L'ère des nouveaux traitements anticoagulants : réussites et challenges

Les antivitamines K (AVK) sont largement prescrites, mais présentent des inconvénients, notamment en termes de surveillance et d'adaptation de posologie, rendant leur utilisation sous-optimale. Il existe donc une réelle place pour les nouveaux anticoagulants oraux dont les avantages sont une administration à dose fixe, sans nécessité de suivi biologique et avec peu de risques d'interactions médicamenteuses. Parmi eux, le dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine), le rivaroxaban et l'apixaban (inhibiteurs du facteur Xa), sont devenus des molécules de choix, en première intention.

Sur la base de l'étude RE-LY [1], l'AHA recommande désormais le dabigatran (classe IB), comme alternative à la warfarine, dans la prévention du risque thrombo-embolique lié à la FA non valvulaire [2]. L'ESC place les nouveaux anticoagulants au même rang que les AVK (classe IA) dans la FA non valvulaire avec score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 [3]. Il en est de même, mais avec un niveau IIaA, pour un score CHA₂DS₂-VASC à 1. Le choix entre les différentes molécules doit tenir compte de plusieurs paramètres: le patient et sa compliance (la monoprise étant associée à une meilleure compliance), l'initiation ou la poursuite d'un traitement AVK avec difficultés d'équilibre de l'INR, tout en restant très prudent chez les patients bien équilibrés.

L'émergence des nouveaux anticoagulants oraux nous met face à d'autres

responsabilités, comme la prise en charge d'un surdosage et/ou d'un accident hémorragique, la gestion périopératoire du traitement en cas de chirurgie programmée ou urgente, l'encadrement d'une cardioversion, l'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale, sans oublier l'éducation et le suivi des patients. Dans cette optique, l'EHRA (*European Heart Rhythm Association*) élabore des recommandations pratiques sur l'usage de ces nouveaux anticoagulants, dont la parution est prévue fin 2012. Des questions restent en suspens concernant la compliance prévisible à ces traitements, le monitoring de l'hémostase, le développement d'antidotes spécifiques.

L'edoxaban est le dernier né des inhibiteurs directs du facteur Xa. Il se caractérise par une biodisponibilité orale de 62 %, une absorption rapide en monoprise quotidienne orale (pic après 1 à 2 heures), une excrétion rénale de 35 %, une demi-vie de 8 à 10 heures, peu d'interactions alimentaires mais une interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp). Des essais de phase 3 sont en cours, notamment l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, étude de non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention des embolies systémiques liées à la FA non valvulaire. Il s'agit de la plus grande étude réalisée dans la FA auprès de 21105 patients, pour l'essentiel à risque intermédiaire (score CHA₂DS₂-VASC ≥ 3 pour 52 % d'entre eux). Deux schémas d'admini-

stration sont évalués en fonction du poids, de la fonction rénale et de la prise d'inhibiteurs de la P-gp: faible dose (30 mg/j) ou forte dose (60 mg/j) à la randomisation, avec possibilité d'ajustement des doses après randomisation et tout au long de l'essai en cas d'évolution des paramètres, ce qui est une des spécificités unique de l'étude ENGAGE dans laquelle au total 3 doses d'edoxaban seront testées (de 15 à 60 mg/j).

Parallèlement, trois agents prothrombotiques (Novoseven, Feiba, PPSB-HT) ont été testés chez le rat avec un effet de réversibilité dose-réponse, et sont en cours de recherche chez l'humain.

*F. Pontnau
Hôpital Saint-Joseph-PARIS
Compte rendu d'un symposium
organisé par les Laboratoires
Daiichi Sankyo dans le cadre de l'ESC.*

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139-1151.
2. WANN L. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1330-1337.
3. CAMM J *et al.* 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012, doi: 10.1093.