

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

HOKUSAI-VTE : edoxaban *versus* warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique

M. SPRYNGER (1)

RÉSUMÉ : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), c'est-à-dire la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, reste une cause majeure de morbi-mortalité à travers le monde. L'étude Hokusai-VTE est une étude randomisée en double-aveugle qui évalue si une héparinothérapie (5 jours) suivie de la prise d'un inhibiteur oral du facteur Xa, l'edoxaban, à la dose de 60 mg/j, peut être une alternative au traitement standard, héparinothérapie (5 jours) suivie par warfarine (INR compris entre 2 et 3) dans la prévention de la récurrence chez les patients présentant une MTEV aiguë. En ce qui concerne l'efficacité, l'étude Hokusai a montré, chez les patients présentant une MTEV, y compris les embolies pulmonaires avec dysfonction ventriculaire droite, une non-infériorité de l'héparinothérapie (5 jours) avec relais par edoxaban 60 mg/j *per os* par rapport au traitement standard. En ce qui concerne la sécurité, moins de saignements ont été enregistrés dans le groupe héparine-edoxaban que dans le groupe héparine-warfarine (moins d'hémorragies fatales et intracrâniennes; pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les saignements majeurs). La réduction de moitié de la dose (30 mg/j) en cas d'insuffisance rénale et de petit poids s'est avérée efficace et sûre.

MOTS-CLÉS : Anticoagulants - Edoxaban - Embolie pulmonaire - Maladie thromboembolique veineuse - Thrombose veineuse

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la troisième maladie cardiovasculaire dans le monde, après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Jusqu'il y a peu de temps, elle était traitée par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine non fractionnée (HNF) pendant 5 à 10 jours, relayée par un antagoniste de la vitamine K (AVK). Le traitement par AVK comporte plusieurs inconvénients : interactions alimentaires, interactions médicamenteuses, nécessité de monitoring de l'International Normalized Ratio (INR). Afin d'essayer de simplifier le traitement anticoagulant, l'industrie pharmaceutique a mis au point les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) qui sont des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) ou du facteur X activé (rivaroxaban, apixaban, edoxaban...). A ce

HOKUSAI-VTE : EDOXABAN VERSUS WARFARIN FOR THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC VENOUS THROMBOEMBOLISM

SUMMARY : Currently venous thromboembolic disease (VTE), i.e. deep venous thrombosis and pulmonary embolism, remains a major cause of morbidity and mortality all around the world. The Hokusai-VTE study is a randomized, double-blind trial to evaluate whether initial heparin (5 days) followed by the oral Xa factor inhibitor edoxaban (60 mg once daily) may be an alternative to the standard therapy, i.e. heparin (5 days) followed by warfarin (INR of 2.0-3.0) for the prevention of recurrent thromboembolism in patients with acute symptomatic VTE. In patients with VTE, including pulmonary embolism with right ventricular dysfunction, treatment with heparin followed by oral edoxaban 60 mg once daily was non inferior to the standard treatment with respect to efficacy and superior with respect to bleeding (fewer fatal and intracranial bleeds, but no statistical significance regarding major bleeding). Reducing the dosage of edoxaban to 30 mg once daily is safe in case of renal impairment and low body weight.

KEYWORDS : Edoxaban - Oral anticoagulants - Pulmonary embolism - Venous thromboembolic disease - Venous thrombosis

jour, plusieurs études récentes ont déjà démontré l'efficacité et la sécurité des NACO dans le traitement de la MTEV, qu'ils soient instaurés d'emblée - rivaroxaban : EINSTEIN-DVT (1), EINSTEIN-PE (2), apixaban : AMPLIFY(3) -ou en relais d'une héparinothérapie - dabigatran : RE-COVER I et II (4, 5). Parmi ces NACO, l'edoxaban est un inhibiteur direct du facteur X à délai d'action rapide, administré *per os* à raison d'une prise/jour (6).

ÉTUDE HOKUSAI-VTE (7, 6)

L'étude Hokusai-VTE, nommée en hommage au peintre japonais Katsushika Hokusai, est une étude randomisée en double-aveugle conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'edoxaban par rapport au traitement classique (HBPM ou HNF et relais par warfarine) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) à partir de la veine poplitée et de l'embolie pulmonaire (EP) chez des patients de plus de 18 ans. Elle vient d'être présentée au congrès de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie) à Amsterdam fin août 2013 et publiée dans le *New England Journal of Medicine* (7).

(1) Chef de clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

L'originalité du design de l'étude consiste à encourager l'inclusion d'un maximum de patients dans les «conditions de la vraie vie» :

- Afin d'encourager les investigateurs à inclure les patients présentant une MTEV sévère, le traitement est initié selon le schéma habituel d'injection d'HBPM.

- Pour les patients à plus haut risque hémorragique (par exemple, insuffisance rénale ou petit poids), une réduction de moitié de la dose est prévue.

- Après 3 mois, les praticiens peuvent adapter la durée du traitement anticoagulant en fonction de leur jugement clinique ou de l'évolution des recommandations internationales. Les patients sont suivis pendant 12 mois au total, quelle que soit la durée du traitement, permettant ainsi une comparaison de l'évolution entre les groupes.

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants : contre-indications à l'héparine ou à la warfarine, plus de 48h d'héparine à dose anticoagulante, plus d'1 dose d'AVK, cancer pour lequel un traitement par héparine au long cours est prévu, autre indication de traitement par warfarine, traitement par acide acétylsalicylique (AAS) > 100 mg ou bi-thérapie anti-agrégante, clairance de créatinine < 30 ml/min.

Tous les patients reçoivent un traitement initial par HBPM (énoxaparine) ou HNF pendant 5 jours, puis par edoxaban ou warfarine en double aveugle. La dose d'edoxaban est de 60 mg/j *per os* (avec le repas ou non) ou de 30 mg/j en cas de clairance de créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min, de poids \leq 60 kg ou de prise d'inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine. Dans le groupe «warfarine», l'INR visé se situe entre 2 et 3.

Le traitement par anticoagulant est maintenu entre 3 et 12 mois, selon le choix du praticien en fonction de la clinique et des préférences du patient.

Les critères de jugement primaires d'efficacité sont les suivants : incidence de récurrence symptomatique de MTEV (TVP et EP fatale ou non), décès (MTEV, autre maladie cardiovasculaire, saignement ou autre cause). Le décès était aussi attribué à une EP si ce diagnostic ne pouvait pas être exclu. Les critères de jugement secondaires d'efficacité sont les critères de jugement primaires et les décès d'origine cardiovasculaire ou autre. Le critère de jugement principal de sécurité est l'incidence de saignement significatif, c'est-à-dire nécessitant l'intervention du médecin ou l'arrêt du traite-

ment ou perturbant les activités habituelles du patient, que ce saignement soit majeur (nécessitant une transfusion \geq 2 unités) ou non. Le bénéfice clinique net est défini sur base du taux de récurrence de MTEV symptomatique ou de saignement majeur.

Chez les patients ayant une EP, des analyses ont été réalisées dans des sous-groupes pré-définis en fonction de la dysfonction ventriculaire droite. Celle-ci a été définie par un taux de N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) à l'inclusion \geq 500 pg/ml et un rapport diamètre VD/VG (Ventricule Droit/Ventricule Gauche) \geq 0,9 évalué par un examinateur indépendant par CT-scan.

Au total, 8.292 patients ont été inclus par 439 centres répartis dans 37 pays. 40% des patients ont été traités pendant 12 mois. L'adhésion au traitement était de 80% ou plus chez 99% des patients. Chez les patients sous warfarine, l'INR était situé dans les taux thérapeutiques pendant 63,5% du temps (17,6% > 3 et 18,9% < 2). Le taux de récurrence était de 3,2% dans le groupe edoxaban et 3,5% dans le groupe warfarine (non-infériorité de l'edoxaban) (fig. 1).

Dans le sous-groupe EP et dysfonction du VD, il y a eu 3,3% de récurrence sous edoxaban et 6,2% sous warfarine. Dans le sous-groupe ayant reçu 30 mg d'edoxaban/j, 3% ont récidivé contre 4,2% sous warfarine.

On a relevé 8,5% de saignements significatifs (majeurs ou non) dans le groupe edoxaban et 10,3% dans le groupe warfarine ($p = 0,004$ pour supériorité de l'edoxaban) (fig. 2) : saignements majeurs 1,4% sous edoxaban et 1,6% sous warfarine. Dans le groupe sous 30 mg d'edoxaban, l'incidence de saignement cliniquement significatif était de 7,9% sous edoxaban et 12,8% sous warfarine. On a relevé 1,5% de saignements majeurs sous edoxaban et 3,1% sous warfarine.

En ce qui concerne les décès et autres manifestations indésirables majeures, les taux étaient similaires dans les 2 groupes, à l'exception des syndromes coronaires aigus, un peu plus fréquents dans le groupe edoxaban : 0,5% contre 0,4% sous warfarine.

DISCUSSION

L'edoxaban offre une nouvelle alternative dans le domaine de l'anticoagulation (6). L'étude Hokusai-VTE montre la non-infériorité du traitement par HBPM/HNF et relais par edoxaban par rapport au traitement standard (HBPM/HNF-warfarine) en ce qui concerne l'effica-

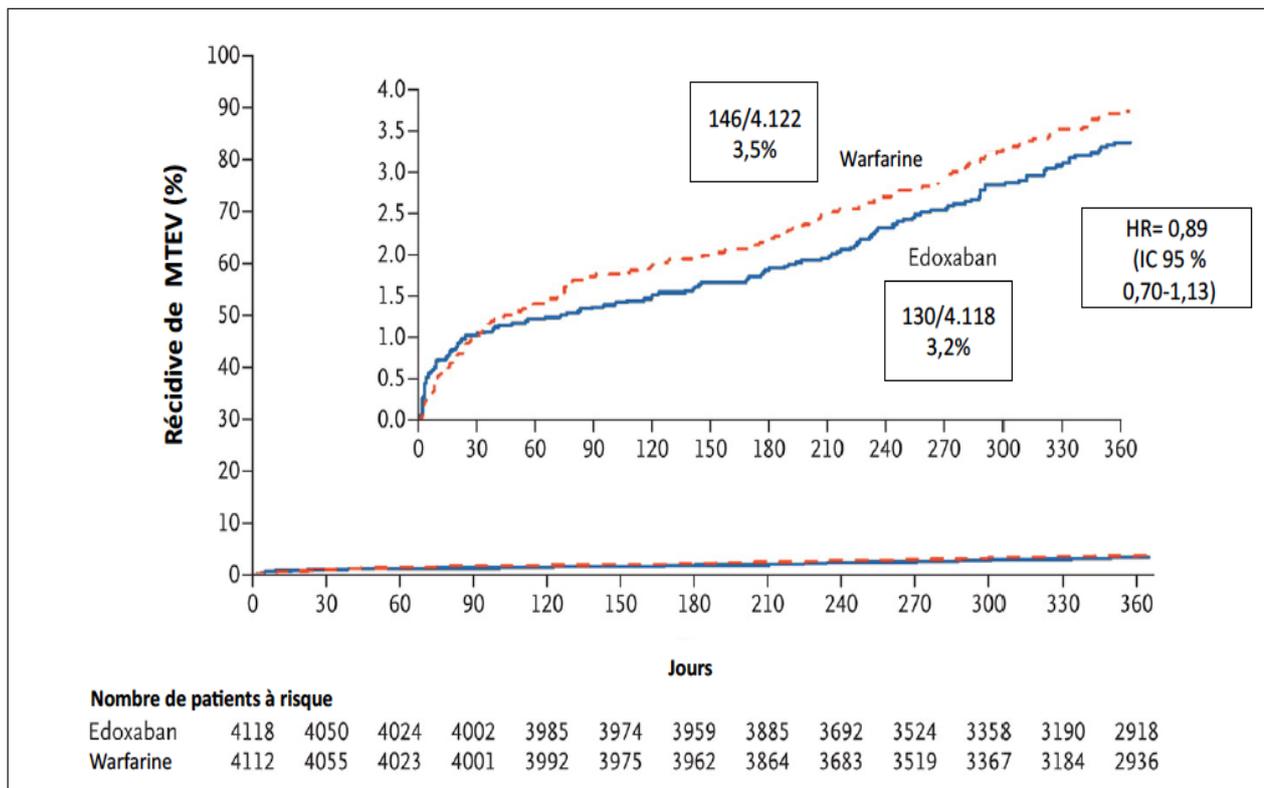


Figure 1. Critère de jugement primaire d'efficacité (incidence de récurrence symptomatique de maladie thromboembolique veineuse : MTEV) dans les deux groupes de patients traités par edoxaban *versus* warfarine. L'encadré est un agrandissement plus lisible du graphique inférieur. HR : Hasard Ratio. IC 95% : intervalle de confiance à 95%. Adapté de la référence 7.

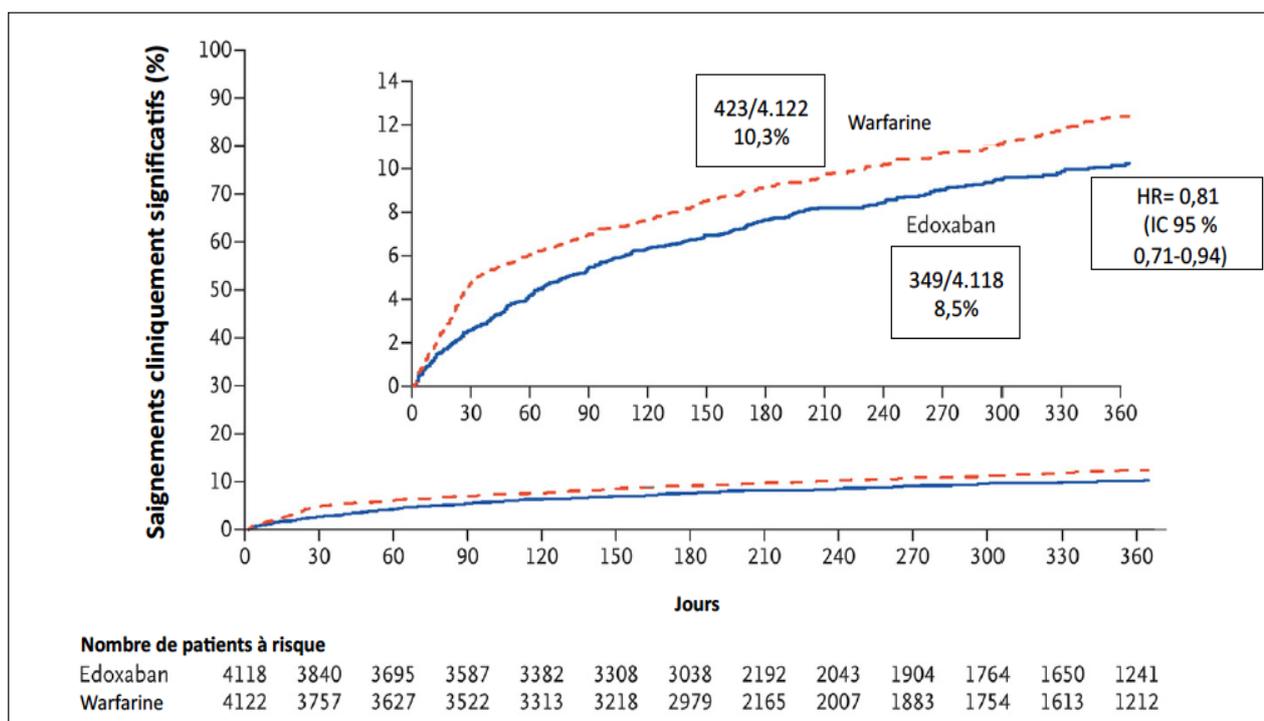


Figure 2. Critère de jugement principal de sécurité (incidence de saignement cliniquement significatif) dans les deux groupes de patients traités par edoxaban *versus* warfarine. L'encadré est un agrandissement plus lisible du graphique inférieur. HR : Hasard Ratio. IC 95% : intervalle de confiance à 95%. Adapté de la référence 7.

cité, et une supériorité en ce qui concerne la diminution des risques de saignement intra-crânien et fatal (non significatif en ce qui concerne les saignements majeurs). Le taux de récurrence est faible comme dans les autres études avec NACO (2-5).

Dans cette étude, l'efficacité de l'edoxaban s'étend aux patients qui ont interrompu leur traitement avant 12 mois.

Grâce à un schéma original (schéma commençant par une héparinothérapie classique), l'étude a encouragé les investigateurs à inclure un plus grand nombre de TVP proximales et d'EP sévères. Environ 1/3 des patients inclus avec une EP avaient une dysfonction ventriculaire droite définie par le taux de NT-proBNP et la mesure du VD au CT-scan. Chez ces patients, on a observé une réduction du taux de récurrence sous edoxaban par rapport à la warfarine.

Cette étude s'est également intéressée au sur-risque hémorragique des NACO chez les patients avec altération de la fonction rénale et ceux de faible poids. Dans l'étude, environ 1 patient sur 5 était concerné. En réduisant la dose d'edoxaban de moitié (30 mg/j), l'efficacité du traitement a été maintenue en réduisant significativement le risque hémorragique par rapport au groupe warfarine.

La qualité du traitement par warfarine a été contrôlée activement pendant toute l'étude avec un temps total de taux thérapeutique (« overall time in the therapeutic range ») de 63,5%, ce qui est supérieur aux registres de pratique clinique (40 à 50%).

Cette étude a inclus des MTEV spontanées ou non, avec des durées de traitement allant de 3 à 12 mois selon l'avis du praticien. Le taux de perte au follow-up était très bas (<0,2%) ainsi que le taux d'interruption du traitement (< 0,9%).

CONCLUSION

Comme d'autres études récentes sur l'utilisation des NACO dans la prise en charge de la MTEV, Hokusai-VTE a démontré l'efficacité et la sécurité de l'edoxaban. Hokusai-VTE présente toutefois quelques caractéristiques intéressantes et originales :

- gestion programmée des patients à haut risque hémorragique (petit poids, insuffisance rénale, co-médication) par une réduction de dose de moitié;
- sécurité de la prise en charge des EP avec dysfonction ventriculaire droite (au prix d'un

traitement séquentiel associant HBPM/HNF et edoxaban);

- durée de traitement « adaptable » selon le choix du praticien;
- follow-up de 12 mois, quelle que soit la durée du traitement anticoagulant;
- réduction du taux de saignements intra-crâniens et fatals (non significative en ce qui concerne les saignements majeurs).

À l'heure actuelle, le seul NACO remboursé en Belgique dans le traitement de la MTEV est le rivaroxaban (Xarelto®). Dans un proche avenir, la gamme thérapeutique va progressivement s'étoffer, alliant efficacité (non-infériorité/AVK), sécurité (autant ou moins de saignements/AVK) et simplicité de traitement (pas de monitoring INR, pas d'interactions alimentaires, moins d'interactions médicamenteuses). Il importe toutefois de garder à l'esprit que ces médicaments sont des anticoagulants puissants pour lesquels nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucun antidote fiable. Il est donc primordial de bien connaître et respecter les modalités d'administration, indications et contre-indications de chacun de ces médicaments. Il est également important de ne pas banaliser ce traitement auprès du patient !

BIBLIOGRAPHIE

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.— For the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med*, 2010, **363**, 2499-2510.
2. The EINSTEIN-PE Investigators.— Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012, 2366, 1287-1297.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.— For the AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med*, 2013, **29**, 369,799-808.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.— For the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 2342-2352.
5. Schulman S.— Treatment of venous thromboembolism with dabigatran. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, **18**, 410-415.
6. Camm AJ, Bounameaux H.— Edoxaban : a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs*, 2011, **71**, 1503-1526.
7. The HOKUSAI-VTE Investigators.— Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, Aug 31 [Epub ahead of print].

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Sprynger, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : msprynger@chu.ulg.ac.be