

# TRAITEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE EN 2013

## **Olivier Sanchez**

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Service de Pneumologie et Soins Intensifs, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc 75015 Paris. E-mail : Olivier.sanchez@egp.aphp.fr

## **INTRODUCTION**

Le traitement curatif de l'embolie pulmonaire (EP) repose sur la prescription d'anticoagulants. Son objectif est double : éviter l'extension de la thrombose et prévenir les récurrences. A l'exception d'une minorité de patients présentant une mauvaise tolérance hémodynamique et pouvant bénéficier d'un traitement fibrinolytique, la majorité des EP peut-être traitée efficacement par les seuls anticoagulants. Ces dernières années, d'importantes avancées ont permis une simplification du traitement anticoagulant. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et le pentasaccharide ont remplacé l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement initial des EP non graves. Les antivitamines K (AVK), commencés simultanément aux héparines ou au pentasaccharide, demeuraient jusqu'à peu de temps les seuls anticoagulants oraux disponibles. Très récemment, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été développés et évalués dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Ces nouvelles molécules ouvrent de nouvelles perspectives et laissent entrevoir une simplification accrue du traitement grâce à une action anticoagulante immédiate par voie orale, sans contrôle biologique ni adaptation de dose et avec des interactions médicamenteuses moins nombreuses. Enfin, malgré d'importants efforts de recherche, la durée optimale du traitement anticoagulant de l'EP reste encore mal définie et tend à être de plus en plus individualisée en fonction de l'évaluation de la balance risque bénéfice.

## **1. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT CONVENTIONNEL**

### **1.1. TRAITEMENT INITIAL**

Le traitement anticoagulant est débuté dès la suspicion clinique d'EP et sa poursuite ne peut se concevoir sans avoir obtenu la confirmation du diagnostic par un test objectif, idéalement dans les 24 à 48 heures.

### 1.1.1. HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF)

L'HNF est constituée d'un mélange de chaînes polysaccharidiques obtenu à partir de poumons ou d'intestins de bœuf ou de porc. Elle exerce son activité anticoagulante en catalysant l'activité inhibitrice de l'antithrombine vis-à-vis des facteurs IIa et Xa. Sa demi-vie est d'environ 60 minutes et son élimination est hépatique.

L'HNF est le seul traitement anticoagulant qui ait été évalué dans une étude prospective contre placebo en 1960 [1]. Trente-cinq patients atteints d'embolie pulmonaire (EP) ont été inclus, 10 des 19 patients (52 %) sous placebo sont décédés mais aucun dans le groupe héparine [1]. Trente ans plus tard, Brandjes et al. ont montré dans une étude randomisée que le taux de récurrences symptomatiques à 6 mois de MTEV était significativement plus élevé (20 %) dans le groupe sans HNF que dans le groupe HNF + acénocoumarol (6,7 %) [2]. Ces 2 études démontrent la nécessité d'un traitement anticoagulant immédiatement efficace à la phase aiguë de l'EP. L'HNF est prescrite à une posologie adaptée au poids corporel et à un test d'hémostase (Temps de Céphaline Activé (TCA) entre 2 et 3 fois le témoin, ou activité anti facteur X activé (anti-Xa) entre 0,3 et 0,6 unité anti-Xa). Le premier TCA doit être réalisé 4 à 6 heures après le début du traitement, répété 6 heures après chaque changement de doses et contrôlé par la suite au moins une fois par jour.

La possibilité d'administrer l'HNF par voie sous-cutanée n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique dans l'EP. Une surveillance de la numération plaquettaire est recommandée. En effet, 2 à 3 % des patients recevant de l'HNF développent une thrombopénie immunologique IgG dépendante (anticorps antiPF-4 dosés par méthode ELISA). Cette complication redoutable, qui peut s'accompagner d'une extension de la thrombose, doit être suspectée lorsque le chiffre de plaquettes chute en dessous de 100000/mm<sup>3</sup> ou de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale entre 5 et 20 jours après le début du traitement sauf si le patient avait déjà reçu de l'héparine (survenue plus précoce). Le traitement repose sur l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie et la prescription d'un anticoagulant de substitution (danaparoiide Orgaran® ou lépirudine Refludan®).

### 1.1.2. HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)

Les HBPM sont obtenues par fragmentation chimique ou enzymatique de longues chaînes d'HNF. Comme l'HNF, elles se fixent et catalysent l'action de l'antithrombine par l'intermédiaire du pentasaccharide. Contrairement à l'HNF, les chaînes d'HBPM ont une action inhibitrice prédominante du facteur Xa (activité anti-Xa/activité anti-IIa > 1). La bio disponibilité des HBPM est bien meilleure que celle de l'HNF, leur demi-vie est plus longue (4 à 6 h) et leur effet anticoagulant est plus prévisible en raison d'une moindre fixation aux protéines plasmatiques et aux cellules endothéliales. Elles sont éliminées par voie rénale.

Les HBPM ont été comparées à l'HNF dans de nombreux essais randomisés ayant inclus des patients avec une thrombose veineuse profonde (TVP) avec ou sans EP. Seule l'étude Thésée avait exclusivement inclus des patients avec une EP et comparait de manière randomisée et en ouvert la tinzaparine (175 UI.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) à l'HNF [3]. Une méta analyse incluant 12 essais, (dont l'étude Thésée) analysant 1958 patients présentant une EP montre que les HBPM sont associées à une réduction non significative des récurrences symptomatiques à la fin de la période de traitement par héparine (1,4 % contre 2,4 % ; odds ratio

(OR) 0,63 (IC95 % 0,33-1,18)) et à 3 mois (3 % contre 4,4 % ; OR 0,68 (IC95 % 0,42-1,09)) [4]. Les complications hémorragiques graves ont tendance à être moins fréquentes sous HBPM mais la différence n'est pas statistiquement significative (1,4 % contre 2,3 % ; OR 0,67 (IC95 % 0,36-1,27) [4]). L'incidence des thrombopénies héparino-induites est plus faible sous HBPM (0,1 %). Une surveillance des plaquettes n'est donc plus recommandée [5]. Toutefois, il existe des réactions croisées avec l'HNF.

En France, la tinzaparine ( $175 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/\text{j}$ ) a l'AMM dans le traitement de l'EP non grave ; l'énoxaparine ( $100 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 2/\text{j}$ ) a l'AMM pour le traitement des thromboses veineuses profondes avec ou sans EP.

### 1.1.3. LE FONDAPARINUX

L'identification et l'isolement de la structure active de l'héparine (pentasaccharide) a permis sa synthèse. Cette molécule a une activité anti-Xa exclusive, s'administre par voie sous-cutanée, est éliminée par voie rénale et ne présente pas de risque théorique de thrombopénie induite par l'héparine. Le fondaparinux, à la dose de 5, 7,5 ou 10 mg (selon le poids) en une injection sous-cutanée par jour, a été évalué dans le traitement curatif des EP où il était comparé à l'HNF [6]. Ce traitement s'est révélé au moins aussi efficace en termes de récurrence et de décès, et aussi en termes d'hémorragie que l'HNF ou l'énoxaparine [6].

### 1.1.4. EN PRATIQUE QUELLE MOLÉCULE CHOISIR ?

Il apparaît donc que les HBPM ou le fondaparinux sont au moins aussi sûres et efficaces que l'HNF pour traiter une EP. Dans la mesure où les HBPM et le fondaparinux sont plus simples à utiliser (1 ou 2 injections sous-cutanées par jour, sans contrôle biologique), il est recommandé d'utiliser ces molécules en première intention pour le traitement des EP non grave, l'HNF demeurant la seule molécule utilisable chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine  $< 30 \text{ ml.min}^{-1}$ ) ou instables [5, 7].

## 1.2. TRAITEMENT D'ENTRETIEN

### 1.2.1. ANTIVITAMINES K (AVK)

Les AVK inhibent la synthèse hépatique des facteurs vitamine K dépendant de coagulation (II, VII, IX, X) et anticoagulant (protéine C et protéine S). Ils représentent le traitement d'entretien de référence de la MTEV [5, 7]. La surveillance biologique est indispensable et s'effectue sur l'INR qui doit être compris entre 2 et 3. L'introduction très précoce des AVK, avant le 3<sup>ème</sup> jour de traitement par héparine, par rapport à une introduction plus tardive après le 6<sup>ème</sup> jour, ne modifie pas le taux de récurrence thromboembolique et de complications hémorragiques et raccourcit la durée d'hospitalisation de 30 %. Il est donc recommandé d'introduire les AVK dès le premier jour du traitement anticoagulant par héparine ou fondaparinux [5, 7]. L'héparinothérapie (HBPM ou HNF) ou le fondaparinux doit être poursuivi au minimum 5 jours et peut être interrompu lorsque le traitement par AVK, prescrit conjointement, est efficace c'est-à-dire quand l'INR est supérieur à 2 pendant 2 jours consécutifs [5, 7].

Les hémorragies sont les complications les plus fréquentes et les plus graves des AVK. On déplore en France 17000 hospitalisations par an pour hémorragie grave responsable de 4000 à 5000 décès par an [8]. Linkins et al. ont réalisé une méta analyse de 33 études ayant inclus un total de 10757 patients traités par des AVK pendant au moins 3 mois [9]. L'incidence des hémorragies majeures était

de 7,22 pour 100 patients-années, celle des hémorragies intra-crâniennes était de 1,15 pour 100 patients-années, ce risque hémorragique était plus élevé dans les 3 premiers mois de traitement [9]. Parmi les 276 épisodes d'hémorragies majeures, 37 étaient fatals (13,4 %). La mortalité des hémorragies intra-crâniennes était particulièrement élevée (11 décès sur 24 cas soit 46 %). Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) ont proposé une évaluation du risque hémorragique sous AVK [7] (Tableau I).

**Tableau I**

Facteurs de risque d'hémorragie chez les patients traités par AVK (d'après [7])

<b>Facteurs de risque d'hémorragie</b>	
Age > 65 Antécédent d'hémorragie ou d'AVC Alcool	<b>Risque faible</b> : aucun facteur de risque
Cancer actif Diabète Insuffisance rénale ou hépatique	<b>Risque modéré</b> : 1 facteur de risque
Chirurgie récente Anémie/thrombopénie Antiagrégant plaquettaire/INR labile Capacité fonctionnelle réduite Chutes fréquentes	<b>Risque élevé</b> : au moins 2 facteurs de risque

<b>Estimation du risque absolu d'hémorragie majeure</b>			
	<b>Risque faible</b>	<b>Risque modéré</b>	<b>Risque élevé</b>
<b>Sur les 3 premiers mois</b>			
Risque total	1,6 %	3,2 %	12,8 %
<b>Après 3 mois de traitement</b>			
Risque total	0,8 % par an	1,6 % par an	≥ 6,5 % par an

### 1.3. DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La durée du traitement anticoagulant dépend de l'évaluation du rapport bénéfice risque. Chez les patients avec une EP ou une TVP, cette balance dépend du risque de récurrence thromboembolique lorsque l'anticoagulation est interrompue, et sur l'analyse du risque hémorragique induit par la poursuite des anticoagulants.

#### 1.3.1. UNE DURÉE MINIMALE DE 3 MOIS

Quatre essais randomisés contrôlés ont comparé des durées courtes (4 à 6 semaines) à 3 mois de traitement anticoagulant. Dans ces études, les patients avec un premier épisode d'EP ou de TVP randomisés dans le bras courte durée présentaient une augmentation significative du risque de récurrence thromboembolique ; les complications hémorragiques étant rares dans les 2 bras. La durée minimale du traitement anticoagulant pour un premier épisode d'EP ou de TVP est donc de 3 mois [5, 7].

#### 1.3.2. QUE FAIRE AU-DELÀ DU 3<sup>ÈME</sup> MOIS ?

Bien que les données soient moins tranchées, il est toutefois possible de faire des propositions qui ont été résumées dans les recommandations françaises de bonne pratique en 2009, et celles de l'ACCP récemment réactualisées en 2012 [5, 7].

La présence d'un facteur de risque de thrombose majeur et son caractère réversible (post-opératoire, immobilisation  $\geq 3$  j ou fracture d'un membre inférieur) ou permanent (cancer actif) influencent grandement le risque de récurrence à l'arrêt des anticoagulants [10]. En effet, pour une EP survenue dans les suites d'une chirurgie, le risque annuel de récurrence après 3 mois de traitement AVK est très faible, de l'ordre de 3 % ou moins. En revanche, lorsqu'aucun facteur de risque de thrombose n'est identifié, l'EP est dite non provoquée ou idiopathique, et dans ce cas, le risque est trois fois supérieur après 3 mois de traitement AVK.

Ainsi les recommandations françaises de 2009 peuvent être synthétisées de la manière suivante (Tableau II). Pour une EP secondaire à un facteur de risque majeur transitoire (chirurgie, immobilisation pour au moins 3 jours, fracture de membre inférieure datant de moins de 3 mois), il est recommandé un traitement court, c'est-à-dire de 3 mois (Grade A) [5]. Pour une EP secondaire à un facteur de risque majeur persistant (cancer ou syndrome des antiphospholipides, par exemple), il est recommandé un traitement prolongé tant que le facteur persiste (Accord professionnel) [5]. Pour une EP non-provoquée, la durée de traitement recommandée est de 6 mois minimum (Grade B) [5]. Ces recommandations proposent également de moduler ces durées en fonction d'autres facteurs. Il est ainsi suggéré d'allonger la durée du traitement en cas de thrombophilie majeure (déficit en antithrombine, mutations homozygotes des facteurs V ou II, anomalies multiples) (Grade C), de récurrence d'EP ou TVP (Grade C), de syndrome post-thrombotique important (Accord professionnel) ou d'EP associée à un état de choc (Accord professionnel) [5]. Dans ces cas, la durée passe de 3 à 6 mois en cas d'EP secondaire à un facteur de risque majeur transitoire (Accord professionnel) ; elle passe d'au moins 6 mois à 1 ou 2 ans en cas d'EP idiopathique (Accord professionnel) [5]. Il est également suggéré de raccourcir la durée du traitement en cas de facteurs de risque hémorragique comme l'âge ( $> 65$  ans), antécédents d'hémorragie digestive, d'accident vasculaire cérébral, d'alcoolisme, de diabète et de prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires [5]. La durée minimale demeurant 3 mois, la durée reste à 3 mois en cas d'EP secondaire à un facteur de risque majeur transitoire ; elle passe d'au moins 6 mois à 6 mois maximum voire 3 mois en cas de premier épisode d'EP idiopathique ou de récurrence (Accord professionnel) [5].

Les dernières recommandations de l'ACCP intègrent cette évaluation du risque hémorragique (Tableau I) pour moduler la durée de l'anticoagulation [7]. En cas d'EP provoquée dans les suites d'une chirurgie, un traitement court (3 mois) est recommandé avec un haut niveau de preuve (1B) [7]. La même durée de traitement est proposée pour les EP provoquées par un autre facteur majeur transitoire. En cas de 1<sup>ère</sup> EP non-provoquée, il est recommandé de proposer un traitement court en cas de haut risque hémorragique (1B), et suggéré de proposer un traitement au long cours en cas de risque hémorragique faible ou modéré (2B) [7]. En cas d'antécédent thrombo-embolique, un traitement prolongé est recommandé en cas de risque hémorragique faible (1B) et suggéré en cas de risque hémorragique modéré (2B) [7]. En cas de risque hémorragique élevé, un traitement court est suggéré (2B) [7].

**Tableau II**

Durée du traitement anticoagulant en fonction du contexte clinique (d'après [5])

	<b>Facteurs</b>	<b>Risque annuel de récurrence après arrêt de 3 mois de traitement</b>	<b>Durée de traitement recommandée</b>	<b>Grade de recommandation</b>
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie</li> <li>• Immobilisation prolongée <math>\geq</math> 3 jours</li> <li>• Fracture des membres inférieurs dans les 3 mois</li> </ul>	Faible (3 %)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer en cours de traitement</li> <li>• Syndrome des antiphospholipides</li> </ul>	Elevé (9 %)	$\geq$ 6 mois prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de facteur déclenchant majeur</li> <li>• Absence de facteur de risque persistant majeur</li> </ul>	Elevé (9 %)	$\geq$ 6 mois	Grade B

## 2. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Plusieurs molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement curatif de l'EP et la TVP. Les principales caractéristiques de ces NACO sont résumées dans le Tableau III. Ces molécules ont en commun un mécanisme d'inhibition direct ne nécessitant pas de cofacteur soit du facteur X activé (anti-Xa direct), soit du facteur II activé (anti-IIa direct), une demi-vie relativement courte, une administration par voie orale et l'absence d'antidote.

**Tableau III**

Principales caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

	<b>Apixaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Dabigatran</b>
Nom commercial	Eliquis®	Xarelto®	-	Pradaxa®
Mécanisme d'action	Anti-Xa (direct)	Anti-Xa (direct)	Anti-Xa (direct)	Anti-IIa
Prodrogue	non	non	non	Oui
biodisponibilité	60 %	80 %	50 %	7 %
Voie d'administration	orale	orale	orale	orale
½ vie moyenne	8-15 h	7-11 h	9-11 h	12-17 h
Tmax	3-4 h	2-4 h	1-2 h	0,5-2 h
Liaison protéique	87 %	> 90 %	55 %	35 %
Excrétion rénale	25 %	66 %	35 %	80 %

### 2.1. ANTI-IIIa : DABIGATRAN

Le dabigatran est une prodrogue nécessitant d'être métabolisé au niveau du hépatique ; la demi-vie est d'environ 12 à 17 heures (en fonction de la clairance de la créatinine) ; l'élimination est essentiellement rénale (à 80 %). Pour le traitement curatif de la MVTE, le dabigatran a été évalué dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle de non infériorité (RECOVER1), comparant les HBPM pendant 5 jours suivies du dabigatran à la posologie fixe de 150 mg x 2/jour contre un traitement par HBPM avec relai précoce par AVK [11]. Le principal résultat est

la démonstration d'une non-infériorité du dabigatran comparativement aux AVK tant sur le plan des critères principaux d'efficacité (risque de récurrence thrombo-embolique veineuse) que d'innocuité (saignements majeurs et mortalité) [11]. Une réduction significative de la fréquence des saignements cliniquement pertinents a été observée, mais ce résultat est d'importance moindre étant donné l'imprécision de la définition dans l'étude [11]. Enfin, contrairement aux essais conduits dans l'AC/FA avec ce produit, aucune majoration du risque coronarien n'a été mise en évidence [11]. Cette molécule n'a pas, à ce jour, obtenu d'AMM pour le traitement curatif de la MVTE.

## **2.2. ANTI-XA**

### **2.1.1. RIVAROXABAN**

Le rivaroxaban est le seul anticoagulant oral de nouvelle génération disposant d'une AMM dans la prise en charge curative de l'EP ou de la TVP. L'évaluation de la balance bénéfique risque du rivaroxaban a été conduite séparément pour la TVP et l'EP dans 2 grands essais randomisés contrôlés en ouvert au design similaire (Einstein DVT et PE) [12, 13]. Dans ces deux études et contrairement au dabigatran, le rivaroxaban était administré dès la phase aiguë de MVTE, sans nécessité d'un traitement par HBPM au préalable. Dans le bras recevant le rivaroxaban, la dose administrée était de 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg par jour pendant 3, 6 ou 12 mois selon les facteurs de risque initiaux de MVTE [12, 13]. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient une HBPM pendant 5 jours minimum en même temps qu'un relais précoce par warfarine était effectué. Les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min n'étaient pas inclus. Les principaux résultats de ces 2 études sont la démonstration d'une non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement conventionnel (HBPM + relais AVK) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux ainsi que sur le risque d'hémorragie cliniquement pertinente [12, 13]. Dans l'étude Einstein DVT, le risque de saignement grave était identique dans les deux bras de traitement [12] ; en revanche, dans l'étude Einstein EP, une diminution significative de 50 % du risque relatif d'hémorragie grave était observée, en raison essentiellement d'un risque d'hémorragie cérébrale très faible, un constat similaire à celui rapporté dans les essais menés dans l'AC/FA [13]. Enfin, les taux de décès étaient identiques dans les 2 groupes. Aucune atteinte hépatique significative n'a été observée.

### **2.2.2. LES AUTRES ANTI-XA : APIXABAN, EDOXABAN**

Ces molécules sont en cours d'évaluation. Les résultats des essais sont attendus prochainement.

## **2.3. A QUI PROPOSER UN NACO EN PRATIQUE ?**

A ce jour, seul le rivaroxaban possède une AMM pour le traitement curatif de l'EP ou de la TVP. En attendant des études complémentaires évaluant le rapport bénéfique risque de ces molécules dans des populations moins sélectionnées que celles incluses dans les essais thérapeutiques, il semble raisonnable pour le moment de réserver l'usage d'un NACO aux patients avec une TVP ou une EP sans signe de gravité, sans insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 30 ml.min<sup>-1</sup>), sans antécédent hémorragique et non poly médicamenteux. Les patients chez qui le traitement par AVK curatif (pour un premier épisode de MVTE ou récidivante) est difficile à équilibrer pourraient également bénéficier

de ces traitements. L'absence d'antidote pour tous les NACO est problématique notamment en cas d'hémorragie grave ou d'intervention chirurgicale urgente. Des études sont en cours afin d'évaluer divers produits visant à inhiber l'action anticoagulante de ces molécules (concentré de complexe prothrombinique (CCP)...). Enfin, ces nouvelles molécules simplifient sans doute la conduite du traitement anticoagulant mais ne modifient en rien sa durée chez les patients avec une EP ou une TVP. En d'autres termes, l'arrivée des NACO ne justifie pas, à l'heure actuelle, d'allonger la durée du traitement anticoagulant.

### **3. TRAITEMENT DE L'EP EN CAS DE CANCER ÉVOLUTIF**

L'EP est une complication fréquente du cancer et peut parfois révéler un cancer occulte. Le traitement anticoagulant conventionnel par AVK semble moins efficace sur ce terrain. En effet, le taux de récurrences thromboemboliques est 3 fois plus élevé et les complications hémorragiques sont 2 fois plus fréquentes chez les patients ayant une MVTE et un cancer que chez les patients indemnes de néoplasie. Les propriétés pharmacocinétiques des HBPM (effet anticoagulant prévisible, bonne bio disponibilité et absence de monitoring biologique) sont particulièrement intéressantes chez les patients cancéreux. Une étude multicentrique française a comparé l'énoxaparine ( $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) à la warfarine (INR entre 2 et 3) pendant 3 mois chez 146 patients [14]. Une réduction non significative du critère combiné de jugement associant complication hémorragique grave et récurrence thromboembolique était observée sous enoxaparine (10,5 % contre 21,1 %) [14]. L'étude CLOT a montré qu'un traitement par dalteparine ( $200 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pendant 1 mois puis  $150 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pendant 6 mois) est plus efficace que la warfarine (INR entre 2 et 3) pour prévenir les récurrences de MVTE chez 672 patients atteints de cancer sans augmentation du risque hémorragique [15]. Ces données suggèrent donc une supériorité des HBPM dans le traitement curatif de l'EP ou de la TVP chez les patients atteints de cancer et sont donc le traitement de référence [5, 7]. La durée doit être prolongée jusqu'à la rémission du cancer [5, 7].

### **4. TRAITEMENT DES FORMES GRAVES D'EMBOLIE PULMONAIRE**

La mortalité de l'EP dépend du terrain sous-jacent et de la tolérance hémodynamique. L'EP grave provoque un tableau d'insuffisance circulatoire aiguë secondaire à la brutale augmentation de la post-charge ventriculaire droite liée à l'obstacle mécanique formé par les thrombi. La mortalité hospitalière est, dans ce cas, de 25 à 30 % [16]. À l'inverse, la mortalité à 1 mois des EP sans état de choc ni dysfonction ventriculaire droite est faible (< 5 %) [16]. Enfin, un sous-groupe de gravité intermédiaire a été individualisé : il s'agit des EP s'accompagnant d'une dysfonction cardiaque droite échocardiographique ou avec une élévation de bio marqueurs (brain natriurétique peptide BNP, troponine cardiaque) sans état de choc clinique [16]. Ces formes s'accompagnent d'une mortalité précoce variant de 5 % à 10 %. La prise en charge des EP graves repose sur la restauration d'une hémodynamique efficace par une expansion volémique et la prescription d'inotropes (dobutamine et ou noradrénaline) et la désobstruction rapide du lit vasculaire pulmonaire à l'aide de la fibrinolyse. Plusieurs études randomisées contrôlées ont comparé l'héparine et la fibrinolyse dans le traitement de l'EP. Dans une méta analyse récente qui porte sur 11 essais ayant inclus 748 patients, la thrombolyse était associée à une réduction non significative du risque de récurrence ou de décès (6,7 % contre 9,6 % ; OR 0,67

IC95 % 0,4-1,12), une augmentation non significative du risque de complication hémorragique majeure (9,1 % contre 6,1 % ; OR 1,42 IC95 % 0,81-2,46) [17]. En revanche, la thrombolyse était associée à une réduction significative des récurrences et des décès dans les essais ayant inclus non exclusivement des malades porteurs d'une EP grave c'est-à-dire choqués (9,4 % contre 19 % ; OR 0,45 IC95 % 0,22-0,92) mais pas dans les essais ayant exclu ces patients [17]. L'indication de la fibrinolyse dans l'EP grave déjà justifiée de longue date par l'importante mortalité dans ce groupe de malades a été renforcée par ce résultat et fait actuellement l'objet d'un large consensus [16]. En revanche, son effet dans les EP de gravité intermédiaire n'est pas démontré. Les résultats d'un large essai randomisé multicentrique ayant comparé en double aveugle chez des malades avec une EP de gravité intermédiaire, définie par l'absence d'état de choc, une dilatation du ventricule droit et une élévation de la troponine, l'efficacité de la fibrinolyse (bolus de tenecteplase) contre un placebo sont en attente (PEITHO, ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00639743).

En pratique, en l'absence de contre-indication absolue (Tableau IV), le traitement fibrinolytique semble devoir être systématiquement mis en œuvre quand il existe un état de choc franc (pression artérielle systolique < 90 mmHg, signes de choc périphérique (marbrures, refroidissement des extrémités, troubles de conscience) [16]. En l'absence d'état de choc, l'utilité de la fibrinolyse n'est pas certaine et sa mise en œuvre chez un malade stable chez lequel on constate des signes échographiques de mauvaise tolérance cardiaque droite (EP de gravité intermédiaire) ne se conçoit qu'en l'absence de contre-indication même mineure [16]. Enfin, chez les rares malades dont l'état de choc persiste malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse ou lorsque celle-ci est contre-indiquée, une embolectomie chirurgicale doit être envisagée.

**Tableau IV**

Contre-indications de la fibrinolyse

<b>Absolues</b>
Hémorragie active
Accident ischémique cérébral de moins de 2 mois
Hémorragie intracrânienne
<b>Relatives</b>
Chirurgie majeure, accouchement, biopsie profonde, ponction d'un vaisseau non compressible datant de moins de 10 jours
Traumatisme datant de moins 15 jours
Neurochirurgie ou chirurgie ophtalmologique datant de moins d'un mois
Hypertension artérielle sévère (systolique > 180 mmHg, diastolique > 120 mmHg)
Massage cardiaque prolongé
Thrombopénie < 100000/mm <sup>3</sup>
Grossesse
Endocardite
Rétinopathie diabétique proliférative

## 5. INTERRUPTION DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE

Deux indications principales des filtres caves sont retenues actuellement : la contre-indication absolue à un traitement anticoagulant curatif et la récurrence de MTEV prouvée objectivement sous traitement anticoagulant bien conduit [5]. La place des filtres cave temporaires ou optionnels (filtre temporaire pouvant devenir définitif) reste à évaluer. Ces dispositifs pourraient être intéressants notamment en cas de contre-indication temporaire aux anticoagulants (lors d'une hémorragie par exemple). Enfin, les résultats d'un essai randomisé (PREPIC2) évaluant l'efficacité d'un filtre cave temporaire posé pendant 3 mois chez des patients présentant une TVP et une EP à risque de complication précoce en raison de comorbidités sévères ou d'une dysfonction ventriculaire droite isolée devraient être prochainement présentés.

## 6. PEUT-ON TRAITER UNE EP EN AMBULATOIRE ?

Deux études monocentriques rétrospectives canadiennes ont rapporté l'expérience de ces centres dans la prise en charge ambulatoire de patients avec une EP. Les patients étaient éligibles pour être traités à domicile s'ils n'avaient pas d'état de choc, ne nécessitaient pas d'oxygénothérapie, et n'avaient pas de facteurs de risque de complication hémorragique. L'efficacité de cette prise en charge ambulatoire était évaluée sur le taux de récurrence thromboembolique et de complication hémorragique à 3 mois. Une première étude a inclus 639 patients parmi lesquels 314 ont été traités à domicile [18]. Parmi eux, 3 (0,95 % ; 95 % CI, 0,25, 3) ont présenté une récurrence thromboembolique, 3 une hémorragie et 9 étaient décédés (2,9 % ; 95 % CI, 1,4, 5,6), tous dus à un cancer sous-jacent et tous survenus dans les 7 premiers jours de traitement [18]. Dans la seconde étude, 473 patients avec une EP ont été inclus parmi lesquels 260 (55 %) ont été traités à domicile [19]. Aucun de ces patients n'était décédé au cours du suivi à 3 mois. Les taux de récurrences thromboemboliques étaient 0,4 % (95 % CI, 0,0–2,1 %) et 3,8 % (95 % CI, 1,9–7,0 %) dans les 14 premiers jours et à 3 mois. Les taux de complications hémorragiques étaient de 0 % (95 % CI, 0–1,4 %) et 1,5 % (95 % CI, 0,4–3,9 %) dans les 14 premiers jours et à 3 mois respectivement [19].

Récemment, Aujesky et al. ont réalisé une étude multicentrique randomisée en ouvert de non-infériorité comparant une prise en charge ambulatoire (sortie à domicile dans les 24 h suivant la randomisation) à une prise en charge conventionnelle chez des patients avec une EP à faible risque de complication [20]. Cette étude a inclus 344 patients avec une EP et sélectionnés sur la base du score pronostique PESI à faible risque de complication (classes PESI I ou II). Le critère principal d'efficacité était le taux de récurrences thromboemboliques à 3 mois, celui de sécurité était le taux de complications hémorragiques majeures à 14 jours et 3 mois. Un patient (0,6 %) parmi les 171 randomisés dans le bras ambulatoire a présenté une récurrence à 3 mois contre aucun des 168 patients traités de manière conventionnelle (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % [LSIC95 %] 2,7 % ;  $p = 0,011$ ), atteignant le critère de non-infériorité préspecifié [20]. Un seul patient (0,6 %) patient dans chaque groupe était décédé dans les 3 mois (LSIC95 %, 2,1 % ;  $p = 0,005$  pour la non-infériorité) [20]. Deux patients (1,2 %) du groupe ambulatoire et aucun du groupe contrôle avaient présenté une hémorragie majeure à 14 jours (LCIC95 %, 3,6 % ;  $p = 0,031$  pour

la non-infériorité). En revanche, en raison de la survenue d'une complication hémorragique majeure à 3 mois dans le groupe ambulatoire, le critère de non-infériorité (4 %) était légèrement dépassé (3 patients (1,8 %) ambulatoires contre aucun dans le groupe contrôle (LSIC95 %, 4,5 % ;  $p = 0,086$ ) [20]. Ces résultats suggèrent que chez des patients sélectionnés à l'aide du score PESI comme à faible risque de se compliquer, une prise en charge ambulatoire est au moins aussi sûre et efficace qu'un traitement conventionnel et permet de réduire la durée d'hospitalisation [20].

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Barritt D, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-12
- [2] Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1485-9
- [3] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997;337:663-9
- [4] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004;140:175-83
- [5] Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, Couturaud F, Debourdeau P, Drouet L, Dumarcet N, Ferrari E, Galanaud JP, Girard P, Hay B, Laporte S, Laroche JP, Leizorovicz A, Liard F, Mahe I, Meyer G, Oger E, Parent F, Quere I, Samama M. [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc*. 2010;35:127-36
- [6] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702
- [7] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-94S
- [8] Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, Begaud B. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. 1999;54:21-7
- [9] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893-900
- [10] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523-6
- [11] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52
- [12] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510
- [13] Buller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97

- [14] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-35
- [15] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. 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
- [16] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. 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;29:2276-315
- [17] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744-9
- [18] Kovacs MJ, Havel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2406-11
- [19] Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Le Gal G, Rodger M, Prins MH, Carrier M. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2412-7
- [20] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer H-J, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41-8