

## « Nouveaux » médicaments

Les nouveaux anticoagulants vont bouleverser nos habitudes dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire (FA). Quatre molécules (3 anti-Xa et 1 anti-IIa) ont eu ou vont avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces domaines. À la date d'aujourd'hui, le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) ont l'indication (et leur prix de remboursement) pour la prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique majeure ; le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) ont l'indication dans la FA (l'apixaban (Eliquis®) attend encore son prix de remboursement) ; le rivaroxaban (Xarelto®) a l'indication (et le prix de remboursement) pour la prise en charge des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Quant à l'edoxaban (Lixiana®), il est déjà indiqué au Japon et on attend les résultats des grandes études occidentales de phase 3.

**Abstract: New oral anticoagulants, treatment of lower limbs deep venous thrombosis and non-valvular atrial fibrillation: a call to information!**

*New anticoagulants will change our habits in the management of venous thromboembolic disease and thromboembolic risk in non-valvular atrial fibrillation. Their benefits are numerous, for example the principal one is that the daily intake is standard and does not require adjusting the dose in a bioassay. However, the rules of use vary from one molecule to another (dose, number of daily doses, adaptation to renal function, etc.), so it can be difficult to make things clear.*

*Key words: Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Venous Thrombosis*

# Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire : devoir d'information\*

« Le devoir est une série d'acceptations »  
Victor Hugo

\* Cet article est une version mise à jour d'un éditorial précédemment paru dans la revue *Sang Thrombose Vaisseaux* : Laroche JP, Juliard JM, Touzé E, Pernès JM, Drouet L. Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire : devoir d'information. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2012 ; 24 (6) : 261-5.

Jean-Pierre Laroche<sup>1</sup>  
Jean-Michel Juliard<sup>2</sup>  
Emmanuel Touzé<sup>3</sup>  
Jean-Marc Pernès<sup>4</sup>  
Ludovic Drouet<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Saint-Éloi, médecine vasculaire, 80 avenue Augustin Fliche, 34295

Montpellier Cedex 5  
echoraljp@free.fr

<sup>2</sup> Hôpital Bichat, département de cardiologie, Paris

<sup>3</sup> Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, service de neurologie, Paris

<sup>4</sup> Hôpital privé d'Antony, service de radiologie interventionnelle

<sup>5</sup> Creatif (centre de référence et d'éducation aux antithrombotiques d'Île-de-France), Hôpital Lariboisière, Paris

**Mots clés :**  
anticoagulants ;  
fibrillation auriculaire ;  
thrombose veineuse

## Prise en charge des événements thrombotiques et emboliques veineux

Le traitement actuel de la pathologie thromboembolique veineuse (en dehors des embolies pulmonaires graves) est simple et standardisé : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux, relais précoce par un antivitamine K (AVK) et compression élastique de classe 3. Le but de ce traitement étant d'assurer un équilibre entre le risque de récurrence thromboembolique veineuse et le risque d'hémorragie ; quant à la durée de l'anticoagulation, elle dépend de ces 2 paramètres. Par rapport au traitement classique, les nouveaux anticoagulants vont permettre une prise en charge simplissime au moins en apparence par une possibilité d'un traitement tout oral (30 mg de rivaroxaban en deux prises quotidiennes de 15 mg pendant trois semaines, puis 20 mg en une prise pour un minimum de 6 à 12 mois).

Aucun contrôle biologique n'est nécessaire. Cependant, le risque est énorme de « banaliser » la pathologie et de donner ce traitement de facilité sans que le diagnostic n'ait été confirmé. La simplicité du traitement et l'absence de contrôle biologique pourraient réduire l'adhérence du patient à son traitement si la prescription n'est pas rigoureusement encadrée. De plus, si les autres molécules reçoivent une autorisation avec les posologies développées dans leurs essais respectifs, les posologies vont être très différentes selon les molécules, avec un changement de posologie à 3 semaines pour le rivaroxaban, à J7 pour l'apixaban et à J5 pour l'edoxaban et le dabigatran.

## Prévention des événements thromboemboliques artériels dans la fibrillation atriale non valvulaire

La FA est une cause majeure d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (infarctus cérébral) et ces accidents sont souvent sévères. Le traitement anticoagulant par AVK diminue de deux tiers ce risque et le bénéfice absolu est d'autant plus important que le patient a un risque thromboembolique élevé, risque qui peut être évalué par les scores CHADS2 et CHA2DS2VASc. Le traitement par aspirine est toujours inférieur au traitement anticoagulant sur le risque de survenue d'un AVC.

Cependant, dans cette indication, les AVK présentent de nombreux inconvénients (fenêtre thérapeutique étroite, variabilité de la réponse, lenteur d'action, nécessité de contrôles biologiques fréquents, nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, risque de complications hémorragiques...). Ces inconvénients aboutissent à une sous-utilisation des AVK, et paradoxalement cette sous-utilisation est plus importante dans des populations à très haut risque embolique, comme les sujets les plus âgés.

Les avantages des nouveaux anticoagulants sont nombreux. La prise journalière standardisée sans nécessité d'adapter la dose à un dosage biologique constitue le principal avantage. Cependant, les règles d'utilisation variant d'une molécule à une autre (dose, nombre de prises quotidiennes, adaptation à la fonction rénale, etc.), il peut être difficile de s'y retrouver. L'interaction entre le régime alimentaire et les nouveaux traitements anticoagulants n'est plus aussi problématique qu'avec les antagonistes de la vitamine K. Néanmoins, les interactions médicamenteuses ne sont pas complètement résolues et doivent être connues. Il faut donc mettre en garde les médecins prescripteurs (toutes spécialités confondues) quant à l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants sans pour autant avoir un discours alarmiste, mais bien au contraire un discours éducatif. Les AVK existent depuis plus de 50 ans et leur prescription n'est toujours pas très bien comprise à la fois des médecins prescripteurs et des patients. Alors, soyons pour une fois efficace !

## Les questions auxquelles il faudra répondre au moment d'initier le nouveau traitement anticoagulant

### *L'indication est-elle respectée ?*

La molécule choisie a-t-elle bien l'AMM dans le traitement initial de la TVP et de l'embolie pulmonaire grave ? Ce sont les TVP proximales et les embolies pulmonaires non graves qui ont fait l'objet des essais. Ni les TVP distales, ni les thromboses veineuses superficielles ne sont concernées pour l'instant par les nouveaux anticoagulants. Seule la FA non valvulaire est retenue pour les nouveaux anticoagulants. Le sujet âgé porteur d'un rétrécissement aortique significatif (au-delà de 40 mmHg de gradient moyen VG/aorte), cas fréquent dans notre pratique quotidienne, ne peut pas bénéficier, en théorie, de ces nouvelles molécules. Tout patient porteur d'une pathologie valvulaire, *a fortiori* celui ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire (par bioprothèse ou valve mécanique) et présentant une FA, doit être traité conventionnellement par les antagonistes de la vitamine K jusqu'à ce que l'on ait les données d'un essai positif spécifiquement dans cette indication. Les données récentes avec le dabigatran dans cette indication vont plutôt dans le sens opposé !

### *Le patient est-il apte à comprendre les modalités d'administration ?*

Outre la prescription éclairée du médecin, une information aussi exhaustive que possible (il faudrait une véritable éducation) et la remise d'un carnet d'information adapté aux attentes et aux possibilités du patient est un début de solution. Ce carnet doit être spécifique pour chacun des quatre médicaments. Dans l'information au patient il faut insister sur la nécessité de prendre chaque jour le médicament (une à deux fois par jour en fonction des molécules et des indications), compte tenu d'une demi-vie courte, l'impasse sur une prise

pourra s'avérer à risque. Comme avec les antagonistes de la vitamine K, la règle est simple : si on se rend compte de l'oubli moins de la moitié du temps entre deux prises (6 heures pour ceux en deux prises quotidienne 12 heures pour ceux en une seule prise) on prend la dose oubliée mais passé ce délai on prend normalement la prise suivante. La prise de rattrapage (c'est-à-dire une double dose) est à interdire formellement. Dans ces pathologies complexes et graves, ces nouveaux médicaments ne dispensent pas de l'éducation thérapeutique (qui n'était pas ou très mal faite en France

avec les AVK, expliquant pourquoi notre pays est aussi mauvais par rapport à ses voisins dans le maniement des AVK). L'introduction de tout nouveau médicament en association doit être faite en accord avec le médecin traitant en faisant particulièrement attention à ceux qui interfèrent sur l'hémostase (interaction pharmacodynamique) et ceux qui interfèrent sur le métabolisme (interférence pharmacocinétique) par action sur l'absorption (en particulier sur la pGP) pour les 3 molécules ou sur la métabolisation pour l'apixaban et le rivaroxaban (en particulier sur la cytochrome P450 3A4 [1] (tableau 1).

Tableau 1. Tableau des principales interactions médicamenteuses identifiées ou soupçonnées avec le dabigatran et le rivaroxaban.

	Dabigatran	Rivaroxaban
<b>Médicaments utilisés en cardiologie</b>		
<b>Antiarythmiques</b> – dronédarone – amiodarone – quinidine – vérapamil+	} Non recommandé } Surveillance clinique étroite	} Non recommandé } Surveillance clinique étroite
<b>Antiagrégants plaquettaires</b> – clopidogrel, aspirine...	Surveillance clinique étroite	Surveillance clinique étroite
<b>Autres médicaments</b>		
<b>Antifongiques azolés</b> – kétoconazole par voie systémique – itraconazole – posaconazole, voriconazole	<b>Contre-indiqué</b> <b>Contre-indiqué</b> Non recommandé	} Non recommandé
<b>Médicaments de la transplantation</b> – ciclosporine – tacrolimus	<b>Contre-indiqué</b>	Surveillance clinique étroite
<b>Antiépileptiques</b> – carbamazépine – phénytoïne – phénobarbital	} Non recommandé	} Non recommandé
<b>Antibactériens</b> – rifampicine – clarithromycine	Non recommandé Surveillance clinique étroite	Surveillance clinique étroite Surveillance clinique étroite
<b>Plante</b> – millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> , St John's Wort)	Non recommandé	Surveillance clinique étroite
<b>Inhibiteurs de la protéase</b> – ritonavir, etc.	Non recommandé	Non recommandé
<b>AINS</b> – acide acétylsalicylique, naproxène, diclofénac, etc.	Surveillance clinique étroite	Surveillance clinique étroite

### L'âge du patient est-il à prendre en compte ?

Oui, pour les plus de 75 ans qui n'ont pas participé aux essais thérapeutiques dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Il n'y a pas de limite d'âge pour la prévention des AVC en cas de FA, sauf contre-indication absolue à la prise d'anticoagulants.

### Le poids du patient est-il à prendre en compte ?

Oui, la question des extrêmes (poids < 50 kg ou > 120 kg) est toujours une interrogation quant à la sur-efficacité ou à la sous-efficacité des médicaments en général. Cependant,

si une adaptation au poids n'est pas recommandée pour les poids « lourds », une précaution d'emploi existe pour les « petits » poids.

### La fonction rénale doit-elle être connue ?

Oui, c'est indispensable avant de démarrer un nouveau traitement anticoagulant. Une clearance rénale calculée selon Cockcroft < 30 mL/min constitue pour certains des nouveaux anticoagulants une contre-indication formelle d'utilisation. La FDA a recommandé une dose réduite de dabigatran (éliminé à 80 % par voie rénale) à 75 mg deux fois par jour au cours de la FA non valvulaire en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/mn. Cette posologie n'est pas

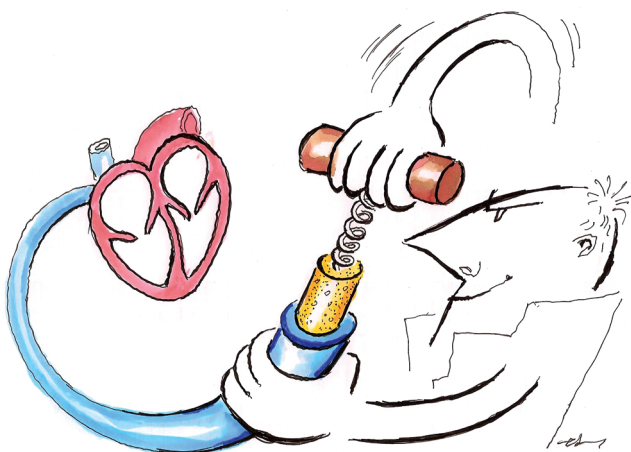
envisagée en Europe où le dabigatran est contre-indiqué pour les clearances inférieures à 30 mL/mn.

Pour le rivaroxaban, en cas de MTEV (maladie thromboembolique veineuse) la posologie doit être modulée : 15 mg × 2 pendant 21 j en cas de clairance de la créatinine > 50 mL/mn mais aussi pour les clairances entre 30 et 50 mL/mn. Par contre, au-delà de trois semaines, la posologie est de 20 mg/j pour une clairance > 50 mL/mn mais de 15 mg/j pour les clairances à la créatinine entre 30 et 50 mL/mn. En fait, l'AMM récente embolie pulmonaire modifie la donne. Si la fonction rénale reste importante, il est nécessaire aussi d'évaluer le risque hémorragique selon le score HAS-BLED. C'est en fonction de ces 2 paramètres (fonction rénale et risque hémorragique) que sera choisie la dose après le 21<sup>e</sup> jour. Avec un risque hémorragique faible (HAS BLED < 3) il est possible de prescrire 20 mg avec une clairance jusqu'à 30 mL/mn, en cas de risque hémorragique fort (HAS BLED > 3), 15 mg si la clairance est entre 30 et 59 mL/mn. IL faut noter que lors des études EINSTEIN TVP et EINSTEIN EP, la posologie 15 mg n'existait pas ! C'est donc au prescripteur d'évaluer le bénéfice/risque entre 15 et 20 mg de rivaroxaban.

De plus, la fonction rénale doit être surveillée de manière régulière au cours du suivi, en particulier dans les situations aiguës et chez les patients à risque, de toute façon la surveillance de la clairance à la créatinine doit être au minimum d'une fois par an pour les autres.

### Le risque hémorragique devra-t-il encore être évalué par l'utilisation d'un score ?

Oui, les nouveaux anticoagulants conservent un risque hémorragique, le sous-estimer en pensant qu'il serait inférieur à celui des AVK serait une faute. Certains augmentent un peu le risque d'hémorragies digestives par rapport aux AVK, mais tous sont associés à un moindre risque d'hémorragies intracérébrales au cours de la FA. Cependant, un risque hémorragique élevé ne doit pas être une restriction à la prescription, car le plus souvent, même en cas de score hémorragique élevé, le risque thromboembolique est très supérieur au risque hémorragique et le traitement anticoagulant reste indiqué. Le score de risque hémorragique HAS-BLED vient d'être introduit pour le choix de dose dans la nouvelle AMM de rivaroxaban pour l'embolie pulmonaire.



### Pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux, le patient présente-t-il un cancer actif ou un syndrome des antiphospholipides ?

Il n'existe pas d'AMM spécifique dans ces indications car dans les essais un faible pourcentage de patients avec cancers et aucun patient avec SAPL n'ont été inclus.

## Les 10 commandements avant la prescription d'un nouvel anticoagulant

- 1) Respect des indications de chaque molécule dans le cadre de l'AMM.
- 2) Respect des posologies et du nombre de prises/jour pour chaque molécule.
- 3) La fonction rénale doit être évaluée avant la mise en route du traitement et tout au long du suivi.
- 4) Toute la filière médicale du patient doit être formée à ces nouveaux anticoagulants : médecin généraliste, spécialiste, biologiste, dentiste, pharmacien, infirmière.
- 5) Absence de contrôle biologique, attention : les modifications constatées sur les tests classiques de coagulation ne peuvent pas être utilisées telles que pour évaluer l'activité du médicament en termes de sur- ou de sous-dosage. Même si une utilisation qualitative de ces tests pour aider à gérer les situations aiguës vient d'être proposée.
- 6) Absence d'antidote spécifique mais on sait qu'ils sont actuellement en développement, mais pour au moins les anti-Xa, en particulier le rivaroxaban, un bénéfice hémostatique a été rapporté avec les PPSB (simple et activé) [2, 3] ; de toute façon, les pertes hémorragiques sont à compenser par les produits sanguins apportant globules rouges, plaquettes et facteurs de coagulation.
- 7) En cas de geste à risque hémorragique (chirurgie, ponction artérielle, endoscopie...), avis spécialisé pour gérer l'arrêt ou le relais. Il existe des recommandations spécifiques à chaque molécule, par souci de simplification le GEHT et le GIHP ont proposé (récemment publié dans STV [4]) une attitude commune à ces nouvelles molécules. D'une certaine manière [5] le narratif de ces épisodes hémorragiques sous dabigatran dans l'étude RE-LY montre que, au moins dans le cadre d'un essai bien encadré, ces épisodes ne sont pas plus compliqués qu'avec les AVK pour lesquels on a 50 ans d'expérience et des produits et des schémas établis de reversion.
- 8) Ne pas occulter le risque hémorragique, notamment en cas d'association à risque (antiplaquettaires), de l'âge et des comorbidités.
- 9) Ne pas banaliser les gestes vulnérants simples (intramusculaires, infiltrations, avulsions dentaires) avec ces molécules qui exposent également à des accidents hémorragiques potentiellement lourds de conséquences.
- 10) Le traitement anticoagulant « classique » (HBPM, fondaparinux, AVK) garde encore des indications spécifiques comme les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques chez lesquels le dabigatran vient d'être expressément

contre-indiqué à la suite d'une tendance délétère dans un essai spécifique.

Cette « check-list » et ces conseils n'ont pas pour but de freiner la prescription mais d'insister sur le caractère réfléchi de toute prescription surtout lorsqu'il s'agit de nouvelles molécules dont les effets secondaires à long terme sont toujours incertains [6, 7]. Les « dérapages » et les mésusages les discréditeront. Les essais thérapeutiques ont démontré un rapport bénéfice/risque favorable mais un risque hémorragique inhérent à la nature anticoagulante de toutes ces molécules, il faut donc en tenir compte. En règle, il s'agira d'un traitement transitoire pour la pathologie thromboembolique veineuse et le plus souvent à vie chez les patients en FA. L'approche sécurisée de l'encadrement thérapeutique des essais randomisés n'est pas celui de la « vraie vie ». Il faudra donc éduquer à la fois les prescripteurs et les patients afin de fournir au patient un parcours médical optimal au long cours avec un rapport bénéfice/risque optimal. C'est pourquoi nous avons un devoir d'information sur les nouveaux anticoagulants, afin d'éviter un jour un droit d'inventaire.

## Questions subsidiaires

– Devons-nous substituer les patients dont le traitement AVK est bien toléré et bien équilibré par une nouvelle molécule ? La réponse intuitive est sans ambiguïté : non, c'est la recommandation des autorités. Pourtant, au cours des études, ce sont les centres qui conduisaient le mieux les traitements AVK qui avaient également les meilleurs résultats avec les nouveaux anticoagulants, probablement car ce sont les patients les mieux éduqués aux anticoagulants et les plus observants à leur traitement.

– Sont-ce les nouveaux patients qui représentent la bonne prescription ? Attention, car ils méconnaissent ce qu'est un traitement anticoagulant et ils risquent de ne pas y prêter l'attention nécessaire et l'observance capitale !

– Sont-ce ceux chez lesquels les AVK posent un réel problème d'observance, de suivi, de risque hémorragique qui vont tirer bénéfice des nouveaux anticoagulants ? La réponse n'est probablement pas univoque, car la mauvaise observance est de toute façon très délétère en cas de traitement anticoagulant.

– Les souhaits des patients seront également à prendre en considération, comme cela est recommandé dans tous les consensus mais il faut les guider, les informer et surtout les éduquer.

– Le coût de ces nouvelles molécules est élevé par rapport au coût direct des AVK (qui est particulièrement faible). Cependant, en réduisant les complications hémorragiques (notamment intracérébrales au cours du traitement de la FA) de coût indirect élevé (handicaps, journées d'hospitalisation, décès) mais pas tellement les dosages biologiques (dont le coût n'est que marginal dans le coût global d'un traitement AVK), ils peuvent s'ils sont bien utilisés (en minimisant les complications de mésusage) contribuer à la réduction du coût de santé. Des études médico-économiques futures sont souhaitables pour mieux évaluer ce surcoût initial et le rapport coût/bénéfice dans la vraie vie et pas seulement en projection à partir des essais.

*Liens d'intérêts : JPL : honoraires de Bayer Healthcare.*

*JMJ : honoraires de Boehringer Ingelheim.*

*LD : honoraires de Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS-Pfizer, Daiishi.*

*ET : honoraires de Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer-BMS.*

### Références :

1. Grillo JA, Zhao P, Bullock J, et al. Utility of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach to quantitatively predict a complex drug-drug-disease interaction scenario for rivaroxaban during the drug review process: implications for clinical practice. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33:99-110.
2. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-9.
3. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* 2012;87:S141-5.
4. Pierre Sié, Charles Marc Samama, Anne Godier, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Actualisation 2012. Sang Thrombose Vaisseaux* 2012;24:269-78.
5. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. On behalf of the RE-LY investigators peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:343-8.
6. Haas S, Spannagl M, Schellong SM. Novel Oral anticoagulants – key message for the angiologist. *VASA.* 2012;41:177-91.
7. Spinler SA, Shafir V. New oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:133-7.

## Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la FA non valvulaire : devoir d'information

- Les nouveaux anticoagulants vont bouleverser nos habitudes dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire. Leurs avantages sont nombreux, la prise journalière standardisée sans nécessité d'adapter la dose à un dosage biologique constituant le principal. Cependant, les règles d'utilisation variant d'une molécule à une autre (dose, nombre de prises quotidiennes, adaptation à la fonction rénale, etc.), il peut être difficile de s'y retrouver.