Phlébologie 2021, 74, 1, p. 62-69

Article original
Original paper

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Quelle extrapolabilité des résultats des essais de prévention prolongée de la maladie thromboembolique veineuse dans la population suivie en médecine générale ?

How extrapolable are the results of long-term prevention trials of venous thromboembolic disease in the population followed in general medicine?

Boulon C., Bertoletti L.

Résumé

Introduction : Historiquement, les antivitamines K (AVK) sont le traitement de référence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) concernant la population non porteuse de cancer. Par la suite, plusieurs études ont montré la non- infériorité des anticoagulants oraux directs (AOD) en termes de récidive de MTEV avec un risque hémorragique plus faible et une facilité d'utilisation plus grande. Les AOD à dose réduite ont également démontré une bonne efficacité en termes de prévention de récidive de MTEV (RR : 0,19 (0,11 – 0,33)) avec une diminution du risque hémorragique (RR : 0,49 (0,09 – 2,64)). Cependant, les études ont été réalisés dans une population à faible risque hémorragique (<3 % par an), et à risque modéré de récidive (entre 5 et 10 % à un an). Leur extrapolabilité dans une population de patients suivis en médecine générale, sous anticoagulant au long cours est à évaluer.

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, réalisée à posteriori, de la population recrutée dans l'étude CACAO (Comparaison des accidents et des circonstances associés aux anticoagulants oraux) qui comprend les patients âgés de 18 ans ou plus, prenant un anticoagulant oral, et ayant consulté chez le médecin généraliste, quel que soit le motif de la consultation. Nous avons sélectionné, parmi ces patients, une population traitée par un anticoagulant oral de type AVK pour la prévention secondaire de MTEV

Abstract

Introduction: *Historically, antivitamin K (AVK) is the reference treatment for venous thromboembolic disease (VTE) in the non-cancerous population. Subsequently, several studies have shown the non-inferiority of direct oral anticoagulants (DAO) in terms of VTE recurrence with a lower risk of bleeding and greater ease of use. Reduced-dose ODAs also have demonstrated good efficacy in terms of preventing recurrence of VTE (RR: 0.19 (0.11 - 0.33)) with a reduced risk of hemorrhage (RR: 0.49 (0.09 - 2.64)). However, the studies were carried out in a population at low risk of hemorrhage (<3% per year), and at moderate risk of recurrence (between 5 and 10% at one year). Their extrapolability in a population of patients undergoing general medical care and on long-term anticoagulant treatment needs to be assessed.*

Method: This is a descriptive study, carried out posteriori, of the population recruited in the CACAO study (Comparison of Accidents and Circumstances Associated with Oral Anticoagulants) which includes patients aged 18 or over, taking an oral anticoagulant, and having consulted a general practitioner, whatever the reason for the consultation.

We have selected, from among these patients, a population treated with an oral anticoagulant of the AVK type for the secondary prevention of VTE in order to allow an analysis of the frequency of risk factors for thrombotic recurrence

Dr Christophe Boulon, médecin vasculaire. Domaine de Seguret. 83600 Les Adrets de l'Esterel.
E-mail : c.boulon1@gmail.com
Professeur Laurent Bertoletti. Médecine vasculaire et thérapeutique. Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne. 25, boulevard Pasteur. 42055 Saint-Étienne Cedex 2

afin de permettre une analyse de la fréquence des facteurs de risque de récidive thrombotique et des facteurs de risque hémorragique dans cette population. Nous avons analysé de manière descriptive les données extraient à partir de l'étude CACAO. Chaque facteur de risque est représenté sous forme de proportion en pourcentage.

Résultats : L'étude a inclus 1304 patients traités par AVK en prevention secondaire de MTEV. Parmi les facteurs de risque de récidive individualisés dans l'analyse, 35,5% de la population possède un BMI supérieur à 30, 73% des patients sont âgés de plus de 65 ans et 71% sont concernés par un antécédent de MTEV. Parmi les facteurs de risque hémorragique individualisés dans la population de l'étude CACAO (représentés en rouge dans le tableau 2), 56% des patients sont de sexe féminin et 26% possèdent une insuffisance rénale modérée.

Conclusion : Nos résultats montrent que la population anticoagulée au long cours pour MTEV en France cumule des facteurs de risque plus marqués que la population des essais, mais sans que ces facteurs de risque soient uniformes. L'utilisation des demi-doses d'AOD devra se faire au cas par cas et non de manière systématique. Ces données confirment la nécessité d'une évaluation spécialisée de médecine vasculaire dans le suivi de la MTEV, en particulier pour adapter les posologies d'AOD aux profils de risque.

and hemorrhagic risk factors in this population. We analysed the data extracted from the CACAO study in a descriptive manner.

Each risk factor is represented as a percentage proportion

Results: *The study included 1304 patients treated with AVK for secondary prevention of VTE. Among the risk factors for recurrence individualized in the analysis, 35.5% of the population had a BMI greater than 30, 73% of the patients were over 65 years old and 71% had a history of VTE. Among the individualized hemorrhagic risk factors in the CACAO study population (shown in red in table 2), 56% of patients are female and 26% have moderate renal insufficiency.*

Conclusion: *Our results show that the long-term anticoagulation population for VTE in France accumulates more marked risk factors than the trial population, but these risk factors are not uniform.*

The use of half-doses of ODA should be done on a case-by-case basis and not systematically.

These data confirm the need for a specialized vascular medicine assessment in the monitoring of VTE, in particular to adapt ODA dosages to risk profiles.

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui englobe la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, est la troisième cause de décès cardio-vasculaire [1, 2, 3]. L'évènement est dit non provoqué quand aucun facteur de risque transitoire ou permanent n'est retrouvé [4].

Historiquement, les anti-vitamines K (AVK) sont le traitement de référence de la MTEV concernant la population non porteuse de cancer [5]. Cependant, malgré un risque thrombotique bien contrôlé, les AVK présentent un risque hémorragique élevé. Par la suite, plusieurs études ont montré la non-infériorité des anticoagulants oraux directs (AOD) en terme de récidive de MTEV avec un risque hémorragique plus faible et une facilité d'utilisation plus grande [6, 7, 8, 9]. Le risque de récidive chez les patients présentant une MTEV à caractère non provoqué est de 10 % dans la première année après l'arrêt du traitement anticoagulant [10, 11].

Deux études [12, 13] ont démontré l'efficacité (risque relatif de 0,19 (0,11 – 0,33)) des posologies réduites d'AOD en prévention de la récidive [11], après la période à dose pleine, avec une diminution du risque hémorragique en terme d'hémorragie majeure (risque relatif de 0,49 (0,09 – 2,64)) [11].

La durée de l'anticoagulation, quel que soit le traitement utilisé, dépend du caractère provoqué ou non de la MTEV, et de l'équilibre entre les risques thrombotique et hémorragique. En effet, si la poursuite du traitement anticoagulant permet de protéger le patient d'une récidive, elle entraine une augmentation du risque hémorragie, avec un taux d'incidence de 4,0 (IC à 95 % 3,1-5,1) hémorragies majeures pour 100 patients-années en cas de traitement anticoagulant prolongé par AVK [12]. Il est ainsi recommandé d'évaluer à la fois le risque de récidive, et le risque hémorragique, lors des consultations de suivi des patients sous anticoagulants. Les facteurs de risque (**tableau 1**) divergent concernant le risque de récidive de MTEV [14, 15, 16, 17, 18] et le risque hémorragique [17, 19, 20, 21].

Concernant les études de prévention prolongée déjà publiées [12, 13], il a été prouvé une non infériorité en terme de récidive avec une diminution du risque hémorragique comme souhaité avant la réalisation de ces essais. Or, l'extrapolabilité des résultats de ces études sur la population clinique pose questions. En effet, ces études

ont inclus des patients à risque de récidive modéré (entre 5 et 10 % à un an), et à risque hémorragique très faible (<3 % par an). Ainsi, il est possible que la réduction de posologie soit pertinente sous réserve d'un risque de récidive modeste [22]. Le bénéfice sur le plan hémorragique n'est pas connu chez des patients à plus haut risque hémorragique.

Le **tableau 1** nous montre la proportion en pourcentage des facteurs de risque de récidive et des facteurs de risque d'hémorragie de la population des essais de prévention prolongée.

Concernant les facteurs de risques de récidive (représentés en vert dans le **tableau 1**), seuls trois de ces derniers sont représentés dans la population de ces études. En effet, nous pouvons voir que 57 % de la population est de sexe masculin. Le Body Mass Index (BMI) est supérieur à 30 chez 33 % de la population, ce qui correspond à une forte proportion de patients obèses et un BMI moyen élevé. Enfin, le caractère idiopathique ou non provoqué représente 91 % des évènements thromboemboliques [12]. Aucun des facteurs de risque d'hémorragie n'est représenté dans la population de ces essais.

Facteur de risque de récidive	Population dans les études de prévention prolongée (%)	Facteur de risque hémorragique
Sexe masculin RR : 3,6 (95 % CI ; 2,5 – 5,5)	Sexe masculin : 57 %	Sexe féminin OR : 1,3 (95 % CI ; 1.05 – 2.20)
Âge > 65 ans HR : 4.65 (95 % CI ; 2.17–9.95)	Âge : 57 ans	Âge > 80 ans RR : 1,4 (95 % CI ; 1,11 – 2,90)
BMI > 30 HR : 1.48 (95 % CI, 1.04 - 2.11)	BMI > 30 : 33 %	
	Poids < 60 kg : 7 %	Poids < 60 kg RR : 1,2 (95 % CI ; 0,64 – 2,85)
Présence de cancer actif RR : 2,21 (95 % CI ; 1,43 – 3,41)	Présence de cancer actif : 2 %	Présence de cancer actif BC : 0.56 (95 % CI ; -0,18 to 1,30)
Caractère idiopathique RR : 2,3 (95 % CI ; 1,82 – 2,90)	Caractère idiopathique : 91 %	
Thrombophilie majeure OR : 1.72 (95 % CI, 1.27 to 2.31)	Thrombophilie : 7 %	
Antécédents de MTEV HR : 1,36 (95 % CI ; 0,62– 2,97)	Antécédents de MTEV : 15 %	
Traitement hormonal par œstrogène HR : 2,21 (95 % CI ; 1,14 – 4,27)	Traitement hormonal par œstrogène : 0,5 %	
	Association avec des antiagrégants plaquettaires : 12 %	Association avec des antiagrégants plaquettaires (AAP) BC : 1.06 (95 % CI ; 0.54 - 1.58)
	Clairance de la créatinine < 50 ml/min (Cockcroft) : 5 %	Clairance de la créatinine < 50 ml/min (Cockcroft) HR : 2,43 (95 % CI ; 1,15 – 5 ;16)
	Non décrit	INR instable BC : 0.69 (95 % CI ; 0.15 - 1.23)
	Non décrit	Thrombopénie, anémie BC : 0.40 (95 % CI ; -0.10 - 0.90)
	Non décrit	Antécédent d'hémorragie BC : 0.66 (95 % CI ; -0.30 -1.61)
	Non décrit	Sédentarité BC : 1.06 (95 % CI ; 0.54 - 1.58)
	Non décrit	Risque de chute RR : 1,8 (95 % CI ; 1,23 – 3,10)
TABLEAU 1 : Proportion des facteurs de risque de récidive et des facteurs de risque d'hémorragie de la population des études de prévention prolongée de la maladie thromboembolique veineuse.		
Code couleur :	Facteur de risque de récidive	

Par ailleurs, l'analyse des facteurs de risque est incomplète car plusieurs données sont manquantes comme les antécédents d'hémorragie, la thrombopénie, l'anémie, le risque de chute, l'INR instable ou encore la sédentarité.

Ainsi, si les AOD à dose réduite ont obtenu des résultats rassurants dans une population à faible risque hémorragique, et à risque modéré de récidive, leur extrapolabilité dans une population non sélectionnée est à évaluer.

L'objectif de notre étude est donc de comparer la population inclue dans les essais de prévention prolongée, avec une population de patients suivis en médecine générale, sous anticoagulant au long cours en prévention secondaire de la MTEV : étude CACAO [23].

Méthodes

Schéma de l'étude et description de l'étude CACAO

Il s 'agit d'une étude descriptive, réalisée à postériori, de la population recrutée dans l'étude CACAO [23].

L'étude CACAO (Comparaison des accidents et des circonstances associés aux anticoagulants oraux) est une étude de cohorte nationale menée par des médecins généralistes de toute la France (463 enquêteurs) sur des patients ambulatoires avec un anticoagulant oral.

L'objectif principal de l'étude CACAO était d'évaluer, en médecine générale, la présence de données obligatoires pour une surveillance sûre des anticoagulants oraux. Les objectifs secondaires consistaient à comparer les AVK et la AOD, les connaissances des patients sur la prise d'un anticoagulant et la perception par les médecins généralistes de leur respect de l'anticoagulation.

La population incluse dans l'étude CACAO comprend les patients âgés de 18 ans ou plus, prenant un anticoagulant oral, et ayant consulté chez le médecin généraliste, quel que soit le motif de la consultation. Les patients traités avec des anticoagulants injectables et ceux de moins de 18 ans n'ont pas été inclus. Chaque investigateur a inclus tous les patients éligibles consécutifs pendant 3 mois entre avril et octobre 2014.

Population de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

La population de notre étude était extraite à partir de la base de données de l'étude CACAO. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les patients qui étaient traités par un anticoagulant oral de type antivitamine K.
- Dont l'indication d'anticoagulation au long cours était la prévention secondaire de MTEV.

Ont été exclus de l'analyse les patients recevant un anticoagulant oral direct et dont l'indication était autre que la prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.

Objectifs et paramètres étudiés

Nous avons donc sélectionné une population traitée par un anticoagulant oral de type AVK pour la prévention secondaire de MTEV afin de permettre une analyse de la fréquence des facteurs de risque de récidive thrombotique et des facteurs de risque hémorragiques dans cette population.

Les facteurs de risque de récidive thrombotique étudiés comprenaient le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans, le Body Mass Index (BMI) supérieur à 30, le caractère non provoqué de la MTEV, la présence de cancer actif, les antécédents de thrombophilie, les antécédents de MTEV ou encore la prise d'un traitement hormonal par œstrogène.

Les facteurs de risque hémorragiques étudiés comprenaient le sexe féminin, l'âge supérieur à 80 ans, le poids inférieur à 60 kg, la présence de cancer actif, l'association avec des antiagrégants plaquettaires (AAP), l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine en Cockcroft inférieur à 50 ml/min), l'anémie, l'instabilité des INR, le risque de chute, les antécédents d'hémorragie ou encore la sédentarité.

Nous avons également analysé les caractéristiques initiales de la population inclue comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les antécédents d'accident vasculaire cérébraux (AVC) ou l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Extraction et analyse des données

Concernant l'extraction, nous avons utilisé la base de données de l'étude CACAO présentée sous la forme d'un tableau Excel. Le recueil des différents facteurs de risque a été possible à l'aide du dictionnaire des variables ainsi que du dictionnaire des données.

Nous avons analysés de manière descriptive les données extraient à partir de l'étude CACAO. Chaque facteur de risque est représenté sous forme de proportion en pourcentage. Ces derniers ont été réalisés à l'aide des outils du logiciel Excel (filtre, somme, moyenne). L'ensemble des résultats est présenté sous la forme d'un tableau Excel.3. Résultats

Caractéristique de la population

Un total de 7846 patients était inclus dans l'étude CACAO. Après sélection de l'anticoagulant, il restait 5699 patients traités par anti-vitamine K dont 1034 en prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.

Les caractéristiques de la population retenue sont les suivants :

- Âge moyen : 72,4 ans