



# LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

## ORAUX DIRECTS

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur NADIA EL MOUH

Née le 01/01/1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Rapporteur : Professeur TLAMÇANI Imane

Sous la direction de Professeur Moncef AMRANI HASSANI

Session Juillet 2019

## SOMMAIRE

I.	Introduction :	4
II.	la physiologie de la Coagulation plasmatique :	5
III.	Traitements par les AVK :	9
IV.	Les héparines :	11
	1. Héparine non fractionnée (HNF) :	11
	2. Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) :	13
	3. Pentasaccharides :	14
V.	LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX :	15
	1. Mode d'action des AOD [8] :	15
	2. Les Indications des AOD[8] :	16
	3. Contre-indications communes à tous les AOD [8] :	19
	4. Interactions médicamenteuses :	20
	5. Surveillance des AOD [8] :	21
	6. L'antagonisation spécifique :	26
VI.	TRAITEMENT PAR AOD en comparaison avec les AVK :	28
VII.	Conclusion :	38
VIII.	Résumé :	39
IX.	Bibliographie :	41

## ABREVIATIONS :

<b>AOD</b>	: anticoagulants oraux directs
<b>AMM</b>	: autorisation de mise sur le marché
<b>AVK</b>	: antivitamine K
<b>HBPM</b>	: héparine de bas poids moléculaire
<b>HNF</b>	: héparine non fractionnée
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>TP</b>	: taux de prothrombine
<b>TCA</b>	: temps de céphaline activé
<b>FT</b>	: facteur tissulaire
<b>EMA</b>	: L'European Medicines Agency
<b>AVC</b>	: accident vasculaire cérébral
<b>SCA</b>	: syndrome coronaire aigu
<b>UGD</b>	: ulcères gastro-duodénaux
<b>LC-MS/MS</b>	: liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
<b>FANV</b>	: fibrillation auriculaire non valvulaire
<b>EP</b>	: embolie pulmonaire

### I. Introduction :

La prescription d'un traitement anticoagulant ; héparine, anti-vitamine K(AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD) implique de se conformer aux AMM, de respecter les indications, d'être attentif aux associations médicamenteuses dangereuses, de veiller à la fonction rénale et d'évaluer le risque hémorragique et les facteurs de comorbidité.

L'anticoagulation est confrontée en général à la polymédication, à une fonction rénale altérée et de multiples facteurs de comorbidité. Les HBPM (héparine de bas poids moléculaire), les AVK et les AOD rencontrent les mêmes réflexions : adaptation de la dose ou non, durée du traitement, rôle des autres traitements.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont marqué un réel tournant dans l'anticoagulation par voie orale, initialement utilisés dans la thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique avant de bénéficier d'indications cardiovasculaires notamment en cas de fibrillation atriale non valvulaire. Plusieurs études ont prouvé la non-infériorité ou la supériorité des AOD dans la prévention des événements thromboemboliques et de l'accident vasculaire cérébral (AVC) permettant de les mettre en concurrence directe avec les AVK en 2012.

Contrairement aux AVK, les AOD inhibent de façon directe et spécifique certains facteurs de la coagulation (Xa, IIa). Leurs propriétés pharmacologiques permettent une administration à dose fixe et sans suivi biologique pour la majorité des patients. Néanmoins, leur pharmacocinétique dépendante de transporteurs membranaires (glycoprotéine P [P-gp]) et des cytochromes P450 (CYP3A4) les exposent à des interactions médicamenteuses non négligeables

La surveillance biologique des AOD n'a pas été prévue, à la différence des AVK dont la surveillance est basée sur les INR ; ce qui rend le traitement par AOD

beaucoup moins contraignant qu'un traitement par AVK. Des tests existent pour mesurer par une méthode d'activités les taux circulants d'anti-Xa ou anti-IIa. Ils sont disponibles dans les CHU, mais non disponibles dans le libéral ou disponibles mais non remboursés.

## II. la physiologie de la Coagulation plasmatique :

La coagulation est la succession de réactions enzymatiques qui aboutit à la formation d'un réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixé sur la brèche vasculaire. Elle fait intervenir des facteurs de coagulation, des inhibiteurs et une protéine membranaire: le facteur tissulaire.

La coagulation plasmatique et hémostase primaire sont deux phénomènes simultanés et complémentaires [1].

### A. Les facteurs de coagulation :

- 5 zymogènes de sérine protéases : (F. II, VII, IX, X, XI), dont 4 (F.II, VII, IX, X) sont vitamine K dépendants.
- 1 zymogène de transglutaminase, F. XIII.
- 2 Cofacteurs : F.V et F. VIII.
- Fibrinogène : substrat final de la coagulation.

Les pro-enzymes et cofacteurs doivent subir une protéolyse pour acquérir leur activité biologique.

## B. Rôle de la vitamine K :

Responsable de la modification post-traductionnelle des protéines vitamine K dépendantes ; elle permet la liaison au calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) et aux phospholipides (-) (phosphatidylsérine) (figure 1).

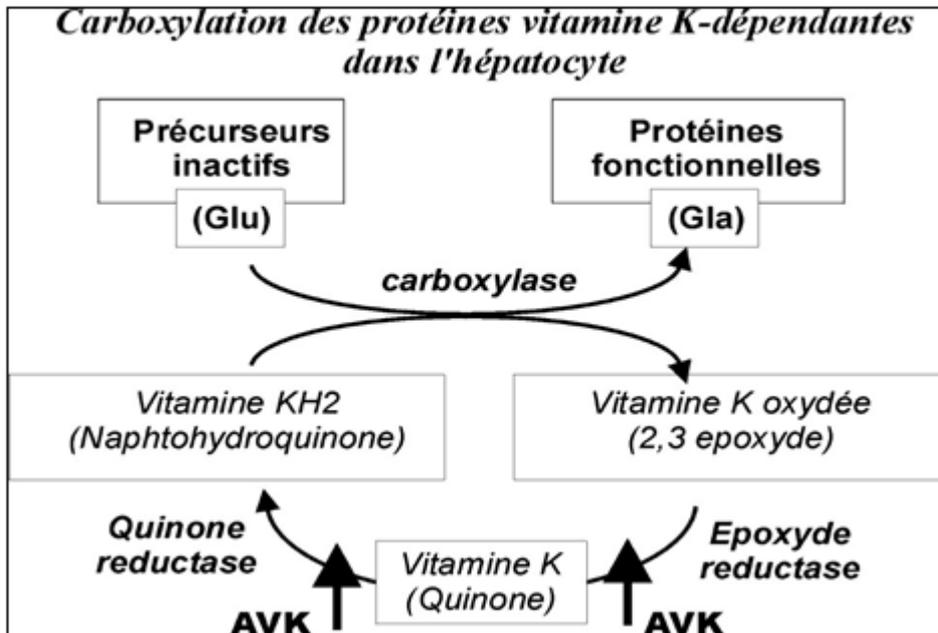


Figure 1 : rôle de la vitamine K [1].

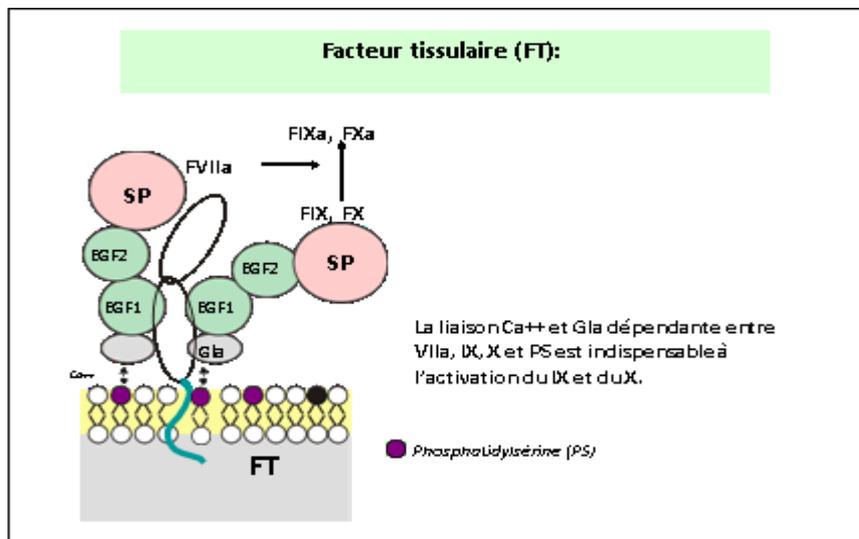
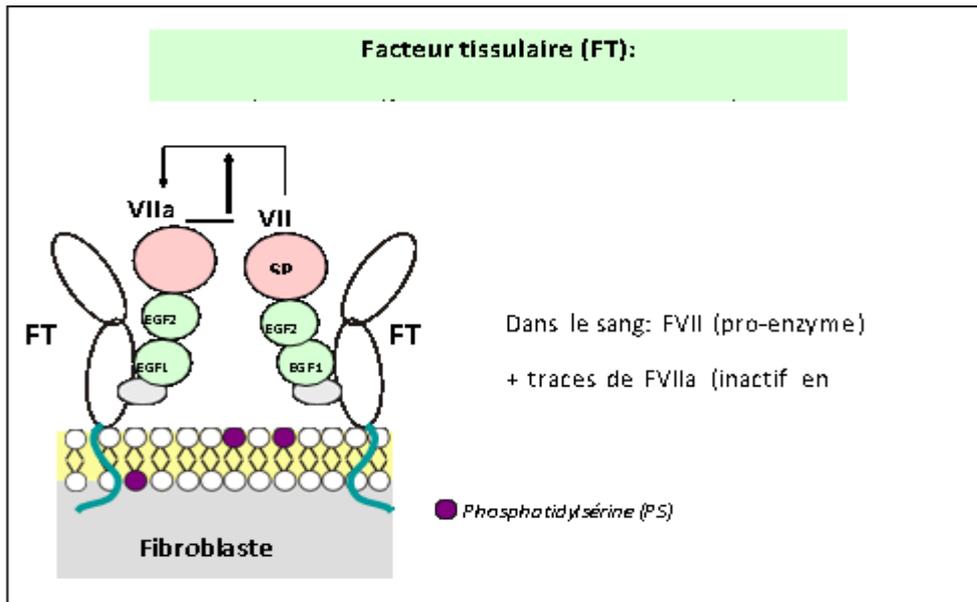
## C. Le facteur tissulaire (FT) :

C'est une protéine membranaire, synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux [1].

En cas de brèche vasculaire, le FT est exposé, active le F.VII ce qui déclenche la coagulation.

L'activation des zymogènes se fait en cascade à la surface des plaquettes activées (figure 2).

- Le complexe (FT. VIIa) active le facteur IX et le X.
- F. Xa active la prothrombine (F.II) et produit la thrombine.



**Figure 2 : Rôle du facteur tissulaire [1].**

La coagulation se propage et s'amplifie ; les premières traces de thrombine activent les cofacteurs (F. V et F. VIII), recrutent et activent de nouvelles plaquettes avec formation de surfaces de phospholipides, activent le F. XI et amplifient la coagulation (car le F. IX active le F.IX).

Les cofacteurs Va et VIIIa se lient aux phospholipides, à l'enzyme et au substrat de la réaction enzymatique dans laquelle ils interviennent [1].

Le facteur F. IXa (+ F. VIIIa) active le F.X et produit du F. Xa, puis le facteur F. Xa (+ F. Va) active le F.II et produit la thrombine en grande quantité (figure 3).

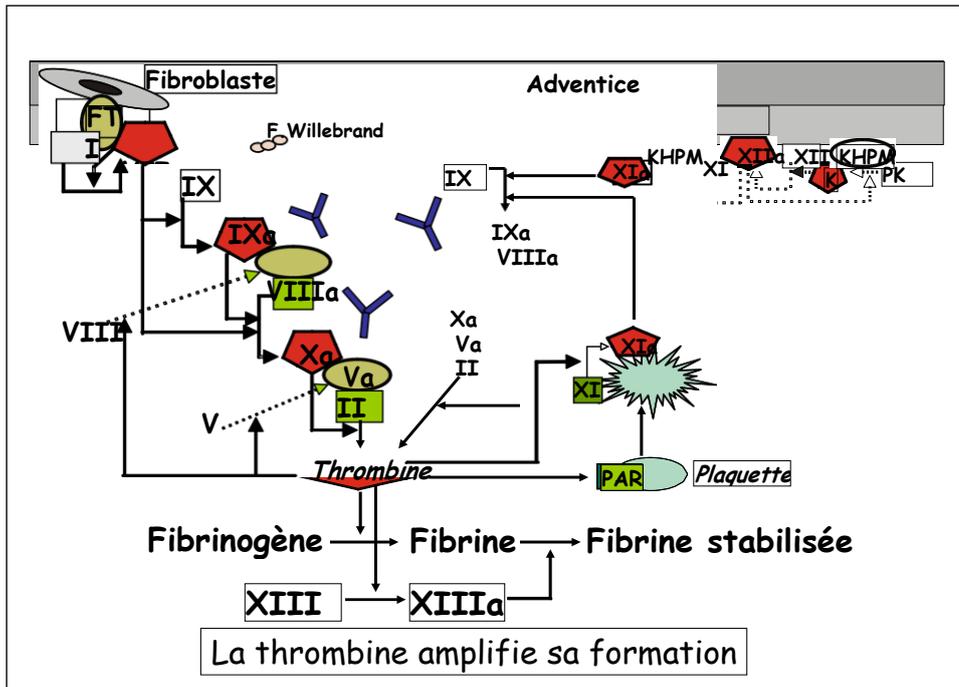


Figure 3 : Augmentation de la production de thrombine[1].

**D. La thrombine clive le fibrinogène et le transforme en fibrine :**

- Le F.XIII activé par la thrombine stabilise la fibrine pour former un caillot solide.

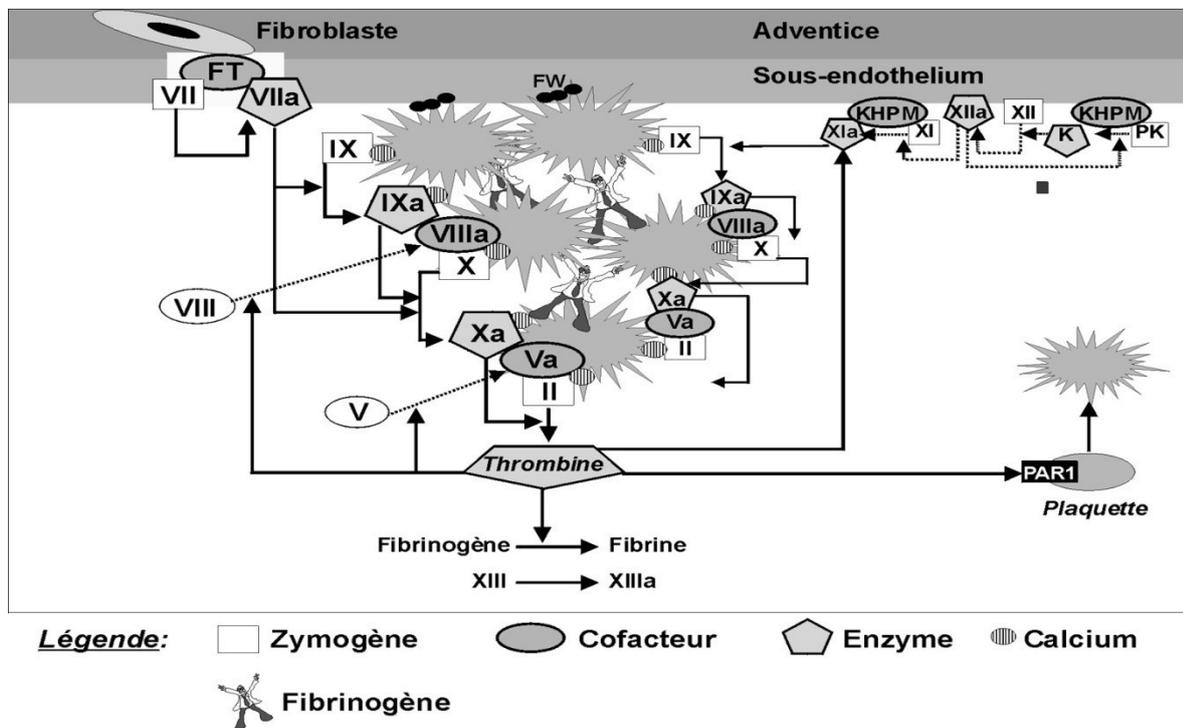


Figure 4 : schéma récapitulatif de la coagulation [1].

### III. Traitements par les AVK :

#### ❖ Historique :

L'effet des anti-vitamines K a été observé pendant longtemps, suite à l'empoisonnement de bovins au « mélilot gâté », donnant une maladie hémorragique [2]. En effet, le mélilot (*Melilotus officinalis*), couramment utilisé comme fourrage, contient de la coumarine qui avec la fermentation du mélilot, devient du dicoumarol, un anticoagulant antivitamine K [3]. Le dicoumarol est synthétisé, à visée anticoagulante, pour la première fois en 1941. Dans les années suivantes, le même chercheur synthétise le coumafène (ou warfarine) qui reste encore aujourd'hui, l'un des anticoagulants les plus utilisés en médecine humaine [4].

#### ❖ Mécanisme d'action :

Les AVK agissent en inhibant compétitivement la vitamine K-NADH réductase et vitamine K-époxyde réductase; régénérateurs de la vitamine K à partir de la vitamine K oxydée et une inhibition de la synthèse des protéines vitamines K-dépendantes en résulte.

Les AVK sont des inhibiteurs non compétitifs de l'enzyme VKORC1. Ils peuvent bloquer les deux phases du recyclage de la vitamine K catalysé par l'enzyme VKORC1.

Suite à l'inhibition du cycle de la régénération de la vitamine K, la concentration en vitamine K hydroquinone diminue. Par conséquent, les facteurs de la coagulation ne peuvent plus être gamma-carboxylés et perdent leur capacité à chélater le calcium et à interagir avec les phospholipides plaquettaires. La cascade de la coagulation est alors rompue. La rapidité de leur décroissance dépend du degré d'inhibition de leur synthèse ainsi de leur demi-vie.

L'effet anticoagulant des AVK ne se manifeste qu'in vivo, n'apparaît qu'après un temps de latence d'environ 24 heures et persiste plusieurs jours après l'arrêt du

traitement.

### ❖ Indications :

Les AVK sont prescrits en première intention dans la prévention des complications thromboemboliques secondaire à des troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies et également chez les malades porteurs de prothèses valvulaires. Ils sont les plus utilisés dans la prévention des complications thromboemboliques de l'infarctus du myocarde compliqué, dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire en relais avec l'héparine.

Les troubles de la coagulation font partie des affections ayant une forte prévalence chez les patients âgés ce qui peut augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'infarctus du myocarde. Les anticoagulants sont des molécules essentielles pour la gestion des troubles de la coagulation. La warfarine a longtemps été l'anticoagulant le plus utilisé, dès son arrivée sur le marché, et ce, jusqu'en 2011 qui a vu une augmentation de la prescription des nouveaux anticoagulants [5].

Malgré l'arrivée des nouveaux anticoagulants, les AVK restent un traitement de choix dans de nombreuses affections induisant un risque de thromboembolie, notamment la fibrillation auriculaire [6].

Un suivi biologique rigoureux s'impose en cas d'utilisation des anti-vitamine K. Il se fait par le rapport international ou **INR** « International normalized ratio » et son résultat est directement lié aux événements cliniques hémorragiques ou thrombotiques [7].

Les AVK prennent une place importante dans l'iatrogénie médicamenteuse avec prédominance des complications hémorragiques entraînant la mort d'environ 5000 patients par an ; des effets immuno-allergiques à ne pas négliger.

### IV. Les héparines :

#### 1. Héparine non fractionnée (HNF) :

##### ❖ Mode d'action et pharmacodynamie :

L'HNF est une chaîne polysaccharidique de haut poids moléculaire. Elle se lie à l'antithrombine III (AT) et augmente son effet inhibiteur sur les facteurs de la coagulation, essentiellement les facteurs Xa et IIa. L'héparine n'a donc aucune action directe sur les facteurs de la coagulation. L'HNF s'administre uniquement par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Après injection intraveineuse, l'HNF est efficace immédiatement et a une demi-vie de 1 h alors qu'elle atteint un pic d'activité en 4 heures après injection sous-cutanée.

##### ❖ Indications et posologies :

L'HNF est moins utilisée raison de l'apparition des HBPM et du pentasaccharide ; plus simples à utiliser. Toutefois, certaines indications restent l'apanage de l'HNF, notamment chez l'insuffisant rénal ; les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique ; lors de fibrillation atriale et dans des situations engageant le pronostic vital (EP avec choc, SCA avec choc).

L'indication à faible dose reconnue est la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Les indications à fortes doses sont :

- traitement curatif des phlébites ;
- valve mécanique après implantation ou en relais des AVK ;
- embolie pulmonaire ;

- ischémie aiguë de membre ;
- syndrome coronaire aigu ;
- fibrillation atriale.

### ❖ Principales contre-indications :

- allergie connue à l'héparine ;
- antécédent de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine connu ;
- Situation à risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopénie, thrombopathie sévère...
- Endocardite infectieuse sauf en cas de valve cardiaque mécanique.

### ❖ Effets indésirables et complications :

- Réaction d'hypersensibilité.
- Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.
- Thrombopénie immuno-allergique à l'héparine de type II, effets hématologiques
- Syndromes hémorragiques pouvant engager le pronostic vital (purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...), thrombopénie de type I.

### ❖ Surveillance :

Le TCA reflète l'activité anti-IIa de l'HNF mais pas l'activité anti-Xa. Le TCA doit être mesuré 6 h après initiation du traitement ou après changement de dose, puis de façon quotidienne quand l'HNF est administrée par voie intraveineuse. Le TCA doit être mesuré 4 h après la deuxième injection quand l'HNF est administrée par voie sous-cutanée. La mesure de l'activité anti-Xa ou héparinémie peut également être réalisée, mais elle est beaucoup plus coûteuse et moins bien validée en pratique clinique. Du fait du risque de thrombopénie, une numération plaquettaire doit être

réalisée deux fois par semaine quelle que soit la dose utilisée.

### 2. Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) :

#### ❖ Mode d'action et pharmacodynamie :

Le mode d'action est identique à celui de l'HNF ; seules les différences suivantes sont à noter :

- Un poids moléculaire est par définition plus faible que celui de l'HNF en rapport avec une chaîne polysaccharidique plus courte ;
- la demi-vie des HBPM est plus longue permettant de réaliser uniquement deux voire une seule injection par jour.

#### ❖ Indications et posologies :

Les indications reconnues sont les mêmes que celles de l'HNF sauf la fibrillation atriale et les valves mécaniques. Il est à noter que toutes les HBPM n'ont pas d'AMM pour toutes les indications.

#### ❖ Principales contre-indications :

Les contre-indications sont les mêmes que celles de l'HNF. La demi-vie plus longue et le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale contre indiquent néanmoins l'utilisation des HBPM dans certaines situations : insuffisance rénale sévère avec clairance < 30 mL/min; certaines situations engageant le pronostic vital (EP avec choc, SCA avec choc).

#### ❖ Effets indésirables et complications :

Les complications sont les mêmes que celles de l'HNF. Le risque de thrombopénie est moindre.

#### ❖ Surveillance :

En général, aucune surveillance de l'efficacité n'est nécessaire en raison de l'absence de variabilité interindividuelle. L'activité anti-Xa doit en revanche être

surveillée en cas d'insuffisance rénale afin de s'assurer de l'absence de surdosage (activité anti-Xa > 1,3 UI/mL = surdosage). Comme pour toutes les héparines, une surveillance de la numération plaquettaire deux fois par semaine est nécessaire et obligatoire en raison du risque de thrombopénie sévère.

### 3. Pentasaccharides :

#### ❖ Mode d'action et pharmacodynamie :

Le mode d'action est identique à celui d'une HBPM. Le Pentasaccharide n'a aucune activité anti-IIa, c'est donc un anti-Xa pur. Cette molécule n'est administrée que par voie sous-cutanée et sa demi-vie est très longue permettant une seule injection par jour.

#### ❖ Indications et posologies :

Les indications reconnues sont les mêmes que celles d'une HBPM en dehors de l'indication du SCA avec ST traité par angioplastie primaire (ICP-I).

#### ❖ Principales contre-indications :

Elles sont les mêmes que celles d'une HBPM notamment une clairance de créatinine : < 30 mL/min et dans certaines situations engageant le pronostic vital.

#### ❖ Effets indésirables et complications :

Les complications sont les mêmes que celles d'une HBPM et l'on note l'absence de thrombopénie immuno-allergique avec le pentasaccharide.

e. Surveillance Aucune surveillance plaquettaire n'est nécessaire.

## V. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX :

Le principal risque iatrogène que l'on redoute lors de la prise d'anticoagulants oraux quels qu'ils soient est bien sûr la survenue d'évènements hémorragiques ou thrombotiques, ce qui a poussé les chercheurs et industries pharmaceutiques à étudier très activement des alternatives aux AVK, permettant la découverte de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine, dont la dénomination commune internationale se termine par « -gatan », classe actuellement représentée par le Dabigatran étexilate (Pradaxa®) ;
- et les inhibiteurs directs du facteur X activé, dont la dénomination commune internationale se termine par « -xaban », représentés actuellement par le Rivaroxaban (Xarelto®), l'Apixaban (Eliquis®) et l'Edoxaban.

### 1. Mode d'action des AOD [8] :

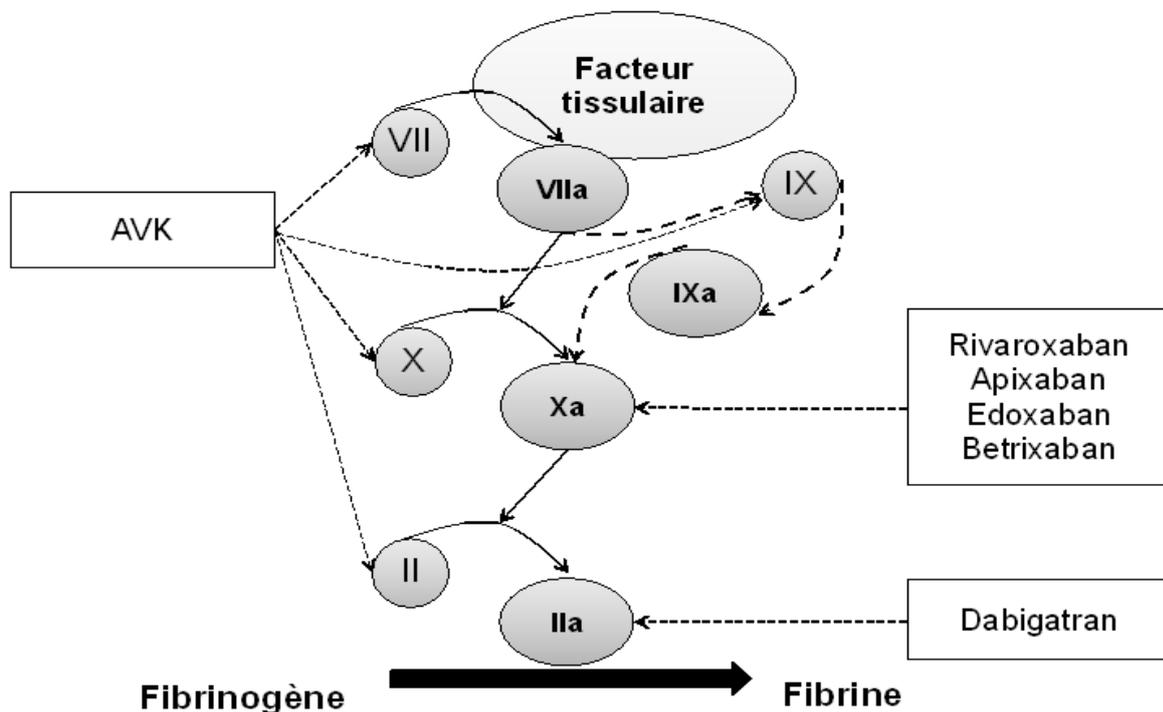
Les anticoagulants oraux étaient représentés par les AVK qui bloquent la synthèse hépatique des facteurs vitamine K-dépendants, en particulier II et X, mais également VII et IX. Leur effet n'est observable qu'après quelques jours, le temps que les facteurs déjà présents soient éliminés. Cela implique de débiter le traitement par un anticoagulant injectable lorsqu'un effet thérapeutique immédiat est recherché.

Les AOD sont des inhibiteurs directs des facteurs IIa (Dabigatran) ou Xa (Rivaroxaban, Apixaban). Ces derniers n'ont pas d'action directe sur l'agrégation plaquettaire, ils inhibent indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine [9].

Puisqu'ils bloquent l'activité enzymatique des facteurs (et non leur synthèse comme les AVK), leur effet est présent sans délai et ne requiert donc pas

d'instauration préalable d'anticoagulant injectable. Outre leur mécanisme d'action ciblé soit sur le facteur IIa, soit sur le facteur Xa, ils se distinguent également par leurs propriétés pharmacocinétiques (figure 5).

Le Dabigatran et le Rivaroxaban sont principalement éliminés par voie rénale, alors que l'Apixaban est majoritairement éliminé par voie biliaire après métabolisation.



**Figure 5 :** Mode d'action des anticoagulants oraux directs [8] :

### 2. Les Indications des AOD[8] :

Les AOD sont indiqués dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie, au cours de la fibrillation auriculaire non valvulaire, dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire ainsi que dans la prévention des récurrences emboliques à ces événements.

Les trois anticoagulants directs disponibles actuellement n'ont pas tous les mêmes indications.

Le dabigatran a été initialement indiqué dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique après chirurgie orthopédique puis en 2011, il a obtenu une extension d'AMM européenne dans la prévention de l'embolie systémique et de l'AVC (accident vasculaire cérébral) chez les malades présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Le rivaroxaban a obtenu son AMM en 2008 dans la prévention des accidents thromboemboliques suivant une chirurgie pour prothèse de genou ou de hanche puis en 2012 dans la prévention de l'embolie systémique et des accidents vasculaires cérébraux en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire et également dans le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire et leurs récives.

L'apixaban a été commercialisé en 2011 en France pour la prévention de la maladie veineuse thromboembolique après chirurgie pour prothèse de la hache ou de genou dans la prévention de l'embolie systémique et des AVC. En 2012, il obtient une extension d'indication dans la prévention des embolies systémiques et des AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire puis en 2014 dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et à la prévention des récives.

Le rivaroxaban est le seul AOD à avoir une indication dans la prévention des évènements athérombotiques suite à un syndrome coronaire aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association avec l'acide acétylsalicylique seul ou avec le clopidogrel ou la ticlopidine [42].

Tableau 1 : Principales indications des AOD

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXYBAN
Prévention des événements emboliques veineux en chirurgie orthopédique	*	*	*	
Prévention des AVC et embolies systémiques dans ACFA non valvulaires avec facteurs de risque	*	*	*	*
Traitement des thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire et prévention des récurrences		*	*	*

### 3. Contre-indications communes à tous les AOD [8] :

Les contre-indications des AOD sont :

- L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Le saignement évolutif.
- Toute lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente; chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente ; hémorragie intracrânienne récente ; anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales ; varices œsophagiennes connues ou suspectées ; malformations artério veineuses ; tumeurs malignes à haut risque de saignement ; lésion cérébrale ou rachidienne récente).
- Le traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, sauf en cas de relais par AOD ou inversement, ou lors d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

#### ❖ Les contre-indications spécifiques au Rivaroxaban (Xarelto®) :

- L'atteinte hépatique associée à une coagulopathie avec risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C1 ;
- La grossesse et allaitement pour le Rivaroxaban.

#### ❖ Les contre-indications spécifiques au Dabigatran (Pradaxa®) :

- L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- Le traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone ;
- Le port de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement

anticoagulant ;

- L'insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.

Les posologies doivent être adaptées en fonction des indications et du profil des patients.

### ❖ Les contre-indications spécifiques à l'apixaban (Eliquis®) :

- Atteinte hépatique associée à un risque hémorragique significatif et à une coagulopathie

Il est mentionné pour l'Apixaban (Eliquis®), que l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée et qu'une décision doit être prise concernant la poursuite de l'allaitement ou l'interruption/la suspension du traitement. Pour le Dabigatran (Pradaxa®), il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue et l'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement.

## 4. Interactions médicamenteuses :

Même si les AOD présentent moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, certaines doivent cependant être prises en compte avant la prescription de ces molécules.

Le Dabigatran étexilate étant un substrat du transporteur d'efflux P-gp, son association à un inhibiteur puissant de la P-gp, tel que la ciclosporine, la dronédarone, l'itraconazole, le kétoconazole, le tacrolimus (qui constituent une contre-indication), l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil (précaution d'emploi et nécessitant une adaptation de posologie), et le ticagrélor (association à prendre en compte), augmente ainsi les concentrations de cette molécule. Les anticonvulsivants ; inducteurs enzymatiques et la rifampicine représentent une association déconseillée avec cet AOD [10].

L'utilisation concomitante du Rivaroxaban avec les puissants inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, ou encore le millepertuis, peut entraîner une diminution de concentrations plasmatiques du Rivaroxaban, et représentent une association déconseillée [10]. De la même manière, l'association du Rivaroxaban aux puissants inhibiteurs enzymatiques est également une association déconseillée, qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des concentrations de ces molécules. Les interactions de l'Apixaban sont les mêmes qu'avec le Rivaroxaban [10].

Généralement l'association des AOD à l'acide acétylsalicylique est contre-indiquée aux doses anti-inflammatoires, ou antalgiques et antipyrétiques en cas d'ulcères gastro-intestinaux (UGD), déconseillés aux doses antalgiques ou antipyrétiques sans UGD, aux doses antiagrégantes et en cas d'UGD, et à prendre en compte aux doses antiagrégantes sans UGD [10]. Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les AOD sont déconseillés et contre-indiqués avec la phénylbutazone. Leur association avec les autres anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires est à prendre en compte. Elle relève enfin d'une précaution d'emploi avec les glucocorticoïdes, les héparines de bas poids moléculaire, les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, l'ipilimumab et les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques.

### 5. Surveillance des AOD [8] :

L'absence de surveillance biologique est l'un des arguments principaux de l'intérêt des AOD.

Par ailleurs, certaines limitations sont apparues à ce principe: l'existence d'une variabilité interindividuelle et, les interférences médicamenteuses qui peuvent survenir.

Ces variabilités individuelles sont liées au terrain, en particulier à l'âge et à la fonction rénale qui présente un élément critique car le métabolisme de ces molécules est rénal.

### ❖ Avant l'instauration du traitement anticoagulant :

La surveillance de la fonction rénale s'impose dans tous les cas vu que l'élimination de ces molécules est rénale. Elle doit être faite avant l'instauration du traitement, afin de respecter les contre-indications chez l'insuffisant rénal et à chaque suspicion clinique de modification de la fonction rénale ou devant tout évènement indésirable chez le malade et tous les 3 ou 4 mois chez les plus de 75 ans ou au moins une fois par an[11].

Une clairance inférieure à 30mL/min contre indique la mise en route d'une anticoagulation par dabigatran (Pradaxa®). Il est déconseillé d'instaurer un traitement anticoagulant par rivaroxaban (Xarelto®) ou apixaban (Eliquis®) [12].

La surveillance de la fonction hépatique est indispensable avant l'instauration du traitement et doit être instaurée régulièrement en fonction des événements intercurrents.

### ❖ Après l'instauration du traitement anticoagulant :

#### ▪ Interactions et effets indésirables :

Concernant le métabolisme de ces 4 molécules, il fait intervenir, à des degrés variables deux protéines clés impliquées dans les interactions médicamenteuses : le cytochrome – une enzyme – et la P-glycoprotéine (P-gp) –une protéine transporteuse.

Par exemple, les antifongiques azolés sont des inhibiteurs puissants de la P-gp, contre-indiquant l'association de ces médicaments avec le Dabigatran. Le verapamil, un inhibiteur calcique indiqué dans la prise en charge de l'HTA, est aussi un inducteur de cette P-gp pouvant augmenter très significativement les concentrations du

Dabigatran.

La liste des interactions est longue, justifiant toujours un renforcement de la surveillance clinique de la tolérance mais aussi de l'efficacité des AOD, et parfois le recours à une surveillance paraclinique.

- **L'activité anticoagulante :**

L'activité anticoagulante ne nécessite aucune surveillance biologique car le développement de ces anticoagulants a été fait en l'absence de suivi de routine. Mais certaines situations comme le cas d'une hémorragie, une chirurgie d'urgence, une intoxication ou une inobservance thérapeutique imposent une mesure de l'activité anticoagulante.

Les nouveaux anticoagulants ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostase de routine et leurs effets sur les différents tests de la coagulation dépendent de chaque anticoagulant. Néanmoins, le TCA pourrait avoir une utilité dans l'approche de l'effet anticoagulant du Dabigatran, tandis que le TP pourrait être utilisé pour les Xabans. Cependant aucun de ces tests ne permet d'obtenir une corrélation satisfaisante avec le dosage par LC-MS/MS (liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry) car ils sont non spécifiques.

Le TCA est le test d'hémostase largement disponible et facile à exécuter. L'effet maximal du Dabigatran est mesuré 2 à 3 heures après la prise, se traduisant par un allongement du TCA et une diminution du taux de prothrombine. Plusieurs études ont montré que le dabigatran allonge le TCA de façon concentration dépendante et que le TCA semble utile pour la mesure qualitative d'un excès de l'activité anticoagulante du dabigatran. En revanche le TCA n'est pas approprié pour la quantification précise du dabigatran mais plus particulièrement aux concentrations plasmatiques élevées [13].

En situation d'urgence, avec une chirurgie non reportable, un TCA normal

pourrait permettre d'envisager la chirurgie sans délai ni antagonisation.

L'ensemble des études concluent qu'un temps de thrombine normal indique l'absence de Dabigatran résiduel.

Les effets des Xabans sont moins bien connus du fait de leur commercialisation tardive ainsi, les données les plus nombreuses sont celles concernant le Rivaroxaban et les moins nombreuses sont celles concernant l'édoxaban. Chez les malades traités par Xabans, un TP et un TCA normaux peuvent être mesurés en présence de concentrations thérapeutiques. Les deux tests présentent de grande variabilité en fonction des réactifs ; aucun de ces tests ne peut exclure un effet anticoagulant résiduel.

- **Test de référence :**

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS /MS) est une méthode de référence précise et fiable. Elle détermine d'une façon sensible et spécifique les concentrations des anticoagulants oraux contrairement aux tests d'hémostase qui explorent la fonction hémostatique du patient[13,14].

L'effet anticoagulant des AOD est considéré comme directement proportionnel à sa concentration plasmatique mesurée par LC-MS/MS. Sa disponibilité est cependant limitée ; elle n'est pas réalisable dans toutes les structures et dans un délai bref.

- **Tests spécifiques :**

Ces tests spécifiques sont dérivés du temps de thrombine et de la mesure de l'activité anti-IIa pour le dabigatran et de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Pour le Dabigatran, l'Hémoclot® est un test récemment développé basé sur la mesure du temps de thrombine du plasma du patient dilué dont l'allongement est

étroitement corrélé avec la concentration plasmatique du dabigatran. Il est associé à une calibration spécifique, ce test possède une grande linéarité avec les concentrations de l'AOD mesurées par LC-MS/MS dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques et aussi au-dessus. Au-dessous de 50 ng/mL et au-dessus de 500 ng/mL, la corrélation est bien inférieure. Un temps de coagulation dépassant 65 secondes est fortement associé à un sur-risque hémorragique [15].

Un autre test est disponible basé sur l'activité d'une enzyme, l'écarine, qui est capable de cliver le FII, générant principalement de la méïothrombine dont l'action sur un substrat chromogène est mesurée. Dans un plasma contenant du Dabigatran, la quantité de substrat transformé est inversement proportionnelle à la quantité du médicament. Tout comme le TT dilué, les tests basés sur ce principe ont une excellente corrélation avec la méthode de référence entre 40 et 900 ng/mL. À noter qu'une différence de sensibilité de l'écarine au Dabigatran peut être observée entre les lots.

La surveillance des Xabans est réalisée grâce à la mesure de l'activité anti-Xa calibrée. Par ailleurs, les modifications d'activité anti-Xa sont très différentes d'une molécule à autre rendant l'interprétation des résultats difficile.

Ces tests spécifiques représentent donc la solution la plus adaptée aux dosages des AOD dans la majorité des cas et le recours à la LC-MS/MS est justifié aux très faibles concentrations, mais ces tests ne sont pas disponibles en extrême urgence et sont peu sensibles pour contrôler l'observance du patient.

Ces tests ne sont pas disponibles en extrême urgence, leur réalisation étant le plus souvent regroupée ou sous-traitée sur un site spécialisé. Reste le délicat problème de l'interprétation ; si des intervalles thérapeutiques sont plus ou moins décrits, les variations inter-individuelles révélées par les études sont frappantes.

- L'observance thérapeutique :

Hors contexte d'urgence, la première raison de contrôler l'effet des AOD est la surveillance de l'observance. En effet, ces médicaments ayant des demi-vies courtes, toute rupture thérapeutique peut être rapidement problématique. Aucun test ne peut évaluer l'observance des patients.

L'observance diminue avec l'âge et avec l'augmentation du nombre de médicaments à prendre, même dans des pathologies dont la gravité est facilement comprise par les malades. Les patients non pris en compte dans les études, particulièrement les âges « extrêmes » (au-delà de 75 ans), les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 mL/min en particulier) et les polymédicamentés doivent bénéficier d'une évaluation de la qualité de leur anticoagulation.

### 6. L'antagonisation spécifique :

Les AOD exposent à des complications hémorragiques dont la prise en charge est en pleine évolution. Au début, on se limitait à un traitement symptomatique de l'hémorragie. En cas d'hémorragie grave on avait recours aux concentrés de complexe prothrombinique, activé ou non, même si leur efficacité est mal établie. L'arsenal thérapeutique s'élargit avec l'arrivée des antidotes.

L'idarucizumab, antidote spécifique du Dabigatran a obtenu l'AMM en 2016. Fragment d'anticorps monoclonal humanisé, qui se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité et neutralise ainsi ses effets anticoagulants. Sa demi-vie est courte. Chez des patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou nécessitant une chirurgie urgente, l'idarucizumab administré à la dose de 5 g permet une neutralisation biologique complète dans 97 % des cas, sans documentation de son efficacité à réduire le saignement. L'idarucizumab trouve ainsi sa place dans la prise en charge des hémorragies graves

ou des procédures urgentes à haut risque hémorragique chez les patients traités par dabigatran.

L'évaluation de la concentration en dabigatran par des dosages spécifiques permet de guider et de rationaliser son utilisation.

Pour les anti-Xa, deux antidotes sont en cours de développement. L'andexanet alpha est le plus avancé ; facteur Xa recombinant modifié sans activité catalytique, il présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa, mais également les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux. Administré à des volontaires sains traités par Rivaroxaban ou Apixaban, l'andexanet alpha permet d'effondrer l'activité anti-Xa en 2 à 5 minutes. Sa demi-vie est courte, justifiant d'une administration continue. Sa commercialisation est différée pour des informations complémentaires sur ses modalités de production ainsi que sur son efficacité à neutraliser l'edoxaban et l'enoxaparine. Le second antidote des anti-Xa, l'aripazine, se veut un antidote « universel », mais n'est qu'au début de son développement. Ici aussi, les dosages spécifiques anti-Xa ont une place déterminante pour guider les choix thérapeutiques. Les études à venir, l'expérience acquise et les données de la pharmacovigilance permettront de faire évoluer la place de ces antidotes.

## VI. TRAITEMENT PAR AOD en comparaison avec les AVK :

### ➤ Efficacité de l'action anticoagulante :

L'effet retardé de deux à trois jours des AVK, ne permet pas leur utilisation en cas d'urgence. Ils constituent la pierre angulaire du traitement antithrombotique chez les patients souffrant des troubles du rythme supra-ventriculaire (notamment la FA), en cas de prothèse valvulaire et dans la prévention et le traitement de l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde en relais avec l'héparine [16].

Dans les deux tiers des cas, les AVK sont prescrits dans le cadre d'une pathologie cardiaque et dans un tiers dans le cadre d'une pathologie veineuse [17].

Depuis longtemps les AVK ont prouvé une diminution du risque relatif d'AVC de l'ordre de 65% (59% en prévention primaire et 68% en prévention secondaire) avec une diminution de la mortalité totale de l'ordre de 25% [18]. Ils permettent la prévention de la thrombose dans chacune de ces situations avec une efficacité largement supérieure aux autres thérapeutiques, en particulier à celle des antiagrégants plaquettaires [19].

Les essais cliniques qui ont permis aux AOD de bénéficier de leurs AMM, ont été réalisés par comparaison aux antivitamines K et plus précisément à la warfarine (la référence internationale des AVK) ou aux héparines. Les AOD ont prouvé une efficacité comparable à celle des AVK dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie pulmonaire chez les patients souffrant d'une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV).

Le dabigatran a été testé dans l'étude RE-LY incluant 18113 malades en fibrillation auriculaire avec au moins un facteur de risque; c'est un essai de non infériorité qui a comparé les deux dosages de la molécule (110 mg x2/jr et 150 mgx2/jr) à la warfarine adaptée à l'INR[19]. Après un suivi de 2 ans, le critère

primaire (évènement embolique et AVC ischémique) était le même entre la warfarine et le dabigatran 110 mgx2/jr alors que le risque d'hémorragies majeures était inférieur chez les malades recevant 150 mgx2/jr de dabigatran (1,11%/an vs 1,69%,  $p < 0,001$ ) [21].

Le dabigatran est associé à moins d'hémorragies intracrâniennes quelque soit la dose (à 110mgx2/j : 0,23% vs 0,74% ;  $p < 0,001$  et à 150mgx2/j : 0,30% vs 0,74% ;  $p < 0,001$ ) [21]. Par contre, le nombre d'hémorragies digestives était supérieur sous dabigatran forte dose que sous warfarine (1,51% vs 1,02%).

L'essai ROCKET-AF a testé le rivaroxaban incluant 14264 patients porteurs d'une fibrillation auriculaire avec au moins 2 facteurs de risque thrombo-embolique. C'est une étude qui a comparé le rivaroxaban à la dose de 20 mg/jr à la warfarine adaptée à l'INR. Le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine dans la prévention des évènements emboliques et des AVC (2,1% vs 2,4% ;  $p < 0,001$ ) [22]. La fréquence des hémorragies majeures était la même dans les deux groupes avec moins d'hémorragies cérébrales ou fatales dans le groupe traité par rivaroxaban (0,5% vs 0,7% ;  $p < 0,05$ ) alors que le nombre d'hémorragies digestives était supérieur sous Rivaroxaban (3,2% vs 2,2% ;  $p < 0,001$ )[22].

L'étude ARISTOTLE incluant 18201 patients en FA non valvulaire a conclu que l'apixaban était supérieur à la warfarine dans la réduction des évènements thromboemboliques et des AVC de 21% et diminue la mortalité et les saignements emboliques respectivement de 11% et de 31% [23].

L'edoxaban a été testé dans l'essai ENGAGE-AF qui a inclus 21105 patients en FA, concluant à une non infériorité de cette molécule en termes de prévention des accidents thromboemboliques et des AVC [24]. Le taux d'hémorragies majeures (à faible dose 1,61% vs 3,43% ;  $p < 0,001$  et à forte dose 2,75% vs 3,43% ;  $p < 0,001$ ) et le

taux de mortalité étaient plus faible sous édoxaban que sous warfarine mais il existait cependant un risque majoré d'hémorragies digestives sous édoxaban forte dose (1,51% vs 1,23% ;  $p=0,03$ ) [24].

Dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, les AOD entraînent une anticoagulation plus rapide permettent, à l'inverse des AVK, de se passer d'une anticoagulation parentérale. Les principaux résultats montraient que toutes ces molécules étaient aussi efficaces mais non supérieures au traitement de référence (héparine puis relai par warfarine) en termes de récurrence thromboembolique, d'EP fatales et de mortalité toute cause [25]. Les AOD sont également associés à une réduction significative des saignements comparés au schéma de référence dans cette indication [26].

L'utilisation des AOD a été également testée dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA) en association aux traitements conventionnels antiagrégants plaquettaires. L'essai ATLAS ACS 2-TIMI 51 concernait le Rivaroxaban à la dose de 2,5 mg 2x/j ou 5mg 2x/j vs placebo [27]. Elle montrait une baisse des événements cardiovasculaires, de la mortalité cardiovasculaire, des récurrences d'infarctus et des AVC sans augmentation significative des hémorragies majeures. L'Apixaban a également été testé dans ces conditions à la posologie de 5mgx2/j, mais l'essai a été arrêté prématurément au vu du nombre d'évènements hémorragiques majeurs, notamment d'hémorragies intracrâniennes, et en l'absence de bénéfice en termes d'évènements ischémiques [28].

L'étude CACAO (Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux) est une étude transversale descriptive multicentrique ayant inclus 7154 sujets visant à comparer le profil des patients traités par les AOD et celui des patients traités par AVK a conclu à une différence significative entre les deux

groupes. Les AOD sont prescrits à des patients plus jeunes, ayant une meilleure fonction rénale, plus autonomes dans la prise du traitement et à risque hémorragique et thrombotique plus faible[29].

### ➤ Facteurs de variabilité :

La bonne connaissance des principales sources de variabilité est un élément clé dans la bonne prescription et le choix des AOD.

### ❖ En cas d'insuffisance rénale :

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation d'un traitement anticoagulant ; le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée (85%) dans les urines

Le PRADAXA est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et peut nécessiter un ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale modérée [30].L'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 40 à 80% chez l'insuffisant rénal léger par rapport au sujet normal et de 140% chez le sujet insuffisant rénal sévère.

L'élimination rénale du rivaroxaban est de 33% sous forme active, de 25% de l'apixaban et de 50% de l'édoxaban [31]. La posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère mais une accumulation peut être observée chez les insuffisants rénaux[32]. Ces données justifient une contre-indication en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine inférieure à 15mL/min. Aucun ajustement de dose n'est recommandé en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique pour le rivaroxaban et l'apixaban. Par contre, dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, la dose d'entretien du rivaroxaban et de l'édoxaban doit être réduite en cas d'insuffisance rénale sévère. Enfin en cas de fibrillation atriale, la dose est réduite

selon différents schémas posologiques en cas d'insuffisance rénale[33].

En cas d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), le traitement par AVK est déconseillé[16].

### ❖ En cas d'insuffisance hépatique :

En cas d'atteinte hépatique, la posologie des AVK doit être adaptée avec une surveillance accrue des INR [16].

Le métabolisme hépatique partiel du dabigatran correspond à une glucuroconjugaison qui peut aboutir à des métabolites actifs donc, l'insuffisance hépatique n'affecte pas son exposition mais par précaution il est tout de même contre-indiqué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, ils sont métabolisés par le foie via certains CYP450 ce qui justifie une contre-indication en cas d'une insuffisance hépatique sévère (pour le rivaroxaban) associée à une coagulopathie et un risque hémorragique.

### ❖ Autres populations à risque :

Il s'agit des patients âgés et/ou de faible poids qui présentent un risque d'accumulation nécessitant une prudence dans la prescription des anticoagulants. L'exposition aux AOD augmente avec l'âge (40 à 60% par rapport aux sujets jeunes) expliquée par la diminution de la clairance de la créatinine. La posologie du dabigatran et de l'apixaban doit être adaptée chez les sujets de 75 ans ou plus contrairement à celle du rivaroxaban [30,31].

Les posologies d'AVK requises sont plus faibles chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes[34].

Pour les poids extrêmes, des modifications de l'exposition de l'ordre de 30% sont observées, à prendre en considération en cas d'association à d'autres facteurs d'accumulation [35].

### ❖ Rôle de la génétique :

Au même titre que les AVK, l'implication des transporteurs dans la pharmacocinétique de ces médicaments laisse supposer une telle éventualité. Les AOD subissent l'effet d'une protéine d'efflux, la P-gp codée par le gène ABCB1 qui peut présenter un polymorphisme à l'origine de possibles variations d'efficacité. D'autres gènes pourraient expliquer des variabilités d'effet inter individuelles comme la CES1 (carboxylestérase1) pour le dabigatran, le CYP2J2 pour les anti-Xa et les SULT1A1 et SULT1E1 pour l'apixaban [16,31,36].

### ➤ Suivi biologique :

Contrairement aux AOD, les patients traités par AVK bénéficient d'un suivi de routine grâce au dosage de l'INR pour évaluer leur effet anticoagulant. Les AOD ont été autorisés sur le marché sans suivi de ce type ; cette caractéristique était considérée comme un avantage par le laboratoire alors que d'autres ont pris cette absence de contrôle comme une prise de risque pour le malade.

L'absence de suivi continu a été justifié par les laboratoires en se basant sur un faisceau d'arguments notamment[37] :

- Une bonne prédictibilité de l'action anticoagulante selon la dose administrée
- Une variabilité interindividuelle réduite par rapport aux AVK
- Peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires
- Une fenêtre thérapeutique large
- Des essais cliniques menés avec succès sans recours au suivi biologique pour ajuster la posologie
- Une demi-vie courte entraînant une disparition rapide de l'effet anticoagulant à l'arrêt du traitement

### ➤ Délai d'action :

Les AOD ont un délai d'action court avec des Tmax d'une heure pour l'édoxaban et de 3 à 4 heures pour l'apixaban à l'inverse des AVK qui ont un délai d'action long entre 48 et 72 heures (pour la warfarine) ; c'est un réel avantage qui permet au prescripteur de s'assurer d'un effet pharmacologique rapide[38].

Les demi-vies des deux classes d'anticoagulants sont différentes allant jusqu'à une quarantaine d'heures pour la warfarine et ne dépassant pas 14 heures pour les AOD quelle que soit la molécule [38].

En cas de relais AVK par AOD ; justifié lorsque le médecin rencontre des difficultés majeures à maintenir un INR stable dans la zone thérapeutique, l'AOD doit être introduit après arrêt de l'AVK lorsque l'INR est inférieure à 2 pour le dabigatran et l'apixaban et inférieure à 3 pour le rivaroxaban[39].

Le relais du dabigatran par un AVK se fait en fonction de la clairance de la créatinine. Pour une clairance entre 30 et 50ml/min, les AVK doivent être débutés deux jours avant l'arrêt du dabigatran et pour une clairance de la créatinine supérieure à 50mL/min les AVK sont débutés trois jours avant l'arrêt du dabigatran.

En cas de relais de rivaroxaban par un AVK, ils doivent être administrés conjointement jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2. Lors des deux premiers jours, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard puis adapté en fonction de l'INR.

Enfin, en cas de relais de l'apixaban par un AVK, l'apixaban doit être administré pendant au moins deux jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de coadministration d'AVK et d'apixaban, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'apixaban et cette coadministration doit être maintenue jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2[39].

Les AOD peuvent contribuer à une augmentation de l'INR et par conséquent, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins 2 jours doit être respecté après la dernière prise de ces derniers.

➤ Point de vue économique :

Les AOD sont plus chers que la warfarine puisque leur coût mensuel est compris entre 71 et 76 euros en France. Ainsi que les prix des AOD varient d'un pays à autre ; ils sont plus chers en Suisse qu'au Canada alors que la France se situe dans la fourchette basse de ces prix [40].

L'analyse descriptive des coûts de ces molécules doit prendre en compte les dosages biologiques et d'autres variables pouvant faire varier les coûts de prise en charge.

Plusieurs études ont été réalisées dans plusieurs pays de l'Europe et le Canada, comparant chacune des molécules des AOD aux AVK et évaluant un rapport simple des coûts annuels de traitement AOD vs AVK (en prenant en compte le prix des médicaments et en estimant les coûts de monitoring, le coût moyen d'un INR mensuel est de 8,60 euros). Le principe de ces essais était basé sur le calcul d'un ratio de coût par QALY (Quality-Adjusted Life Year) c'est-à-dire les années de vie en bonne santé [40].

Les anticoagulants oraux ont prouvé des ratios coût/efficacité acceptables au Canada et en Europe ; l'apixaban est la molécule la plus dominante qui représente la stratégie la plus coût/efficace ; elle est la moins chère et la plus efficace dans plusieurs pays. Aux Pays-Bas, le dabigatran présente le gain en QALY le plus élevé (0,37 contre 0,31 et 0,16) et son ratio coût/efficacité est supérieur à celui de l'apixaban (14 626 € contre 13 024 €). En Italie, le dabigatran constitue la stratégie la plus adoptée avec les gains en QALY les plus élevés et les ratios coût/efficacité les

plus bas[40].

Une conclusion incontestable sur la rentabilité commune des anticoagulants oraux reste difficile à établir d'où la nécessité de connaître précisément le coût réel du suivi des patients sous AVK et de l'efficacité de ce suivi ainsi d'évaluer exactement le coût des AVC.

On ne peut pas se limiter à une comparaison du juste coût de ces médicaments (AOD et AVK) et du monitoring de l'anticoagulation. Par ailleurs, les coûts estimés sont les coûts de suivi en routine et n'intègrent pas l'initiation de traitement par héparine de bas poids moléculaire. La modélisation du coût de monitoring des AOD fait l'objet d'hypothèses différentes selon que l'identification et le monitoring des patients avec insuffisance rénale sont incorporés, et selon la prise en compte d'effets secondaires spécifiques.

S'ajoute les différences obtenues pour un même couple indication/molécule entre les pays et au sein d'un même pays. Les résultats sont non seulement fonction des modèles proposés, mais également de paramètres propres à chaque pays qui vont avoir un impact sur les résultats. Les principaux paramètres spécifiques sont le coût relatif des nouveaux traitements par rapport aux AVK et le monitoring des INR, le coût des événements, les valeurs choisies pour mesurer l'impact sur la qualité de vie et les données de mortalité. À défaut de disposer des modèles, il n'a pas été possible d'en mesurer l'impact relatif.

Les différences de modélisation adoptées entre les études présentées rendent difficile une conclusion incontestable sur la rentabilité collective des AOD. Cependant, dans tous les pays sauf un, l'Allemagne, les études publiées concluent à des ratios coût/efficacité qui peuvent être considérés comme acceptables. Une connaissance plus précise du coût réel du suivi des patients sous AVK et de l'efficacité de ce suivi,

ainsi qu'une évaluation du coût des AVC au cours du temps, sont nécessaires pour aboutir à des estimations plus précises de ces ratios [41].

## VII. Conclusion :

Les limites du traitement par AVK sont bien connues : zone thérapeutique étroite imposant une surveillance biologique régulière et des ajustements posologiques fréquents, nombreuses interactions médicamenteuses et interférences alimentaires.

Les anticoagulants oraux directs ont été présentés par les laboratoires fabricants comme s'approchant de l'anticoagulant idéal pour deux raisons : une posologie standardisée par voie orale et une absence de suivi biologique. Ils occupent de plus en plus une place importante dans l'arsenal thérapeutique du médecin ; indiqués essentiellement dans le traitement des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes et la prophylaxie des évènements thromboemboliques chez les sujets atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Les AOD sont caractérisés par une plus grande facilité d'utilisation par rapport aux AVK. Il faudra cependant vérifier l'incidence des effets secondaires notamment en terme d'hémorragie chez les patients moins sélectionnés de la pratique de soin et chez les populations fragiles possédant plusieurs risques d'accumulation.

Au Maroc, certains freins à la prescription des AOD sont fréquemment évoqués par les prescripteurs, notamment leur cout élevé ainsi que l'absence d'antidote et de test biologique pour la surveillance du niveau d'anticoagulation.

### VIII. Résumé :

#### Introduction :

Les anticoagulants oraux directs (les AOD) représentent une avancée thérapeutique significative dans l'anticoagulation s'approchant de l'anticoagulant idéal pour deux raisons : une posologie standardisée par voie orale, une absence de suivi biologique et une efficacité comparable aux anti-vitamines K dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. Le but de cette mise au point est d'apporter une vision objective sur les différentes classes des AOD, d'évaluer leur rapport/qualité et de les comparer aux AVK.

#### Discussion :

Contrairement aux AVK, les AOD inhibent de façon directe et spécifique certains facteurs de la coagulation : la thrombine activée (IIa) pour le dabigatran et le facteur X activé (Xa) en ce qui concerne le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Leurs propriétés pharmacologiques notamment une rapidité d'absorption et une demi-vie courte permettent une administration à dose fixe et sans suivi biologique pour la majorité des patients. Néanmoins, leur pharmacocinétique dépendante de transporteurs membranaires (glycoprotéine P [P-gp]) et des cytochromes P450 (CYP3A4) les exposent à des interactions médicamenteuses non négligeables mais moins importantes que les AVK.

La surveillance des AOD repose sur la mesure de l'activité anti-Xa avec des calibrateurs spécifiques pour le rivaroxaban et de l'apixaban et sur la mesure de l'activité anti-IIa ou la réalisation d'un temps de thrombine diluée (Hemoclot®) pour la surveillance du dabigatran. Toutefois, à l'heure actuelle, les antidotes spécifiques des AOD sont en cours de développement mais ne sont pas encore commercialisés.

Le profil de sécurité des anticoagulants oraux directs apparaît favorable en

dépit d'une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale. Ils ont conclu à des ratioscoût/efficacité pouvant être considérés comme acceptables mais une connaissance plus précise du coût réel du suivi des malades sous AVK et de l'efficacité de ce suivi, ainsi qu'une évaluation du coût des complications au cours du temps s'impose pour aboutir à des estimations plus pertinentes de ces rapports.

### Conclusion :

Les AOD offrent une alternative aux médicaments anti-vitamines K dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique et ses récurrences. Cependant, le rapport bénéfice/risque positif des AOD est conditionné par leur bon usage par le médecin prescripteur et le patient. Au Maroc, ils ne sont pas prescrits en routine en raison de leur coût élevé.

## IX. Bibliographie :

- [1]. EMC-Hématologie Volume 2 .Mai 2017 la physiologie de la coagulation[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984\(17\)46635-](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(17)46635-)
- [2]. Salvestroni J. Un syndicat de biologistes alerte sur les dangers des nouveaux anticoagulants. Le Monde.fr [En ligne]. 20/09/2013 [Consulté le 21/06/2016]; Consultable sur :  
[http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants\\_3482081\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants_3482081_1651302.html)
- [3]. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 2000;160:3431-6.
- [4]. Cabarrot A, Montastruc JL, Chebane L, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Moulis F, et al. Neurological and digestive bleeding with Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists: The differences do not stop there. A pharmacovigilance study. Pharmacol Res. 2016. e10.1016/j.phrs.2016.05.024.
- [5]. Centre Régional de Pharmacovigilance. Brèves en pharmacovigilance n°46 [En ligne]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur :  
<http://pharmacovigilance-npdc.fr/breves-de-pharmacovigilance/>
- [6]. Base de données publique des médicaments. Fiche info - COUMADINE 5 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63245753>

- [7]. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*. 2013; 144:1555–63.
- [8]. EMC–Hématologie Volume 13 >n°4> novembre 2018. Les anticoagulants directs [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984\(18\)60049-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(18)60049-4)
- [9]. La lettre du pharmacologue, vol 26, n°3, juillet–aout–septembre 2012
- [10]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Thésaurus des interactions médicamenteuses. [En ligne]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c3e79a58210be76cc751e393bdc8a5f2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c3e79a58210be76cc751e393bdc8a5f2.pdf)
- [11]. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance–Avril 2014.
- [12]. Avis de la commission de transparence de l’HAS du 14 mars 2012
- [13]. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012 ;87(S1): S119 (hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants V. Derlona, G. Corbonnois, M. Martinb,
- [14]. Toussaint–Hacquard b, G. Audibert / société française d’anesthésie et de réanimation (SFAR) octobre 2014).
- [15]. Xavier Delavenne; Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *La presse médicale* Tome 42; n°9; septembre 2013.
- [16]. Huisman MV, Lip GYH, Diener H–C, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5):838–47.
- Vidal Le Dictionnaire. Monographie Préviscan (fluindione). 92ème. Vidal

Editions; 2016. 3272 p.

- [17]. Drouet L, Fiessinger J-N, Boneu B, Decousus H. Mobilisation pour les antivitamines K. *Sang Thromb Vaiss.* 2000;12:347-9.
- [18]. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.
- [19]. Tremey B. Hémorragies sous antivitamine K : Quand le temps est compté. Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. *J Eur Urgences.* 2009;22: S1-4.
- [20]. H. Akoudad. Les anticoagulants oraux directs dans la fibrillation auriculaire, service de cardiologie, CHU Hassan II, Fès. *Moroccan Journal of Cardiology* 2015.
- [21]. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- [22]. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- [23]. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- [24]. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.

- [25]. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–15.
- [26]. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347: f5133.
- [27]. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
- [28]. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699– 708.
- [29]. Phase 2 : inscriptions ouvertes. Etude CACAO, disponible sur : <http://www.etudecacao.fr/?q=content/phase-2-inscriptions-ouvertes>
- [30]. VidalLeDictionnaire.MonographiePradaxa(dabigatranétexilate).92ème.Vidal Editions;2016.3272p.
- [31]. VidalLeDictionnaire.MonographieXarelto(rivaroxaban).92ème.VidalEditions; 2016. 3272p
- [32]. Edouard Ollier et Xavier Delavenne. Données pharmacologiques utiles pour une bonne utilisation des anticoagulants oraux directs. Laboratoire de Pharmacologie, toxicologie, CHU de Saint-Etienne, France. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2015.
- [33]. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus

- warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1406–15
- [34]. Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing*. 1991;20:217–20.
- [35]. European Medicines Agency. CHMP : Elikvis, INN–apixaban. EMEA, editor. 2011
- [36]. Dimatteo C, D’Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1–5
- [37]. Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring. The clinician point of view. *Thromb Res*. 2012;130:S88–89.
- [38]. Mega JL, Simon T. Pharmacology of anti-thrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:281–91.
- [39]. L. Derex, L. Mechtouff. Anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux, hôpital neurologique de Lyon. *Pratique Neurologique– FMC* 2014 ; 5 :269–276
- [40]. G. de Pourville. Anticoagulants d’action directe : une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. Chaire ESSEC santé. France. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2016, 180–191
- [41]. Thervet E, Loriot MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:721–6.
- [42]. Avis favorable de l’Europe pour le rivaroxaban en post-SCA. Disponible sur : <http://www.medscape.com/viewarticle/3521363>