En raison de l'actualité surabondante des publications concernant ce médicament, les brèves de ce numéro sont consacrées uniquement au Dabigatran.

Dabigatran dans la fibrillation atriale

Un médicament à risque après 80 ans

Michel Gerson
Centre hospitalier de Colmar

Mots clés : anticoagulants, fibrillation auriculaire *[Anticoagulants; Atrial Fibrillation]*

Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur de la thrombine mis sur le marché en 2008 pour la *« prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou »*. En 2011, une nouvelle indication lui a été accordée : *« prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :*
– antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
– fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
– insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ;
– âge ≥ 75 ans ;
– âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle. »
La Commission de la Transparence a considéré que le dabigatran n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK (ASMR V) dans cette indication [1]. Mais cette utilisation beaucoup plus large du dabigatran a conduit plusieurs agences sanitaires à publier des mises au point sur les effets indésirables et le bon usage de cet anticoagulant, dont le *tableau 1* résume les contre-indications.

Tableau 1. Contre-indications du dabigatran.

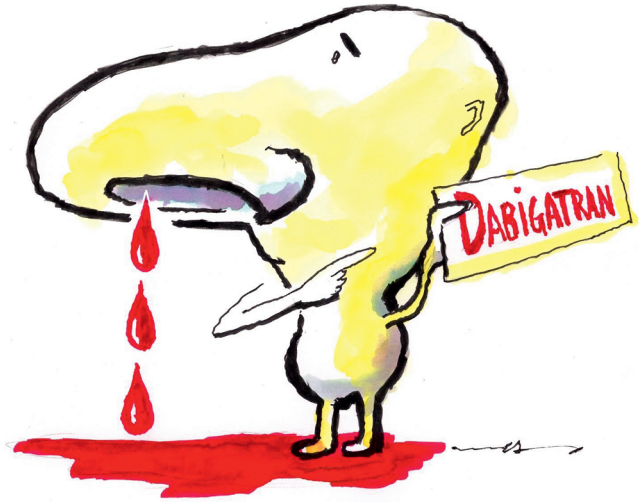
– Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
– Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min).
– Saignement évolutif cliniquement significatif.
– Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur, telle qu'ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
– Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf en cas de changement de traitement pour Pradaxa® ou inversement (cf. posologie et mode d'administration) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.
– Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
– Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone.

Risque hémorragique accru chez les personnes âgées et insuffisantes rénales

RE-LY est l'« étude pivot » dans l'indication fibrillation atriale

RE-LY *(Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy)*, étude randomisée en groupes parallèles, a inclus 18 113 patients et évalué deux doses administrées en aveugle de dabigatran (110 mg et 150 mg deux fois par jour) par rapport à l'administration en ouvert de warfarine chez des patients présentant une fibrillation atriale et à risque modéré à élevé d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique [2].
L'incidence des hémorragies sévères n'a pas été significativement différente dans le groupe dabigatran 150 mg par rapport au groupe warfarine. Elle est en revanche plus faible dans le groupe dabigatran 110 mg (0,80 ; IC 95 % : 0,70-0,93 ; p = 0,03). Les hémorragies digestives ont été plus fréquentes dans le groupe

DOI : 10.1684/med.2012.0901



dabigatran 150 mg. Les hémorragies intracrâniennes ont été plus fréquentes dans le groupe warfarine, résultat étonnant : cette incidence beaucoup plus élevée que dans d'autres études récentes suggère quelque chose d'inhabituel dans le bras warfarine [3].
L'essai RE-LY a été critiqué en raison de l'absence d'aveugle dans le groupe warfarine, source de « biais de performance », et de l'association d'anti-agrégants plaquettaires dans les 3 bras.
Le risque hémorragique dans l'essai RE-LY a été analysé en fonction de l'âge des patients [4]. À partir de 75 ans, le risque d'hémorragie sévère n'est plus inférieur dans le groupe dabigatran 110 mg par rapport au groupe warfarine ; il augmente dans le groupe dabigatran 150 mg où il est supérieur à celui du groupe warfarine sans que cette différence soit significative (5,1 % *vs* 4,37 % ; p = 0,07).

Les données de pharmacovigilance confirment ces derniers résultats

En Nouvelle-Zélande, le dabigatran a été disponible pour les patients présentant une fibrillation atriale dès juillet 2011 ; 7 000 patients ont commencé un traitement les deux mois suivants pendant lesquels 78 accidents hémorragiques ont été rapportés [5]. Les auteurs ont analysé leurs 44 observations personnelles dont 12 cas d'hémorragies sévères. Les deux tiers des patients avaient plus de 80 ans, 58 % étaient insuffisants rénaux et 50 % pesaient moins de 60 kgs.
Aux États-Unis, l'analyse des données de la FDA par l'ONG ISMP [6] montre que l'âge médian des patients ayant présenté une hémorragie est de 80 ans, un patient sur 4 étant âgé d'au moins 84 ans.
Au Japon, les autorités sanitaires ont émis une alerte en août 2011 [1], faisant état d'accidents hémorragiques mortels chez des patients âgés.
En Europe, l'EMA [7] et plusieurs agences nationales dont l'ANSM française [8] et le MHRA britannique [9] ont rappelé les contre-indications du dabigatran *(tableau 1)* et la nécessité de surveiller la fonction rénale une fois par an.
Au Québec, l'INESSS conseille de surveiller la fonction rénale 2 fois par an et chaque fois que les circonstances cliniques exposent à une dégradation de la fonction rénale (déshydratation, prescription d'AINS ou d'IEC...) [10].

Il n'y a pas d'antidote en cas d'hémorragie due au dabigatran

L'hémorragie peut se poursuivre jusqu'à disparition de l'effet du dabigatran (qui est prolongé dans l'insuffisance rénale). L'équipe du Centre de traumatologie de Houston attire l'attention sur les hémorragies incontrôlables qu'elle a observées en cas de traumatisme chez des patients traités par dabigatran [11-12].

Plus d'infarctus du myocarde ?

Dans l'étude RE-LY, il a été observé plus d'infarctus du myocarde dans les groupes dabigatran, mais la différence n'était significative que pour les infarctus du myocarde symptomatiques dans le groupe dabigatran 300 mg par rapport au groupe warfarine (HR 1,38 ; 1 – 1,91 ; p = 0,0491).
En janvier dernier, une équipe a publié une méta-analyse de 7 essais randomisés comparant le dabigatran à la warfarine, à l'enoxaparine ou au placebo, ayant inclus au total 30 514 patients [13]. Le dabigatran est associé à un risque significativement accru d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronarien aigu (RR 1,33 ; 1,03 – 1,75 ; p = 0,03).

Troubles digestifs (dyspepsie, diarrhée, nausées...)

Dans l'étude RE-LY, ces troubles digestifs étaient plus fréquents que dans le groupe warfarine ; il n'y a pas eu plus d'élévation des transaminases dans les groupes dabigatran mais la commission nationale de pharmacovigilance a fait état le 6 juillet 2010 de 23 cas d'atteinte hépatique dont 13 cytolyses biologiques et 4 atteintes mixtes dont 2 ictères [14].
Au total, les arrêts de traitement pour effet indésirable ont été plus fréquents dans les groupes dabigatran 110 mg et 150 mg (19 % et 20,5 %) qu'avec la warfarine (15,7 %) [1].

Pas de surveillance biologique... mais d'autres contraintes

On ne dispose pas d'examen biologique permettant d'évaluer l'effet anticoagulant du dabigatran, ce qui simplifie l'utilisation de ce médicament mais amène à s'interroger sur l'effet thérapeutique chez les patients pesant moins de 50 kgs ou plus de 100 kg et sur la posologie à adopter en cas d'insuffisance rénale modérée. Le RCP conseille alors d'envisager une réduction de la dose chez les patients à risque hémorragique élevé, conseil peu opérationnel en pratique.
La demi-vie brève du dabigatran (13 h en l'absence d'insuffisance rénale) impose deux prises quotidiennes et expose à une disparition de l'effet thérapeutique en cas d'oubli d'une prise.
Le dagibatran se présente sous la forme de gélules qui doivent être avalées entières, ni mâchées, ni brisées ni

ouvertes : en effet, la biodisponibilité peut être accrue de 75 % lorsque la gélule est ouverte.
En outre, ce médicament sensible à l'humidité doit être conservé dans l'emballage d'origine ; selon l'INESSS, aucune donnée n'est disponible concernant la conservation en pilulier [15].

Conclusion

Comme le souligne l'institut québécois INESSS, l'utilisation du dabigatran apparaît hasardeuse après 80 ans [10] : ces patients cumulent les caractéristiques qui accroissent le risque hémorragique : insuffisance rénale, polymédication, usage de pilulier, dysphagie, troubles cognitifs, petit poids et dénutrition. Certes, le RCP conseille l'utilisation du dosage à 110 mg chez ces patients, mais cela ne supprime pas le risque hémorragique. D'ailleurs la FDA n'a pas autorisé la mise sur le marché du dosage à 110 mg jugeant qu'elle avait été *« incapable d'identifier un sous-groupe dans lequel l'utilisation de cette dose ne représente pas un désavantage majeur »* [16]. Au total, chez les patients âgés, encore plus que chez les autres, le dabigatran est en raison de son coût, du recul limité et de ses effets indésirables, un médicament de seconde intention.

Références :

1. Commission de la Transparence. Pradaxa®. 29 février 2012. www.has-sante.fr
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
3. Tejani AM, Musini V, Wright J. Dabigatran et fibrillation auriculaire. Les conclusions de l'étude RE-LY ne suffisent pas. Médecine. 2012;8(3):106-9.
4. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363-72.
5. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail ederly. N Engl J Med. 2012;366:864-6.
6. Quarter Watch Monitoring FDA MedWatch reports. Signals for dabigatran and metoclopramide. 12/1/2012. http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2011Q1.pdf
7. Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa®. 24 may 2012. www.ema.europa.eu
8. L'Agence européenne des médicaments actualise les informations sur le risque hémorragique lié au dabigatran. 25/05/2012. www.ansm.sante.fr
9. Dabigatran (Pradaxa®): risk of serious haemorrhage. Drug Safety Update. 2012;5(12):A1. www.mhra.gov.uk
10. INESSS. Anticoagulothérapie par le dabigatran. Décembre 2011. www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradax_FINAL_201205_FR.pdf
11. Cotton BA, Mc Carthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. N Engl J Med. 2011;365:2039-40.
12. Cotton BA, Mc Carthy JJ, Holcomb JB. More on acutely injured patients on dabigatran. N Engl J Med. 2012;366:864.
13. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Arch Intern Med. 2012;172:397-402.
14. Suivis nationaux de pharmacovigilance des anticoagulants oraux. Commission nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010. www.ansm.sante.fr
15. INESSS. Guide d'usage optimal. Rapport explicatif. Janvier 2012. www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradax_rapport_FINAL_201205.pdf
16. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulants options – Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dagibatran. N Engl J Med. 2011;364:1788-90.