de données et de recul, il est fort possible que les effets réels des interactions médicamenteuses soient méconnus et même sous-estimés. D'autres études sont actuellement en cours, et leurs résultats devront certainement être considérés lors de l'élaboration des monographies.

Une autre critique que l'on peut formuler pour cette étude est que le dabigatran n'a pas été testé d'emblée en monothérapie, il a d'abord été associé à une anticoagulation parentérale et introduit seulement 9 à 10 jours après

le diagnostic de la TVP/EP. On n'a donc pas de données concernant l'utilisation du dabigatran en monothérapie pour le traitement initial des TEV. Enfin, une analyse pharmaco-économique sera nécessaire afin d'évaluer le rapport coût – efficacité du dabigatran, celui-ci s'avère plus cher que la warfarine, mais le suivi s'avère moins coûteux que le suivi habituel des AVK.

En conclusion, l'étude RECOVER a démontré que le dabigatran est au moins aussi efficace que la warfarine dans le traitement aigu des TEV. Néanmoins, certaines questions subsistent quant à la dose optimale, notamment dans les situations particulières, à l'innocuité à long terme et à certaines interactions médicamenteuses.

Pour toute correspondance :

Fanny Vaillant

Hôpital Saint-Luc à Bruxelles

Département de pharmacie clinique

Avenue Hippocrate, n° 10

1200 Bruxelles

Belgique

Téléphone : (0032) 027643665

Télécopieur : (0032) 027643680

Courriel : fanny.vaillant@uclouvain.be

Références

1. Bauer K. Anticoagulants. *Hematology* 2006;1:450-6.
2. Garcia D, Libby E, Crowther M. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:1-6.
3. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin. *Arch Int Med*. 2006;166:853-9.
4. Boos C, YH Lip G. Ximelagatran: an eulogy. *Thrombosis Research* 2006;118:301-4.
5. Astrazeneca. Decide to withdraw Exanta® (ximelagatran). [en ligne] <http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/2006> (site visité le 15 février 2010).
6. Warfarinfo.com [en ligne] <http://www.warfarinfo.com/dabigatran> (site visité le 9 juillet 2010).
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N. 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.
8. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH et coll. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery: the RE-MOBILIZE randomized trial. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
9. Eriksson BI. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation: the RE-LY randomized trial. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
11. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(suppl1):9-16.
12. Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques. Pradax [en ligne] <http://www.e-therapeutics.ca> (site visité le 20 avril 2010).