

REVUES GÉNÉRALES

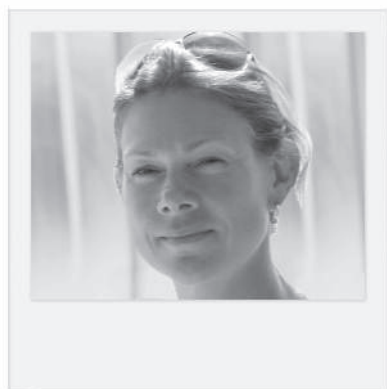
Embolie pulmonaire

Les nouveaux anticoagulants oraux s'attaquent à l'embolie pulmonaire

RÉSUMÉ : Les nouveaux anticoagulants oraux vont transformer la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse, que ce soit dans la thrombose veineuse profonde ou dans l'embolie pulmonaire. Pour certains, le traitement initial est donné per os à dose plus élevée, et pour d'autres, il fait suite au traitement parentéral.

Même si ces molécules font jeu égal avec les AVK en termes d'efficacité et permettent une réduction significative des hémorragies majeures ou cliniquement significatives, il ne faut pas oublier qu'elles n'ont pas d'antidote spécifique et qu'elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le danger résidera dans le risque de banalisation de la prescription et un parcours de soins non adapté au risque du patient.



→ **D. DELSART, P. MISMETTI**
Service de Médecine et
Thérapeutique, CHU Saint-Étienne
Service de Médecine et
Thérapeutique, EA 3065-Université
Jean Monnet
SAINT-ETIENNE.

Après la prévention veineuse en orthopédie, la fibrillation atriale, c'est dans la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) que les nouveaux anticoagulants oraux (NAO), anti-Xa directs et inhibiteurs directs de la thrombine, vont remplacer les AVK [1] (**fig. 1**). Avec EINSTEIN PE, publiée dans le *New England Journal* [2] et présentée à l'ACC 2012, le rivaroxaban va probablement prendre une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'embolie pulmonaire non grave.

Quatre nouveaux anticoagulants oraux (NOA) apparaissent sur le marché. Il s'agit de trois anti-Xa : le rivaroxaban,

l'apixaban et l'edoxaban, et d'un inhibiteur direct de la thrombine : le dabigatran. Pour l'instant, seul le rivaroxaban possède une AMM dans la MTEV, l'avancée du développement des différentes molécules est présentée dans le **tableau I**.

Pour ces molécules, plusieurs philosophies : soit un traitement d'emblée par les NOA (rivaroxaban, apixaban), soit en *switch* d'un traitement parentéral initial (dabigatran, edoxaban). Ce traitement initial per os est transitoirement plus élevé à partir des données de phase II et de VAN GOGH [3]. Cependant, toutes ces nouvelles molécules présentent des schémas posologiques individuels.

	MTEV aiguë	MTEV long cours
Dabigatran	RECOVER [5] / RECOVER II	REMEDY [13] RESONATE [14]
Rivaroxaban	EINSTEIN DVT [1] EINSTEIN PE [2]	EINSTEIN Extension [15]
Apixaban	AMPLIFY recrutement terminé	AMPLIFY Extension
Edoxaban	HOKUSAI en cours d'inclusion	

TABEAU I : Etudes dans la maladie veineuse thrombo-embolique.

REVUES GÉNÉRALES

Embolie pulmonaire

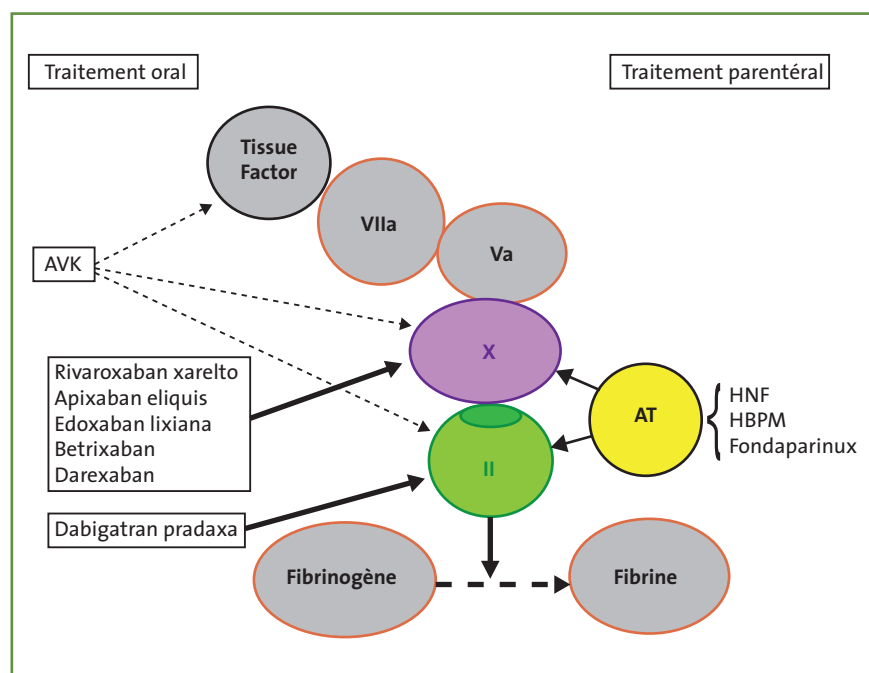


FIG. 1 : Schéma de la coagulation. D'après [1].

Quelques précautions seront nécessaires pour éviter les mésusages, les accidents thrombotiques et hémorragiques avec des molécules qui n'ont pas encore d'antidote spécifique.

Les anti-Xa directs

Plusieurs anti-Xa sont en cours d'évaluation dans la maladie veineuse thrombo-embolique (edoxaban, apixaban, bétrixaban) (*tableau I*).

1. Rivaroxaban (Xarelto)

Il s'agit d'un inhibiteur direct et du facteur X activé s'administrant par voie orale. Son délai d'action très court (2 heures) est compatible avec un traitement d'emblée. Sa demi-vie est de 15 heures, compatible avec 1 ou 2 prises par jour, et son élimination est mixte, hépatique (60 %) et rénale (30 %). Les propriétés pharmacodynamiques moyennes sont représentées dans le *tableau II*.

L'ACC 2012, avec la présentation de l'étude EINSTEIN PE [2], est venu renforcer la place du rivaroxaban dans la stratégie de prise en charge des patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse. Depuis 2010, on connaît les résultats favorables du rivaroxaban

dans la thrombose veineuse [4] qui lui ont permis d'obtenir une AMM dans cette indication. Avec EINSTEIN PE, le rivaroxaban "s'attaque" aux patients avec embolie pulmonaire non grave.

EINSTEIN PE est une étude multicentrique randomisée en ouvert, menée chez plus de 4800 patients présentant une embolie pulmonaire. Le rivaroxaban, à la dose de 15 mg x 2 par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule fois par jour, était comparé au schéma thérapeutique habituel : énoxaparine-relais AVK. Le traitement était poursuivi 3, 6 ou 12 mois selon les situations cliniques. Les patients inclus étaient plutôt jeunes, sans insuffisance rénale, et présentaient un premier épisode thrombo-embolique idiopathique sans critère de gravité (pas de retentissement cardiaque ni élévation des marqueurs cardiaques).

Sur le critère primaire d'efficacité (récidive thrombo-embolique symptomatique fatale ou non), le rivaroxaban fait aussi bien que le traitement conventionnel, alors que le temps passé dans la fourchette thérapeutique dans le groupe AVK (INR 2-3) était de 62,7 %. Sous rivaroxaban, le critère principal de sécurité, c'est-à-dire le taux d'hémorragies graves ou

	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Élimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/CYP3A4	Pgp/BCRP/CYP3A4	Pgp

TABLEAU II : Caractéristiques pharmacologiques moyennes des anticoagulants oraux.

	Rivaroxaban n = 2 419	AVK n = 2 413	
Événement thrombo-embolique %	2,1	1,8	1,12 [0,75-1,68] p = 0,003
EP fatale	2	1	
EP non fatale	22	19	
Hémorragies majeures et cliniquement significatives %	10,3	11,4	0,90 [0,76 – 1,07] p = 0,23
Hémorragies majeures %	1,1	2,2	0,49 [0,31 – 0,79] p = 0,003

TABLEAU III : Résultats EINSTEIN PE.

cliniquement significatives était significativement diminué (**tableau III**), même au décours de la période initiale avec la dose intensive.

La décision d'administrer cette dose intensive pendant les trois premières semaines reposait sur les données des études de phases II. La dose de charge permettait d'atteindre plus rapidement la concentration d'équilibre, avec meilleur régression du thrombus [2]. En effet, dans les précédentes études sur l'embolie pulmonaire avec l'idraparinax [4] ou le ximélagatran, il avait été observé un excès de récurrence initiale au cours des 15 premiers jours de traitement.

On peut discuter le caractère ouvert de cette étude qui aurait pu faire suspecter plus de récurrences dans le groupe rivaroxaban, mais le taux de récurrences s'est finalement révélé identique dans les deux groupes. Quelle que soit la durée de traitement (3, 6, 12 mois), le rapport bénéfice/risque reste en faveur du rivaroxaban et, dans l'EP, au-delà du 6^e mois, l'étude EINSTEIN Extension [5] confirme que la poursuite du traitement par rivaroxaban est utile et sûre en prévention des récurrences.

Une évaluation chez les patients fragiles, c'est-à-dire de poids < 50 kg, de clairance < 50 mL/mn ou de plus de 75 ans, montre toujours une équivalence d'effet du rivaroxaban avec les AVK et toujours un bénéfice en termes d'hémorragie [2].

Au total, il s'agit donc d'une stratégie thérapeutique très attractive car elle est aussi efficace et peut-être même plus sûre, sans faire appel au traitement parentéral initial. La prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique est donc simplifiée, avec une hospitalisation plus courte en cas d'embolie pulmonaire. Il est donc probable que l'AMM du rivaroxaban sera élargie à cette indication.

2. Surveillance

Il n'y a pas de tests biologiques actuellement disponibles en routine. Le rivaroxaban modifie les tests d'hémostase

globaux (**tableau IV**), même si certaines données laissent à penser que le dosage de l'anti-Xa pourrait représenter un moyen de surveillance [6, 7]. Il n'est pas noté d'interaction avec les plaquettes.

3. Insuffisance rénale

Une clairance < 15 mL/mn représente une contre-indication absolue. Entre 15 et 30 mL/mn, la posologie est de 15 mg x 2/j avec une dose d'entretien de 15 mg/j. Cette posologie est issue de l'étude ROCKET [8] dans la fibrillation atriale, mais il faut souligner que ni dans ROCKET, ni dans EINSTEIN, il n'y a de données concernant les patients ayant une clairance < 30 mL/mn. Une surveillance régulière de la fonction rénale sera donc nécessaire.

4. Interactions médicamenteuses

Le rivaroxaban a comme transporteur la Pgp et la BCR. Son métabolisme passe par le cytochrome P450 3A4. Les puissants inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome et de la Pgp sont donc contre-indiqués : il s'agit des antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) ou inhibiteurs de la protéase du

	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié

TABLEAU IV : Modification des tests d'hémostase sous NOAC.

REVUES GÉNÉRALES

Embolie pulmonaire

VIH (ritonavir). Le fluconazole doit être administré avec prudence.

Les antithrombines directs

1. Dabigatran (Pradaxa)

Il est pour l'instant l'unique inhibiteur direct de la thrombine, sa demi-vie est de 17 heures (**tableau II**) et son élimination est rénale. Il a également été évalué dans la maladie veineuse thrombo-embolique et les premiers résultats ont été présentés en 2009 avec l'étude RECOVER [9].

Il s'agissait d'une étude de non-infériorité en double aveugle ayant inclus 2 568 patients, dans laquelle le dabigatran, à la dose de 150 mg x 2 fois/j, était comparé aux AVK avec un INR 2-3 dans la maladie veineuse thrombo-embolique (TVP et/ou EP). Le traitement par dabigatran faisait suite au traitement parentéral initial par héparine, HBPM ou fondaparinux. La durée médiane de ce traitement était de 9 jours afin d'avoir des INR > 2.

Le dabigatran s'est montré non inférieur aux AVK sur le critère primaire, c'est-à-dire les récurrences de thromboses symptomatiques documentées et un bénéfice en termes de réduction des hémorragies.

On peut discuter le faible nombre de patients inclus pour une embolie pulmonaire dans RECOVER (31 % EP avec ou sans TVP) et le faible taux d'événements nécessitait confirmation. L'étude RECOVER a été donc complétée par RECOVER II selon le même schéma d'étude. Les nouveaux résultats non publiés mais présentés à l'ASH 2011 et poolés avec ceux de RECOVER confirment la non-infériorité du dabigatran par rapport aux AVK en termes d'événements thrombo-emboliques, avec toujours un net bénéfice sur le plan de la sécurité, puisque les taux d'hémorragies globales et d'hémorragies cliniquement significatives étaient diminués sous dabigatran comparativement aux AVK [10] (**tableaux V et VI**).

En ce qui concerne les hémorragies mineures, elles sont le plus souvent d'origine gastro-intestinale. Même s'il est signalé des dyspepsies, dont le mécanisme n'est pas clair, la tolérance est bonne, il n'a pas été mis en évidence d'hépatotoxicité.

Dans RE-LY [11] était mis en évidence un surcroît d'événements coronariens dans le groupe dabigatran, et une méta-analyse [12] regroupant les différentes études dans la MTEV confirme ce signal.

Contrairement au rivaroxaban, la phase aiguë de l'étude ne comprenait pas de dose de charge, mais le maintien du traitement conventionnel par héparine pour les mêmes raisons de récurrence précoce constatées avec un autre inhibiteur direct de la thrombine : le ximélagatran.

2. Surveillance

Par son mode d'action, le dabigatran entraîne des modifications attendues des tests d'hémostase (**tableau III**). Comme pour le rivaroxaban, il n'y a pas de tests disponibles en routine. Dans certaines situations, il est possible de connaître la concentration en dabigatran et le test optimal pour le suivi est le temps de thrombine (Hemoclot). Aucune interaction avec les plaquettes n'a été mise en évidence.

3. Insuffisance rénale

La dabigatran a une élimination presque exclusivement rénale et une clairance < 30 mL/min contre-indique l'utilisation du dabigatran (**tableau II**). Alors que dans la FA sont proposés deux schémas thérapeutiques avec deux dosages en fonction de facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, dont l'altération de la fonction rénale [11], dans la MTEV, seule la dose de 150 mgx2/j a été comparée aux AVK.

4. Les interactions

Le transporteur exclusif du dabigatran est la Pgp responsable de sa faible biodisponibilité (8 %). La Pgp est également le transporteur de nombreuses autres molécules. Comme pour le rivaroxaban, l'association aux antifongiques et inhibiteurs de protéases du VIH est contre-indiquée mais, en raison du caractère exclusif de la Pgp en tant que transporteur, l'association de certaines molécules est plus spécifiquement contre-indiquée avec le dabigatran [13]. C'est le cas de la ciclosporine, du tacrolimus et, plus récemment, de la dronédarone. Il existe

	Dabigatran n = 2 553	AVK n = 2 554	
Événement thrombo-embolique %	2,7	2,4	1,09 [0,77-1,54] Non-infériorité
Hémorragies majeures %	1	2	0,48 [0,29 - 0,78]

TABLEAU V : Résultats poolés de RECOVER et RECOVER II.

	EINSTEIN PE [2]	RECOVER [5]
Type d'étude	Ouvert	Double aveugle
Patients	4 832 EP	TVP et/ou EP (31%)
Stratégie	Rivaroxaban 15 mg x 2 /j 21 jours puis 20 mg/j	Traitement injectable ≥ 5 jours puis dabigatran 150 mg x 2 /j

TABLEAU VI : Etudes dans l'embolie pulmonaire.

également de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent des précautions d'emploi comme l'amiodarone, le vérapamil.

Absence d'antidote

Que se soit pour le rivaroxaban ou le dabigatran, il n'y a pas actuellement d'antidote spécifique disponible. La neutralisation de l'effet anticoagulant passe par le biais de l'arrêt du traitement car ces molécules ont une demi-vie relativement courte. A l'heure actuelle, la stratégie de réversion de l'effet n'est pas validée. Quoi qu'il en soit, il nécessite l'administration de PPSB ou de facteur VII activé, ou encore de FEIBA, association de facteur vitamine K-dépendant comprenant le VII activé [14].

Le dabigatran, du fait de son élimination exclusivement rénale, est dialysable, mais la procédure est difficile à mettre en œuvre en cas de situation de choc hémorragique.

La vigilance sur les bonnes pratiques d'utilisation sera indispensable pour éviter les accidents hémorragiques liés au mésusage comme on a déjà pu le constater avec le dabigatran [15].

Conclusion

Les stratégies thérapeutiques de la maladie veineuse thrombo-embolique évoluent vers une simplification : disparition du traitement parentéral, disparition de la surveillance biologique.

L'éducation sera néanmoins primordiale comme pour les AVK, afin que le patient comprenne bien le traitement, son indication et sa posologie. Par ailleurs, cette facilité d'utilisation ne devra pas banaliser le parcours de soins du patient et, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, ne pas conduire à le traiter en ambula-

POINTS FORTS

- ➔ Prise en charge simplifiée de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire par voie orale et sans surveillance biologique.
- ➔ Dose plus élevée pour certains nouveaux anticoagulants oraux quand ils sont instaurés d'emblée.
- ➔ Risque de banalisation et de mésusage pouvant conduire aux accidents hémorragiques et thrombotiques.
- ➔ Contre-indication en cas d'insuffisance rénale nécessitant une réévaluation régulière de la fonction rénale.

toire alors qu'il aurait dû justifier d'une hospitalisation.

Les AVK seront-ils pour autant mis au placard ? Certainement pas, car il reste des patients qui ne pourront pas bénéficier de ces nouveaux traitements.

Bibliographie

1. BECATTINI C *et al.* Old and new oral anti-coagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation : a review of the literature. *Thromb Res*, 2012 ; 129 : 392-400.
2. BULLER HR *et al.* for The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 1287-1297.
3. The VAN GOGH Investigators. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 1094-1104.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010 ; 363 : 2499-2510.
5. ROMUALDI E, DONADINI MP, AGENO W *et al.* Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism : the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011 ; 9 : 841-844.
6. REBER G, BOUNAMEAUX H. New oral antithrombotics : a need for laboratory monitoring. Against. *J Thromb Haemost*, 2010 ; 8 : 627-630.
7. MISMETTI P, LAPORTE S. New oral antithrombotics : a need for laboratory monitoring. For. *J Thromb Haemost*, 2010 ; 8 : 621-626.
8. PATEL MR *et al.* for the ROCKETT Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 365 : 883-891.
9. SCHULMAN *et al.* for the RECOVER Study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 2342-2352.
10. RECOVER II Session : 332.ASH dec 2011 Antithrombotic Therapy : New Anticoagulants.
11. CONNOLLY SJ *et al.* for the RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1139-1151.
12. UCHINO K *et al.* Dabigatran Association with Higher Risk of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2012 ; 172 : 397-402.
13. Afssaps point d'information avril 2012 www.afssaps
14. EERENBERG ES *et al.* Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011 ; 124 : 1572-1579.
15. HARPER P, YOUNG L, MERRIMAN E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 864-866.
16. SCHULMAN S *et al.* Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2011 ; 9s2 : 037.
17. SCHULMAN S *et al.* Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb haemost*, 2011 ; 9s2 : 731.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.