

Leur interactions médicamenteuses et leur utilisation dans des situations particulières

Les nouveaux anticoagulants oraux directs

L'anticoagulation classique par les antagonistes de la vitamine K pratiquée pendant des décennies malgré son efficacité a posée plusieurs problèmes. Les nouveaux anticoagulants directs représentent une approche aussi efficace et plus simple.



Die herkömmliche Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten, die seit Jahrzehnten praktiziert wird, wirft trotz ihrer Wirksamkeit einige Probleme auf. Die neuen direkten Antikoagulantien (NOAK) sind ebenso wirksam aber einfacher in der Anwendung.

Dans les 4 dernières décades, les antagonistes de la vitamine K (AVK) ont été les seuls anticoagulants oraux disponibles dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle. La principale limite des AVK est la variabilité de leur effet biologique, dépendant des caractéristiques des patients, des traitements concomitants et de la nourriture. Pour ces raisons il est nécessaire d'effectuer des contrôles de laboratoire (à savoir, l'INR) pour vérifier l'effet biologique et adapter la posologie en conséquence. Les contrôles sont fréquents, surtout dans les premières semaines de traitement (1).

Depuis quelques années, une nouvelle génération d'anticoagulants oraux est disponible (2,3). Ces anticoagulants ont l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale à des doses fixes sans nécessité d'un monitoring de laboratoire et, par rapport aux AVK, l'interaction avec les médicaments et la nourriture est moindre. Les études cliniques ont démontré que ces nouveaux anticoagulants sont au moins aussi efficaces et sûrs que les AVK (2,3). Cet article est une mise à jour de notre revue publiée en 2014 alors que les données sur l'édoxaban n'étaient pas encore disponibles (4).

Dr Adriano Alatri,
Pr Lucia Mazzolai, Lausanne

Caractéristiques

Quatre médicaments sont actuellement disponibles en Suisse: le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®), le dabigatran (Pradaxa®), et l'édoxaban (Lixiana®); ils diffèrent entre eux par leur mécanisme d'action et les caractéristiques pharmacocinétiques (tableau 1). Ces anticoagulants sont des inhibiteurs directs (sans besoin de médiateur) et, contrairement aux AVK, bloquent spécifiquement un seul facteur de la coagulation: le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban inactivent le facteur Xa, le dabigatran la thrombine (figure 1). Pour cette raison la Société Internationale de Thrombose et Hémostase (ISTH) a recommandé de les nommer „anticoagulants oraux directs“ (ACOD) (5).

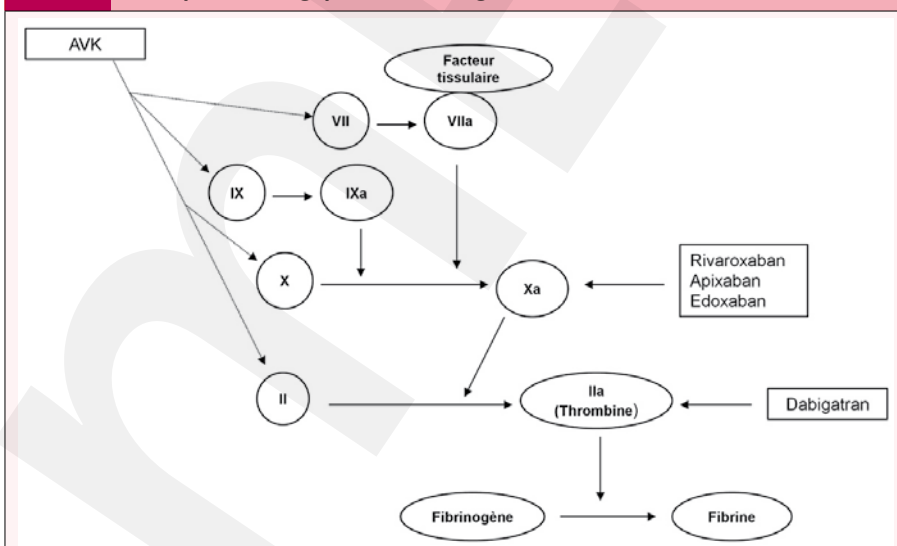
Les indications sont différentes pour les quatre médicaments et sont résumées dans le tableau 2.

Métabolisme (tableau 1)

Le dabigatran etexilate est une prodrogue rapidement hydrolysée à dabigatran alors que les rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban sont directement actifs. Les 4 molécules sont des substrats de la glycoprotéine-P (gp-P) un transporteur membranaire qui limite l'absorption au niveau intestinal et la biodisponibilité des ACOD. Pour cette raison, la biodisponibilité est variable: 80–100% pour le rivaroxaban, 62% pour l'édoxaban, 52% pour l'apixaban et 6-7% 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 27% pour l'apixaban, 33% pour le rivaroxaban, 50% pour l'édoxaban, et 80% pour le dabigatran (tableau 1). Les métabolites inactifs du rivaroxaban, apixaban et edoxaban dérivent de la dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5, une enzyme de la famille du cytochrome P450. Le dabigatran est glucuronocconjugué par la glucuronosyl-transférase et éliminé par voie fécale.

FIG. 1 Cible pharmacologique des anticoagulants



Utilisation dans des 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 (tableau 3) (6).

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 de rivaroxaban, apixaban et edoxaban (tableau 3) (6).

Insuffisance rénale

Les ACOD 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) (7). 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.

Même si la quantité de rivaroxaban, apixaban et edoxaban 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 trois molécules lorsque la ClCr est de 30–49 ml/min (15–50 ml/min pour l'edoxaban). 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, l'apixaban et l'edoxaban 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.

TAB. 1 Caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Cible	F.Xa	F.Xa	F.Xa	F.IIa (thrombine)
Biodisponibilité	80–100%	52%	62%	6–7%
Tmax (hrs)	2–4	3–4	1–2	0.5–2
Demi-vie (hrs)	11–13 (sujets > 65 ans) 5–9 (sujets jeunes)	12	10–14	12–14
Élimination rénale (% de la dose administrée)	33%	27%	50%	80%
CYP Métabolisme	~66%	25%	<4%	Non
Transport protéines	gp-P, BCRP	gp-P, BCRP	gp-P	gp-P

Gp-P: glycoprotéine-P; BCRP: breast cancer resistance protein (protéine de résistance au cancer du sein) CYP: cytochrome P450

Insuffisance hépatique

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ont une élimination hépatique partielle et une accumulation du médicament a été observée en cas d'insuffisance hépatique. Les trois médicaments sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ou une hépatopathie 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 maladie throm-

TAB. 2 Indications et schémas posologiques des nouveaux anticoagulants oraux

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

* 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. HNF: héparine non fractionnée. HBPM: héparine de bas poids moléculaire

TAB. 3 Interactions cliniquement significatives entre des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et/ou gp-P et les ACOD (liste non exhaustive)			
Rivaroxaban Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	
Médicaments	Médicaments	Médicaments	Recommandations
Inhibiteurs Kétoconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole Ritonavir et autres antiprotéases VIH Conivaptan Cobicistat Inducteurs Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis	Inhibiteurs Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Ritonavir et autres antiprotéases VIH Quinidine Dronédarone Cyclosporine Tacrolimus Inducteurs Rifampicine Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis	Inhibiteurs Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Ritonavir et autres antiprotéases VIH Érythromycine Clarithromycine Quinidine Vérapamil Dronédarone Cyclosporine Propafénone Ranolazine	Interaction majeure. Association contre-indiquée
Inhibiteurs Amiodarone Dronédarone Boceprevir Cyclosporine Quinidine Ranolazine Reglisse Telaprevir Vérapamil Inducteurs Bosentan Dexaméthasone Efavirenz Felbamate Oxcarbazépine Primidone Topiramate	Inhibiteurs Amiodarone Propafenone Ranolazine Vérapamil	Inducteurs Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis	Interaction cliniquement significative potentielle. Association à éviter
Inhibiteurs Clarithromycine Erythromycine Diltiazem Fluconazole Inducteurs Etravirine	Inhibiteurs Clarithromycine Erythromycine	Inhibiteurs Amiodarone Inducteurs Rifampicine	Interaction modérée. Association possible en absence d'alternative

boembolique veineuse. Par contre, quelle que soit l'indication, l'apixaban et l'edoxaban peuvent être utilisés 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 que d'une variabilité dans l'absorption des médicaments (8). Une réduction de la dose est proposée pour l'apixaban et le dabigatran mais pas pour le rivaroxaban et l'edoxaban. 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 ACOD ne sont donc pas recommandés dans cette population. En ce qui concerne les patients à bas poids, pour l'apixaban et l'edoxaban, 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.

Monitoring

Un monitoring de laboratoire de routine n'est pas indiqué; néanmoins, dans certaines conditions, il peut être important de connaître la concentration d'ACOD, par exemple, en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale en urgence. D'habitude, la concentration plasmatique d'ACOD est mesurée par des tests fonctionnels, notam-

ment la mesure de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban 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 (7). 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

Aucun antidote spécifique n'est actuellement commercialisé. Les premiers résultats concernant l'idarucizumab, un anticorps monoclonal qui reverse l'effet anticoagulant du dabigatran (9) et l'andexanet-alpha qui reverse l'effet des inhibiteurs directs du facteur Xa (10) ont été récemment publiés. Autres antidotes sont entrain d'être testés (11).

En cas de nécessité (hémorragie sévère ou intervention chirurgicale en urgence), l'utilisation de concentrés de complexe prothrombotique (CCP) et/ou d'acide tranéxamique est le plus souvent recommandé (7). La dose conseillée de CCP et d'acide tranéxamique est de 25–50 UI/kg et 1g (répétable), respectivement. L'utilisation de facteur VII activé recombinant et de Feiba® n'est pas envisagée en premier intention.

Contre-indications

Les ACOD 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 ACOD représentent une option thérapeutique et alternative importante aux AVK. Quatre molécules sont actuellement disponibles en Suisse, rivaroxaban, apixaban, edoxaban 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 Dr Lucia Mazzolai

Service d'angiologie

CHUV – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Av. Pierre Decker 5, 1011 Lausanne

adriano.alati@chuv.ch

lucia.mazzolai@chuv.ch

Conflit d'intérêts:

Dr Alatri: Advisory Boards de Bayer

Pr Mazzolai: Advisory Board de Bayer, Daichii-Sankyo et Pfizer

Messages à retenir

- ◆ Quatre ACOD sont actuellement disponibles en Suisse, rivaroxaban, apixaban, dabigatran et edoxaban 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 ACOD 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

Take-Home Message

- ◆ Vier NOAK, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban mit unterschiedlichen Eigenschaften und Indikationen stehen derzeit in der Schweiz zur Verfügung
- ◆ Sie werden oral in fixen Dosen, ohne die Notwendigkeit einer Laborüberwachung appliziert
- ◆ Vorsicht bei der Anwendung der NOAK ist bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz geboten
- ◆ Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die mit P-gp und CYP3A4/3A5 interferieren, am Platz
- ◆ Eine gründliche Evaluation ist für jeden Patienten erforderlich, um das jeweils beste Molekül auszuwählen

Bibliographie:

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, 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. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants. Curr Med Res Opin. 2015; 31: 197-210.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383: 955-62.
4. Alatri A, Mazzolai L. Les nouveaux anticoagulants oraux. La Gazette Médicale/ info@gériatrie. 2014; 6: 15-7.
5. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1154-6.
6. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. 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.
7. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. Eur J Haematol. 2015.
8. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol. 2013; 26: 215-24.
9. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015; 373: 511-20.
10. Crowther M, Gold A, Lu G, Leeds JM, Wiens BL, Mathur V, et al. ANNEXA™-A PART 2: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating sustained reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet ALFA (PRT064445), a universal antidote for factor XA (FXA) inhibitors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 13: 84-5.
11. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. Thromb Haemost. 2015; 113: 931-42.