Rivaroxaban pour le traitement de l'embolie pulmonaire

Nils Kucher

Universitätsklinik für Angiologie, Inselspital, Bern

Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur compétitif direct, oral, du facteur Xa libre et lié ayant une biodisponibilité élevée, une entrée en action rapide en l'espace de 2–4 heures, une brève demi-vie de 7–11 heures et un double mode d'élimination (1/3 rénale, 2/3 hépatique/fécale). Avec son effet rapide, sûr et prévisible, le rivaroxaban s'administre à dose fixe sans nécessité d'anticoagulation parentérale à la phase initiale ni contrôle de la coagulation.

Résultats d'études

L'anticoagulation est la plus importante partie du traitement d'une embolie pulmonaire, car elle en prévient une récidive dans la très grande majorité des cas. Le rivaroxaban est aussi efficace que sûr dans le traitement de la thrombose veineuse aiguë, de même que dans la prévention secondaire après thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire [1].

Les recommandations internationales donnent une durée de l'anticoagulation après embolie pulmonaire identique à celle pour la thrombose veineuse profonde proximale, en fonction surtout du fait qu'elle a été provoquée par un facteur de risque clinique réversible (opération récente, traumatisme, immobilisation, comorbidité aiguë) [2]. Si tel est bien le cas, une anticoagulation de 3 mois est généralement suffisante car le risque de récidive est très faible. Les patients victimes d'un accident idiopathique, c.-à-d. n'ayant aucun facteur de risque clinique réversible, avec un risque de récidive à long terme de 30%, sont candidats à une anticoagulation de longue durée, avec analyse du rapport bénéfice/risque après ces 3 mois, puis à intervalles réguliers par leur médecin traitant.

Le rivaroxaban (15 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 fois par jour) a été comparé au traitement standard (héparine de bas poids moléculaire avec antagoniste de la vitamine K) dans une étude clinique randomisée (EINSTEIN PE) chez 4832 patients victimes d'une embolie pulmonaire [3]. Ceux qui ont eu une embolie massive, traitée par thrombolyse ou embolectomie, n'ont pas été admis. Un traitement initial de moins de 48 heures par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, ou par fondaparinux, a été admis pour des raisons logistiques. La durée du traitement a été décidée par le médecin d'étude à 3, 6 ou 12 mois, et la moyenne a été d'env. 260 jours. Le principal critère d'efficacité, la thrombo-embolie veineuse récidivante, s'est présenté chez 2,1% des patients traités par riva-

roxaban et 1,8% de ceux ayant reçu le traitement standard (hazard ratio 1,12; intervalle de confiance 95% 0,75–1,68). Le rivaroxaban n'a pas été moins efficace que le traitement standard, vu que la valeur supérieure de l'intervalle de confiance, 1,68, n'a pas dépassé la limite spécifiée de non-infériorité, 2,0.

De graves hémorragies sont apparues chez 1,1% des patients traités par rivaroxaban et 2,2% de ceux ayant reçu le traitement standard, ce qui correspond à une réduction de 51% du risque relatif (hazard ratio 0,49; intervalle de confiance 95% 0,31–0,79). Il y a eu nettement moins d'hémorragies cérébrales (3 contre 12) et rétropéritonéales (1 contre 8) sous rivaroxaban que sous traitement standard. La proportion d'interruptions des médicaments d'étude a été faible et comparable dans les 2 groupes (5,1% dans le groupe rivaroxaban et 4,1% dans le groupe traitement standard).

Intérêt par rapport à d'autres médicaments

Le traitement standard actuel de l'embolie pulmonaire comporte le traitement initial parentéral par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, ou par fondaparinux. Il doit être administré pendant 5 jours au moins, ou jusqu'à ce que l'anticoagulation orale par un antagoniste de la vitamine K mis en route peu après ait permis d'obtenir un INR cible de 2–3 à 2 reprises.

Figurent parmi les principaux avantages du traitement par antagonistes de la vitamine K l'expérience de longue date des médecins aussi bien hospitaliers qu'installés, la possibilité de vérifier la compliance des patients et le prix raisonnable de ces médicaments. Ses inconvénients sont sa lente entrée en action avec phase initiale thrombogène, la nécessité de l'anticoagulation parentérale préalable, sa durée d'action prolongée avec difficultés dans la prise en charge périopératoire et le traitement des hémorragies, son effet difficilement prévisible avec nécessité du contrôle de la coagulation, les complications thrombotiques et hémorragiques chez les patients hors de l'INR cible, de même que les très nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires par puissante perturbation du métabolisme du CYP450.

Le traitement de l'embolie pulmonaire par rivaroxaban représente une grande simplification dans la prise en charge de ces patients. Il est possible dans la plupart des cas de renoncer à l'anticoagulant parentéral et de commencer le traitement par rivaroxaban immédiatement après la pose du diagnostic. Du fait que les patients à faible risque sont souvent traités peu de temps en milieu hospitalier, les problèmes logistiques ambula-

Nils Kucher est conseiller pour EKOS Corporation et a reçu des honoraires de Sanofi, Pfizer, Bayer Healthcare et Bristol-Myers Squibb. toires tels que la mise en route de l'anticoagulation orale tombent, et le confort des patients est nettement meilleur. Avec son potentiel d'interaction minime, le rivaroxaban peut être administré avec la plupart des médicaments sans adaptation posologique. Le rivaroxaban est globalement une alternative efficace au traitement standard, avec un meilleur profil de sécurité et nettement moins de graves hémorragies.

Remarques critiques

Du fait que le rivaroxaban est partiellement éliminé par les reins, il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant eu une embolie pulmonaire et en insuffisance rénale à un stade avancé (clairance de la créatinine <15 ml/min). Ce médicament n'est également plutôt pas indiqué à long terme à l'heure actuelle chez ceux ayant une clairance de la créatinine de 15-30 ml/min, vu le manque de données. En raison des interactions entre glycoprotéine P et CYP3A4, certains médicaments ne doivent pas être associés au rivaroxaban, par exemple dronédarone, dérivés azolés (antimycotiques) et inhibiteurs de la protéase du VIH. Une association aux inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire (Aspirine ou clopidogrel) est possible, mais il faut éviter la triple association rivaroxaban, Aspirine et clopidogrel en raison du risque accru d'hémorragies.

Vu l'absence actuelle de données, le rivaroxaban ne doit pas être donné à la phase initiale d'une embolie pulmonaire massive. Du fait que ces patients sont généralement traités par thrombolyse systémique, embolectomie chirurgicale ou par cathétérisme, l'héparine non fractionnée intraveineuse reste le traitement de choix. Après stabilisation, le rivaroxaban pourrait être utilisé après l'arrêt de l'héparine. Les données ne sont également pas encore suffisantes à l'heure actuelle pour l'utilisation du rivaroxaban en cas de probabilité clinique modérée ou forte d'embolie pulmonaire, et en l'absence de confirmation par l'imagerie diagnostique.

Un autre problème de l'anticoagulation par rivaroxaban et tous les autres nouveaux anticoagulants est l'absence de possibilité de s'assurer qu'ils soient pris régulièrement. La préférence reste toujours aux antagonistes de la vitamine K chez les patients n'ayant pas une compliance à toute épreuve, car le médecin peut mieux les surveiller en contrôlant leur INR.

Prix, admission, application

Le rivaroxaban (Xarelto®) est admis en Suisse et pris en charge par les caisses maladie dans les indications suivantes (situation octobre 2013; voir Liste des spécialités: prévention des thromboses en cas d'interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures telles que prothèses de la hanche et du genou; traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire ainsi que prévention d'une récidive de TVP ou d'embolie pulmonaire; prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les prix de Xarelto® 15 et 20 mg sont identiques et pour 28 comprimés pelliculés se montent à 112.85 fr. (prix public), ce qui correspond pour le traitement de l'embolie pulmonaire à un coût de traitement journalier d'env. 8.00 fr./jour à la phase aiguë et env. 4.00 fr./jour à partir de la 4e semaine de traitement.

Correspondance:

Prof. Nils Kucher
Universitätsklinik für Angiologie
Inselspital
CH-3010 Bern
nils.kucher[at]insel.ch

Références

- 1 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. NEJM. 2010;363:2499–510.
- 2 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133:454S–545S.
- 3 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. NEJM. 2012;366:1287–97.