

Durée du traitement anticoagulant oral après un second épisode thromboembolique veineux.

Un traitement anticoagulant oral est habituellement prescrit à la plupart des patients qui ont eu des épisodes de thrombo-embolie veineuse. Deux essais récents multicentriques ont démontré que, si la durée du traitement après un premier épisode thromboembolique était étendue de 3 à 6 mois au lieu de 4 à 6 semaines, le taux de récurrence pouvait être réduit, principalement chez les patients qui ont des facteurs de risques permanents. La durée optimale de la prophylaxie secondaire après un second épisode thromboembolique reste inconnue. Dans une étude, les patients ont été stratifiés selon que l'épisode thromboembolique était le premier ou le second, mais le nombre de patients avec deux épisodes était faible et aucune conclusion n'a pu être tirée. En l'absence de données, il a été considéré que le risque de récurrence est plus grand après un second épisode qu'après un premier épisode. Soixante pour cent des hôpitaux suédois recommandent que les patients qui ont eu un second épisode de thrombo-embolie veineuse reçoivent un traitement anticoagulant oral pendant 3 à 6 mois voire éventuellement plus ; certains centres recommandent un traitement continu pendant plus de 2 ans. Il a été également suggéré que le traitement anticoagulant oral puisse être poursuivi à vie après une thrombo-embolie veineuse récidivante.

Nous avons entrepris cette étude pour comparer la durée d'un traitement anticoagulant oral pendant 6 mois après un deuxième épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avec le même traitement poursuivi indéfiniment. Les critères d'évaluation ont été la récurrence thrombo-embolique, les complications hémorragiques majeures, le décès durant les 4 années de suivi.

Méthodes

Plan d'étude

La partie de l'étude « durée de l'anticoagulation » (DURAC) que nous décrivons ici était une étude randomisée ouverte du traitement anticoagulant chez les patients ayant eu un deuxième épisode de thrombo-embolie veineuse. Seize centres médicaux de la région centrale de la Suède y ont participé. Tous les patients consécutifs ayant plus de 15 ans qui ont eu une embolie pulmonaire aiguë ou une thrombose des veines profondes de la jambe, des veines iliaques ou les deux, ont été inclus. Les procédures diagnostiques ont été décrites précédemment dans une autre étude.

Brièvement, le diagnostic a été fondé sur les résultats de la phlébographie dans les cas de thrombose des veines profondes et sur les résultats de l'angiographie ou la combinaison de la radiographie thoracique et de la scintigraphie de ventilation/perfusion du poumon dans les cas d'embolie pulmonaire. Les critères d'exclusion ont été les mêmes que ceux de l'étude des patients avec un premier épisode de thrombo-embolie veineuse. Un consentement éclairé oral a été obtenu de tous les patients avant l'entrée dans l'étude.

La randomisation centralisée qui a été stratifiée seulement par centre a eu lieu à la fin de l'hospitalisation. Le schéma d'allocation du traitement a été généré par ordinateur, par blocs de 10 patients qui recevaient un traitement anticoagulant oral pendant 6 mois ou indéfiniment. La durée du traitement a été comptée à partir de la date à laquelle un temps de prothrombine stable a été obtenu dans la zone d'efficacité retenue.

Traitement anticoagulant

Le traitement initial de la thrombo-embolie veineuse a consisté en un traitement par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire administrée par voie intraveineuse ou sous cutanée pendant au moins 5 jours (jusqu'à ce que le taux de prothrombine soit situé dans l'intervalle retenu pendant 2 jours). Si le médecin traitant pensait que cela était indiqué, un traitement thrombolytique pouvait être prescrit au début de l'étude. Il a été prescrit des bas de contention aux patients ayant une thrombose veineuse profonde. Il leur a été conseillé de les utiliser dans la journée pendant au moins une année.

Le traitement anticoagulant par warfarine ou dicoumarol a été habituellement débuté au même moment que le traitement par héparine. Le taux efficace choisi pour l'« international normalized ratio » (INR) était compris entre 2,0 et 2,85 en partie parce qu'une étude pilote avait montré un excès de complications hémorragiques quand l'INR était supérieur à cet intervalle. L'analyse du temps de prothrombine a été réalisée comme précédemment décrit. Quand un temps de prothrombine stable à l'intérieur de l'intervalle visé a été obtenu, le test a été répété chaque semaine pendant les 3 premières semaines et ensuite toutes les 4 semaines au minimum. Le traitement anticoagulant oral a été

arrêté après 6 mois, sans diminution progressive chez les patients du groupe « 6 mois de traitement », habituellement au moment de la visite du 6^{ème} mois.

Avant que le traitement anticoagulant ait été initié, nous avons obtenu des échantillons de plasma des patients qui avaient moins de 50 ans et de ceux qui avaient une histoire familiale de thrombo-embolie veineuse pour mesurer l'anti-thrombine, la protéine C, la protéine S comme décrit précédemment.

Les patients étaient informés qu'ils devaient s'abstenir d'analgésiques contenant de l'aspirine et en cas de nécessité d'un traitement anti-inflammatoire d'utiliser uniquement l'ibuprofène. Tous les patients ont été informés des symptômes de thrombose des veines profondes et d'embolie pulmonaire. Ils devaient se présenter immédiatement au service d'urgence si de tels symptômes apparaissaient. Il a été demandé aux patients recevant un traitement anticoagulant oral de rapporter également toute complication hémorragique. Les évaluations au cours du suivi étaient effectuées par les investigateurs ou par des infirmières spécialement entraînées. Ces évaluations avaient lieu après 1 mois et demi, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 mois après la randomisation. A chaque visite, les patients étaient interrogés sur l'apparition de nouveaux symptômes de thrombo-embolie veineuse et on recherchait une hémorragie quand ils étaient toujours sous anticoagulant. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire leur étaient rappelés ainsi que le fait de venir en consultation d'urgence si de tels symptômes apparaissaient et de signaler des épisodes de saignement.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation principaux de l'étude ont été les hémorragies majeures, les récurrences thromboemboliques et le décès pendant la période de 4 ans de surveillance. Les hémorragies majeures étaient définies par des épisodes de saignement entraînant le décès ou nécessitant une hospitalisation, des traitements avec des produits sanguins ou de la vitamine K, ou n'importe quelle combinaison de ces événements.

Les thrombo-embolies récidivantes étaient objectivées par les mêmes méthodes que les épisodes primitifs. De plus, pour être confirmée, une thrombose des veines profondes devait être caractérisée par un des signes suivants : thrombus de la jambe contro-latérale, thrombus d'une autre veine profonde du même membre inférieur que la thrombose d'origine, thrombus

de la même veine que l'événement d'origine avec une extension proximale d'au moins 5 cm si la limite supérieure du thrombus d'origine avait été visualisée ou, si la limite supérieure du thrombus d'origine n'avait pas été déterminée, la présence d'un défaut intraluminal entouré de produit de contraste. La récurrence de l'embolie pulmonaire devait être confirmée par de nouveaux défauts de perfusion à la scintigraphie. L'embolie pulmonaire mortelle devait être confirmée par autopsie. La phlébographie initiale et les phlébographies ultérieures chez les patients ayant eu une récurrence confirmée ou non confirmée de thrombose veineuse profonde ainsi que les scintigraphies des poumons chez les patients ayant une embolie pulmonaire ont été revues par un médecin indépendant de l'étude qui ne connaissait pas le protocole thérapeutique et l'ordre des examens.

Les patients perdus de vue étaient recherchés régulièrement sur le registre national des décès ; aucun décès n'a été omis. Les noms ont été également croisés avec le registre des hospitalisations.

Un comité indépendant a revu le nombre de patients inclus et le nombre d'événements correspondant aux critères d'évaluation principaux à deux reprises pendant l'étude. Le comité avait ordre de faire arrêter l'étude en cas d'une différence significative des taux d'hémorragies majeures entre les deux groupes.

Analyse statistique

Pour le calcul du nombre de malades nécessaires dans chacun des groupes traités, nous avons considéré un risque de récurrence de 1 % parmi les patients recevant un traitement anticoagulant oral et de 5 % parmi ceux ne recevant pas un tel traitement ou une incidence cumulée après 4 ans de 4 % et de 18 % respectivement. Avec une erreur alpha de 5 % et bêta de 20 % en formulation bilatérale, 88 malades étaient nécessaires par groupe ; si l'on considérait que 20 % des malades allaient être perdus de vue, le recrutement de 110 malades par groupe était nécessaire.

Toutes les analyses statistiques ont été faites en intention de traiter, bien que certains patients dans les 2 groupes aient reçu un traitement anticoagulant pour des périodes plus courtes ou plus longues que celles indiquées dans le protocole et bien qu'il ait été découvert un cancer chez certains patients après la randomisation. Pour les analyses statistiques nous avons utilisé le test de Wilcoxon, le test du log-rank et le test exact de Fisher. L'étude a été approuvée par les comités d'éthiques régionaux et locaux.

Résultat

L'inclusion des patients a été réalisée entre le 12 avril 1988 et le 18 avril 1991. Durant cette période, 227 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement. Deux patients inclus dans le groupe anticoagulant de durée indéfinie ont été suspectés d'avoir un déficit congénital en protéine C ; mais étant donné les difficultés à confirmer ce diagnostic durant le traitement ils n'ont pas été retirés de l'étude. Aucun déficit congénital en protéine S, ni de déficit en antithrombine n'a été détecté.

Selon les registres qui ont été disponibles pour 12 des 16 centres médicaux correspondant à 84 % des patients (191 sur 227), 63 % des patients évalués ont été inclus (191 sur 301). Les patients pour lesquels les registres étaient manquants se répartissaient de la même façon entre les 2 groupes. Cinq patients éligibles n'ont pas été inclus par manque de temps.

Sur les 227 patients recrutés pour l'étude, 111 ont été affectés dans le groupe « traité pendant 6 mois » et 116 dans le groupe de « traitement durée indéfinie ». Les groupes traités étaient similaires à l'entrée (tableau 1). Dans le groupe traité pendant 6 mois, 10 patients ont reçu le traitement pour une durée plus longue que celle qui avait été prévue (1 à 42 mois de plus) ; ainsi il résulte que la durée moyenne de traitement anticoagulant était de 7,7 mois dans ce groupe. Dans le groupe assigné à un traitement de durée indéfinie, 26 patients ont eu des durées de traitement plus courtes (1 à 43 mois plus courtes) ; il en a résulté une durée moyenne de traitement de 42,7 mois durant les 4 années de surveillance. La principale cause de ces déviations a été le refus des patients d'adhérer au protocole. Les pourcentages de patients qui se sont soumis aux instructions d'utilisation des bas de contention ont été, à 3 mois, de 95 % dans le groupe traité pendant 6 mois, de 94 % pour le groupe traité pendant une durée indéfinie. A 12 mois, ces pourcentages étaient de 82 % et 77 % respectivement ; à 24 mois, ils étaient de 55 % et 43 % ; à 48 mois, ils étaient de 38 % et 37 %. Il n'y avait pas de différence significative dans ces taux entre les groupes.

Durant les 4 années de suivi, 26 patients sont décédés et 14 % sont sortis de l'étude. Les critères d'évaluation principaux sont indiqués dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence significative dans la mortalité entre les deux groupes traités. Aucun cas d'embolie pulmonaire fatale n'a été confirmé bien que ceci ait été suspecté chez un patient dans le groupe traité 6 mois qui est décédé brutalement à 27 mois.

Il y avait une tendance à un nombre d'hémorragies importantes plus élevé dans le groupe de

traitement anticoagulant de durée indéfinie. Dans le groupe traité pendant 6 mois, seule une des 3 hémorragies majeures est survenue durant le traitement anticoagulant (un épisode de saignement vaginal facilité par un cancer occulte). Les deux autres épisodes étaient des hémorragies cérébrales survenant, à 14,5 et 18 mois après l'arrêt du traitement ; un a été fatal. Dans le groupe recevant un traitement anticoagulant pendant une période indéfinie, il y a eu une hémorragie sous-arachnoïdienne fatale, un cas de pancréatite hémorragique fatale et un épisode d'épistaxis sévère nécessitant une hospitalisation, 3 hémorragies gastro-intestinales (2 ont nécessité des transfusions), 2 épisodes d'hématurie nécessitant une hospitalisation (1 de ces épisodes étant survenu après une cystoscopie), un hématome sous cutané post-traumatique nécessitant une hospitalisation, et un épisode de saignement intra-abdominal traité par transfusion. Chez 5 de ces patients avec complications hémorragiques, l'intensité de l'anticoagulation était plus importante que le taux d'anticoagulation prévu au moment de l'admission (leur INR se trouvant entre 3,7 et 6,7). Aucun des patients ayant une hémorragie n'a reçu de vitamine K seule sans hospitalisation.

La différence dans le taux de récurrence des thrombo-embolies veineuses entre le groupe traité pendant 6 mois (20,7 % ; intervalle de confiance à 95 % de 13,1 à 28,3 %) et le groupe recevant un traitement de durée indéfinie (2,6 % ; intervalle de confiance à 95 % de 1,1 à 4,1 %) était significatif ($P < 0,001$) après 4 ans de surveillance.

La probabilité cumulée de récurrence est montrée sur la figure 1. Dans le groupe traité pendant 6 mois il y avait une accumulation progressive d'événements récurrents répartis dans la période de 3 ans et demi après l'arrêt du traitement anticoagulant. Dans le groupe traité par anticoagulation pendant une période indéfinie il y avait seulement 3 épisodes de récurrence thrombo-embolique (aux mois 26^{ème}, 29^{ème} et 42^{ème}). Tous sont survenus 1 à 10 mois après l'arrêt prématuré du traitement anticoagulant. Il n'y a donc pas eu de récurrence durant le traitement anticoagulant dans aucun des groupes. Un des 3 événements a été fatal : une thrombose de la veine mésentérique vérifiée par laparotomie chez un patient ayant un diabète et une cirrhose du foie chez qui le traitement anticoagulant a été arrêté prématurément après 28 mois, 1 mois avant que l'événement ne survienne. Les autres récurrences consistaient en 8 cas d'embolie pulmonaire et 8 cas de thrombose veineuse profonde dans le même membre inférieur que celui diagnostiqué au départ et 9 dans la jambe controlatérale. Aucune des récurrences n'est survenue

pendant une situation à haut risque (par exemple après chirurgie ou immobilisation du patient).

Trois des récurrences (toutes celles du groupe traité pendant 6 mois) ont été détectées à la visite de surveillance, les autres cas quand les patients sont venus à la consultation d'urgence parce qu'ils avaient de nouveaux symptômes. Chez 6 patients dans le groupe traité pendant 6 mois et 2 dans le groupe assigné à un traitement de durée indéfinie qui sont venus à la consultation d'urgence en raison de nouveaux symptômes, les phlébographies et les scintigraphies pulmonaires n'ont pas pu démontrer de récurrence. Quatre patients additionnels (tous dans le groupe traité pendant 6 mois) ont été hospitalisés en raison de nouveaux symptômes ou de défauts intraluminaux à la phlébographie (2 patients) ou d'anomalie de perfusion du poumon à la scintigraphie pulmonaire (2 patients). Dans une relecture ultérieure, ces anomalies ne répondaient pas aux critères de récurrence, aussi ils n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques. Soixante deux pour cent des temps de prothrombine étaient dans l'intervalle correspondant à un traitement anticoagulant oral (INR de 2,0 à 2,85).

Discussion

Peu de données sont disponibles concernant la durée du traitement anticoagulant au décours d'un second épisode de thromboembolie veineuse ce qui nous a conduit à mener cette étude. Quoiqu'un traitement anticoagulant à long terme ait été recommandé après des épisodes récurrents de thromboembolie veineuse, il y a une crainte justifiée que des complications hémorragiques majeures puissent en résulter. Avec une intensité d'anticoagulation correspondant à un INR compris entre 2 et 3, la survenue de saignements majeurs ou fatals est de 0,6 à 0,7 % par mois. Dans l'étude présentée la durée totale d'anticoagulation pendant 4 ans de suivi a été de 5561 personnes-mois. Il y a eu 11 hémorragies majeures durant le traitement correspondant à une incidence mensuelle de 0,2 %. Les comparaisons avec les résultats des études précédentes doivent être faites avec beaucoup de précautions en raison de différences notables dans les définitions des hémorragies majeures.

En prenant en compte les hémorragies importantes qui sont survenues même en dehors d'un traitement anticoagulant, les différences d'incidence d'accidents hémorragiques entre les 2 groupes étudiés ne témoignaient que d'une tendance statistique. Il y a également la possibilité de biais résultant de la sous estimation de l'incidence des hémorragies dans le groupe traité pendant 6 mois car ces patients n'ont pas été interrogés aussi activement à propos des hémorragies survenues après l'arrêt du traitement anticoagulant.

Le risque de récurrence thromboembolique était d'autre part significativement réduit quand le traitement anticoagulant oral était poursuivi indéfiniment. Nous avons essayé de minimiser le risque de biais dû au caractère non aveugle de l'étude en faisant relire les phlébographies et les scintigraphies pulmonaires par un observateur indépendant, en aveugle par rapport aux traitements mis en oeuvre. De plus, toutes les récurrences sauf 3 ont été détectées par des médecins qui n'étaient pas partie prenante dans l'étude. L'intensité d'anticoagulation que nous avons utilisée (INR compris entre 2 et 2.85) a semblé efficace, puisqu'aucun patient n'a eu de récurrence confirmée sous anticoagulant. Le résultat par conséquent suggère qu'un traitement prolongé de prophylaxie secondaire est efficace chez les patients qui ont des récurrences thrombo-emboliques et ne s'accompagne pas d'un risque élevé de complications hémorragiques. Cependant la survenue d'hémorragies chez les patients recevant un traitement anticoagulant ne peut pas être négligée. Nos résultats indiquent que si 100 patients étaient traités indéfiniment au lieu de 6 mois seulement, 0,43 épisode thromboembolique pourrait être prévenu chaque mois pour un coût de 0,2 hémorragie majeure chaque mois (bien qu'elles ne soient pas toutes causées par le traitement anticoagulant). Il serait donc intéressant de vérifier si la réduction de l'intensité de l'anticoagulation (avec une cible d'INR comprise entre 1,5 et 2) pourrait éliminer le risque de saignement, tout en continuant d'offrir le même effet protecteur.

Nos résultats ne permettent pas d'indiquer quels sous-groupes de patients pourraient spécifiquement nécessiter un traitement anticoagulant prolongé, du fait entre autres d'un effectif limité dans cette étude.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de la durée du traitement

Caractéristiques	6 mois (N = 111)	Traitement de durée indéfinie (N = 116)
Age (en années) (m+/- SD)	65,0 ± 12,4	64,0 ± 12,5
Années depuis l'épisode thrombo-embolique (m+/- SD)	8,1 ± 11,8	6,4 ± 7,2
	Nombre (%)	
Homme	70 (63)	68 (59)
Type de l'accident initial		
Embolie pulmonaire	17 (15)	17 (15)
Thrombose veineuse profonde	94 (85)	99 (85)
Thrombose veineuse proximale	68 (72)	65 (66)
Site de l'épisode précédent de thrombose veineuse profonde		
Jambe homolatérale	54 (59)	45 (47)
Jambe controlatérale	37 (41)	50 (53)
Facteur de risque temporaire *	22 (20)	21 (18)
Découverte en cours d'étude d'un cancer	8 (7)	8 (7)
Histoire familiale de thrombo-embolie	24 (22)	22 (19)
Traitement thrombolytique	4 (4)	4 (3)
Traitement avec une héparine de bas poids moléculaire	3 (3)	8 (7)

* Les facteurs de risque temporaire étaient entre autres la chirurgie, les traumatismes, une immobilisation temporaire, un voyage, une grossesse. Les facteurs de risque permanent étaient la thrombo-embolie idiopathique et l'insuffisance veineuse.

Tableau 2 : Fréquence de survenue des critères principaux d'évaluation, à 4 ans selon la durée du traitement.

Critère d'évaluation	6 mois (N = 111)	Indéfinie (N = 116)	Risque relatif (IC 95 %)	p
Hémorragie majeure	3 (2,7)	10 (8,6)	0,3 (0,1 – 1,1)	0,084
Récidive	23 (20,7)	3 (2,6)	8,0 (2,5 – 25,9)	< 0,001
Récidive dans des hôpitaux (registre)	21 (22,1)	3 (3,1)	7,1 (2,2 – 22,9)	< 0,001
Décès	16 (14,4)	10 (8,6)	1,7 (0,8 – 3,5)	0,21

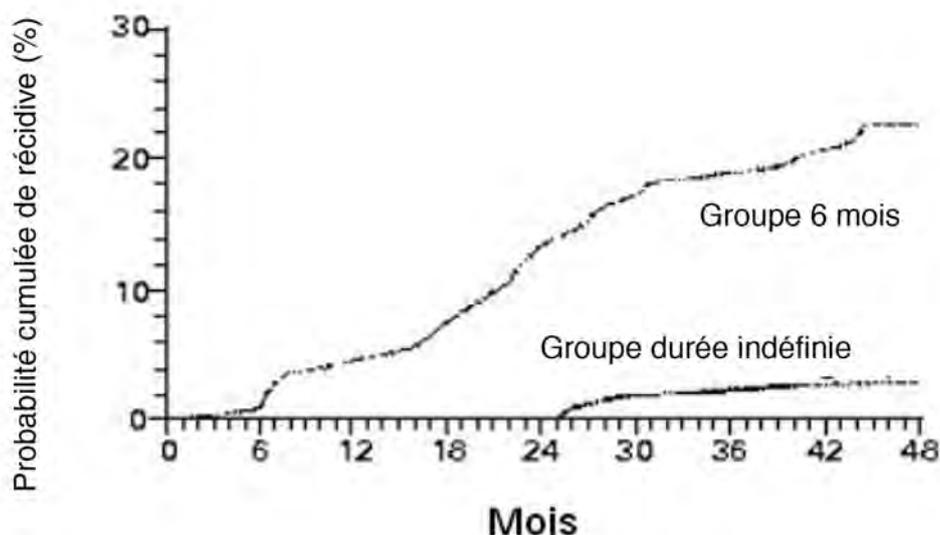


Figure 1 : Probabilité cumulée de récurrence thromboembolique après un second épisode en fonction de la durée prescrite du traitement anticoagulant.

QUESTIONS

1°) Résumez cet article en 250 mots sur la grille fournie suivant le plan suivant : Objectif - Méthode - Résultats - Conclusion (soit 254 cases).

2) Quel est le type de l'étude ? Détaillez.

3) Décrivez et critiquez éventuellement les modalités du consentement des patients à l'étude.

4) Y a-t-il une différence de mortalité entre les 2 groupes ?

5) Comment interprétez-vous la phrase de la discussion sur la tendance aux hémorragies majeures dans le groupe traité sur une longue période ? Comment aurait-on pu infirmer ou confirmer cette tendance ?

6) Si au lieu de faire une analyse en intention de traiter (ITT) on avait fait une analyse en fonction du traitement réellement effectué, cela aurait-il pu modifier les conclusions concernant l'efficacité ? Justifiez.

7) Quelles sont les limites à l'application des résultats de cette étude à la population générale ?