

Le point sur les anticoagulants oraux directs (AOD) à l'ESC (European Society of Cardiology)

Le dernier congrès de l'ESC qui s'est tenu à Barcelone du 30 août au 3 septembre 2014, a permis de faire le point sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) dans les thromboembolies veineuses (TEV). Les TEV étant de plus en plus fréquentes en cas d'hémopathie maligne traitée par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Il n'existe cependant pas de recommandation quant à leur utilisation en onco-hématologie. Depuis 6 ans, de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) (anciennement dénommés NACO) sont apparus sur le marché. Ils peuvent, comme les autres anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. Selon l'ANSM, ces nouveaux anticoagulants font, comme tous les nouveaux médicaments, l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi en France et en Europe. Les données de sécurité d'emploi des AOD ne mettent pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des anticoagulants de la génération précédente (antivitamines K). Quatre AOD ont été évalués en phase III dans les TEV : l'edoxaban, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran (voir **tableau 1**). Si le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban sont déjà commercialisés, l'edoxaban est en attente de son AMM européenne.

Principales caractéristiques des AOD (tableau 2)

Ainsi, de par leur administration orale et leur action rapide, les AOD apportent davantage de confort en termes d'utilisation pour le patient que les antivitamines K (AVK). De plus, ils ne nécessitent pas de contrôles biologiques en routine. Leur efficacité est équivalente à la warfarine pour prévenir les récurrences symptomatiques de TEV, sans majoration du risque de saignement. Aucun risque de TIIH (thrombopénie induite à l'héparine) n'est à craindre et les interactions médicamenteuses s'avèrent moins nombreuses. Par contre, un frein à leur utilisation est l'absence d'antidote. Pour remédier à l'absence d'antidote, quelques études sont actuellement en cours. Trois antidotes sont actuellement en développement.

Mise en place d'études observationnelles permettant de collecter les données de sécurité liées à l'utilisation de ces médicaments

Afin d'évaluer la qualité de vie, la satisfaction des patients ainsi que la gestion et l'utilisation des AOD dans les traitements des TEV, un registre prospectif et

Caractéristiques des AOD

- Actifs *per os*, action rapide, demi-vie courte
- Cible biologique unique
- Actifs à la fois sur les facteurs activés circulants et au sein du caillot
- Dose identique pour tous les patients
- Synthétiques, sans risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIIH)
- Évaluations réalisées sans surveillance biologique
- Interactions médicamenteuses moins nombreuses
- Pas d'antidote

Tableau 2

observationnel PREFER a été mis en place. Cette étude européenne multicentrique a inclus 3 600 patients souffrant de TEV (TVP ou EP). Lors du congrès, ont été présentées les données d'une analyse intermédiaire réalisée sur 1 843 patients (le recrutement des patients n'étant pas encore terminé). Avec à l'inclusion 62,8 % de TVP et 37,2 % d'EP, la fréquence d'utilisation des AOD s'est trouvée être la même dans la TVP et dans l'EP. Cependant elle était plus élevée chez les patients les plus jeunes (26,8 % pour les moins de 65 ans, 19,8 % de 65 à 75 ans et 14,3 % chez les personnes de 75 ans et plus). Malgré une grande disparité d'utilisation des AOD en fonction des pays, l'étude a confirmé l'efficacité et la tolérance des AOD, avec une baisse du risque de saignement comparé au traitement de référence. Par contre, le recours aux AOD se trouve limité chez les patients à haut risque (poids \leq 60 kg, insuffisance rénale, diabète, risque accru de saignement). Toujours à visée observationnelle et prospective, un autre registre, l'étude GARFIELD, est en cours de recrutement au niveau international. Le but est d'inclure au moins 10 000 patients souffrant de TEV, issus de 25 pays différents. L'objectif de cette étude est d'évaluer la gestion des AOD ainsi que les paramètres cliniques et économiques des patients atteints de TEV aiguë. En attendant les résultats, il semble que, d'après le registre PREFER, les AOD pourraient représenter une réelle alternative chez les sujets jeunes sans insuffisance rénale ni hépatique et sans autres facteurs de risque (poids \leq 60 kg, diabète, risque accru de saignement). Enfin, le registre GLORIATM-AF, au niveau international regroupe actuellement les données de plus de 10 000 patients traités par AOD et AVK.

La rédaction

Molécule	Essai	Schéma	Traitement et dose	durée	Patients
Dabigatran Pradaxa® AMM 2008	RE-COVER I ⁽⁴⁾	Double aveugle Double placebo	Enoxaparin/dabigatran (150 mg 2x/j) vs enoxaparin/warfarin	6 mois	2 539 patients TEV aiguë
	RE-COVER II ⁽⁵⁾	Double aveugle Double placebo	Enoxaparin/dabigatran (150 mg 2x/j) vs enoxaparin/warfarin	6 mois	2 589 patients TEV aiguë
Rivaroxaban Xarelto® AMM 2008	EINSTEIN-DVT ⁽¹⁾	Ouvert	Rivaroxaban (15 mg 2x/j pendant 3 sem. puis 20 mg/j) vs enoxaparin/warfarin	3, 6 ou 12 mois	3 449 patients TVP* aiguë
	EINSTEIN-PE ⁽²⁾	Ouvert	Rivaroxaban (15 mg 2x/j pendant 3 sem. puis 20 mg/j) vs enoxaparin/warfarin	3, 6 ou 12 mois	4 832 patients EP* aiguë
Apixaban Eliquis® AMM 2011	AMPLIFY ⁽⁶⁾	Double aveugle Double placebo	Apixaban (10 mg 2x/j pendant 7 jours puis 5 mg 2x/j) vs enoxaparin/warfarin	6 mois	5 395 patients TVP ou EP aiguë
Edoxaban Lixiana® En attente AMM	HOKUSAI-TEV ⁽³⁾	Double aveugle Double placebo	HBPM*/edoxaban (60 mg/j ; 30 mg/j si clairance de la créatinine 30-50 ml/min ou poids \leq 60kg ou traitement avec inhibiteurs glycoprotéine P) vs HNF* ou HBPM*/warfarin	Variable 3-12 mois	8 292 patients TVP et/ou EP aiguë

Tableau 1 : Abréviations : TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, HNF : héparine non fractionnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010, 363:2499-2510.
2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012, 366:1287-1297.
3. The Hokusai-TEV Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013, DOI: 10.1056/NEJMoa1306638.
4. Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism; *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352.
5. Schulman S et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129:764-772; published online December 16, 2013; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
6. Agnelli G et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism; *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
7. PREFER in VTE. Prevention of Thromboembolic Events - European Registry of Venous Thromboembolism. DSE-VTE-01-12. Data on file.