

Alternative importante aux AVK

Les nouveaux anticoagulants oraux

Jusqu'à présent, les antagonistes de la vitamine K (AVK) étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle. Le principal problème lié à l'utilisation des AVK est la variabilité de leur effet biologique, essentiellement secondaire aux caractéristiques des patients mais également aux traitements concomitants et à la nourriture. Cette variabilité oblige à des contrôles de laboratoire (à savoir, l'INR) pour évaluer l'effet biologique avec la nécessité de corriger souvent le dosage du médicament. Les contrôles sont fréquents, surtout dans les premières semaines de traitement (1).

Une nouvelle génération d'anticoagulants oraux (NAO) est maintenant disponible (2). Ces anticoagulants ont l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale à des doses fixes sans nécessité d'un monitoring de laboratoire. L'interaction avec les médicaments et la nourriture est moindre par rapport à celle avec les AVK. Les études cliniques ont démontré que ces nouveaux anticoagulants sont au moins aussi efficaces et sûrs que les AVK (2). Dans cet article, nous allons résumer les caractéristiques principales des NAO actuellement disponibles en Suisse ainsi que les recommandations pour leur utilisation.

Caractéristiques

Trois NAO sont actuellement disponibles en Suisse: le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et le dabigatran (Pradaxa®); ils diffèrent entre eux de par leur mécanisme d'action et les caractéristiques pharmacocinétiques (tab. 1). Les NAO sont des inhibiteurs directs (sans besoin de médiateur) et, contrairement aux AVK, bloquent spécifiquement un seul facteur de la coagulation: le rivaroxaban et l'apixaban inactivent le facteur Xa, le dabigatran la thrombine (fig. 1). Les indications sont différentes pour les trois NAO et sont résumées dans le tableau 2.

Métabolisme

Le dabigatran etexilate est une prodrogue rapidement hydrolysée à dabigatran alors que les rivaroxaban et apixaban sont directement actifs. Les 3 molécules sont des substrats de la glycoprotéine-P (gp-P) un transporteur membranaire qui limite l'absorption au niveau intestinal et la biodisponibilité des NAO. Pour cette raison, la biodisponibilité est variable: 80% pour le rivaroxaban, 50% pour l'apixaban et 7% pour le dabigatran.

L'élimination du médicament se fait aussi bien sous forme active (inchangée) qu'inactive

(métabolites). La forme active est éliminée par les reins avec un pourcentage différent selon la molécule qui varie entre 25% pour l'apixaban, 33% pour le rivaroxaban et 80% pour le dabigatran (tab. 2). Les métabolites inactifs du rivaroxaban et apixaban sont secondaires à la dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5, une enzyme de la famille du cytochrome P450. Le dabigatran est glucuronocconjugué par la glucuronosyltransférase et éliminé par voie fécale (tab. 2).

Utilisation dans situations particulières

Interactions médicamenteuses

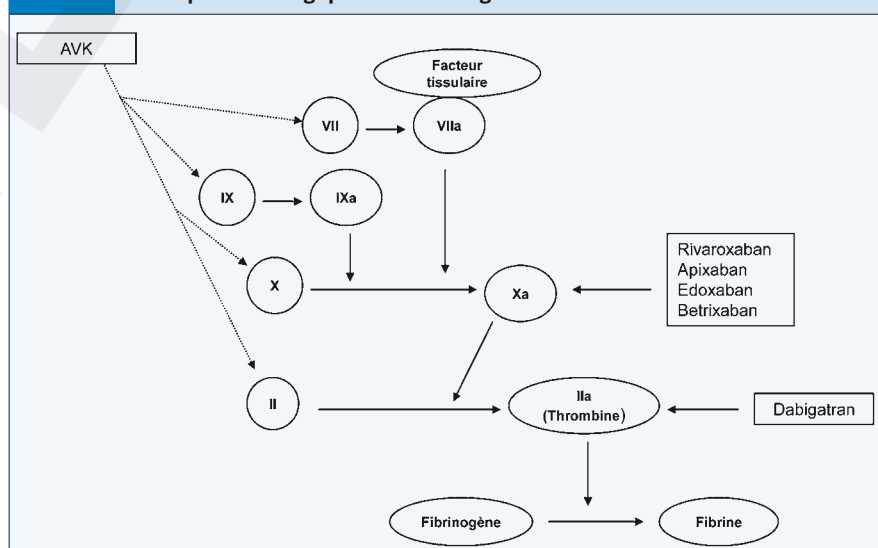
Les interactions médicamenteuses, bien que moins fréquentes qu'avec les AVK, nécessitent d'être connues. Elles concernent surtout les médicaments qui interfèrent avec la gp-P et le CYP3A4/3A5. Les inhibiteurs ou les inducteurs de la gp-P peuvent provoquer des interactions significatives avec le dabigatran (tab. 3) (3).

Egalement, les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 qui modulent, en même temps, l'activité de la gp-P entraînent des modifications cliniquement significatives dans l'utilisation des rivaroxaban et apixaban (tab. 3) (3).

Insuffisance rénale

Les NAO sont éliminés par les reins sous forme active selon un pourcentage variable. Par conséquent, il existe un risque d'accumulation, et donc de saignement, en cas d'altération de la fonction rénale (IR) (4). En ce qui concerne le dabigatran, la concentration augmente d'environ 40–80% en cas d'IR modérée et de 140% en cas d'IR sévère. Une réduction de la dose a été proposée en cas de clairance de la créatinine (ClCr) de 30–49%; par contre, son utilisation est contre-indiquée pour une ClCr < 30 ml/min.

FIG. 1 Cible pharmacologique des anticoagulants



TAB. 1 Caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Cible	F.Xa	F.Xa	F.IIa (thrombine)
Biodisponibilité	80–100%	50%	7%
Tmax	2–4 heures	0.5–2 heures	1.5–3 heures
Métabolisme	CYP3A4/3A5 CYP2J2	CYP3A4/3A5	UGT (20%)
Élimination	• 36% rénale, forme active • 32% rénale, métabolites • 32% fécale, métabolites	• 25% rénale, forme active • 75% fécale, métabolites	• 80% rénale, forme active • 20% biliaire, métabolites
Demi-vie	7–11 heures	8–15 heures	7–17 heures

*UGT: UDP- glucuronosyltransférases

TAB. 2 Indications et schémas posologiques des nouveaux anticoagulants oraux

Indications	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Prévention des AVC et prévention des embolies systémiques en présence d'une FA non valvulaire	OUI 20 mg, 1x/jour (15 mg, 1x/jour si ClCr: 30-49 ml/min)	OUI 5 mg, 2x/jour (2.5 mg, 2x/j si 2 critères entre âge >80ans, poids <60kg, créatinine >133 mmol)	OUI 150 mg 2x/jour ou 110 mg, 2x/jour
Prévention de MTEV lors d'interventions orthopédiques majeures au niveau des membres inférieurs, (prothèse de hanche ou de genou)	OU 10 mg, 1x/jour Hanche: 5 semaines Genou: 2 semaines	OUI 2.5 mg, 2x/jour Hanche: 32–38 jours Genou: 10–14 jours	NON* 220 mg, 1x/jour ou 150 mg, 1x/jour Hanche: 28–35 jours Genou: 10 jours
Traitement des TVP et des EP ainsi que prévention d'une récurrence de TVP et EP	OUI 15 mg, 2x/j (3 semaines) puis 20 mg, 1x/jour	NON* 10 mg, 2x/j (7 jours) puis 5 mg, 2x/jour	NON* 150 mg, 2x/jour

NON*: Médicament non admis en Suisse pour cette indication.

AVC: accidents vasculaires cérébraux; ClCr: clairance de la créatinine EP: embolie pulmonaire; FA: fibrillation auriculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; TVP: thrombose veineuse profonde.

Même si la quantité de rivaroxaban et d'apixaban éliminée par les reins est inférieure à celle du dabigatran, chez les patients avec fibrillation auriculaire, une réduction de la dose a été proposée pour les deux molécules lorsque la ClCr est de 30–49 ml/min. Par contre, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le rivaroxaban chez les patients avec maladie thromboembolique veineuse.

Selon SwissMedic, en cas d'IR sévère (ClCr: 15–29 ml/min) le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas formellement contre-indiqués mais il est conseillé de les utiliser avec prudence. Il faut quand même signaler que les données disponibles sont très limitées, car dans les études les patients avec ClCr < 30 ml/min ont été exclus. Il nous paraît donc plus prudent de choisir un autre anticoagulant dans ce cas.

Insuffisance hépatique

Les rivaroxaban et apixaban ont une élimination hépatique partielle et une accumulation du médicament a été observée pour l'insuffisance hépatique. Les deux médicaments sont contre-indiqués chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B) sans coagulopathie associée, le rivaroxaban peut être utilisé avec prudence en chirurgie orthopédique majeure mais reste contre-indiqué dans la fibrillation auriculaire et la MTEV. Par

contre, quelle que soit l'indication, l'apixaban peut être utilisé dans cette population.

Le dabigatran a un métabolisme hépatique très limité sans répercussion cliniquement significative en cas d'insuffisance hépatique. Néanmoins, dans toutes les études cliniques, les patients avec un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la norme ont été exclus. En raison de ces arguments, le dabigatran n'est pas recommandé dans cette population.

Patients âgés

En général, les patients âgés (> 65ans) peuvent plus fréquemment souffrir d'une altération de la fonction rénale ainsi qu'une variabilité dans l'absorption des médicaments (5). Une réduction de la dose est proposée pour l'apixaban et le dabigatran mais pas pour le rivaroxaban. Dans ce dernier cas, la prudence est recommandée.

Patients de poids extrêmes

Pour les patients de poids supérieur à 120 kg il n'y a pas de données disponibles parce que ces patients ont été exclus des études. Les NAO ne sont donc pas recommandés dans cette population. En ce qui concerne les patients à bas poids, pour l'apixaban, une réduction de la dose est recommandée si le poids est <60 kg. Par contre, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les rivaroxaban et dabigatran selon Swissmedic.

TAB. 2

Interactions médicamenteuses cliniquement significative avec les NAO (liste non exhaustive)

RIVAROXABAN APIXABAN	DABIGATRAN	
Médicaments	Médicaments	Recommandations
Kétoconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole Ritonavir et autres anti-protéases VIH Conivaptan Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis	Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Ritonavir et autres anti-protéases VIH Quinidine Dronédarone Ciclosporine Tacrolimus Rifampicine Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis	Interactions majeure. Association contre-indiquée
Amiodarone Dronédarone Boceprevir Ciclosporine Quinidine Ranolazine Reglisse Telaprevir Verapamil Bosentan Dexaméthasone Efavirenz Felbamate Oxcarbazépine Primidone Topiramate	Amiodarone Propafenone Ranolazine Verapamil	Interaction clinique-ment significative potentielle. Association à éviter
Clarithromycine Erythromycine Diltiazem Fluconazole Etravirine	Clarithromycine Erythromycine	Interaction modérée Association possible en absence d'alternative

Monitoring

Un monitoring de laboratoire de routine n'est pas indiqué; néanmoins, dans certaines conditions, il peut être important de connaître la concentration de NAO, par exemple, en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale en urgence. D'habitude, la concentration plasmatique de NAO est mesurée par des tests fonctionnels, notamment la mesure de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban et la mesure de l'activité anti-IIa pour le dabigatran. Ces tests sont simples à réaliser et disponibles dans la plupart des laboratoires; ils ont montré une bonne corrélation avec les concentrations plasmatiques mesurées par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (6). Une concentration plasmatique < 30 ng/ml est considérée infra-thérapeutique et donc sans majoration du risque hémorragique. D'un point de vue pratique, il est important de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise de médicament alors que le pic plasmatique (et donc l'effet maximal) est attendu 2–4 heures après l'administration.

Gestion des urgences

Actuellement, il n'existe pas d'antidote spécifique pour les NAO. En cas de nécessité de recoaguler rapidement le patient anticoagulé (hémorragie sévère ou intervention chirurgicale en urgence), l'utilisation de concentrés de complexe prothrombotique (CCP) ou

de Feiba® (CCP activé) a été proposée. La dose conseillée de CCP et de Feiba® est de 25–50 UI/kg et 30–50 UI/kg, respectivement. L'utilisation de facteur VII activé recombinant n'est pas envisagée en première intention.

Contre-indications

Les NAO sont contre-indiqués dans les conditions suivantes:

- Grossesse et allaitement
- Age < 18 ans
- Insuffisance rénale sévère (voir paragraphe IR)
- Hépatopathie sévère (voir paragraphe insuffisance hépatique)
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Affections gastro-intestinales ulcéraires actives ou récentes
- Hémorragie intracrânienne et hémorragie importante ailleurs
- Interaction médicamenteuse majeure (voir tableau 3)

Conclusions

Les NAO représentent une option thérapeutique et alternative importante aux AVK. Trois molécules sont actuellement disponibles en Suisse, rivaroxaban, apixaban et dabigatran, avec caractéristiques et indications différentes. Une évaluation approfondie pour chaque patient est nécessaire afin de choisir la meilleure molécule à utiliser.

Dr Adriano Alatri

Pr Lucia Mazzolai

Service d'angiologie, CHUV – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Av. Pierre Decker 5, 1011 Lausanne

Lucia.Mazzolai@chuv.ch

✚ C conflit d'intérêts: Dr Alatri n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article. Pr Mazzolai est membre de l'advisory board pour Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer.

Références:

1. Ageno W et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e44S-88S
2. Weitz JI et al. American College of Chest P. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e120S-51S
3. Rosanio S et al. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. Int J Cardiol 2014;174:471-83
4. Delavenn X et al. New oral anticoagulants: pharmacological data to know for clinical practice. Rev Med Suisse 2014;10:319-24
5. Barco S et al. New oral anticoagulants in elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:215-24
6. Tamigniau A et al. Why, when and how to monitor new oral anticoagulants. Rev Med Suisse 2014;10:326-33

Messages à retenir

- ◆ Trois NAO sont actuellement disponibles en Suisse, rivaroxaban, apixaban et dabigatran avec caractéristiques et indications différentes
- ◆ Ils sont administrés par voie orale à des doses fixes sans nécessité d'un monitoring de laboratoire
- ◆ Prudence dans l'utilisation des NAO chez les patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique
- ◆ Prudence en cas d'utilisation concomitante des médicaments qui interfèrent avec la gp-P et le CYP3A4/3A5
- ◆ Une évaluation approfondie pour chaque patient est nécessaire afin de choisir la meilleure molécule à utiliser