



LA PLACE DE LA FIBRINOLYSE CHEZ LES PATIENTS À RISQUE-INTERMÉDIAIRE D'EMBOLIE PULMONAIRE

ARTICLE ÉLABORÉ PAR : Guy Meyer, M.D. et al

PUBLIÉ DANS : N Engl J Med (10 avril 2014)

PRÉPARÉ PAR :

SGHAIER Massarra

23 / 04 / 2014



Plan

- **INTRODUCTION**
- **MÉTHODES**
- **RÉSULTATS**
- **DISCUSSION**
- **CONCLUSION**

INTRODUCTION

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente et peut causer la mort ou l'invalidité.
- L'embolie pulmonaire chez les patients à haut risque est caractérisée par une instabilité hémodynamique manifeste et nécessite une thérapeutique avancée et immédiate, y compris le recours à la fibrinolyse. En revanche, pour les patients se présentant sans altération de l'état hémodynamique, les anticoagulants standards sont généralement considérés comme un traitement adéquat.

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Cependant, les patients qui présentent une insuffisance ventriculaire droite aiguë et une lésion du myocarde sans altération hémodynamique manifeste peuvent être à risque intermédiaire pour une issue défavorable précoce. Les patients ayant un risque intermédiaire d'embolie pulmonaire peuvent également être candidats à une thérapie de reperfusion précoce.

Objectif

L'essai de thrombolyse dans l'embolie pulmonaire a été conçu pour évaluer l'efficacité clinique et la sécurité des fibrinolytiques par l'injection d'un bolus unique de ténecteplase, en association au traitement anticoagulant (l'héparine standard) chez des patients normotendus présentant une embolie pulmonaire aiguë et un risque intermédiaire d'un résultat défavorable.

Méthodes

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Les patients étaient éligibles pour l'étude s'ils répondaient à tous les critères suivants: l'âge de 18 ans ou plus, une embolie pulmonaire aiguë confirmée avec une apparition des symptômes 15 jours ou moins avant la randomisation, une dysfonction ventriculaire droite confirmée par échocardiographie ou CT_scann thoracique, et une lésion du myocarde confirmée par un test positif pour troponine I ou troponine T.

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

| Characteristic | Tenecteplase (N = 506) | Placebo (N = 499) |
|---|---------------------------|----------------------|
| Demographic data | | |
| Age — yr | | |
| Mean | 66.5±14.7 | 65.8±15.9 |
| Median (interquartile range) | 70.0 (59.0–77.0) | 70.0 (57.0–78.0) |
| Male sex — no. (%) | 242 (47.8) | 231 (46.3) |
| Mean weight — kg | 82.5±17.9 | 82.6±18.2 |
| Clinical status | | |
| Systolic blood pressure — mm Hg | 130.8±18.3 | 131.3±18.5 |
| Missing data — no. (%) | 3 (0.6) | 4 (0.8) |
| Heart rate — beats per min | 94.5±17.1 | 92.3±16.7 |
| Missing data — no. (%) | 6 (1.2) | 7 (1.4) |
| Respiratory rate — breaths per min | 21.8±5.8 | 21.6±5.7 |
| Missing data — no. (%) | 95 (18.8) | 107 (21.4) |
| Oxygen treatment — no. (%) | 436 (86.2) | 421 (84.4) |
| Medical history | | |
| Chronic pulmonary disease — no. (%) | 26 (5.1) | 34 (6.8) |
| Missing data | 6 (1.2) | 6 (1.2) |
| Chronic heart failure — no. (%) | 21 (4.2) | 26 (5.2) |
| Missing data | 5 (1.0) | 7 (1.4) |
| Previous venous thromboembolism — no. (%) | 126 (24.9) | 147 (29.5) |
| Missing data | 2 (0.4) | 9 (1.8) |
| Active cancer — no. (%) | 41 (8.1) | 32 (6.4) |
| Missing data | 20 (4.0) | 20 (4.0) |
| Surgery or major trauma in previous month — no. (%) | 31 (6.1) | 27 (5.4) |
| Missing data | 1 (0.2) | 4 (0.8) |
| Immobilization — no. (%) | 55 (10.9) | 56 (11.2) |
| Missing data | 5 (1.0) | 9 (1.8) |
| Estrogen use — no. (%) | 30 (5.9) | 33 (6.6) |
| Missing data | 7 (1.4) | 5 (1.0) |

* Plus-minus values are means ±SD. Between-group differences in the characteristics listed here were not significant; for heart rate, P=0.05.



Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Les patients qui ont été les candidats à la fibrinolyse, ont reçu un seul bolus intraveineux du fibrinolytique, ténecteplase (donné sur une période de 5 à 10 secondes).
- La posologie varie de 30 mg à 50 mg, selon le BMI.
- Les patients du groupe placebo ont reçu un seul bolus intraveineux de même volume et même apparence que le bolus de ténecteplase.



Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- L'administration de l'héparine non fractionnée en bolus intraveineux a été débutée immédiatement après randomisation dans deux groupes; le bolus n'a pas été administré aux patients ayant déjà reçu un bolus intraveineux ou une perfusion d'héparine non fractionnée.
- Tous les patients ont été suivis pendant 30 jours.



Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Le résultat **primaire** d'efficacité était un critère clinique composite de décès de toute cause ou de décompensation hémodynamique dans 7 jours après la randomisation.
- Le résultat **secondaire** inclus la mort et la décompensation hémodynamique dans 7 jours, une récurrence confirmée des symptômes de l'embolie pulmonaire dans les 7 jours, et la mort et événements indésirables majeurs dans 30 jours.
- La sécurité a été définie par la survenue AVC ischémique ou hémorragique (y compris la conversion hémorragique de l'AVC ischémique) dans les 7 jours après la randomisation, les saignements majeurs (modérée ou sévère) dans les 7 jours, et les événements indésirables graves dans les 30 jours.

Résultats

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- De 1006 patients qui ont subi la randomisation, 1005 ont été inclus dans l'analyse de l'intention-à-traiter.
- Entre la randomisation et 7 jours, un total de 6 patients dans le groupe de ténectéplase et 9 dans le groupe du placebo sont morts ($P = 0,42$).
- À 30 jours, 12 patients dans le groupe de ténectéplase et 16 dans le groupe du placebo sont morts ($P = 0.42$).

- La mort ou la décompensation hémodynamique sont survenues dans 13 parmi 506 patients dans le groupe de ténecteplase par rapport à 28 parmi 499 dans le groupe placebo ($p = 0,02$).

Table 3. Efficacy Outcomes.*

| Outcome | Tenecteplase (N=506) | Placebo (N=499) | Odds Ratio (95% CI) | P Value |
|--|-------------------------|--------------------|------------------------|---------|
| Primary outcome — no. (%) | 13 (2.6) | 28 (5.6) | 0.44 (0.23–0.87) | 0.02 |
| Death from any cause | 6 (1.2) | 9 (1.8) | 0.65 (0.23–1.85) | 0.42 |
| Hemodynamic decompensation | 8 (1.6) | 25 (5.0) | 0.30 (0.14–0.68) | 0.002 |
| Time between randomization and primary efficacy outcome — days | 1.54±1.71 | 1.79±1.60 | | |
| Recurrent pulmonary embolism between randomization and day 7 — no. (%) | 1 (0.2) | 5 (1.0) | 0.20 (0.02–1.68) | 0.12 |
| Fatal | 0 | 3 (0.6) | | |
| Nonfatal | 1 (0.2) | 2 (0.4) | | |
| Other in-hospital complications and procedures — no. (%) | | | | |
| Mechanical ventilation | 8 (1.6) | 15 (3.0) | | |
| Surgical embolectomy | 1 (0.2) | 2 (0.4) | | |
| Catheter thrombus fragmentation | 1 (0.2) | 0 (0.0) | | |
| Vena cava interruption | 5 (1.0) | 1 (0.2) | | |
| Thrombolytic treatment other than study medication | 4 (0.8) | 23 (4.6) | | |
| Death from any cause between randomization and day 30 — no. (%) | 12 (2.4) | 16 (3.2) | 0.73 (0.34–1.57) | 0.42 |
| Patient still hospitalized at day 30 — no. (%) | 59 (11.7) | 50 (10.0) | | |
| Rehospitalization between randomization and day 30 — no. (%) | 22 (4.4) | 15 (3.0) | | |

* Plus-minus values are means ±SD. Odds ratios and P values are provided for efficacy outcomes that were prespecified in the trial protocol.

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Les saignements majeurs ont eu lieu dans 32 patients dans le groupe de ténecteplase et 6 patients dans le groupe du placebo ($P < 0,001$).
- L'AVC est survenu chez 12 patients dans le groupe de ténecteplase et était hémorragique chez 10 patients; 1 patient dans le groupe placebo a eu un AVC, qui était hémorragique ($P = 0,003$).

Table 4. Safety Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

| Outcome | Tenecteplase (N = 506) no. (%) | Placebo (N = 499) no. (%) | Odds Ratio (95% CI) | P Value |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------|
| Bleeding between randomization and day 7 | | | | |
| Major extracranial bleeding | 32 (6.3) | 6 (1.2) | 5.55 (2.3–13.39) | <0.001 |
| Minor bleeding | 165 (32.6) | 43 (8.6) | | |
| Major bleeding† | 58 (11.5) | 12 (2.4) | | |
| Stroke between randomization and day 7 | | | | |
| Ischemic stroke | 2 (0.4) | 0 | 12.10 (1.57–93.39) | 0.003 |
| Hemorrhagic stroke‡ | 10 (2.0) | 1 (0.2) | | |
| Serious adverse events between randomization and day 30 | 55 (10.9) | 59 (11.8) | 0.91 (0.62–1.34) | 0.63 |

* Odds ratios and P values are provided for efficacy and safety outcomes that were prespecified in the trial protocol.
† Major bleeding was defined according to the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.
‡ Hemorrhagic stroke included hemorrhagic conversion of ischemic stroke.

Discussion

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Les patients normotendus présentant une embolie pulmonaire peuvent avoir un risque accru de décès précoce ou de complications majeures s'ils présentaient une dysfonction ventriculaire droite ou une lésion du myocarde, et c'est à la suite d'une augmentation aiguë de la pression.



Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Le traitement par les fibrinolytiques réduit rapidement la résistance et de la pression artérielle pulmonaire, et des essais qui ont inclus des patients avec altération hémodynamique, ainsi que des données épidémiologiques publiées récemment, supportent son utilisation chez les patients à haut-risque ou atteints d'embolie pulmonaire massive.



Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- En revanche, l'efficacité des fibrinolytiques dans l'amélioration des résultats pour les patients avec un risque intermédiaire d'embolie pulmonaire reste controversée en raison du manque d'essais suffisant centrés sur cette population de patients.

Conclusion

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

- Pour les patients normotendus présentant un risque intermédiaire d'embolie pulmonaire, le résultat principal composite de décès prématuré ou de décompensation hémodynamique était réduit après traitement par un seul bolus intraveineux de ténecteplase.
- Cependant, le traitement par ténecteplase a également été associé à une augmentation significative du risque de saignement majeur intracrânien et autres.
- Par conséquent, une grande prudence est obligatoire si la fibrinolyse est envisagée chez les patients stables hémodynamiquement présentant une embolie pulmonaire, une dysfonction ventriculaire droite, et une lésion myocardique.



MERCI