

Efficacité et tolérance du rivaroxaban chez les patients traités pour une embolie pulmonaire

C. Vigneron, A. Vivot, M. Jamme, A. Gibelin, G. Briend, B. Planquette, G. Meyer, O. Sanchez
Service de pneumologie et soins intensifs, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP; Paris



Hôpital européen Georges-Pompidou



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

FACULTÉ
DE MÉDECINE
PARIS DESCARTES



Pas de conflits d'intérêt

Recommandations ACCP 2016

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

CHEST Guideline and Expert Panel Report



*Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP;
David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD;
Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP;
Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD;
and COL Lisa Moores, MD, FCCP*

In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban over VKA therapy (Grade 2B)

Recommandations de Bonne Pratique pour la prise en charge de la MVTE chez l'adulte 2019

En France en 2018, seuls le **RIVAROXABAN** et l'**APIXABAN** ont l'AMM et le prix de remboursement et peuvent donc être prescrits dans le traitement d'une MVTE.

- R86 - Il est recommandé d'utiliser le rivaroxaban et l'apixaban comme ils ont été évalués dans les études à savoir :
 - sans traitement préalable par HNF, HBPM ou fondaparinux (Grade 1+),
 - selon une posologie fixe, sans adaptation aux caractéristiques cliniques des patients ou aux tests biologiques (Grade 1+).
- R87 - Comme cela a été évalué dans les études cliniques, il est recommandé de ne pas prescrire l'apixaban ou le rivaroxaban :
 - en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault < 30 ml/mn pour le rivaroxaban et 25 ml/mn pour l'apixaban) (Grade 1-),
 - en cas d'instabilité hémodynamique (Grade 1-).
- R88 - Il est suggéré de délivrer une information thérapeutique au patient (Grade 2+).
- **R89 - Il est suggéré de prescrire un traitement par rivaroxaban ou apixaban en première intention plutôt qu'un traitement par AVK au cours des trois premiers mois de traitement d'une TVP proximale ou d'une EP à risque faible ou intermédiaire faible (Grade 2+).**



Objectif de l'étude

Evaluer l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban chez des patients « tout venant » traités pour une embolie pulmonaire

Patients et méthodes

- ▶ Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique prospective
- ▶ Critères d'inclusion : patients hospitalisés pour une EP confirmée objectivement
- ▶ 2 périodes :
 - ▶ Période 1 : mai 2010 → janvier 2013 : AVK
 - ▶ Période 2 : janvier 2014 → octobre 2017 : AVK, rivaroxaban (AMM 06/2013)
- ▶ Suivi à 1 mois, 3 mois et 6 mois
- ▶ Durée de traitement selon les recommandations et à l'appréciation du clinicien
- ▶ Critères de jugement, à M3 si EP provoquée et M6 si EP non provoquée :
 - ▶ Principal composite: décès toute cause ou récurrence thromboembolique ou hémorragie majeure ou cliniquement significative non majeure
 - ▶ Secondaires: décès toute cause, récurrence thromboembolique, hémorragie majeure ou cliniquement significative non majeure, hémorragie mineure, durée de séjour

Statistiques

- ▶ Statistiques descriptives : médiane (quartiles), nombre absolu (%)
- ▶ Analyse univariée :
 - ▶ Test du Chi 2
 - ▶ Test exact de Fisher
- ▶ Score de propension sur la période 2
- ▶ Logiciel utilisé : R (3.0.1)

Diagramme de flux

Patients avec une EP
(n=1100)

Exclus (n=394)

- HBPM (n=331)
- Domiciliation à l'étranger (n=15)
- Filtre cave uniquement (n=11)
- Inclusion dans un essai en double aveugle (n=9)
- Fugue (n=1)
- Apixaban (26)
- Dabigatran (1)

Mai 2010 à
Janvier
2013

Période 1
AVK (n=271)
5 perdus de vue

Période 2
AVK ou rivaroxaban
(n=435)

Janvier 2014
à Octobre
2017

AVK
n=143
5 perdus de vue

Rivaroxaban
n=292
9 perdus de vue

Résultats : caractéristiques cliniques P1 vs P2

	Période 1 (n=271)	Période 2 (n=435)	p
Sexe masculin, n (%)	136 (50.2)	244 (56.1)	NS
Âge, médiane [IQR]	64.0 [45.0, 76.5]	67.0 [50.0, 77.0]	NS
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	8 (3.0)	20 (4.6)	NS
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	7 (2.6)	5 (1.1)	NS
Insuffisance rénale chronique, n (%)	14 (5.2)	36 (8.3)	NS
Antécédent de TVP ou EP, n (%)	58 (21.4)	136 (31.3)	0.0043
EP provoquée, n (%)	54 (19.9)	66 (15.2)	NS
PESI, médiane [IQR]	81.0 [62.5, 99.5]	85.0 [66.0, 104.0]	0.0355
Cancer, n (%)	15 (5.5)	8 (1.8)	0.0089
Thrombolyse, n (%)	16 (5.9)	20 (4.6)	NS
Filtre cave, n (%)	17 (6.3)	10 (2.3)	0.0138

EP provoquée : chirurgie récente, traumatisme des membres inférieurs, immobilisation prolongée

Résultats : P1 vs P2

	Période 1	Période 2	p
Critère composite, n (%)	22 (8.1)	21 (4.8)	0.1045
Décès, n (%)	4 (1.5)	5 (1.1)	NS
Récidive thromboembolique, n (%)	2 (0.7)	1 (0.2)	NS
Hémorragie majeure, n (%)	10 (3.7)	6 (1.4)	NS
Hémorragie cliniquement significative, n (%)	8 (3.0)	11 (2.5)	NS
Hémorragie mineure, n (%)	11 (4.1)	21 (4.8)	NS
Durée de séjour, médiane [IQR]	6.0 [4.0, 10.0]	5.0 [3.0, 7.0]	<0.0001

Critère composite : décès toute cause ou récidive thromboembolique ou hémorragie majeure ou cliniquement significative non majeure

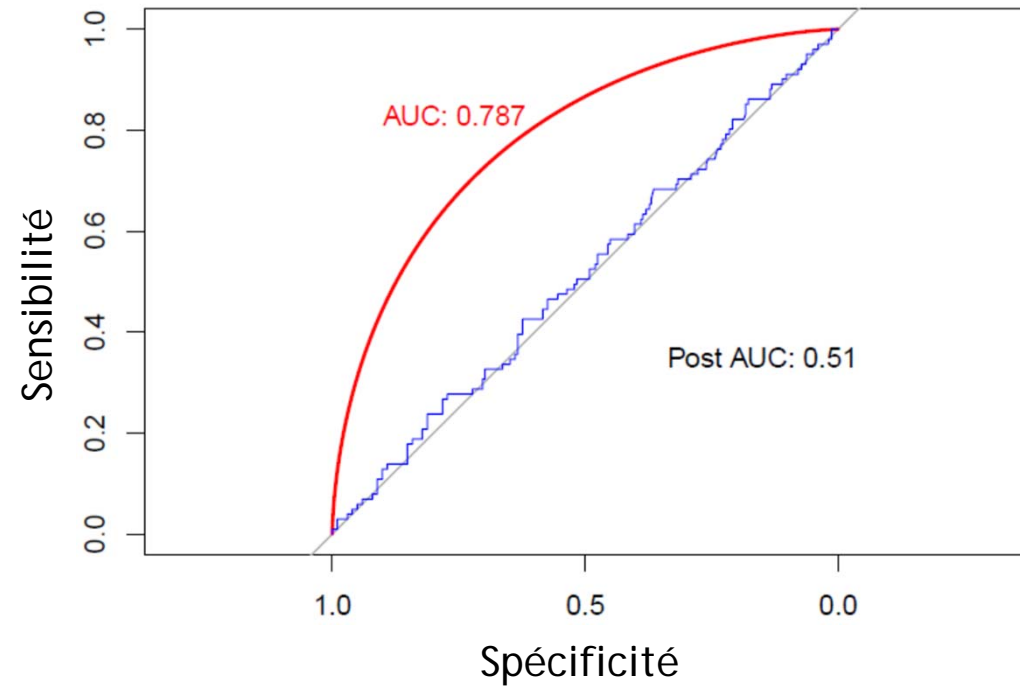
Période 2 : caractéristiques des patients rivaroxaban /AVK

	Rivaroxaban (n=292)	AVK (n=143)	p
Sexe, masculin, n (%)	176 (60.3)	68 (47.6)	NS
Âge, médiane [IQR]	65.0 [49.0, 75.0]	71.0 [53.0, 82.0]	0.0044
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	10 (3.4)	10 (7.0)	NS
Insuffisan			NS
Hyperten			0.0107
Insuffisan			<0.0001
Antécédent de TVP ou EP (%)	64 (21.9)	72 (50.3)	<0.0001
Cancer actif, n (%)	6 (2.1)	2 (1.4)	NS
Pilule, n (%)	18 (6.2)	2 (1.4)	0.0272
PESI, médiane [IQR]	82.0 [65.0, 102.0]	87.0 [68.0, 112.0]	0.0107
Thrombolyse, n (%)	12 (4.1)	8 (5.6)	NS
Filtre cave, n (%)	3 (1.0)	7 (4.9)	0.0170

Score de propension

Score de propension

- ▶ Âge
- ▶ Insuffisance cardiaque chronique
- ▶ Insuffisance respiratoire chronique
- ▶ Hypertension artérielle
- ▶ Insuffisance rénale chronique
- ▶ Antécédent thromboembolique
- ▶ Cancer
- ▶ Pilule
- ▶ PESI



Résultats : caractéristiques des patients

	Rivaroxaban (n=244)	AVK (n=101)	p
Sexe, masculin, n (%)	134.6 (55.2)	57.0 (56.4)	NS
Âge, médiane [IQR]	65.0 (16.27)	64.5 (16.36)	NS
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	15.3 (6.3)	8.0 (7.9)	NS
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	NS
Hypertension, n (%)	97.2 (39.8)	39.0 (38.6)	NS
Insuffisance rénale chronique, n (%)	21.3 (8.7)	9.0 (8.9)	NS
Antécédent de TVP ou EP (%)	106.3 (43.6)	45.0 (44.6)	NS
Cancer actif, n (%)	1.6 (0.7)	1.0 (1.0)	NS
Pilule, n (%)	3.2 (1.3)	2.0 (2.0)	NS
PESI, médiane [IQR]	88.6 (29.19)	90.3 (31.43)	NS

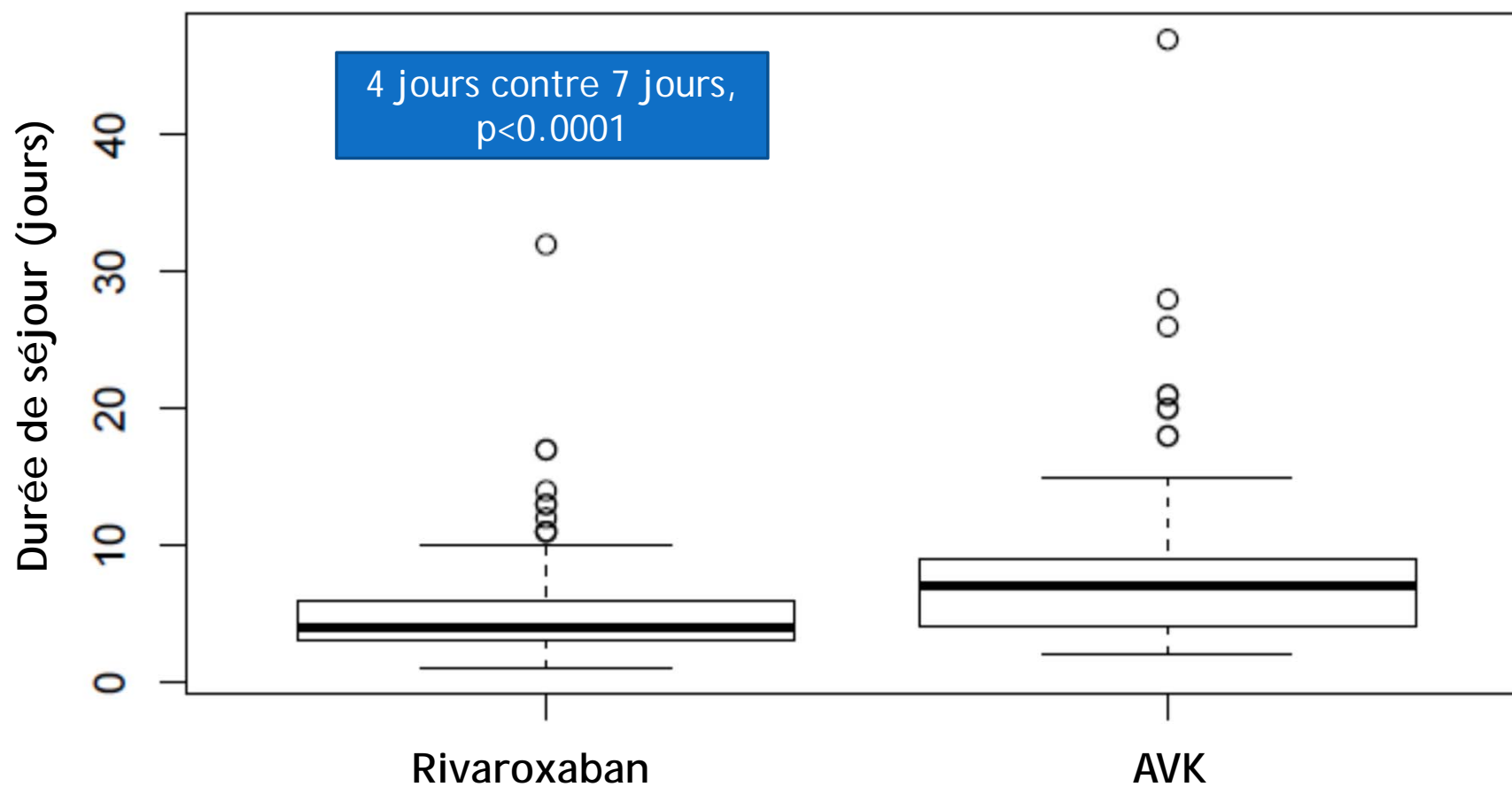
Résultats : comparaison rivaroxaban /AVK Période 2

	OR [95% CI] AVK vs rivaroxaban	p
Critère de jugement principal (score composite)	2.91 [1.03 ; 8.26]	0.044
Hémorragie cliniquement significative	2.49 [0.7 ; 8.79]	NS
Hémorragie mineure	0.5 [0.14 ; 1.79]	NS
Décès	NS	NS
Récidive	NS	NS
Hémorragie majeure	NS	NS

Critère composite : décès toute cause ou récurrence thromboembolique ou hémorragie majeure ou cliniquement significative non majeure

Résultats : comparaison rivaroxaban /AVK

Durée de séjour



Discussion

XALIA (Ageno & al, Lancet Haematol 2015)	Rivaroxaban (n=2619)	AVK (n=2149)
Hémorragie majeure	0,7%	2,3%
Tout saignement	11,4%	10,1%
Récidive	1,4%	2,3%

EP
10%

REMOTEV (Gaertner & al, Thromb Res 2016)	Rivaroxaban (n=280)	AVK (n=96)
Critère composite : décès, hémorragie majeure et cliniquement significative, récurrence	7,9%	14,6%
Hémorragie majeure et cliniquement significative	5,4%	9,4%
Récurrence	1,4%	3,1%

EP
88%

Larsen & al, Lancet Haematol 2017	Rivaroxaban (n=1751)	AVK (n=3253)
Hémorragie majeure (patients-années)	2,4%	2,0%
Récurrence (patients-années)	9,9%	13,1%

EP
37%

Discussion

Avantages

- ▶ 100% EP
- ▶ Population non sélectionnée, étude « en vie réelle » (âge médian 65 ans)
- ▶ Utilisation d'un score de propension pour s'affranchir des différences entre les patients traités par AVK et rivaroxaban
- ▶ Taux d'évènements identiques à ceux de la littérature
- ▶ Recueil prospectif

Limites

- ▶ Monocentrique
- ▶ Rétrospectif
- ▶ Equipe référente pour la prise en charge de l'EP

Conclusion

- ▶ Patients traités par rivaroxaban : profil de risque hémorragique et de récurrence plus favorable que ceux traités par AVK
- ▶ Après ajustement avec un score de propension, bonne efficacité et tolérance du rivaroxaban pour traiter une population « tout venant » de patients admis pour une embolie pulmonaire
- ▶ Simplification du schéma thérapeutique => diminution de la durée de séjour