

Les nouveaux anticoagulants oraux : actualisation de l'intérêt clinique et rôle du médecin généraliste

New oral anticoagulants : emerging clinical data and role of the primary care physicians

S. Motte

Service de Pathologie Vasculaire, Hôpital Erasme

RESUME

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent de nombreux avantages en termes de facilité d'emploi incluant voie orale, doses fixes, absence de suivi biologique, interactions médicamenteuses limitées et fenêtre thérapeutique large. Les résultats des études dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les malades avec fibrillation auriculaire démontrent clairement que l'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux est au moins équivalente voire supérieure au traitement de référence selon les molécules et la posologie. Le praticien aura la possibilité de faire des choix dans le nouvel arsenal thérapeutique des anticoagulants. Ces choix seront orientés selon les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules, leur demi-vie, leur mode d'élimination ainsi que les comorbidités des patients. Mais l'utilisation de ces médicaments en pratique courante pose un certain nombre de questions telles que la gestion optimale des arrêts temporaires de traitement en cas de geste invasif programmé et la prise en charge des accidents hémorragiques en l'absence d'antidote spécifique. La prudence sera de rigueur lorsque ces molécules seront utilisées à large échelle car les populations fragiles telles que les patients très âgés, les insuffisants rénaux et les patients avec cancer sont sous-représentées ou ont été exclues dans les études. Le médecin généraliste aura dès lors un rôle de premier plan dans la surveillance de la sécurité de ces molécules ainsi que dans l'évaluation de leur efficacité dans la pratique quotidienne.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 342-50

ABSTRACT

New oral anticoagulants offer several potential advantages including oral administration, fixed doses, no regular coagulation monitoring and dose adjustment and wide therapeutic index. The results from clinical studies for prevention and treatment of venous thromboembolism and for stroke prevention in patients with atrial fibrillation show that these agents are at least as effective as or superior to currently available therapies depending on the molecules and dose regimen. Physicians will have to make choices among available new agents taking into account their pharmacokinetic properties, half-life, route of elimination and patient comorbidities. But the use of these new agents in daily practice raises some issues such as temporary discontinuation in patients undergoing invasive procedures and management of patients with bleeding in the absence of specific antidote. New oral anticoagulants should be used with caution in daily practice in special populations such as elderly patients, patients with renal impairment and patients with cancer. Primary care physicians will have to play a role in monitoring and evaluating the long-term efficacy and safety of these agents in daily practice.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 342-50

Key words : new anticoagulants, thromboembolism, atrial fibrillation, primary care

INTRODUCTION

Depuis des décennies, le praticien dispose en pratique ambulatoire courante des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et des antagonistes de la vitamine K (AVK). Les HBPM, largement utilisées en prophylaxie et en traitement curatif initial des thromboses veineuses profondes (TVP), ont des inconvénients qui incluent l'administration par voie parentérale, l'élimination rénale qui expose à l'accumulation, l'absence d'antagoniste efficace et le risque de thrombopénie induite. Les AVK sont les agents antithrombotiques les plus utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques au long cours. Leur efficacité est bien connue ainsi que leurs inconvénients qui sont essentiellement la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité anticoagulante en raison d'un index thérapeutique étroit, les ajustements posologiques fréquents et parfois complexes, les interactions médicamenteuses multiples.

Les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les caractéristiques suivantes : ils sont d'origine synthétique et sont des inhibiteurs directs et hautement sélectifs d'un facteur activé de la coagulation, le facteur X activé (Xa) ou la thrombine (facteur IIa), ils s'administrent à doses fixes et ne nécessitent pas de contrôle biologique. En outre, leur fenêtre thérapeutique est large, le régime alimentaire ne semble pas modifier leur activité et il y a moins d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique comparativement aux AVK. Il n'existe toutefois pas actuellement d'antidote spécifique mais leur durée d'action est relativement courte (tableau 1).

Globalement, le programme de développement clinique des nouveaux anticoagulants est comparable. Les nouvelles molécules ont tout d'abord été évaluées en prévention de la TVP au décours d'une chirurgie orthopédique majeure, et deux d'entre elles sont actuellement disponibles dans cette indication (Pradaxa® et Xarelto®). Plusieurs études cliniques récemment publiées ou en cours conduiront à de

nouvelles indications telles que le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention du risque embolique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA). Les objectifs de cet article sont d'une part de dresser un état des lieux du développement clinique des nouveaux anticoagulants oraux dans les trois grandes indications que sont la prévention de la TVP, le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire et la prévention du risque embolique chez les patients présentant une FA, et d'autre part de discuter du rôle du médecin généraliste confronté à l'arrivée de ces nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique. Un bref chapitre est également consacré à la discussion des aspects pharmacoeconomiques. L'article se focalise essentiellement sur les trois molécules les plus avancées dans leur développement clinique : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban.

ETAT DES LIEUX DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

La prévention de la TVP

Deux molécules sont actuellement disponibles, le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) dans la prévention de la thrombose veineuse après prothèse de hanche (PTH) ou de genou (PTG).

La non-infériorité du dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine, comparé à l'énoxaparine a été démontrée après PTG dans l'étude RE-MODEL et après PTH dans l'étude RE-NOVATE^{1,2}. L'incidence des hémorragies majeures était comparable dans ces deux essais. La dose recommandée est de 220 mg par jour, soit deux gélules de 110 mg en une seule prise, pendant 10 jours en cas de PTG, et de 35 jours en cas de PTH. Le dabigatran est remboursé dans ces deux indications en Belgique, l'autorisation de remboursement est délivrée par le médecin-conseil sur base d'un formulaire de demande sur lequel le médecin atteste que le patient concerné se trouve dans la situation d'une intervention pour PTH ou PTG. Il est recommandé de réduire la posologie à 150 mg par jour en cas

Tableau 1 : Molécules actives par voie orale les plus avancées dans leur développement clinique.

Caractéristiques	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa
Demi-vie	10 à 15 heures	7 à 11 heures	12 à 17 heures
Élimination	Rénale 25 %	1/3 rénale directe, 1/3 rénale métabolites inactifs, 1/3 biliaire	Rénale 80 %
Doses	Fixes, une prise par jour	Fixes, une prise par jour	Fixes, deux prises par jour
Interactions alimentaires	Aucune connue		
Nécessité de surveillance	Aucune en routine Pas de tests spécifiques disponibles		
Antidote	Aucun spécifique		
Fenêtre thérapeutique	Large		

d'insuffisance rénale modérée (clairance de 30 à 50 ml/min) ainsi que chez les sujets âgés de plus de 75 ans. La même posologie réduite sera utilisée en cas d'administration concomitante d'amiodarone et de vérapamil. Le dabigatran est contre-indiqué lorsque la clairance de créatinine est inférieure à 30 ml/minute.

Le rivaroxaban, inhibiteur direct du facteur Xa, a été évalué dans le programme RECORD qui était composé de quatre grandes études de phase III incluant des patients opérés d'une PTG ou une PTH³. Ces études ont permis de démontrer la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine sur la survenue des événements thromboemboliques veineux totaux. En termes de tolérance, une méta-analyse de ces quatre essais publiée par les investigateurs montre que l'incidence de survenue des événements hémorragiques était légèrement plus élevée dans le groupe rivaroxaban, mais de façon non significative³. Toutefois, une méta-analyse de la FDA met en évidence un surcroît significatif d'hémorragies majeures associées au rivaroxaban⁴. Ces méta-analyses doivent être interprétées avec prudence mais incitent néanmoins à surveiller le sur-risque potentiel auquel le rivaroxaban exposerait. La dose recommandée est de 10 mg par jour en une prise orale pendant 10 jours après PTG et pendant 35 jours après PTH. Le rivaroxaban est actuellement remboursé dans ces deux indications en Belgique, l'autorisation de remboursement est délivrée par le médecin-conseil selon les mêmes modalités que pour le dabigatran. Le rivaroxaban est contre-indiqué lorsque la clairance de créatinine est inférieure à 15 ml/minute.

Le rivaroxaban a été évalué dans la prévention de la TVP chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë (étude MAGELLAN). Les objectifs de cette étude conduite en double insu étaient de démontrer qu'une prophylaxie par rivaroxaban pendant 10 jours était non inférieure à une prophylaxie par énoxaparine et que le rivaroxaban pendant 35 jours était supérieur à 10 jours d'énoxaparine suivi d'un placebo pendant 25 jours. Si les résultats démontrent la non-infériorité et la supériorité du rivaroxaban en termes d'efficacité à respectivement 10 et 35 jours, les taux de saignement ont été significativement plus élevés dans le groupe rivaroxaban pendant toute la période étudiée et le bénéfice clinique net, prenant en compte l'efficacité et le saignement, était en faveur de l'énoxaparine⁵.

Enfin, l'apixaban, autre inhibiteur direct du facteur Xa non encore disponible sur le marché, a été comparé à l'énoxaparine (40 mg par jour) après PTG et PTH dans les études ADVANCE 2 et 3^{5,6}. Les résultats de ces études montrent que l'apixaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour a été supérieur à l'énoxaparine avec une réduction du risque relatif du critère composite incluant les événements thromboemboliques totaux et les décès de 38 % ($P < 0,0001$) et de 64 % ($P < 0,001$) après PTG et PTH respectivement. La tolérance était comparable. Une autre étude dont les résultats sont attendus dans les

prochains mois a été récemment conduite chez des patients présentant une affection médicale aiguë (étude ADOPT).

Le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire

Les résultats de trois grands essais de phase III dans cette indication sont disponibles. Les essais ont évalué le dabigatran (étude RE-COVER et REMEDY) et le rivaroxaban (études EINSTEIN et EINSTEIN EXTENSION) dans le cadre du traitement d'un épisode aigu de TVP ou d'embolie pulmonaire ainsi que dans la prévention de la récurrence thromboembolique à long terme.

L'étude RE-COVER était une étude de non-infériorité conduite en double insu comparant le dabigatran *versus* la warfarine dans le cadre du traitement d'un épisode aigu de TVP ou d'embolie pulmonaire⁷. Les patients ont d'abord tous reçu une anticoagulation parentérale pendant une durée moyenne de dix jours jusqu'à l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3. Cette durée moyenne de traitement est relativement longue par rapport aux recommandations actuelles qui préconisent une durée de minimum 5 jours et jusqu'à 10 jours au maximum de traitement parentéral⁸. Les patients ont ensuite reçu soit du dabigatran à la dose de deux fois 150 mg, soit de la warfarine. Le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement anticoagulant était l'incidence de récurrence de TVP ou embolie pulmonaire et des décès à 6 mois. La sécurité et la tolérance ont été évaluées par la survenue d'épisodes hémorragiques ou d'autres effets secondaires ainsi que par la surveillance de la fonction hépatique. Les résultats de cette étude montrent que le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,4 % et 2,1 % chez les patients sous dabigatran et warfarine respectivement, démontrant la non-infériorité du dabigatran comparativement à la warfarine ($P < 0,001$). Sur le plan de la tolérance, 1,6 % des patients sous dabigatran et 1,9 % des patients sous warfarine ont présenté un épisode hémorragique majeur ($P = 0,38$). L'incidence combinée des saignements majeurs et des saignements non majeurs cliniquement significatifs a été de 5,6 % et 8,8 % sous dabigatran et warfarine respectivement soit une réduction significative du risque de 36 %. Cette étude montre que l'utilisation d'une dose fixe de dabigatran dans le traitement des thromboses veineuses est aussi efficace et sûre que l'utilisation de la warfarine après un traitement initial par HBPM sans la nécessité d'une surveillance biologique de l'activité anticoagulante. Enfin, l'étude REMEDY a évalué l'intérêt du dabigatran dans la prévention de la récurrence thromboembolique à long terme. Dans cette étude, le traitement par dabigatran (dose fixe de 150 mg deux fois par jour) a été comparé à la warfarine chez des patients qui avaient été traités avant randomisation pendant 3 à 6 mois par anticoagulants oraux après un événement thromboembolique veineux et chez qui le risque de

* Congrès de l'American College of Cardiology, avril 2011.

récidive thromboembolique justifiait de poursuivre l'anticoagulation à long terme. Les résultats de l'étude sont en attente.

Le rivaroxaban a également été évalué dans le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire ainsi que dans la prévention secondaire de la récidive thromboembolique veineuse. L'étude EINSTEIN-TVP a évalué, sur une période prédéfinie de 3, 6 et 12 mois, l'effet du rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 20 mg par jour) comparé à l'énoxaparine deux fois par jour pendant au moins 5 jours suivi d'un traitement par AVK avec un INR cible de 2,5⁹. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la récidive d'un événement thromboembolique symptomatique (TVP et embolie pulmonaire fatale ou non). Le critère principal d'évaluation de la tolérance était la survenue d'hémorragies majeures et cliniquement significatives. Le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,1 % et 3,0 % chez les patients sous rivaroxaban et AVK respectivement démontrant clairement la non-infériorité du rivaroxaban sans traitement par HBPM initial comparativement à l'énoxaparine suivie d'AVK dans le traitement de la TVP (P < 0,001). L'étude EINSTEIN EXTENSION a comparé un traitement par rivaroxaban (dose fixe de 20 mg une fois par jour) pendant 6 à 12 mois *versus* placebo chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois par anticoagulants oraux après un événement thromboembolique veineux. Les résultats de l'étude montrent que le traitement par rivaroxaban a été associé à une réduction du risque relatif de récidive d'événement thromboembolique veineux de 82 % et que l'incidence des saignements majeurs sous ce traitement a été faible (0,7 %) ⁹. Le rivaroxaban une fois par jour semble donc être une option simple et efficace pour des patients chez qui la poursuite du traitement anticoagulant est indiquée. Enfin les résultats de l'étude EINSTEIN-EP qui a été conduite parallèlement à l'étude TVP avec un protocole comparable chez des patients avec embolie pulmonaire aiguë devraient être disponibles dans les prochains mois.

La prévention du risque embolique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire

Les résultats de trois grands essais de phase III dans cette indication sont disponibles. Deux essais ont comparé respectivement le dabigatran (étude RE-LY) et le rivaroxaban (étude ROCKET-AF) à la warfarine. Un essai a comparé l'apixaban à l'aspirine (étude AVERROES). Dans ces trois études, le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement anticoagulant était la survenue d'une embolie systémique ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique.

L'étude RE-LY était une étude de non-infériorité, menée en ouvert chez plus de 18.000 patients présentant une FA¹⁰. L'étude comparait deux doses de dabigatran (110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour) à la warfarine avec un INR cible compris entre 2 et 3. Le taux de survenue du critère principal

de jugement exprimé en % annuel a été respectivement de 1,54 %, 1,11 %, et 1,71 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine. Le taux de survenue d'un accident vasculaire cérébral hémorragique a été de 0,12 %, 0,10 % et 0,38 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine, soit une réduction du risque de 69 % et 74 % en faveur du dabigatran 110 mg deux fois par jour et du dabigatran 150 mg deux fois par jour respectivement. Ces résultats montrent clairement une non-infériorité des deux doses et une supériorité du dabigatran 150 mg deux fois par jour avec une réduction de 35 % (P < 0,001) du risque d'AVC et d'embolie systémique comparativement aux patients traités par warfarine. Sur le versant tolérance, le taux de survenue d'un saignement majeur a été respectivement de 2,87 %, 3,32 % et 3,57 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine. Le dabigatran 110 mg deux fois par jour a réduit de 20 % le risque par rapport à la warfarine (P < 0,03). Les infarctus du myocarde ont été plus fréquents sous dabigatran. Aucune explication n'a été avancée concernant cette dernière observation.

L'étude ROCKET-AF était une étude de non-infériorité, menée en double insu chez 14.000 patients, comparant l'effet du rivaroxaban à la dose journalière de 20 mg à la warfarine avec un INR cible compris entre 2 et 3. La dose de rivaroxaban était réduite à 15 mg par jour pour les patients insuffisants rénaux qui avaient à l'entrée dans l'étude une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min. Les résultats de l'étude montrent que le rivaroxaban est au moins aussi efficace que la warfarine. Le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,12 % et 2,42 % pour le rivaroxaban et la warfarine respectivement. La tolérance a été globalement comparable avec un taux de survenue d'un saignement majeur qui était de 3,60 % et 3,45 % dans le groupe rivaroxaban et le groupe warfarine respectivement. Toutefois, le rivaroxaban a réduit significativement le risque de saignement intracrânien et fatal de 33 % et 50 % respectivement par rapport à la warfarine.

Enfin, l'étude AVERROES était une étude de non-infériorité, menée en double insu chez 5.999 patients¹¹. L'étude comparait l'apixaban 10 mg deux fois par jour, à l'aspirine 81 à 324 mg par jour chez des patients avec FA considérés comme intolérants ou impropres à la thérapie AVK. Pour être éligible, les patients devaient avoir au moins un facteur de risque d'AVC (antécédent d'AVC, âge ≥ 75 ans, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %, insuffisance cardiaque, diabète, HTA, pathologie vasculaire périphérique). Le taux cumulé de survenue du critère principal de jugement exprimé en % annuel a été respectivement de 1,6 %, et 3,7 % pour l'apixaban et l'aspirine. L'apixaban a réduit le risque d'AVC et d'embolies de plus de 50 % sans augmenter le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne.

* Congrès de l'American Heart Association, novembre 2010.

Au total, les résultats de ces études dans la prévention des AVC chez les malades avec FA non valvulaire démontrent clairement que l'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux est au moins équivalente ou supérieure selon les molécules et la posologie par rapport aux AVK. Les études RE-LY et ROCKET-AF montrent également une réduction du risque d'hémorragie intracrânienne par rapport aux AVK. Enfin l'étude AVERROES montre que l'apixaban a un profil efficacité/sécurité attractif par rapport à l'aspirine.

ROLE DU MEDECIN GENERALISTE

Le médecin généraliste jouera un rôle de premier plan dans l'utilisation à large échelle des nouveaux anticoagulants oraux dans la pratique clinique quotidienne. Ce rôle consistera à identifier les patients à qui s'adresseront les nouveaux anticoagulants, faire un choix parmi les nouvelles molécules et implémenter le traitement, s'assurer de l'observance du traitement ainsi que de son efficacité et de sa sécurité, gérer l'interruption du traitement anticoagulant en cas de procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives et gérer les complications hémorragiques.

Identifier les patients candidats aux nouveaux anticoagulants

Dans le domaine de la prévention de la TVP en orthopédie, le traitement est initié en milieu hospitalier et le rôle du médecin généraliste consiste essentiellement à surveiller la tolérance clinique des nouveaux anticoagulants. Rappelons qu'aucun contrôle biologique n'est recommandé dans cette situation.

Dans le domaine du traitement de la TVP, les nouveaux anticoagulants sont globalement aussi efficaces et bien tolérés. L'avantage sera essentiellement la commodité d'emploi, l'absence de contrôles répétés de l'activité anticoagulante et d'adaptation du traitement. Il convient de rester prudent dans ce domaine car les patients inclus dans les études publiées sont substantiellement différents des patients quotidiens. En particulier, les populations fragiles que constituent les sujets âgés et les sujets avec cancer sont largement sous-représentées dans les études. Si l'on compare la population incluse dans l'étude RECOVER avec les patients consécutifs inclus dans un vaste registre international, le registre RIETE, l'âge médian des patients inclus dans l'étude RECOVER était de 55 ans et 11 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans alors que l'âge médian des patients avec thrombose veineuse proximale inclus dans le registre est de 70 ans et 37 % des sujets sont âgés de plus de 75 ans^{7,12}. Enfin, il reste à déterminer quel traitement initial sera le plus efficace en pratique clinique (anticoagulation initiale parentérale puis anticoagulant oral *versus* anticoagulant oral d'emblée).

Dans le domaine de la FA, il convient tout d'abord d'identifier les patients candidats au traitement anticoagulant quel que soit l'agent anticoagulant. Tout

comme pour les AVK, la décision d'initier le traitement doit tenir compte du risque thromboembolique global et des risques de saignement. Des outils pratiques sont disponibles pour stratifier le risque thromboembolique tels que les scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc¹³. Il existe également un score permettant d'estimer le risque de saignement¹³. À l'évidence, les nouveaux anticoagulants seront proposés aux patients nouvellement traités. En ce qui concerne les patients déjà traités, la décision de remplacer les AVK sera prise en tenant compte de la stabilité de l'INR. Si le patient est instable, le changement de traitement est clairement souhaitable. Si les contrôles de l'INR sont excellents, c'est-à-dire lorsque le patient se trouve dans la fourchette thérapeutique pendant plus de 70 % du temps, l'avantage clinique des nouveaux anticoagulants est atténué mais le changement de traitement peut être proposé avec pour avantage essentiellement de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne¹⁴. La préférence du patient est un élément à prendre en compte également car certains patients pourraient se sentir rassurés par des contrôles réguliers de l'anticoagulation plutôt que par la prise d'un nouveau médicament sans contrôle biologique de son activité et pour lequel il n'y a pas d'antidote en cas de saignement. Il convient de rappeler ici que les nouveaux anticoagulants oraux n'ont fait leur preuve que dans la FA non valvulaire. Les patients avec FA et une pathologie valvulaire ainsi que les porteurs de prothèse mécanique ont été exclus des essais cliniques décrits ci-dessus et devront rester sous AVK.

Choisir parmi les nouvelles molécules

Le praticien devra faire des choix dans le nouvel arsenal thérapeutique des anticoagulants. Ces choix parmi les nouvelles molécules seront orientés par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, leur demi-vie, leur mode d'élimination ainsi que les comorbidités des patients. Idéalement, les nouvelles molécules devraient être comparées directement dans une même étude pour pouvoir les situer mutuellement. Il est peu probable que de telles études de comparaison directe soient menées. Il conviendra d'être prudent lorsqu'inévitablement des comparaisons indirectes seront faites. Par exemple, dans le domaine de la fibrillation auriculaire, nous disposons d'essais rigoureusement conduits, incluant un grand nombre de patients, mais ces patients ont été évalués avec des protocoles différents, et les populations sont différentes.

S'assurer de l'observance du traitement

Assurer l'observance du traitement dans " la vraie vie " sera l'un des rôles clés du médecin généraliste. Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de contrôle biologique de l'activité anticoagulante, ce qui est un avantage par rapport aux AVK mais peut être un désavantage. On ne dispose pas d'une méthode de laboratoire de routine pour mesurer leur activité anticoagulante. Leur courte durée d'action pourrait être un désavantage en cas d'oubli de prise régulière. Comme lors de toute instauration d'un traitement

anticoagulant, chaque patient chez qui un traitement avec un nouvel anticoagulant sera proposé devra recevoir une information spécifique avec des explications concernant le but du traitement, ses risques, une mise en garde sur les risques liés à l'automédication, les principaux signes de surdosage et de sous-dosage, ainsi que la conduite à tenir en urgence en cas d'accident. Par ailleurs, le médecin généraliste sera en première ligne pour s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses. Celles-ci sont moins nombreuses qu'avec les AVK mais elles existent néanmoins et surtout elles ne sont peut-être pas encore toutes connues. La prudence est recommandée en cas de prescription concomitante de dabigatran et de médicament inhibant fortement la glycoprotéine P. Les molécules inhibant fortement à la fois le cytochrome P450 3A4 et la glycoprotéine P potentialisent l'activité anticoagulante du rivaroxaban et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 pourraient par contre la diminuer (tableau 2). Enfin, les nouvelles molécules seront également utilisées avec prudence chez les patients sous traitement antiplaquettaire en raison du risque accru de complications hémorragiques lorsque des agents antithrombotiques sont utilisés en combinaison.

S'assurer de l'efficacité et de la sécurité dans la pratique quotidienne

S'ils présentent de nombreux avantages en termes de facilité d'emploi, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux en pratique quotidienne pose un certain nombre de questions. Les essais cliniques ont été conduits dans des populations sélectionnées. Comme discuté plus haut, les populations sélectionnées dans les essais s'apparentent parfois relativement peu aux patients traités dans " la vraie vie ". Ceci souligne l'importance d'une évaluation précise des avantages mais aussi des risques liés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants dans la pratique clinique quotidienne. Les patients inclus dans les essais ont été rigoureusement suivis avec une visite mensuelle comportant un contrôle biologique des paramètres clés tels que l'examen hématologique, les fonctions rénale et hépatique. La fonction rénale mérite une attention particulière car une dégradation de la fonction rénale en cours de traitement pourrait survenir et accroître le risque de complication hémorragique en particulier chez des patients âgés souvent polymédiqués. La prudence incitera le praticien à contrôler à intervalle régulier l'examen hématologique pour dépister un saignement à bas bruit et la fonction rénale qui pourrait fluctuer en cours de traitement à long terme.

Gérer l'interruption du traitement anticoagulant en cas de procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives

Il n'y a pas actuellement de données disponibles concernant l'arrêt temporaire de l'anticoagulation chez des patients sous nouveaux anticoagulants oraux et qui ont eu une intervention chirurgicale ou une procédure invasive programmée. Les nouveaux anticoagulants modifient les tests d'hémostase de routine tels que le taux de prothrombine (PT) et l'aPTT. Ces tests ne sont toutefois pas fiables pour estimer le niveau d'anticoagulation. Le dabigatran allonge le temps de thrombine et la normalisation de celui-ci après arrêt du traitement reflète probablement l'absence d'une anticoagulation significative. En ce qui concerne les inhibiteurs du facteur Xa, la normalisation du PT après arrêt du traitement reflète probablement l'absence d'une anticoagulation significative¹⁵. Certaines chirurgies ou actes peu invasifs, responsables de saignements de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent probablement être réalisés chez des patients anticoagulés ou chez qui il persiste une anticoagulation résiduelle (la durée de l'arrêt avant la procédure dans ce cas doit correspondre à 2 à 3 demi-vies). En cas de geste qui requiert une hémostase normale, la prudence sera d'arrêter le traitement suffisamment tôt pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. En général, la durée de l'arrêt avant de tels gestes invasifs doit correspondre à 4 à 5 demi-vies. La prise en compte de la fonction rénale est nécessaire en particulier pour les molécules dont la voie d'élimination est essentiellement rénale. Ainsi la demi-vie du dabigatran est respectivement de 13 h et 18 h chez les sujets avec clairance de créatinine > 80 ml/minute et clairance entre 30 et 50 ml/minute¹⁶. La reprise de l'anticoagulation se fera en fonction du risque hémorragique et de la qualité de l'hémostase post-procédure. En général le traitement pourra être repris 24 à 48 heures après la procédure selon le risque hémorragique.

Gérer les complications hémorragiques

Les données des études suggèrent que les saignements associés aux nouveaux anticoagulants n'ont pas eu de conséquences cliniques plus sérieuses que les saignements associés aux antivitamines K. La demi-vie des nouvelles molécules est relativement courte, ce qui compense le fait qu'il n'y a pas d'antidote. Si le type d'hémorragie le permet (exemple : épistaxis rapidement contrôlable...), le médecin traitant pourra assurer une prise en charge ambulatoire. La prise en charge dépendra du type d'hémorragie et de la réponse

Tableau 2 : Principales interactions médicamenteuses.

Interaction	Rivaroxaban	Dabigatran
Potentialisation	<i>Inhibiteur CYP3A4 et P-gp :</i> Kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir,	<i>Inhibiteurs P-gp :</i> Amiodarone, vérapamil, quinidine
Inhibition	<i>Inducteurs CYP3A4 et P-gp :</i> Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis	<i>Inducteurs CYP3A4 et P-gp :</i> Rifampicine, millepertuis, pantoprazole

aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie par les moyens usuels indiquera à l'évidence une prise en charge hospitalière rapide. Dans tous les cas, le bilan étiologique du saignement doit être recommandé. En cas d'hémorragie grave, une prise en charge hospitalière s'impose d'emblée et la nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues. Les concentrés de complexes prothrombiniques (appelés PPSB) ou le plasma frais congelé sont les moyens médicamenteux les plus appropriés.

ASPECTS PHARMACO-ECONOMIQUES

Même si les nouveaux anticoagulants montrent une supériorité par rapport aux agents actuels, ne fût-ce qu'en termes de commodité d'emploi, la question de la justification d'un coût additionnel se pose en particulier dans un contexte général de limitation de l'accroissement des dépenses en soins de santé.

Dans le domaine de la prévention de la TVP après PTH ou PTG, les coûts quotidiens des comprimés des deux molécules orales actuellement admises sur le marché et remboursées en Belgique (Pradaxa® et Xarelto®) sont légèrement supérieurs au coût d'acquisition d'une héparine de bas poids moléculaire. Mais ce léger surcoût est compensé par le coût d'administration à domicile du traitement quotidien injectable.

En termes d'impact budgétaire, la question du coût additionnel des nouvelles molécules se pose principalement dans les indications de traitement de longue durée chez un grand nombre de sujets actuellement traités par AVK. En Belgique, on estime que plus de 100.000 patients suivent un traitement anticoagulant oral à base d'AVK. Les coûts des futurs anticoagulants doivent donc essentiellement être comparés aux coûts réels du traitement conventionnel par AVK. Ce coût doit inclure, outre le coût des comprimés d'AVK qui ne coûtent presque rien, le calcul du coût des examens biologiques de contrôle et d'ajustement de l'INR. Les analyses coût-efficacité doivent aussi tenir compte de la probabilité d'obtenir une équilibration adéquate du traitement par AVK. Ce dernier paramètre est essentiel pour estimer l'efficacité des AVK car il est bien établi qu'il y a une relation claire entre le pourcentage de temps passé dans la fourchette thérapeutique et le risque de survenue d'événements thromboemboliques non prévenus et d'événements hémorragiques provoqués par le traitement¹⁷. Ceci signifie que les coûts directs réels du traitement par AVK sont en grande partie imputables à la structure de soins (structures spécialisées pour la gestion des traitements anticoagulants *versus* surveillance conventionnelle par le médecin traitant, nombre de tests par an, nombre de contacts avec les professionnels de la santé). Dans de nombreux pays, il existe des structures spécialisées appelées cliniques d'anticoagulation qui assurent la gestion des

traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie. L'évaluation des résultats de la prise en charge par ces structures montre que le pourcentage de temps passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée est significativement plus élevé par rapport au pourcentage de temps dans la fourchette thérapeutique estimé à 50-60 % seulement en cas de suivi traditionnel¹⁸. Le suivi par ces structures contribue donc à diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'utilisation des AVK. La réduction des complications des AVK peut aussi être obtenue par l'auto-surveillance, le patient déterminant lui-même son INR à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Cette méthode est utilisée depuis une dizaine d'années dans divers pays d'Europe, aux Etats-Unis et en Australie. Des études récentes ont été conduites aux Etats-Unis et au Canada afin d'évaluer le rapport coût-efficacité du dabigatran dans le domaine de la FA¹⁹⁻²¹. Il apparaît que le coût additionnel du dabigatran est acceptable essentiellement chez les patients à haut risque thromboembolique (score de CHADS₂ ≥ 3)¹⁹. Chez des patients à risque thromboembolique modéré (CHADS₂ à 2), le coût additionnel du dabigatran est acceptable si les patients sont à haut risque de saignement ou si le traitement de référence par warfarine n'est pas équilibré adéquatement¹⁹. Ces études apportent des éléments de réflexion pour le praticien qui sera confronté au choix d'initier un traitement anticoagulant ou de remplacer un traitement AVK chez un patient en FA, mais il est évident que la généralisation des résultats de ces études est limitée par les différences de structures de soins d'un pays à l'autre.

En Belgique, l'analyse du rapport coût/efficacité des nouveaux anticoagulants par rapport au traitement anticoagulant oral par AVK sera limitée par le fait que de nombreuses données font actuellement défaut. Un rapport récent du KCE montre que le nombre médian de tests INR pratiqués en laboratoire chez les patients traités par AVK est de 15 chaque année²². Ces patients ont un nombre médian de 18 contacts par an avec leur médecin généraliste, pas nécessairement en relation avec le traitement anticoagulant. Peu de données sont disponibles quant à l'adéquation de l'équilibration du traitement. Quelques données suggèrent que le pourcentage de temps dans la fourchette thérapeutique est en moyenne de 50-60 %²³. Ce pourcentage est suboptimal car cela signifie qu'une proportion substantielle des patients en FA sous AVK n'atteint pas le seuil de 58-60 % du temps dans la fourchette thérapeutique, seuil en dessous duquel le bénéfice clinique des AVK par rapport à une thérapie antiplaquettaire est marginal²⁴.

Enfin, les études dans le traitement initial puis la prévention de la récurrence d'une TVP symptomatique montrent une non-infériorité des nouveaux anticoagulants *versus* héparine de bas poids moléculaire puis AVK. L'intérêt des nouvelles molécules en termes pharmaco-économique reste à déterminer dans cette indication.

CONCLUSIONS

Les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun des caractéristiques attrayantes qui les positionnent avantageusement par rapport aux AVK. Parmi ces caractéristiques figurent la facilité d'emploi ainsi que la disparition ou la réduction de la nécessité des contrôles biologiques réguliers et des adaptations. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique sont moins nombreuses qu'avec les AVK mais elles existent néanmoins. Le potentiel remplacement des AVK dans les années à venir par les nouveaux anticoagulants oraux devrait essentiellement être fondé sur le rapport bénéfique clinique/risque en termes de prévention thromboembolique et de risque d'hémorragies majeures, en particulier d'hémorragies intracrâniennes. Dans le domaine de la FA, les nouveaux anticoagulants oraux vont permettre de faire des choix de la molécule et/ou de la posologie selon le profil individuel du patient tenant compte pour chaque patient du risque thromboembolique, du risque hémorragique, des pathologies associées et des autres traitements médicamenteux. Outre l'identification des patients à qui s'adresseront les nouveaux anticoagulants et le choix de la molécule, le médecin généraliste aura un rôle de premier plan dans la surveillance de l'efficacité et de la sécurité de ces molécules lorsque celles-ci seront utilisées à large échelle dans des populations qui ne s'apparentent que peu aux populations sélectionnées des essais cliniques. Enfin, les AVK ne disparaîtront pas car les nouveaux anticoagulants oraux n'ont fait leur preuve que dans la FA non valvulaire. Les patients avec FA et une pathologie valvulaire et les porteurs de prothèse mécanique resteront pour plusieurs années encore sous AVK, de même probablement que les insuffisants rénaux sévères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N *et al.* ; RE-MODEL Study Group : Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 2178-85
2. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N *et al.* ; RE-NOVATE Study Group : Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 949-56
3. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI *et al.* : Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011 ; 105 : 444-53
4. Xu Q : Xarelto (Rivaroxaban), Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, March 2009. www.fda.gov
5. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P ; ADVANCE-2 Investigators : Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) : a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 807-15
6. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM ; ADVANCE-3 Investigators : Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2487-98
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK *et al.* ; RE-COVER Study Group : Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2342-52
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G *et al.* : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S
9. EINSTEIN Investigators ; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B *et al.* : Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2499-510
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S *et al.* ; RE-LY Steering Committee and Investigators : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-51
11. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C *et al.* ; AVERROES Steering Committee and Investigators : Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 806-17
12. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K *et al.* ; RIETE INVESTIGATORS : Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 2028-34
13. European Heart Rhythm Association ; European Association for Cardio-Thoracic Surgery ; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY *et al.* : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2369-429
14. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD *et al.* ; RE-LY Investigators : Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation : an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 975-83
15. Eikelboom JW, Weitz JI : New oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients having hip or knee arthroplasty. *BMJ* 2011 ; 342 : c7270
16. Hankey GJ, Eikelboom JW : Dabigatran etexilate : a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011 ; 123 : 1436-50
17. Wan Y, Heneghan C, Perera R *et al.* : Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation : a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008 ; 1 : 84-91
18. van Walraven C, Jennings A, Oake N *et al.* : Effect of study setting on anticoagulation control : a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006 ; 129 : 1155-66
19. Shah SV, Gage BF : Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011 ; 123 : 2562-70
20. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK *et al.* : Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 1-11
21. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S *et al.* : Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation : a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011 ; 105 : 908-19
22. Utilisation des coagulomètres portables chez les patients sous anticoagulants oraux : Health technology Assessment. KCE reports 117B, 2009. www.kce.fgov.be
23. Claes N : Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation : a cross-sectional study in general practice. *Eur J Gen Pract* 2006 ; 12 : 163-8

24. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J *et al.* : Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008 ; 118 : 2029-37

Correspondance et tirés à part :

S. MOTTE
Hôpital Erasme
Service de Pathologie Vasculaire
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : serge.motte@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 7 juin 2011 ; accepté dans sa version définitive le 4 août 2011.