

Rivaroxaban pour le traitement de l'embolie pulmonaire symptomatique : Étude EINSTEIN-PE

Benoît Crevier^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Marie-Ève Jodoin-Poirier^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Jenifer Yee^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Zoé Thiboutot^{2,4}, B.Pharm., M.Sc.

¹ Candidat à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada;

² Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada;

³ Pharmacienne, CSSS Laval-Hôpital de la Cité de la santé, Laval, (Québec) Canada;

⁴ Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada

Reçu le 3 octobre 2013; Accepté après révision par les pairs le 6 mars 2014

Titre : Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97¹.

Auteurs : Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et coll, pour les investigateurs du groupe EINSTEIN-PE.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Bayer HealthCare et Janssen Pharmaceuticals. Les commanditaires ont fourni les médicaments de l'étude et ont collecté les données de l'étude.

Cadre de l'étude : Le rivaroxaban est un des nouveaux anticoagulants oraux disponibles. Il s'agit d'un inhibiteur direct du facteur Xa². Cette molécule a d'abord été approuvée au Canada pour la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) des patients ayant subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou ainsi que pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique des patients souffrant de fibrillation auriculaire³. À la suite des résultats favorables des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE, l'utilisation du rivaroxaban a été approuvée, d'abord pour le traitement de la TVP et, plus récemment, pour celui de l'embolie pulmonaire (EP)^{1,3-5}. L'étude EINSTEIN-PE avait pour but d'évaluer le rivaroxaban comme agent oral unique pour le traitement de l'EP symptomatique par rapport au traitement standard, soit une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'énoxaparine, suivie d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à dose ajustée, pendant une période de trois, six ou 12 mois.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire, ouvert, avec plan de traitement parallèle et groupe témoin sans placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement entre le groupe traitement et le groupe témoin selon un ratio 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le pays et la durée prévue du traitement anticoagulant (trois, six ou 12 mois). La période de recrutement s'est étalée de mars 2007 à mars 2011. Au total, 263 centres dans 38 pays ont participé à l'étude.

Patients : Pour être admissibles, les patients devaient être majeurs selon l'âge légal de leur pays et être atteints d'une EP symptomatique confirmée, avec ou sans TVP. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu des doses thérapeutiques d'HBPM, de fondaparinux ou d'héparine non fractionnée pendant plus de 48 heures, ou plus d'une dose d'un AVK avant la répartition aléatoire. Les patients n'étaient pas admissibles non plus s'ils devaient subir une thrombectomie, recevoir un filtre de la veine cave inférieure ou un agent thrombolytique ou en présence d'un des éléments suivants : une indication autre pour recevoir un AVK, une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, une hépatite ou une cirrhose, un niveau d'alanine aminotransférase (ALT) dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la valeur normale, une endocardite bactérienne, un saignement actif, un haut risque de saignement empêchant un traitement anticoagulant, une pression systolique supérieure à 180 mm Hg ou une pression diastolique supérieure à 110 mm Hg, aucune méthode contraceptive chez la femme en âge de procréer, une grossesse, l'allaitement, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur ou d'un inducteur puissant du cytochrome P450 3A4, une espérance de vie de moins de trois mois, la participation à une autre étude expérimentale durant les 30 derniers jours ou une contre-indication figurant dans la monographie des produits utilisés (énoxaparine, warfarine ou acénocoumarol).

Interventions : Les patients du groupe traitement ont reçu le rivaroxaban à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, suivie de 20 mg une fois par jour. Les patients du groupe témoin ont reçu initialement une HBPM, soit l'énoxaparine à la dose de 1 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, puis un traitement de warfarine ou d'acénocoumarol à dose ajustée et entrepris dans les 48 heures suivant la répartition aléatoire. L'énoxaparine était retirée lorsque le ratio normalisé international (RNI) était égal ou supérieur à 2,0 pendant deux jours consécutifs après au moins cinq jours de traitement. L'intervalle de RNI visé était de 2,0 à 3,0, et le RNI était mesuré au moins une fois par mois durant la période de suivi. La durée de traitement de trois, six ou 12 mois était déterminée par le médecin traitant avant la répartition aléatoire. L'usage

d'antiplaquettaires et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était à éviter. L'aspirine à une dose maximale de 100 mg par jour ou le clopidogrel à une dose de 75 mg par jour étaient permis.

Points évalués : L'objectif général de l'étude consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban pour le traitement de l'EP symptomatique comparativement au traitement standard. Le critère primaire d'efficacité concernait les événements thromboemboliques veineux symptomatiques récurrents. Il s'agissait donc d'un critère d'évaluation combiné, comprenant soit une EP fatale, non fatale ou encore une TVP. Les critères d'efficacité secondaires évaluaient la mortalité toutes causes confondues, la mortalité de causes vasculaires ainsi que le bienfait clinique net, c'est-à-dire la combinaison des événements thromboemboliques et des saignements majeurs. Le critère primaire d'innocuité évaluait les saignements cliniquement significatifs, c'est-à-dire la combinaison d'un premier épisode de saignement majeur et des saignements mineurs cliniquement significatifs. Un saignement était considéré majeur s'il était associé à une chute de l'hémoglobine égale ou supérieure à 20 g/L, s'il menait à la transfusion d'au moins deux culots globulaires ou s'il s'agissait d'un saignement intracrânien, rétropéritonéal ou localisé dans un autre site critique ou contribuant au décès. Un saignement mineur était considéré cliniquement significatif s'il ne remplissait pas les critères pour être considéré majeur, mais qu'il était associé à une intervention médicale ou à une perturbation des activités quotidiennes du patient. Le critère d'innocuité secondaire s'appliquait seulement aux saignements majeurs.

Chaque groupe de patients a été suivi à des intervalles fixes et identiques. Les critères primaires et secondaires étaient détectés au moyen d'un questionnaire. Entre les visites de suivi, les patients devaient rapporter immédiatement à leur centre d'étude la survenue de signes et symptômes d'événements thromboemboliques. Ces événements suspectés devaient être confirmés par des tests objectifs.

Résultats : Des 4832 patients répartis de manière aléatoire, 2419 ont reçu le rivaroxaban et 2413, le traitement standard. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les deux groupes de traitement (tableau I). La durée médiane du passage de l'énoxaparine à la warfarine a été de huit jours. Le RNI mesuré tout au long de l'étude et se retrouvant dans l'écart thérapeutique (entre 2,0-3,0) a été de 62,7 %, alors que 15,5 % étaient supérieurs à 3,0 et 21,8 %, inférieurs à 2,0. La majorité des patients (94,2 %) sous rivaroxaban a démontré une observance supérieure à 80 %.

Tableau I. Résumé des caractéristiques des patients¹

	Rivaroxaban n = 2419	Traitement standard n = 2413
Caractéristiques		
Âge moyen, années	57,9 ± 7,3	57,5 ± 7,2
Hommes	1309 (54,1 %)	1247 (51,7 %)
Poids		
Inférieur ou égal à 50 kg	38 (1,6 %)	43 (1,8 %)
Entre 50 kg et 100 kg	2034 (84,1 %)	2010 (83,3 %)
Supérieur à 100 kg	345 (14,3 %)	359 (14,9 %)
Données manquantes	2 (< 0,1 %)	1 (< 0,1 %)
Clairance à la créatinine		
Inférieur à 30 ml/min	4 (0,2 %)	2 (< 0,1 %)
Entre 30 et 50 ml/min	207 (8,6 %)	191 (7,9 %)
Entre 50 ml/min et 80 ml/min	637 (26,3 %)	593 (24,6 %)
80 ml/min et plus	1555 (64,3 %)	1617 (67,0 %)
Données manquantes	16 (0,7 %)	10 (0,4 %)
Importance anatomique de l'EP		
Limitée*	309 (12,8 %)	299 (12,4 %)
Intermédiaire	1392 (57,5 %)	1424 (59,0 %)
Extensive†	597 (24,7 %)	576 (23,9 %)
Étiologie de l'EP		
Idiopathique	1566 (64,7 %)	1551 (64,3 %)
Chirurgie/trauma	415 (17,2 %)	398 (16,5 %)
Immobilisation	384 (15,9 %)	380 (15,7 %)
Oestrogènes	207 (8,6 %)	223 (9,2 %)
Cancer	114 (4,7 %)	109 (4,5 %)
Thrombophilie bien décrite	138 (5,7 %)	121 (5,0 %)
Épisode antérieur d'événement thromboembolique veineux	455 (18,8 %)	489 (20,3 %)

EP : embolie pulmonaire

* Impliquant ≤ 25 % des vaisseaux d'un seul lobe

† Impliquant plusieurs lobes et supérieure à 25 % des vaisseaux artériels pulmonaires

En ce qui concerne le critère primaire d'efficacité, 50 patients (2,1 %) du groupe rivaroxaban comparativement à 44 patients (1,8 %) du groupe recevant le traitement standard ont présenté un événement thromboembolique récurrent symptomatique avec une analyse en intention de traiter (Rapport de risque (RR) = 1,12; Intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]: 0,75-1,68; $p = 0,003$ pour la non-infériorité et $p = 0,57$ pour la supériorité).

Le nombre de saignements cliniquement significatifs a été semblable entre les groupes. On peut noter que les saignements majeurs ont été observés moins fréquemment dans le groupe rivaroxaban (tableau II). On rapporte une incidence de syndrome coronarien aigu pendant le traitement de 15 cas sur 2412 patients (0,6 %) pour le groupe rivaroxaban par rapport à une incidence de 21 cas sur 2405 (0,9 %) pour le groupe témoin, une différence non significative entre les deux groupes. Aucune différence n'a été notée en terme d'incidence pour une combinaison d'une valeur d'ALT de plus de trois fois supérieure à la limite de la normale et d'une valeur de bilirubine de deux fois supérieure à la limite de la normale (0,2 % dans le groupe rivaroxaban vs 0,2 % dans le groupe témoin).

Tableau II. Résumé des résultats¹

	Rivaroxaban n = 2419	Traitement standard n = 2413	RR (IC 95 %)	p
Efficacité				
Événements thromboemboliques récurrents symptomatiques	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)	1,12 (0,75-1,68)	0,003*
Mortalité	58 (2,4 %)	50 (2,1 %)	1,13 (0,77-1,65)	0,53
Innocuité				
Saignements cliniquement significatifs	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)	0,90 (0,76-1,07)	0,23
Saignements majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)	0,49 (0,31-0,79)	0,003

Les données sont présentées sous forme de n (%).

IC : Intervalle de confiance; RR : rapport de risque

*Valeur de p pour la non-infériorité avec une marge fixée à 2,0 sur la limite supérieure de l'IC 95 %

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. La répartition aléatoire s'est faite selon le ratio 1:1. Les auteurs ne rapportent pas la méthode employée pour effectuer la répartition aléatoire.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Tous les patients, sauf un, répartis de manière aléatoire ont été inclus pour l'analyse du critère primaire d'efficacité (analyse en intention de traiter). En ce qui concerne l'analyse du critère primaire d'innocuité, sept patients n'ayant pas reçu de dose de rivaroxaban et huit patients n'ayant pas reçu le traitement standard en ont été exclus. Le suivi planifié des patients a été mené à terme, même celui des patients qui ont cessé prématurément le traitement. Cependant, le suivi de certains patients perdus en cours de processus n'a pu être complété, soit huit patients (0,3 %) du groupe rivaroxaban et 10 patients (0,4 %) du groupe témoin. Certains patients ont quitté prématurément l'étude pour les raisons suivantes : consentement retiré (2,7 % dans le groupe rivaroxaban et 4,9 % dans le groupe témoin), effets indésirables (4,6 % dans le groupe rivaroxaban et 3,8 % dans le groupe témoin) et pour d'autres raisons non précisées (10,7 % dans le groupe rivaroxaban et 12,3 % dans le groupe témoin).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Il est toutefois important de noter qu'il s'agissait d'une étude de non-infériorité, où une analyse en intention de traiter est davantage susceptible de réduire la différence entre deux groupes et donc de démontrer une non-infériorité ⁶ . Une analyse <i>per protocol</i> est nécessaire pour valider les résultats de l'analyse en intention de traiter. Dans la présente étude, les auteurs mentionnent avoir réalisé une analyse <i>per protocol</i> ayant reproduit les résultats de l'analyse en intention de traiter. Cependant, le calcul de la taille d'échantillon n'a pas été fait en fonction de cette analyse, et le nombre de patients inclus dans celle-ci n'est pas mentionné.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude était ouverte, ce qui constitue la principale limite de l'étude. Les patients et les médecins connaissaient l'assignation des patients entre les groupes. Les patients recevant un AVK devaient être suivis pour l'ajustement des doses selon les RNI. Cependant, un comité indépendant qui ne connaissait pas l'assignation des patients devait analyser les imageries pour confirmer les événements thromboemboliques récurrents, une mesure qui a été prise pour réduire le risque de biais de détection.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI/NON. Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été réparties de façon similaire entre les deux groupes de traitement. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le pays et la durée prévue du traitement anticoagulant (trois, six ou 12 mois) pour l'obtention d'une meilleure distribution des facteurs potentiellement confondants dans chacun des groupes. Cependant, certains facteurs de risque de thrombose, comme les facteurs de risque génétique et le statut tabagique des patients, n'ont pas été évalués. Par conséquent, on ne peut pas savoir s'ils ont été uniformément répartis entre les deux groupes. De plus, certains facteurs de risque de saignement n'ont pas été évalués. Entre autres, bien que l'usage des antiplaquetaires, tels que le clopidogrel, et des AINS était déconseillé, les auteurs n'ont pas rapporté les taux d'utilisation de ces médicaments dans les deux groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? NON. Les patients sous traitement standard bénéficiaient d'un suivi plus rapproché en raison de la vérification du RNI, qui était réalisée tous les deux à trois jours initialement, puis au moins toutes les quatre semaines. Ces visites pouvaient permettre aux patients de rapporter les signes et symptômes d'un événement thromboembolique récurrent ainsi que les effets indésirables observés, tels que les saignements, même s'ils ne servaient pas à la collecte de données.

QUELS SONT LES RÉSULTATS ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Le rivaroxaban a démontré sa non-infériorité par rapport au traitement standard. Les AVK et le rivaroxaban sont des traitements efficaces pour prévenir les événements thromboemboliques veineux récurrents symptomatiques. Peu d'événements sont survenus dans chaque groupe : 50 événements dans le groupe rivaroxaban comptant 2419 patients (2,1 %) versus 44 événements dans le groupe témoin comptant 2314 patients (1,8 %) (RR = 1,12; IC 95 % : 0,75-1,68; $p = 0,003$). Les auteurs accordent autant d'importance à une EP fatale, non fatale ou à une TVP. Le nombre de saignements cliniquement significatifs a été semblable dans les groupes, c'est-à-dire 10,3 % dans le groupe rivaroxaban vs 11,4 % dans le groupe traitement standard (RR = 0,90; IC 95 % : 0,76-1,07; $p = 0,23$). Les épisodes de saignements majeurs étaient rares mais significativement plus élevés avec le traitement standard, soit 1,1 % dans le groupe rivaroxaban et 2,2 % dans le groupe témoin (RR = 0,49; IC 95 % : 0,31-0,79; $p = 0,003$).

Quelle est la précision de l'effet évalué ? Les évaluations sont basées sur des intervalles de confiance de 95 %. La diminution relative du risque d'événement thromboembolique récurrent symptomatique est, dans le meilleur des cas, de 25 % avec le rivaroxaban alors que l'augmentation est, dans le pire des cas, de 68 %. La non-infériorité est démontrée en raison de la marge fixée à 2,0 qui n'a pas été atteinte (borne supérieure de l'IC 95 % à 1,68). La marge de non-infériorité peut sembler large étant donné l'importance clinique potentielle d'un événement thromboembolique récurrent, tel qu'une EP fatale⁶.

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 ? OUI/NON. Le rivaroxaban sera une solution de remplacement intéressante pour le traitement de la TVP ou de l'EP pour plusieurs patients. Cependant, ceux-ci devront être bien sélectionnés. La généralisation des résultats de l'étude est difficile. L'âge moyen des patients était d'environ 57 ans; la population étudiée était donc relativement jeune. L'application élargie des résultats est également compliquée par la liste exhaustive des critères d'exclusion, d'autant plus que les auteurs n'ont pas rapporté le nombre de patients qui ont été évalués initialement pour ensuite être exclus.

Par ailleurs, la conception du protocole reflète mal le spectre clinique important de l'EP. Tout d'abord, la majorité de la population avait une EP anatomiquement limitée (≈ 13 %) ou intermédiaire (≈ 58 %). De plus, on reconnaît toujours davantage la nécessité de mieux stratifier les patients souffrant d'EP selon le risque de mortalité précoce. En effet, certains patients victimes d'EP présentent un risque accru de **mortalité précoce**, même s'ils sont stables hémodynamiquement et n'ont *a priori* pas d'indication spécifiant la prise d'un agent thrombolytique. C'est le cas notamment des patients présentant une dysfonction ventriculaire droite, une ischémie myocardique, une hypoxémie importante, un âge avancé ou des comorbidités cardiopulmonaires importantes⁷⁻¹². De tels patients pouvaient être inclus dans l'étude. Cependant, il est impossible de connaître le nombre de personnes à risque ni de son influence sur les résultats. Il est probable qu'un faible nombre d'entre eux aient été inclus dans l'étude, puisque la mortalité globale ainsi que la mortalité attribuable à l'EP étaient peu élevées.

De plus, certains patients **risquent davantage la récurrence** d'événements thromboemboliques (c'est-à-dire EP idiopathique, événement antérieur, cancer ou autres)^{9,11}. Globalement, le rivaroxaban ne s'est pas révélé inférieur au traitement standard. Cependant, on ne peut affirmer que son efficacité soit identique pour les patients exposés à un risque plus élevé de récurrence. Des analyses de sous-groupes auraient été intéressantes. Enfin, le risque de saignements majeurs, qui s'est révélé inférieur sous l'effet du rivaroxaban, pourrait s'expliquer par les fluctuations moindres du degré d'anticoagulation avec cet agent.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? NON. L'efficacité du rivaroxaban par rapport au traitement standard aurait dû être évaluée auprès de patients exposés à un risque de mortalité précoce ou de récurrence plus élevée. De plus, les caractéristiques des patients ayant présenté des saignements n'ont pas été présentées. On ne sait pas si ces patients étaient plus âgés ou avaient des RNI supratherapeutiques, par exemple.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? OUI. L'étude EINSTEIN-PE revêt certainement une grande importance clinique. L'étude démontre la non-infériorité du rivaroxaban en monothérapie, comparativement au traitement standard de l'EP à trois, six et 12 mois avec une incidence semblable de saignements cliniquement significatifs. Selon les résultats de l'étude, le rivaroxaban est une solution de remplacement au traitement standard d'HBPM suivi d'un AVK.

Discussion

EINSTEIN-PE démontre la non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement standard de l'EP, soit une HBPM combinée à un AVK, pour une population importante de patients. Le rivaroxaban en monothérapie, dès la phase aiguë de l'EP symptomatique, ne nécessite aucun monitoring de laboratoire. Cet élément pourrait simplifier le traitement des maladies thromboemboliques veineuses⁹. Il s'agit, pour le moment, du seul agent parmi les nouveaux anticoagulants oraux disponibles, comportant l'indication au Canada pour le traitement de la TVP et de l'EP^{3,5,13-15}. Il s'agit donc d'une importante percée thérapeutique par rapport aux études cliniques portant sur le dabigatran et l'apixaban, qui ont été examinés en combinaison avec une HBPM pour traiter un événement thromboembolique veineux aigu¹³⁻¹⁵. EINSTEIN-PE présente d'autres points forts. La répartition aléatoire a permis de traiter des patients semblables, selon les données disponibles, dans les deux groupes. La durée de la thérapie était fixée par le médecin traitant selon la présentation de l'EP et les facteurs de risques du patient, comme dans la pratique clinique actuelle⁹. Le taux de perte des sujets au suivi était faible. La thérapie d'AVK du groupe témoin permettait l'atteinte d'un RNI thérapeutique dans 62,7 % du temps, ce qui semble correspondre à d'autres études cliniques comparant les nouveaux anticoagulants oraux à la warfarine^{13,14,16,17}.

L'étude EINSTEIN-PE comporte néanmoins une faiblesse portant sur sa méthodologie basée sur une répartition aléatoire ouverte. Il est possible que ce protocole de recherche renferme, un biais de détection. En effet, l'équipe traitante aurait pu suspecter que le nombre d'événements thromboemboliques veineux dans le groupe rivaroxaban pouvait être supérieur à

celui du groupe recevant le traitement standard et donc faire des recherches dans ce sens. Un autre point faible important de l'étude concerne l'absence de données portant sur différents sous-groupes, notamment les patients montrant des facteurs de mauvais pronostic à court terme, tels notamment qu'une EP extensive, une dysfonction ventriculaire droite, une ischémie myocardique, une hypoxémie sévère, un âge avancé, des comorbidités cardiopulmonaires importantes. De plus, la vigilance est de mise pour les patients exposés à un risque plus élevé de récurrence, car les données d'EINSTEIN-PE ne mentionnent pas l'effet du rivaroxaban sur cette population⁷⁻¹². L'emploi du rivaroxaban ne saurait être recommandé pour les patients souffrant d'un cancer actif, sur la base des résultats de l'étude EINSTEIN-PE; les HBPM constituent un premier choix pour ces patients^{9,18}. Par ailleurs, le nombre élevé de critères d'exclusion qui caractérise cette étude et la sous-représentation de certains groupes de patients limitent la généralisation de ces résultats à bon nombre de patients, puisqu'il n'est pas possible de prédire les risques de saignements touchant la grande partie de patients qui ont été écartés de l'étude. Par exemple, la population de plus de 65 ans ou avec une clairance à la créatinine située entre 30 et 50 mL/min était peu représentée dans l'étude. Il faudra éviter de recourir au rivaroxaban, peu importe l'indication, pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique ou dont la pharmacothérapie comprend des inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4, ces patients ayant été exclus de la population à l'étude^{1,3}. La diminution du risque de saignements majeurs notée dans l'étude ne saurait justifier l'utilisation préférentielle du rivaroxaban. En effet, le risque demeure globalement faible. Enfin, il n'existe pour le moment aucun antidote pour renverser l'effet du rivaroxaban dans les situations d'urgence,

alors que l'effet des AVK peut être renversé rapidement et efficacement en cas de saignements majeurs¹⁹.

Les patients répartis de manière aléatoire dans l'étude EINSTEIN-PE ont bénéficié du suivi étroit qui caractérise les études cliniques et étaient majoritairement observants à leur thérapie. Il faudra s'assurer de bien expliquer aux patients l'importance de l'observance de leur traitement anticoagulant. L'enseignement et le suivi étroit dont bénéficient les patients recevant la warfarine contribuent certainement à renforcer l'observance au traitement. En clinique, les taux d'inobservance risquent d'être supérieurs; ceci est plus inquiétant étant donné que l'effet du rivaroxaban est plus court que celui de la warfarine, donc le risque augmente en cas d'omission de doses.

En février 2014, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a évalué et approuvé le rivaroxaban comme médicament d'exception pour traiter l'EP des patients qui ne peuvent recevoir une thérapie d'héparine suivie d'un traitement d'AVK. Une analyse pharmacoéconomique estime que des coûts additionnels d'environ 6 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pendant les trois premières années suivant l'ajout de cette nouvelle indication. On mentionne que le budget en médicaments des établissements de santé pourrait bénéficier d'économies d'un peu plus de 795 000 \$ pendant la même période. On ajoute que la diminution du nombre de suivis pourrait permettre une meilleure efficacité du réseau de la santé²⁰.

Conclusion

Le rivaroxaban ne s'est pas révélé inférieur au régime standard pour le traitement de l'EP, et l'utilisation de cet agent comporte des avantages indéniables. Il s'agit d'un agent oral

employé seul, dont l'effet est prévisible et qui ne nécessite pas de suivi en laboratoire. Compte tenu des résultats et limites de l'étude EINSTEIN-PE, le rivaroxaban sera une solution de remplacement intéressante pour des patients jeunes, sans facteur de mauvais pronostic à court terme et sans risque accru de récurrence, ayant une fonction rénale normale et présentant un faible risque de saignement, étant donné l'absence d'antidote. À notre avis, le rivaroxaban représentera une solution intéressante pour les patients ne pouvant pas recevoir la thérapie standard pour le traitement de l'EP, à condition qu'ils soient bien sélectionnés et suivis adéquatement.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Louise Mallet, Julie Méthot et Roxane Therrien, responsables du cours Communications scientifiques à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et coll. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(suppl.14):1287-97.
2. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2013;88:495-511.
3. Bayer. Monographie du rivaroxaban (Xarelto). Toronto, Ontario. Juillet 2012.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et coll. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(suppl.26):2499-510.
5. Burns L. Communiqué de presse: Xarelto^{MD} (comprimés de rivaroxaban) de Bayer maintenant approuvé au Canada pour le traitement de la thrombose veineuse et la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire récurrentes. Toronto, Ontario. Avril 2013.
6. Scott IA. Non-inferiority trials: determining whether alternative treatments are good enough. *Med J Aust* 2009;190(suppl.6):326-30.
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P et coll. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(suppl.18):2276-315.
8. Jaff MR, McMurty MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ et coll. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
9. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et coll. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2012;141(suppl.2):419-94.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Lang I, Verschuren F, Meyer G, Meneveau N et coll. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163:33-8.
11. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-7.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Lang I, Verschuren F, Meyer G, Meneveau N et coll. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163:33-8.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et coll. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(suppl.24):2342-52.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et coll. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(suppl.8):709-18.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et coll. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(suppl.8):699-708.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
18. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et coll. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
19. Kaatz S, Crowther M. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:195-202.
20. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Avis au Ministre de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments du 3 février 2014. [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Avis_Innovateurs_2014_02_WEB.pdf (site visité le 13 février 2014).