



HAL
open science

Anticoagulants oraux directs : quels facteurs de risque d'une concentration plasmatique élevée ?

Flore-Anne Mutte

► **To cite this version:**

Flore-Anne Mutte. Anticoagulants oraux directs : quels facteurs de risque d'une concentration plasmatique élevée ?. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01344180

HAL Id: dumas-01344180

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01344180v1>

Submitted on 11 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2016

N°

**ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : QUELS FACTEURS DE
RISQUE D'UNE CONCENTRATION PLASMATIQUE ÉLEVÉE ?**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE,
PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Flore-Anne MUTTE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 6 juillet 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Docteur Pierrick Bedouch

Membres :

Madame le Docteur Claire Chapuis, Directrice de thèse

Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo

Monsieur le Professeur Rémi Varin

Monsieur le Docteur Raphaël Marlu

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Pierrick Bedouch,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir fait découvrir la pharmacie clinique.

A Madame le Docteur Claire Chapuis,

Pour avoir accepté de travailler avec moi et pour avoir été à l'origine de ce projet. Je ne te remercierai jamais assez pour le soutien que tu m'as apporté, tes bons conseils et surtout ta disponibilité, qui m'ont été indispensables au cours de ces mois de travail. Merci également pour ta patience et ton écoute qui ont su me rassurer dans mes périodes de doute.

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,

Pour avoir été à l'initiative de ce projet et nous avoir fait confiance dans sa réalisation. Merci pour vos précieux conseils qui ont permis de mieux orienter ce travail.

A Monsieur le Professeur Rémi Varin,

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour la contribution que vous pourrez apporter en tant que pharmacien clinicien.

A Monsieur le Docteur Raphaël Marlu,

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'expertise « biologique » que vous pourrez apporter.

A Marion et Romain

Pour m'avoir aidé bénévolement !

A l'ensemble des équipes de Saint-Égrève, de Chambéry, de Saint-Étienne et de Grenoble avec qui j'ai pu travailler pendant mon internat,

Pour avoir toujours reçu un bon accueil et pour tout ce que j'ai appris pendant ces quatre années d'internat, que ce soit sur le plan professionnel ou sur le plan humain.

A mes assistantes préférées : Prudence et Caroline

Pour tout ce que vous m'avez apporté, toujours dans la bonne humeur. Prudence, merci de m'avoir donné le goût de la gestion de l'appro, et merci pour ta patience au quotidien.

A mes parents,

Pour votre amour et le soutien sans limites que vous m'apportez depuis toujours. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait afin que je bénéficie des meilleures conditions pour pouvoir m'accomplir.

A mon frère,

Pour tous ces bons moments passés ensemble et pour avoir toujours été là pour moi. Je te souhaite le meilleur pour la réussite de ton projet.

A mes grands-parents : Nanie, Manine, Papy

Pour votre amour et le soutien que vous m'avez apporté. Pour l'ardeur que vous avez mis à suivre mon parcours pendant toutes ces années !

A ma famille,

Pour votre soutien et tous ces bons moments passés et à venir.

A mes amies d'enfance : Laura, Julie, Natacha et Ophélie

Pour tous ces bons moments partagés depuis plus de 15 ans. Laura, merci d'être toujours là malgré la distance qui nous sépare maintenant.

A mes amis de la fac : Marion, Aurélie, Mylène, Stéphanie, Valérie, Marie, Juliette, Antoine, Thomas et les autres

Pour toutes ces années passées ensemble et les bons moments à venir.

A mes cointernes : Marie, Armance, Sabine, Constance, Anne-Laure, Romain, Caroline, Antoine, Bastien, Thibaut, Émilie, Arnaud, Dorothée, Elisa, Virginie et tous les autres

Pour tous ces semestres et tous ces bons moments passés ensemble, à l'avenir qui nous attend.

A mes cointernes de médecine : Anne-Cath', Romain, Franck, Sylvain, Blouenn, Carole

Pour m'avoir supporté pendant mes semestres de clinique et pour tous les bons moments passés dans le bureau médical.

Au chambériens : Ashley, Oualou, Clara, Christol, David

Pour ce super semestre d'été que je ne risque pas d'oublier de si tôt.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	10
1 INTRODUCTION	12
1.1 HISTORIQUE DES AOD : AMM, INDICATIONS, ÉTUDES PIVOTALES.....	14
1.1.1 Dabigatran	14
1.1.2 Rivaroxaban.....	18
1.1.3 Apixaban.....	22
1.1.4 Edoxaban.....	26
1.1.5 Betrixaban.....	27
1.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES AOD	28
1.2.1 Dabigatran	31
1.2.2 Rivaroxaban.....	40
1.2.3 Apixaban.....	48
1.2.4 Edoxaban.....	53
1.3 LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES AOD	59
1.3.1 Les interactions pharmacodynamiques	63
1.3.2 Les interactions pharmacocinétiques	67
2 ARTICLE.....	75
2.1 INTRODUCTION.....	75
2.2 MATÉRIEL ET MÉTHODE	76
2.3 RÉSULTATS	78
2.4 DISCUSSION.....	86
2.5 CONCLUSION	90
3 CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE.....	91
4 BIBLIOGRAPHIE	93
ANNEXE : CRF GIHP-NACO SAIGNEMENTS	109
SERMENT DE GALIEN.....	120

Liste des Abréviations

AIT : accident ischémique transitoire
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : anticoagulant oral direct
ASC : aire sous la courbe
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : antivitamine K
Cmax : concentration plasmatique maximale
CYP : cytochrome P
DA : différence absolue
DDR : différence de risque
ECT : ecarin clotting time = temps d'écarine
EHRA : European Heart Rythm Association
EMA : European Medicines Agency
EP : embolie pulmonaire
ES : embolie systémique
FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire
FDA : Federal Drug Administration
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HNF : héparine non fractionnée
HR : hazard ratio
IDM : infarctus du myocarde
IM : interaction médicamenteuse
INR : international normalized ratio
IV : intraveineux
NYHA : New York Heart Association
PD : pharmacodynamique
PgP : glycoprotéine P
PK : pharmacocinétique
RR : risque relatif
RRA : réduction du risque absolue

SC : sous-cutané
TCA : temps de céphaline activée
Tmax : temps pour atteindre la Cmax
TP : taux de prothrombine
TT : temps de thrombine
TVP : thrombose veineuse profonde
Vd : volume de distribution

Index des tableaux et figures

Index des tableaux

Tableau I. Dabigatran : résultats des études pivotales
Tableau II. Rivaroxaban : résultats des études pivotales
Tableau III. Apixaban : résultats des études pivotales
Tableau IV. Edoxaban : résultats des études pivotales
Tableau V. Propriétés pharmacocinétiques des AOD
Tableau VI. Propriétés pharmacocinétiques des AOD chez les populations particulières
Tableau VII. Interactions pharmacodynamiques des AOD
Tableau VIII. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments du système cardiovasculaire
Tableau IX. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments anti-infectieux
Tableau X. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments antiacides
Tableau XI. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et médicaments « autres »
Tableau XII. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients
Tableau XIII. Caractéristiques des traitements de l'étude
Tableau XIV. Comédications pouvant entraîner une interaction médicamenteuse avec l'AOD

Tableau XV. Dabigatran : résultats de l'analyse univariée, recherche de l'association entre quatre variables (âge, poids, clairance de la créatinine et présence ou non d'inhibiteur(s)) et la concentration plasmatique en dabigatran.

Tableau XVI. Rivaroxaban : résultats de l'analyse univariée, recherche de l'association entre quatre variables (âge, poids, clairance de la créatinine et présence ou non d'inhibiteur(s)) et la concentration plasmatique en rivaroxaban.

Index des figures

Figure 1. Cibles des différents anticoagulants

Figure 2. Structure chimique du dabigatran etexilate (a) et du dabigatran (b)

Figure 3. Mode d'action des inhibiteurs directs de la thrombine

Figure 4. Structure chimique du rivaroxaban

Figure 5. Mécanisme d'action du rivaroxaban

Figure 6. Structure chimique de l'apixaban

Figure 7. Structure chimique de l'edoxaban

Figure 8. Absorption, distribution, métabolisme et élimination des anticoagulants oraux directs

Figure 9. Logigramme de sélection des articles pour analyse bibliographique des interactions médicamenteuses avec les AOD

Figure 10. Concentration en AOD en fonction du délai depuis la dernière prise chez les patients dont la clairance est supérieure à 60 mL/min

Figure 11. Concentration en AOD en fonction du délai depuis la dernière prise chez les patients dont la clairance est inférieure à 60 mL/min

1 INTRODUCTION

La survenue d'évènements thromboemboliques est un enjeu majeur de santé publique par le nombre important de patients concernés et la gravité potentielle des conséquences de ces évènements (décès, déficit fonctionnel, répercussions sociales et économiques). L'utilisation des anticoagulants est en forte hausse ces dernières années, avec des quantités d'anticoagulants oraux consommées qui ont doublé entre 2000 et 2012 (1). Jusqu'en 2008, les AVK étaient les seuls anticoagulants oraux commercialisés. Leur efficacité est indiscutable mais leur utilisation difficile, car ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitant un suivi biologique régulier et des adaptations posologiques fréquentes (2). Ces médicaments sont à la première place des médicaments responsables d'effets indésirables graves (37% en 2004 et 31% en 2009 selon les enquêtes ENEIS I (3) et II (4)), et sont la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie en France (12% selon l'étude EMIR (5) en 2007). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) estime à 7% l'incidence annuelle des saignements majeurs imputés aux AVK, et à 1% l'incidence des hémorragies fatales. De plus, ils présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires (la dernière revue de littérature réalisée en rapporte environ 120 (6)).

C'est dans ce contexte qu'ont été développés ceux qu'on appelait les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO) et qu'on appelle aujourd'hui les Anticoagulants Oraux Directs (AOD). Il s'agit de médicaments administrables par voie orale qui ciblent spécifiquement et directement le facteur IIa (dabigatran) ou le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) (cf. figure 1). Ils ont été développés avec les objectifs d'être aussi efficaces que les AVK ou les HBPM, tout en étant plus simples d'utilisation et en générant moins d'iatrogénie médicamenteuse. En effet, ils ont pour avantages de ne pas nécessiter de contrôle biologique, d'être moins sujets aux interactions médicamenteuses, et leur pharmacocinétique est présentée comme prévisible (7). Néanmoins, ils nécessitent des adaptations posologiques dans diverses situations (âge, poids, fonction rénale, comédications) et ne sont pas totalement dénués d'interactions (1).

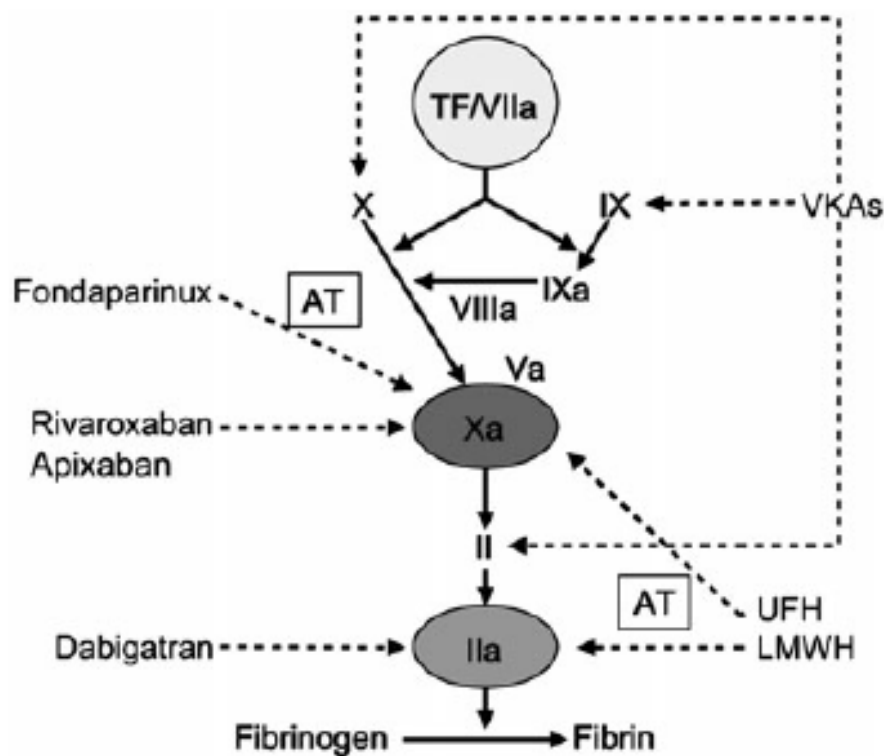


Figure 1. Cibles des différents anticoagulants (8)

AT : antithrombine, LWMH : HBPM, TF : facteur tissulaire, UFH : HNF, VKAs : AVK

Les risques de mésusage et d'iatrogénie sont toutefois importants pour ces médicaments, et la survenue de complications hémorragiques peut être grave, d'autant que leur prise en charge est difficile puisqu'il n'existait pas d'agent de réversion spécifique jusqu'en 2015. Ainsi, depuis leur mise sur le marché en France, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée de ces AOD, et un comité technique de pharmacovigilance se réunit de façon semestrielle afin d'étudier les signalements les concernant. Le dernier bilan publié concernant la période mars à août 2014 fait état d'environ 750 cas d'évènements indésirables graves sous AOD, dont 40 à 70% selon les molécules sont des hémorragies, majoritairement digestives mais également cérébrales (9).

Afin d'obtenir un maximum de données sur la prise en charge des patients sous AOD hospitalisés pour saignement ou devant subir une intervention urgente, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a mis en place en 2013 un observatoire prospectif et multicentrique intitulé « GIHP-NACO ».

L'objectif de ce travail est de rechercher, dans un premier temps dans la littérature, les facteurs potentiellement à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique en AOD. Dans un second temps, une analyse ancillaire du registre GIHP-NACO sera réalisée afin d'identifier, chez les patients qui saignent, les facteurs de risque d'une concentration plasmatique plus élevée. La concentration en AOD étant une information indispensable pour que le clinicien puisse adapter sa prise en charge, l'objectif final de ce travail est de pouvoir identifier rapidement les patients susceptibles de présenter une concentration élevée en AOD et de bénéficier de l'utilisation d'un antidote.

1.1 Historique des AOD : AMM, indications, études pivotales.

Les premiers AOD à avoir obtenu leurs autorisations de commercialisation sont le Pradaxa® (dabigatran) et le Xarelto® (rivaroxaban) en 2008, puis ont suivi l'Eliquis® (apixaban) en 2011, et très récemment le Lixiana® (edoxaban) en 2015.

1.1.1 Dabigatran

Le dabigatran a obtenu successivement ses AMM européenne et américaine dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou prothèse totale de genou (PTG), puis dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), et enfin dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP).

Les principaux résultats des études pivotales réalisées pour le dabigatran sont présentés dans le tableau I.

1.1.1.1 Prévention des ETEV post chirurgie orthopédique (PTG et PTH)

L'European Medical Agency (EMA) a accordé au dabigatran son AMM européenne en 2008 dans l'indication "prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG", à la posologie de 220 mg par jour (soit 2 gélules de 110 mg en une prise), sur la base des résultats des études RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE II et RE-MOBILIZE. L'utilisation du dabigatran n'a été validée par la Federal Drug Administration (FDA) dans cette indication qu'en 2015.

L'étude RE-MODEL (10) a comparé l'utilisation du dabigatran à l'énoxaparine pendant 10 à 14 jours dans la prévention des ETEV après une chirurgie pour pose de PTG, et a démontré la non-infériorité du dabigatran, sans différence significative sur le taux de saignements majeurs.

L'étude RE-NOVATE (11) qui comparait le dabigatran à l'énoxaparine pendant 28 à 35 jours dans la prévention des ETEV après une chirurgie pour pose de PTH a également montré la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine sans différence significative sur la survenue de saignements majeurs. Ces résultats ont été confirmés par l'étude RE-NOVATE II (12).

L'étude RE-MOBILIZE (13) testait le dabigatran versus l'énoxaparine administrée selon les recommandations américaines. Dans cette étude, le dabigatran s'est révélé significativement supérieur à l'énoxaparine, avec des taux de saignements majeurs et non-majeurs cliniquement significatifs similaires dans les deux groupes.

1.1.1.2 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV

Le dabigatran a ensuite été approuvé en 2010 par la FDA dans la "prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire (AIT), âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète ou hypertension artérielle", à la posologie de 300 mg par jour (soit 1 gélule de 150 mg deux fois par jour). Cette indication a été validée par l'EMA en 2011.

Ces approbations ont été données sur la base des résultats de l'étude RE-LY (14) qui comparait le dabigatran à la warfarine dans la prévention du risque d'AVC lié à la FANV. Le dabigatran à la posologie de 110 mg x2/j était non-inférieur à la warfarine alors que le dabigatran à la posologie de 150 mg x2/j s'est révélé être supérieur. Le taux de saignements majeurs était significativement moins important pour le groupe dabigatran 110 mg x2/j par rapport à la warfarine, et il n'y avait pas de différence entre le dabigatran 150 mg x2/j et la warfarine sur ce point. Il faut noter que le taux annuel d'AVC hémorragiques était significativement moins important dans les groupes dabigatran par rapport au groupe warfarine.

1.1.1.3 Traitement des TVP et EP et prévention des récurrences

Enfin, le dabigatran a obtenu en 2014 ses AMM européenne et américaine dans le "traitement des TVP et EP et prévention des risques de récurrence de TVP et EP chez l'adulte" à la posologie de 300 mg par jour (soit 1 gélule de 150 mg deux fois par jour), d'après les résultats des études RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE et RE-MEDY.

L'étude RE-COVER (15) a comparé le dabigatran et la warfarine dans le traitement des ETEV aigus (TVP et EP), chez des patients traités initialement par anticoagulants à usage parentéral pendant 9 jours en moyenne. Elle a montré la non-infériorité du dabigatran en comparaison à la warfarine, sans différence sur le taux de saignements majeurs. Par contre le dabigatran présentait une réduction globale des saignements (majeurs et non-majeurs). Ces résultats ont été confirmés par l'étude RE-COVER II (16) qui était une prolongation de l'étude RE-COVER.

Les études RE-SONATE (17) et RE-MEDY (17) avaient pour but d'évaluer l'intérêt de poursuivre l'anticoagulation par dabigatran après au moins 3 mois d'anticoagulation post ETEV. L'étude RE-MEDY comparait l'utilisation du dabigatran à la warfarine et a montré la non-infériorité du dabigatran, sans différence sur le taux de saignements majeurs, mais avec une réduction des saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs. L'étude RE-SONATE comparait le dabigatran à un placebo et a montré la supériorité du dabigatran, mais avec significativement plus de saignements.

Indication	Études	Résultats efficacité		Résultats sécurité	
		Dabigatran 150 mg	Dabigatran 220 mg	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 220 mg
Chirurgie orthopédique pour PTG ou PTH	RE-MODEL (10) 2 101 patients PTG VS énoxaparine 40mg	ETEV et décès DA = +2,8% IC95% = -3,1 ; 8,7 p = 0,017	ETEV et décès DA = -1,3% IC95% = -7,3 ; 4,6 p = 0,0003	Saignements majeurs 1,3% VS 1,3% p = 1,0	Saignements majeurs 1,5% VS 1,3% p = 0,82
	RE-NOVATE (11) 3 494 patients PTH VS énoxaparine 40mg	ETEV et décès DA = +1,9% IC95% = -0,6 ; 4,4 p < 0,0001	ETEV et décès DA = -0,7% IC95% = -2,9 ; 1,6 p < 0,0001	Saignements majeurs 1,3% VS 1,6% p = 0,60	Saignements majeurs 2,0% VS 1,6% p = 0,44
	RE-NOVATE II (12) 2 055 patients PTH VS énoxaparine 40mg	X	ETEV et décès DA = -1,1% IC95% = -3,8 ; 1,6 p < 0,0001	X	Saignements majeurs 1,4% VS 0,9% p = 0,40
	RE-MOBILIZE (13) 2 615 patients PTG VS énoxaparine 30mg x2	ETEV et décès DA = +8,4% IC95% = 3,4 ; 13,3 p < 0,001	ETEV et décès DA = +5,8% IC95% = 0,8 ; 10,8 p = 0,02	Saignements majeurs 0,6% VS 1,4%	Saignements majeurs 0,6% VS 1,4%

Indication	Études	Résultats efficacité		Résultats sécurité	
		Dabigatran 110 mg x2	Dabigatran 150 mg x2	Dabigatran 110 mg x2	Dabigatran 150 mg x2
FA	RE-LY (14) 18 113 patients VS warfarine	AVC et ES RR = 0,91 IC95% = 0,74 ; 1,11 p < 0,001	AVC et ES RR = 0,66 IC95% = 0,53 ; 0,82 p < 0,001	Saignements majeurs 2,71% VS 3,36% p = 0,003	Saignements majeurs 3,11% VS 3,36% p = 0,31

Indication	Études	Résultats efficacité	Résultats sécurité
		Dabigatran 150 mg x2	Dabigatran 150 mg x2
MTEV	RE-COVER (15) 2 564 patients VS warfarine	Récurrence ETEV et décès HR = 1,10 IC95% = 0,65 ; 1,84 p < 0,001	Saignements majeurs HR = 0,82 IC95% = 0,45 ; 1,48
	RE-COVER II (16) 2 589 patients VS warfarine	Récurrence ETEV et décès HR = 1,08 IC95% = 0,64 ; 1,80 p < 0,001	Saignements majeurs HR = 0,69 IC95% = 0,36 ; 1,32
	RE-COVER + RE-COVER II (16) Résultats poolés	Récurrence ETEV et décès HR = 1,09 IC95% = 0,76 ; 1,57	Saignements majeurs HR = 0,73 IC95% = 0,48 ; 1,11
	RE-SONATE (17) 1 353 patients VS placebo	Récurrence ETEV et décès HR = 0,08 IC95% = 0,02 ; 0,25 p < 0,001	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 2,92 IC95% = 1,52 ; 5,60 p < 0,001
	RE-MEDY (17) 2 866 patients VS warfarine	Récurrence ETEV et décès HR = 1,44 IC95% = 0,78 ; 2,64 p = 0,01	Saignements majeurs HR = 0,52 IC95% = 0,27 ; 1,02 p = 0,06

Tableau I. Dabigatran : résultats des études pivotales

1.1.2 Rivaroxaban

Le rivaroxaban a obtenu ses AMM européenne et américaine dans les indications suivantes : prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, prise en charge de la FANV, et traitement des TVP et EP. L'EMA a également autorisé l'utilisation du rivaroxaban dans la prévention des ETEV chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA), alors que la FDA n'a pas validé cette dernière indication.

Les principaux résultats des études pivotales réalisées pour le rivaroxaban sont présentés dans le tableau II.

1.1.2.1 Prévention des ETEV post chirurgie orthopédique (PTG et PTH)

En 2008, le rivaroxaban a été approuvé par l'EMA dans la "prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou" à la posologie de 10 mg une fois par jour, d'après les résultats des études RECORD 1-4. Il n'a obtenu son autorisation de la FDA qu'en 2011 dans cette indication.

L'étude RECORD 1 (18) a comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine dans la thromboprophylaxie post chirurgie pour pose de PTH pendant 35 jours. Le rivaroxaban s'est montré supérieur à l'énoxaparine, avec un taux de saignements majeurs non significativement différent entre les deux groupes.

L'étude RECORD 2 (19) visait à démontrer l'intérêt d'une durée de traitement de 35 jours en moyenne pour le rivaroxaban versus 14 jours pour l'énoxaparine, dans la thromboprophylaxie post pose de PTH. Le rivaroxaban était significativement plus efficace que l'énoxaparine et l'incidence de saignements de tous types était similaire entre les groupes.

L'étude RECORD 3 (20) comparait le rivaroxaban à l'énoxaparine dans la thromboprophylaxie post chirurgie pour pose de PTG pendant 10 à 14 jours et a montré la supériorité du rivaroxaban, sans augmentation du risque de saignements majeurs.

Enfin, l'étude RECORD 4 (21) a comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine administrée selon le schéma nord-américain pendant 11 à 15 jours après une chirurgie pour pose de PTG, et a montré la supériorité du rivaroxaban, sans augmentation du taux de saignements majeurs.

1.1.2.2 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV

En 2011 le rivaroxaban a obtenu les autorisations de la FDA et de l'EMA pour sa commercialisation dans l'indication « prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'AIT, âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque congestive, diabète, hypertension artérielle », à la posologie de 20 mg une fois par jour.

Cette indication a été validée sur la base des résultats de l'étude ROCKET-AF (22) qui comparait le rivaroxaban à la warfarine, et a montré la non-infériorité du rivaroxaban, sans différence significative sur le taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs. Par contre, une réduction significative des hémorragies intracrâniennes et des saignements fatals a été observée.

1.1.2.3 Traitement des TVP et EP et prévention des récurrences

L'EMA a accordé en 2011 l'AMM européenne au rivaroxaban dans le « traitement des TVP et EP, et prévention des récurrences sous forme d'EP et TVP chez l'adulte », avec une posologie de 30 mg par jour (soit 1 comprimé de 15 mg deux fois par jour) pendant les 3 premières semaines, puis de 20 mg une fois par jour pour la suite du traitement. Il a ensuite obtenu l'autorisation de la FDA dans cette indication en 2012. La validation de ces indications est basée sur les résultats des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE.

L'étude EINSTEIN-DVT (23) se déroulait en deux temps. Une première phase comparait l'utilisation du rivaroxaban au traitement standard (énoxaparine avec un relais par un AVK) pendant 3, 6 et 12 mois chez des patients atteints de TVP symptomatiques et a démontré la non-infériorité du rivaroxaban, sans différence sur les saignements majeurs ou non-majeurs cliniquement significatifs. Dans la seconde

phase, le rivaroxaban était comparé à un placebo dans la prolongation du traitement de 6 à 12 mois. Les résultats ont montré la supériorité du rivaroxaban, sans sur-risque significatif de saignements majeurs. Par contre, le rivaroxaban a significativement augmenté la survenue de saignements lorsqu'on considérait les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs.

L'étude EINSTEIN-PE (24) comparait l'utilisation de rivaroxaban au même traitement standard que l'étude précédente pour une durée de traitement total de 3, 6 ou 12 mois chez des patients ayant présenté une EP symptomatique avec ou sans TVP associée. Le rivaroxaban s'est montré non-inférieur au traitement standard, sans différence sur le taux de saignements à la fois majeurs et non-majeurs cliniquement significatifs. Par contre, le rivaroxaban a entraîné significativement plus de saignements majeurs.

1.1.2.4 Prévention des ETEV post SCA

En 2013 l'EMA a validé l'utilisation du rivaroxaban dans la « prévention des ETEV chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association à l'acide acétylsalicylique seul ou avec l'acide acétylsalicylique plus le clopidogrel ou la ticlopidine » à la posologie de 5 mg par jour (soit 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour), d'après les résultats de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 (25).

Cette étude comparait le rivaroxaban versus placebo chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA), et a montré la supériorité du rivaroxaban. L'acide acétylsalicylique et les thiénoopyridines étaient utilisées dans les deux bras selon les recommandations. Il n'y a pas eu de différence sur le taux de saignements fatals, mais les saignements non liés à un pontage coronarien ainsi que les saignements intracrâniens étaient significativement plus importants pour le rivaroxaban

La FDA a refusé, en 2014, d'octroyer une autorisation au rivaroxaban dans cette indication, considérant que les données de l'étude pivotale n'étaient pas suffisamment fiables pour tirer des conclusions définitives sur la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban pour une utilisation dans les SCA.

Indication	Études	Résultats efficacité Rivaroxaban 10 mg		Résultats sécurité Rivaroxaban 10 mg	
Chirurgie orthopédique pour PTG ou PTH	RECORD 1 (18) 4 541 patients PTH VS énoxaparine 40mg	ETEV et décès RRA = 2,6% IC95% = 1,5 ; 3,7 p < 0,001		Saignements majeurs 0,3% VS 0,1% p = 0,18	
	RECORD 2 (19) 2 509 patients PTH VS énoxaparine 40mg 35 jours de traitement pour rivaroxaban VS 14 jours pour énoxaparine	ETEV et décès RRA = 7,3% IC95% = 5,2 ; 9,4 p < 0,0001		Saignements tous types 6,6% VS 5,5% p = 0,25 saignement majeur pour 1 patient de chaque groupe	
	RECORD 3 (20) 2 531 patients PTG VS énoxaparine 40mg	ETEV et décès RRA = 9,2% IC95% = 5,9 ; 12,4 p < 0,001		Saignements majeurs 0,6% VS 0,5% p = 0,77	
	RECORD 4 (21) 3 148 patients PTG VS énoxaparine 30mg x2	ETEV et décès RRA = 3,19% IC95% = 0,71 ; 5,67 p = 0,0118		Saignements majeurs 0,7% VS 0,3% p = 0,1096	
Indication	Études	Résultats efficacité Rivaroxaban 20 mg		Résultats sécurité Rivaroxaban 20 mg	
FA	ROCKET-AF (22) 14 264 patients VS warfarine	AVC et ES HR = 0,79 IC95% = 0,66 ; 0,96 p < 0,001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 1,03 IC95% = 0,96 ; 1,11 p = 0,44	
Indication	Études	Résultats efficacité Rivaroxaban 15mg x2 puis 20mg		Résultats sécurité Rivaroxaban 15mg x2 puis 20mg	
MTEV	EINSTEIN-DVT phase 1 (23) 3 449 patients TVP VS énoxaparine puis AVK	ETEV HR = 0,68 IC95% = 0,44 ; 1,04 p < 0,001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 0,97 IC95% = 0,76 ; 1,22 p = 0,77	
	EINSTEIN-DVT phase 2 (23) 1 197 patients TVP VS placebo Prolongation du traitement de 6-12 mois	ETEV HR = 0,18 IC95% = 0,09 ; 0,39 p < 0,001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 5,19 IC95% = 2,3 ; 11,7 p < 0,001	
	EINSTEIN-PE (24) 4 833 patients EP VS énoxaparine puis AVK	ETEV HR = 1,12 IC95% = 0,75 ; 1,68 p = 0,003		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 0,90 IC95% = 0,76 ; 1,07 p = 0,23	
Indication	Études	Résultats efficacité		Résultats sécurité	
SCA	ATLAS ACS 2-TIMI 51 (25) 15 526 patients VS placebo	Rivaroxaban 2,5mg x2	Rivaroxaban 5mg x2	Rivaroxaban 2,5mg x2	Rivaroxaban 5mg x2
		IDM, AVC, décès HR = 0,84 IC 95% = 0,72 ; 0,97 p = 0,02	IDM, AVC, décès HR = 0,85 IC95% = 0,73 ; 0,98 p = 0,03	Saignements majeurs 1,8% VS 0,6% p < 0,001	Saignements majeurs 2,4% VS 0,6% p < 0,001

Tableau II. Rivaroxaban : résultats des études pivotales

1.1.3 Apixaban

L'apixaban a obtenu ses AMM européenne et américaine dans la prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG, puis dans la prise en charge de la FANV, et enfin dans le traitement de la TVP et de l'EP.

Les principaux résultats des études pivotales réalisées pour l'apixaban sont présentés dans le tableau III.

1.1.3.1 Prévention des ETEV post chirurgie orthopédique (PTG et PTH)

En 2011, l'EMA a validé l'utilisation de l'apixaban dans la "prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG" à la posologie de 5 mg par jour (soit 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour), sur la base des résultats des études ADVANCE 1, 2 et 3. La FDA n'a validé cette indication qu'en 2014.

L'étude ADVANCE 1 (26) comparait l'efficacité de l'apixaban à l'énoxaparine (schéma nord-américain) chez les patients ayant bénéficié d'une pose de PTG, avec un traitement de 10 à 14 jours. Elle a montré la non-infériorité de l'apixaban, avec un risque de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs moins important que pour l'énoxaparine.

L'étude ADVANCE 2 (27) a comparé l'utilisation de l'apixaban à l'énoxaparine chez les patients opérés pour la pose d'une PTG, avec une durée de traitement de 10 à 14 jours. Les résultats montrent la supériorité de l'apixaban sans augmentation du taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs.

Enfin, l'étude ADVANCE 3 (28) qui comparait l'apixaban à l'énoxaparine chez les patients opérés pour la pose d'une PTH avec une durée totale de traitement de 35 jours, a montré la supériorité de l'apixaban, sans augmentation des taux de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs.

1.1.3.2 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV

C'est en 2012 que la FDA et l'EMA ont validé l'utilisation de l'apixaban dans la "prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'AIT, âge \geq 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II)", avec une posologie de 10 mg par jour (soit 1 comprimé de 5 mg deux fois par jour), en se basant sur les résultats des études ARISTOTLE et AVERROES.

L'étude ARISTOTLE (29) comparait l'apixaban à la warfarine chez les patients atteints de FANV porteurs d'au moins un facteur de risque additionnel d'AVC. Cette étude a montré la supériorité de l'apixaban, mais également qu'il présentait un taux de saignements et de décès toutes causes moins important que la warfarine.

L'étude AVERROES (30) avait pour objectif de montrer la supériorité de l'apixaban en comparaison à l'acide acétylsalicylique chez des patients atteints de FANV à risque d'AVC pour lesquels les AVK étaient contre-indiqués. Devant le net bénéfice apporté par l'apixaban qui a permis de réduire de 50% la survenue d'AVC et d'ES chez ces patients sans pour autant augmenter de façon significative les taux de saignements, l'étude a été interrompue précocément.

1.1.3.3 Traitement des TVP et EP et prévention des récidives

L'EMA et la FDA ont accordé en 2014 à l'apixaban son autorisation de commercialisation dans l'indication "traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et EP chez l'adulte". Les posologies utilisées sont de 20 mg par jour (soit 1 comprimé de 10 mg deux fois par jour) pendant 7 jours puis 10 mg par jour (soit 1 comprimé de 5 mg deux fois par jour) pour le traitement de la TVP et de l'EP, et de 5 mg par jour (soit 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour) pour la prévention des récidives à l'issue de 6 mois de traitement. Les agences se sont basées sur les résultats des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT.

L'étude AMPLIFY (31) comparait l'utilisation de l'apixaban au traitement standard (énoxaparine puis warfarine) chez des patients ayant présenté un ETEV

aigu. L'apixaban s'est révélé non-inférieur au traitement standard chez ces patients, avec des taux de saignements significativement moins importants.

L'étude AMPLIFY-EXT (32) était une étude d'extension de l'étude AMPLIFY, visant à démontrer l'intérêt de la poursuite de l'apixaban versus placebo. L'apixaban a permis de réduire significativement la récurrence d'ETEV et la survenue de décès en lien, sans pour autant augmenter le risque de saignement.

Indication	Études	Résultats efficacité Apixaban 2,5mg x2		Résultats sécurité Apixaban 2,5mg x2
Chirurgie orthopédique pour PTG ou PTH	ADVANCE 1 (26) 3195 patients PTG VS énoxaparine 30mg x2	TVP, EP, décès RR = 1,02 IC95% = 0,78 ; 1,32 p = 0,06		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs 2,9% VS 4,3% p = 0,03
	ADVANCE 2 (27) 3 057 patients PTG VS énoxaparine 40mg	TVP, EP, décès RR = 0,62 IC95% = 0,51 ; 0,74 p < 0,0001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs 3,5% VS 4,8% p = 0,09
	ADVANCE 3 (28) 5 407 patients PTH VS énoxaparine 40mg	TVP, EP, décès RR = 0,36 IC95% = 0,22 ; 0,54 p < 0,001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs 4,8% VS 5,0% p = 0,72
Indication	Études	Résultats efficacité Apixaban 5mg x2		Résultats sécurité Apixaban 5mg x2
FA	ARISTOTLE (29) 18 201 patients VS warfarine	AVC, ES HR = 0,79 IC95% = 0,66 ; 0,95 p = 0,01		Saignements majeurs HR = 0,69 IC95% = 0,60 ; 0,80 p < 0,001
	AVERROES (30) 5 599 patients VS aspirine <i>patients non éligibles aux AVK</i>	AVC, ES HR = 0,45 IC95% = 0,32 ; 0,62 p < 0,001		Saignements majeurs HR = 1,13 IC95% = 0,74 ; 1,75 p = 0,57
Indication	Études	Résultats efficacité Apixaban 10mg x2 puis 5mg x2		Résultats sécurité Apixaban 10mg x2 puis 5mg x2
MTEV	AMPLIFY (31) 5 400 patients VS énoxaparine puis AVK	ETE, décès RR = 0,84 IC95% = 0,60 ; 1,18 p < 0,001		Saignements majeurs RR = 0,31 IC95% = 0,17 ; 0,55 p < 0,001
	AMPLIFY-EXT (32) 2 486 patients VS placebo <i>poursuite du traitement au delà de 6-12 mois</i>	ETE, décès RR = 0,33 IC95% = 0,22;0,48 p < 0,001	ETE, décès RR = 0,36 IC95% = 0,25;0,53 p < 0,001	Saignements majeurs RR = 0,49 IC95% = 0,09;2,64

Tableau III. Apixaban : résultats des études pivotales

1.1.4 Edoxaban

L'edoxaban est le dernier AOD à avoir obtenu ses AMM européenne et américaine, d'abord dans la prise en charge de la FANV, puis dans le traitement de la TVP et de l'EP.

Les principaux résultats des études pivotales de l'edoxaban sont présentés dans le tableau IV.

1.1.4.1 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV

L'edoxaban a été validé en 2015 par l'EMA et la FDA dans l'indication "prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT" à la posologie de 60 mg par jour en une prise ; sur la base des résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (33).

Cette étude comparait l'utilisation de l'edoxaban à la warfarine chez des patients atteints de FANV. Elle a montré la non-infériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine, avec une réduction significative du risque de saignements majeurs et de décès d'origine cardiovasculaire.

1.1.4.2 Traitement des TVP et EP et prévention des récives

L'edoxaban a également obtenu ses autorisations de l'EMA et la FDA en 2015 dans le "traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récive de TVP et EP chez les patients adultes", à la posologie de 60 mg par jour en une prise, d'après les résultats de l'étude HOKUSAI-VTE (34).

Cette étude comparait l'edoxaban à la warfarine chez des patients ayant présenté un ETEV aigu et traités préalablement par au moins 5 jours d'énoxaparine. Elle a montré la non infériorité de l'edoxaban, avec une réduction significative du taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs.

Indication	Études	Résultats efficacité		Résultats tolérance	
		Edoxaban 30mg	Edoxaban 60mg	Edoxaban 30mg	Edoxaban 60mg
FA	ENGAGE AF-TIMI 48 (33) 21 105 patients VS warfarine	AVC, ES HR = 1,07 IC97,5% = 0,87 ; 1,31 p = 0,005	AVC, ES HR = 0,79 IC97,5% = 0,63 ; 0,99 p < 0,001	Saignements majeurs HR = 0,47 IC95% = 0,41 ; 0,55 p < 0,001	Saignements majeurs HR = 0,80 IC95% = 0,71 ; 0,91 p < 0,001
Indication	Études	Résultats efficacité		Résultats tolérance	
		Edoxaban 60mg		Edoxaban 60mg	
MTEV	HOKUSAI-VTE (34) 8 292 patients VS warfarine	EDEV HR = 0,89 IC95% = 0,70 ; 1,13 p < 0,001		Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs HR = 0,81 IC95% = 0,71 ; 0,94 p = 0,004	

Tableau IV. Edoxaban : résultats des études pivotales

1.1.5 Betrixaban

Le betrixaban n'est pas encore commercialisé. Il est actuellement en cours d'étude de phase III (étude APEX) dans la prévention des ETEV chez les patients ayant été hospitalisés pour un évènement médical grave (AVC, infection, décompensation cardiaque ou pulmonaire, etc.), et sortis d'hospitalisation. L'objectif de l'étude est de démontrer l'intérêt de traiter ces patients pendant 35 à 42 jours en ambulatoire par le betrixaban, en comparaison à la prise en charge classique par énoxaparine pendant 10 à 14 jours. Les résultats sont attendus pour le printemps 2016.

Les différentes études pivotales réalisées pour les quatre AOD montrent une efficacité au moins équivalente au comparateur (warfarine ou énoxaparine selon les indications), sans augmentation significative du taux de saignements majeurs. Pour la plupart des molécules, une réduction du risque de saignement intracrânien a même pu être observée (7). Toutefois, les patients sous AOD présentent quand même des saignements, parfois graves, et notamment gastro-intestinaux (1). Les AOD semblent donc être une bonne alternative aux AVK ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

1.2 Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD présentent un intérêt particulier dans la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, il est important de connaître les modalités d'absorption, de métabolisation et d'élimination de ces médicaments afin de bien cibler les patients susceptibles d'en bénéficier (estimation de la balance bénéfice-risque), mais aussi de pouvoir adapter la prise en charge en cas de survenue d'événement indésirable comme une hémorragie.

Les principales propriétés pharmacocinétiques des AOD sont présentées dans le tableau V.

Les variations de ces propriétés observées chez des populations particulières sont présentées dans le tableau VI.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Poids moléculaire (Da)	Dabigaran etexilate : 628 (35) Dabigatran : 472 (35)	436 (35)	460 (35)	738 (35)
Ki (nmol/L)	4,5 (35)	0,4 (35)	0,08 (35)	0,56 (35)
Biodisponibilité	6,5 % (36)	66-100 % (37,38)	50 % (39,40)	62 % (41)
Effet de la nourriture	Tmax retardé de 2h (42)	Tmax retardé de 1,5h (37,38,43) Cmax +40-75% (37,38,43) ASC +25-39% (37,38,43)	Tmax retardé de 1 h (40,44)	Tmax retardé de 30mn (45,46) Cmax +22% (45,46) ASC +15% (45,46)
Prodrug	OUI (35)	NON (35)	NON (35)	NON (35)
Tmax	1,5-3 h (47)	2-4 h (38,48)	2,5-4 h (39,40)	1-3 h (41)
Vd	60-70 L (49)	50 L (50)	21 L (35,40)	107L (46)
Liaison protéines plasmatiques	35 % (51)	92-95 % (38,52)	87 % (35,40)	55 % (53)
Métabolisme CYP3A4	NON (51,54)	OUI (35,38,55)	OUI (40,56)	OUI (46,53)
t_{1/2}	12-14 h (57)	5-9 h (35)	12 h (40,56)	10-14 h (41,46)
Élimination	Urinaire 80% (51) Fécale 20% (51)	Urinaire 66% (35,38,55) Fécale 33% (35,38,55)	Urinaire 27 % (35,56) Fécale 55 % (35,56)	Urinaire 35 % (58) Fécale 65 % (58)

Tableau V. Propriétés pharmacocinétiques des AOD

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Age				
âge ≥ 65 ans	ASC +40-100% (49,59)	NR	ASC +30% ; Cmax x1 (40,61) t1/2 = 15,5h (61)	NR
âge ≥ 75 ans	NR	ASC +50% ; t1/2 = 11-13h (38,60)	NR	NR
Poids				
poids ≤ 50 Kg	NR	ASC +14% ; Cmax +24% (62)	ASC +22% (40,63)	NR
poids ≤ 60 Kg	NR	NR	NR	ASC +13% ; Cmax +40% (46)
poids ≥ 100 Kg	Cmin -20% (49)	NR	NR	NR
poids ≥ 120 Kg	NR	ASC +12% ; Cmax +4% (62)	ASC -30% (40,63)	NR
Sexe				
femmes	ASC +20-50% ; Cmax +20-30% (47,49)	Pas de différence (38,60)	ASC +15% ; t1/2 = 15h (61)	Effet minime (64)
Fonction hépatique				
Child Pugh A	NR	ASC +20% ; Cmax +5% (38,65)	ASC +3% (65)	ASC -4,2% ; Cmax -10% (65) t1/2 +13%
Child Pugh B	ASC -6% ; Cmax -30% (65)	ASC +130% ; Cmax +30% (65,66)	ASC +9% (65)	ASC -4,8% ; Cmax -32% (65) t1/2 +38%
Child Pugh C	NR	NR	NR	NR
Fonction rénale				
80>Cl≥50 mL/min	ASC +50% ; Cmax +10% (67) t1/2 = 17h	ASC +44% ; Cmax +25% (68) t1/2 = 8,7h	ASC +16% ; Cmax x1 (69)	ASC +32% (46)
50>Cl≥30 mL/min	ASC +220% ; Cmax +70% (67) t1/2 = 19h	ASC +52% ; Cmax +20% (68) t1/2 = 9h	ASC +30% ; Cmax x1 (69)	ASC +74% (46)
30>Cl≥15 mL/min	ASC +530% ; Cmax +110% (67) t1/2 = 28h	ASC +64% ; Cmax +35% (68) t1/2 = 9,5h	ASC +45% ; Cmax x1 (69)	ASC +72% (46)
Cl<15 mL/min	NR	NR	ASC +40% ; Cmax -100% (70)	NR
Cl<15 mL/min + dialyse	ASC +100% ; Cmax -84% (67) t1/2 = 34h	NR	ASC -15% ; Cmax -15 % (70)	NR

Tableau VI. Propriétés pharmacocinétiques des AOD chez les populations particulières

1.2.1 Dabigatran

Le dabigatran est une petite molécule non peptidique, très basique et chargée en permanence à pH physiologique, ce qui la rend hydrophile et donc peu absorbable au niveau intestinal. Il est administré sous forme de prodrug : le dabigatran etexilate qui est moins basique et plus lipophile, ce qui permet d'améliorer l'absorption (35). Il est administrable par voie orale.

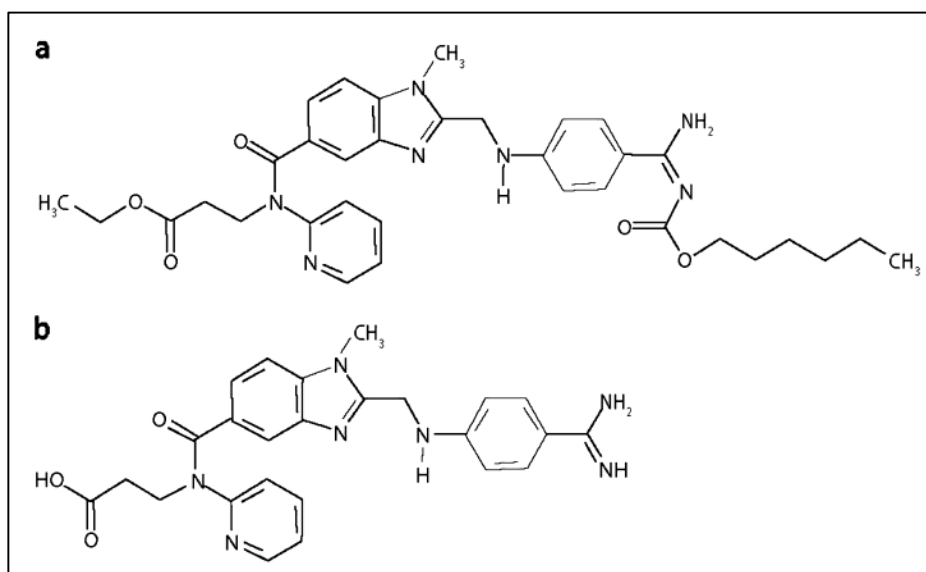


Figure 2. Structure chimique du dabigatran etexilate (a) et du dabigatran (b) (36)

1.2.1.1 Propriétés pharmacodynamiques

- Mécanisme d'action :

Le dabigatran est administré sous forme de prodrug dépourvue d'action pharmacologique, le dabigatran etexilate, rapidement absorbée et convertie en dabigatran. Le dabigatran, substance plasmatique active, est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa), puissant, compétitif et réversible. Il agit en se liant au site actif de la thrombine, et inhibe aussi bien la thrombine libre que la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Cette action lui permet de prévenir la formation de thrombus (49).

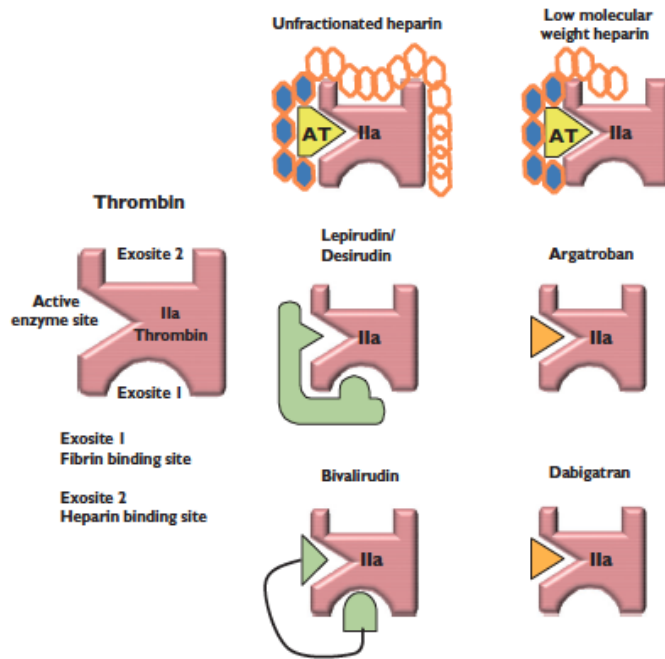


Figure 3. Mode d'action des inhibiteurs directs de la thrombine (71).

- Modifications des tests de la coagulation :

D'après les résultats des études de phase II, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique de dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant (49). Le dabigatran prolonge de façon dose-dépendante les tests de coagulation de routine : le temps de céphaline activée (TCA), le temps de thrombine (TT) et le temps d'écarine (ECT), et il augmente le taux de prothrombine (TP) (72). Le TCA, allongé par le dabigatran, permet d'apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation mais il peut sous-estimer l'effet anticoagulant et n'est pas adapté pour en fournir une quantification. De plus la réponse n'est pas linéaire et la sensibilité du test dépend du réactif utilisé (36,72). Le dabigatran n'a qu'un faible effet sur le TP (72,73). Ces deux tests manquent de spécificité et peuvent également être modifiés pour des raisons autres que l'utilisation du médicament. Le TT et l'ECT sont particulièrement sensibles au dabigatran et sont prolongés selon une relation dose-réponse linéaire aux concentrations thérapeutiques en dabigatran (36,72). Le TT est allongé même pour des concentrations résiduelles (donc faibles) en dabigatran, ce qui peut être utile lorsque la prise de dabigatran est suspectée ou que la nature de l'anticoagulant que prend le patient n'est pas connue, mais également lorsqu'il existe un doute sur

l'observance du traitement (73). Seuls les tests plus spécifiques de la cible comme l'ECT, le TT dilué et le test chromogénique anti-IIa permettent une mesure de l'activité anti-IIa et donc de la concentration plasmatique en dabigatran (72,73).

Recommandations 2013 de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis concernant les tests à réaliser pour le dabigatran (72) :

1. TCA pour déterminer l'intensité relative de l'anticoagulation.
2. TT : si normal, indique un niveau très bas voire indétectable de dabigatran.
3. TT dilué pour déterminer la concentration plasmatique en dabigatran.

- Agents de réversion spécifiques :

- **Idarucizumab (PRAXBIND®) :**

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie au dabigatran libre mais également au dabigatran lié à la thrombine, avec une affinité 300 fois plus importante que la thrombine, ce qui permet de diminuer la fraction libre du dabigatran et de neutraliser son activité anticoagulante (74).

C'est l'étude de phase III REVERSE-AD qui a permis à l'idarucizumab d'obtenir son AMM comme agent de réversion spécifique du dabigatran (75). Cette étude a été menée chez des patients qui présentaient un saignement non contrôlable ou menaçant le pronostic vital, mais également chez des patients dont la prise en charge nécessitait la réalisation d'une procédure invasive urgente. Les patients recevaient deux bolus de 2,5 g d'idarucizumab dans un intervalle de moins de 15 minutes. Le pourcentage médian de réversion du dabigatran, évalué par le TT dilué et l'ECT, était de 100% après la première administration d'idarucizumab. 12 et 24 heures après la seconde administration, le TT dilué était inférieur à la limite supérieure de sa valeur normale chez 80 à 90% des patients et l'ECT était également inférieur à la borne supérieure de sa valeur normale chez 54 à 72% des patients. Les concentrations de dabigatran libre ont chuté d'environ 80 ng/mL à moins de 20 ng/mL après la première administration d'idarucizumab. Cette concentration était toujours inférieure à 20 ng/mL chez 93% des patients 12 heures après la seconde administration, et chez 79% des patients 24 heures après. L'arrêt

du saignement était en moyenne observé 11 heures après l'administration de l'idarucizumab. Parmi les 90 patients inclus dans l'étude, 18 sont décédés, dont 10 de causes vasculaires (5 saignements fatals). L'idarucizumab permet donc de diminuer très rapidement les concentrations en dabigatran libre, d'antagoniser son activité anticoagulante, et à terme d'arrêter le saignement. Il faut toutefois noter que cette étude n'utilisait pas de comparateur, il est donc impossible de savoir si l'idarucizumab fait mieux que la stratégie de prise en charge actuelle des saignements graves sous dabigatran, c'est à dire l'administration de concentré de complexe prothrombinique.

- **Ciraparantag ou Aripazine (PER977)**

Le ciraparantag est une petite molécule synthétique créée pour se lier aux HBPM et aux HNF. Il a été découvert récemment que cette molécule se liait également aux AOD. Des études animales ont démontré sa capacité à agir comme antidote de ces nouveaux agents (76).

Chez un modèle de rat, une réduction du volume du saignement de plus de 90% a été observée après administration d'une dose de dabigatran 100 fois supérieure à la dose normale (77). Aucune étude n'a pour l'instant été réalisée chez l'homme pour tester la capacité de réversion du ciraparantag avec le dabigatran.

1.2.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

La biodisponibilité du dabigatran etexilate n'est pas dépendante de la dose et n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments. Il est ensuite rapidement et totalement converti par hydrolyse en dabigatran, forme active plasmatique. Les études d'escalade des doses ont montré que l'augmentation de la concentration plasmatique était proportionnelle à la dose de dabigatran, ce qui indique un profil pharmacocinétique linéaire (59). Le dabigatran est un substrat de la glycoprotéine P

(PgP), un transporteur d'efflux, potentiellement source d'interactions médicamenteuses (49).

- Distribution :

Le dabigatran présente un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques, indépendamment de sa concentration, ce qui le rend peu sensible aux interactions médicamenteuses par déplacement de cette liaison (51). La Cmax et l'ASC de la concentration plasmatique en fonction du temps sont proportionnelles à la dose.

Les concentrations plasmatiques ont été mesurées dans les différentes indications du dabigatran (49) :

Indication	Dose	Cmax (25^{ème}-75^{ème} percentile)	Crésiduelle (25^{ème}-75^{ème} percentile)
PTG/PTH	220mg x1	70,8 (35,2 – 162,0) ng/mL	22,0 (13,0 – 35,7) ng/mL 90 ^{ème} percentile = 67 ng/mL
FA	150mg x2	175,0 (117,0 – 275,0) ng/mL	91,0 (61,0 – 143,0) ng/mL 90 ^{ème} percentile = 200 ng/mL
TVP/EP	150mg x2	NR	59,7 (38,6 – 94,5) ng/mL 90 ^{ème} percentile = 146 ng/mL

La variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques en dabigatran est importante, de l'ordre de 30-40% (35,59), d'où des intervalles très larges de concentrations observées.

L'interprétation de ces concentrations est difficile, toutefois le GIHP propose des seuils pour la prise en charge des patients sous dabigatran devant subir une intervention chirurgicale urgente (78,79) :

Concentration plasmatique	Prise en charge
< 30 ng/mL	Le geste peut être réalisé sans majoration du risque hémorragique
30-200 ng/mL	Concentrations thérapeutiques - Reporter l'intervention de 12 heures si possible - Si report impossible, opérer et antagoniser si saignement anormal
200 – 400 ng/mL	Risque hémorragique mineur - Reporter l'intervention de 12 à 24 heures - Si report impossible, opérer et antagoniser si saignement anormal - Discuter la dialyse si Cockcroft < 50 mL/min
> 400 ng/mL	Surdosage, risque hémorragique majeur Envisager la dialyse

Il faut également noter que l'analyse des données de l'étude RE-LY a montré que le risque de saignements majeurs augmentait significativement ($p < 0.0001$) avec l'exposition au dabigatran (et donc la concentration plasmatique), et que la survenue d'AVC ischémiques était inversement corrélée à la concentration résiduelle en dabigatran ($p = 0.045$) (80).

- Biotransformation et élimination :

Le dabigatran est majoritairement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée à un taux correspondant au débit de filtration glomérulaire (51), le reste étant transformé par conjugaison en acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Des études réalisées avec différents substrats ont démontré l'absence d'implication des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) dans le métabolisme du dabigatran (42,47,54,81). La demi-vie terminale d'élimination est indépendante de la dose (57).

- Populations particulières :

- Âge :

Des études pharmacocinétiques de phase I menées sur des volontaires sains ont montré une augmentation de 40 à 100% de l'ASC chez les sujets âgés de plus de 75 ans, en comparaison aux sujets plus jeunes (49,59). Ces résultats reflètent sans doute la réduction de la clairance de la créatinine chez les patients âgés. L'analyse de l'étude RE-LY a montré une concentration résiduelle supérieure de 31% chez les sujets dont l'âge était supérieur à 75 ans en comparaison aux patients de 65 à 75 ans. De plus, cette concentration résiduelle était inférieure de 22% chez les patients de moins de 65 ans par rapport à celle observée chez les patients de 65 à 75 ans, ce qui confirme l'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran (14).

Il est donc recommandé de réduire la posologie à 150 mg par jour chez les patients âgés de plus de 75 ans dans la « prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG » ; et à 220 mg par jour chez les patients de plus de 80 ans dans la « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV » et le « traitement des EP et TVP chez l'adulte » (49).

- Sexe :

Dans les études réalisées sur la « prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG », l'exposition au dabigatran était environ 40 à 50% plus élevée chez les femmes (49). Concernant les patients traités par dabigatran pour la « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV », une étude a montré une exposition au dabigatran 20 à 30% plus élevée chez les femmes âgées comparées aux hommes du même âge, ce qui peut s'expliquer par une altération de la fonction rénale plus importante chez les femmes avec un poids plus faible que celui des hommes (47).

Aucune adaptation de dose en fonction du sexe n'est nécessaire (49).

- Poids :

L'expérience clinique est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Une étude a montré que les concentrations résiduelles en dabigatran chez les patients de plus de 100 kg étaient environ 20% inférieures à celles des patients pesant entre 50 et 100 kg (49). Une analyse de l'étude RE-LY a montré une augmentation de 21% de la concentration moyenne chez les patients de moins de 50 kg par rapport à ceux pesant entre 50 et 100 kg, et de 53% par rapport aux patients pesant plus de 100 kg (80).

Aucune adaptation de dose n'est recommandée en cas de poids « extrême », mais ces patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique plus étroite.

- Fonction hépatique :

Cette population a été exclue des essais cliniques, et, par manque de données disponibles, l'utilisation du dabigatran est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie (49).

Toutefois, une étude a montré qu'une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de classe B) n'avait que peu d'effets sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran (ASC multipliée par 0,94 et Cmax par 0,70) (65). Le dabigatran étant peu lié aux protéines plasmatiques et n'étant métabolisé que par conjugaison et pour seulement 20% du produit, il n'est pas affecté de manière significative par une insuffisance hépatique modérée (82).

- Fonction rénale :

Dans les études de phase I sur volontaires sains, l'exposition au dabigatran s'est révélée 2,7 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'exposition au dabigatran rapportée était 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que pour les patients sans insuffisance rénale (49). Dans l'étude RE-LY, les patients présentant une insuffisance rénale modérée avaient des concentrations

plasmatiques en dabigatran pré et post-dose en moyenne supérieures de 2,29 et 1,81 fois respectivement, par rapport aux patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (14). Dans l'étude RE-COVER, les concentrations résiduelles en dabigatran étaient respectivement 1,8 et 3,6 fois supérieures chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée, par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale (15). Ces résultats ont été confirmés dans l'étude RE-COVER II (16). Une étude menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère a montré une augmentation de l'ASC de 1,5, 3,2, et 6,3 fois respectivement, et la Cmax de 1,1, 1,7 et 2,1 fois respectivement, par rapport à des patients non insuffisants rénaux. Il n'y a pas eu de retard dans l'absorption du dabigatran (Tmax inchangé), mais la demi-vie d'élimination a été augmentée à 16,6 heures, 18,7 heures et 27,5 heures chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement. Cette même étude a également montré que l'ASC était multipliée par 2 et la Cmax moyenne très réduite (13,5 ng/mL) par rapport aux sujets sains (85,3 ng/mL), avec une demi-vie allongée à 34 heures, chez les patients en insuffisance rénale terminale et dialysés (67).

Ainsi, le dabigatran est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il est recommandé d'adapter sa posologie à 150 mg par jour dans la prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG pour les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée. En revanche, dans la prise en charge de la FANV ou dans le traitement des TVP et EP, il n'est pas recommandé de modifier systématiquement la posologie des patients qui présentent une insuffisance rénale modérée. Toutefois, une réduction de la posologie à 220 mg par jour devra être envisagée en cas de risque élevé de saignement (49).

1.2.2 Rivaroxaban

Le rivaroxaban est un dérivé oxazolidinone de petite taille, dénué de groupement basique, ce qui lui procure une biodisponibilité importante (35). Il est également administrable par voie orale.

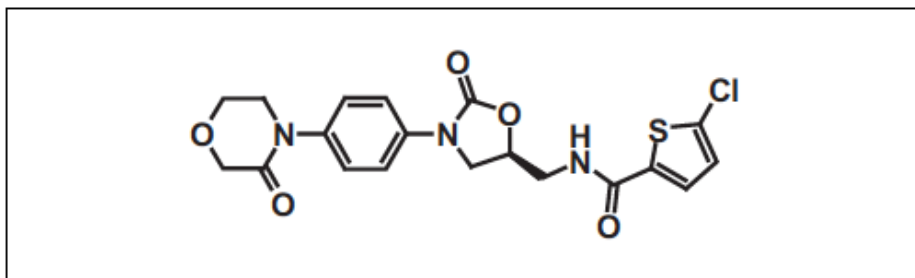
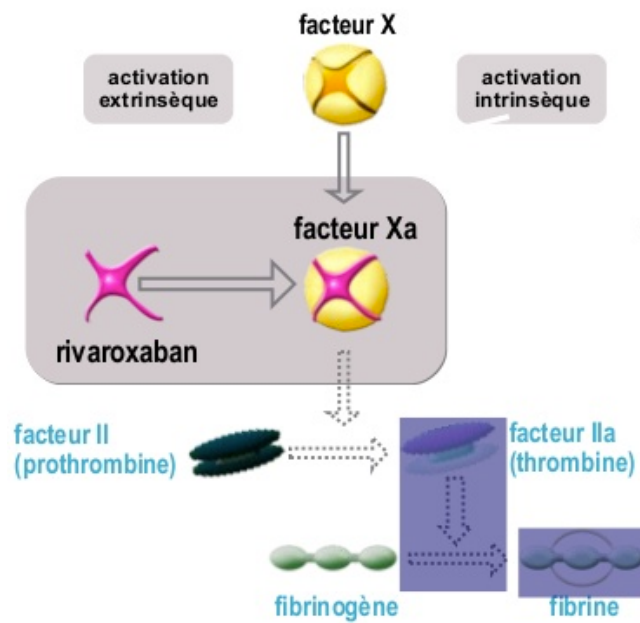


Figure 4. Structure chimique du rivaroxaban (83)

1.2.2.1 Propriétés pharmacodynamiques

- Mécanisme d'action :

Le rivaroxaban est un inhibiteur oral, puissant, direct et hautement sélectif du facteur Xa. Il se lie de façon rapide et réversible au site actif du facteur Xa libre, mais également à celui du facteur Xa lié au complexe prothrombinase ou associé à un caillot. Cette action lui permet d'inhiber la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'a pas d'action directe sur la thrombine, ni sur les plaquettes (38).



Weitz J.I. et al. CHEST 2008, June, Supplementum 234-56

Figure 5. Mécanisme d'action du rivaroxaban (84)

- Modification des tests de la coagulation :

Le rivaroxaban modifie de façon dose dépendante le TP et le TCA (35,37). L'effet sur ces tests est de courte durée et observable essentiellement lors du pic de concentration (Cmax). L'allongement du TCA est peu important avec un ratio 1,5-2,5 aux concentrations pharmacologiques, et non linéaire (inflexion de la pente aux concentrations élevées) (72,85). De plus, il est moins sensible lorsque les concentrations en rivaroxaban sont faibles (72). Le TP est plus sensible au rivaroxaban que le TCA, présente une relation linéaire avec la concentration plasmatique de rivaroxaban, mais ne permet pas de la quantifier, seulement de déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (35,85). Un TP normal avec la plupart des réactifs exclut une intensité significative d'anticoagulation causée par le rivaroxaban (72). L'effet sur le TP est influencé par la prise de nourriture : lorsque le rivaroxaban est pris à jeun, l'augmentation observée du TP est de 44-53% selon la dose administrée, contre 53-83% lorsqu'il est pris avec un repas (35). Le poids a également un effet sur le TP puisque chez les patients dont le poids est inférieur ou égal à 50 kg il est augmenté de 15%, alors que chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 120 kg il est réduit de 18% (62). Dans le cas du TP comme du

TCA, la sensibilité des tests dépend beaucoup des réactifs utilisés (72). L'INR ne doit pas être utilisé pour refléter l'anticoagulation engendrée par l'utilisation des inhibiteurs directs du facteur Xa (86). Le rivaroxaban n'a pas d'action sur le ECT et le TT de par sa spécificité pour le facteur Xa (48,72). Seuls les tests chromogéniques anti-Xa, spécifiques de la cible, très sensibles, permettent d'obtenir la concentration plasmatique de rivaroxaban. Il en existe des trousse commercialisées (85).

Recommandations 2013 de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis concernant les tests à réaliser (72) :

1. TP pour déterminer l'intensité relative de l'anticoagulation
 2. Tests spécifiques anti-Xa pour déterminer la concentration plasmatique en rivaroxaban.
- Agents de réversion spécifiques :

- **Andexanet alpha** :

L'andexanet alpha est un agent de réversion spécifique destiné à neutraliser les effets des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa. Il s'agit d'un facteur Xa humain recombinant et modifié, agissant comme protéine leurre, qui n'a aucune activité catalytique mais conserve sa propriété de liaison des inhibiteurs à son site actif avec une haute affinité. L'andexanet se lie aux inhibiteurs du facteur Xa et les séquestre, ce qui permet de restaurer l'activité endogène du facteur Xa et donc de réduire l'activité anticoagulante (87).

L'étude ANNEXA-R (phase III) a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de l'andexanet en tant qu'antidote du rivaroxaban (87). Les patients recevaient une dose de 20 mg de rivaroxaban pendant 4 jours puis, au 4^{ème} jour, 4 heures après la prise de rivaroxaban (Tmax), les patients recevaient de l'andexanet administré en bolus intraveineux de 800 mg plus ou moins suivi d'une perfusion continue de 8 mg par minute pendant 120 minutes (soit 960 mg au total pour les patients recevant le bolus et la perfusion continue), ou un placebo. Après l'administration du bolus d'andexanet, l'activité anti-Xa était réduite en 2 à 5 minutes de façon bien plus importante qu'avec l'administration de placebo (92 ± 11% versus

18 ± 15% avec $p < 0.001$). L'effet de réversion persiste environ 2 heures, puis l'activité anti-Xa rejoint celle observée avec l'administration du placebo. L'administration du bolus suivi d'une perfusion continue de 2 heures a réduit l'activité anti-Xa dans les mêmes proportions que présenté plus haut, et la perfusion a permis de prolonger l'activité de l'andexanet de 2 heures, puis l'activité anti-Xa a également rejoint le niveau du groupe placebo. L'andexanet diminue la concentration plasmatique moyenne de rivaroxaban libre de façon significativement plus importante que le placebo (23,4 ng/mL versus 4,2 ng/mL pour le placebo, $p < 0.001$) après l'administration d'un bolus suivi ou non d'une perfusion.

- **Ciraparantag ou Aripazine (PER977)**

Une étude réalisée ex-vivo sur du plasma humain traité avec du rivaroxaban a montré la capacité du ciraparantag à antagoniser l'activité anti-facteur Xa du rivaroxaban de manière dose dépendante (77,88).

Chez le même modèle de rat que celui utilisé pour tester le dabigatran, une réduction du volume du saignement de plus de 90% a également été observée lorsque les rats recevaient une dose de rivaroxaban 100 fois supérieure à la dose normale (77).

Enfin, chez un modèle de lapin avec lacération du foie, la perte de sang induite par le rivaroxaban a été réduite de la même façon avec une dose de 30 mg/kg de ciraparantag comparé à une dose de 75 mg d'andexanet (89,90). Toutefois, les tests de coagulation (TP, TCA et activité anti-Xa) dont les valeurs étaient augmentées par le rivaroxaban, n'ont pas été réduites par l'administration du ciraparantag ; il n'y a pas eu non plus de changement dans la concentration plasmatique en rivaroxaban (90). Comme pour le dabigatran, aucune étude n'a pour l'instant été réalisée chez l'homme.

1.2.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

L'absorption du rivaroxaban est rapide et presque totale, mais au delà de 15 mg par jour on observe une réduction de la biodisponibilité et de la vitesse d'absorption (37). La prise de nourriture n'a pas d'influence significative sur la biodisponibilité, l'ASC ou la Cmax pour les comprimés à 2,5 et 10 mg (37). A contrario, une étude a montré que l'absorption du rivaroxaban était retardée de 1,5 heures en moyenne lorsqu'il était pris de façon concomitant à la nourriture, que l'ASC était augmentée de 25% pour des doses de 10 et 20 mg, et que la Cmax était augmentée d'environ 40% pour une dose de 10 mg et 75% pour celle de 20 mg (43). Les comprimés à 15 et 20 mg doivent être pris avec de la nourriture, ce qui permet d'augmenter l'ASC de 39% et donc de compenser la réduction de la biodisponibilité pour ces dosages (37,38). Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont linéaires jusqu'à la dose de 15 mg par jour (38). Il est un substrat de la PgP (38).

- Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est très importante pour le rivaroxaban, la principale protéine concernée étant l'albumine (38,52). Il est donc possible d'observer des interactions médicamenteuses par déplacement de cette liaison.

Les concentrations plasmatiques observées pour le rivaroxaban sont les suivantes (38) :

Indication	Dose	Cmax (10^{ème}-90^{ème} percentile)	Cmin (10^{ème}-90^{ème} percentile)
SCA	2,5 mg x2	47 (13 – 123) ng/mL	9,2 (4,4 – 18) ng/mL
PTG/PTH	10 mg x1	101 (7 – 273) ng/mL	14 (4 – 51) ng/mL
MTEV	20 mg x1	215 (22 – 535) ng/mL	32 (6 – 239) ng/mL

Le RCP ne présente pas de données sur les concentrations observées en rivaroxaban dans le cadre de la FANV. Une étude a montré les concentrations suivantes (79) :

Indication	Dose	Cmax	Cmin
		(5 ^{ème} -95 ^{ème} percentile)	(5 ^{ème} -95 ^{ème} percentile)
FA	20 mg x1	249 (184 - 343) ng/mL	44 (12 – 137) ng/mL

De la même façon que pour le dabigatran, l'interprétation de ces concentrations est difficile, et le GIHP propose les mêmes seuils que pour le dabigatran pour la prise en charge des patients sous rivaroxaban devant subir une intervention chirurgicale urgente (78,79). Toutefois la dialyse n'est pas proposée dans ce cas car le rivaroxaban n'est pas dialysable.

- Métabolisme et élimination :

Le rivaroxaban est métabolisé et éliminé par plusieurs voies : environ 2/3 de la dose subit une dégradation par voie métabolique, les métabolites étant ensuite éliminés pour la première moitié dans les urines, pour l'autre moitié par voie fécale, et le 1/3 restant est excrété directement dans les urines sous forme inchangée (35,38,55). Le rivaroxaban est métabolisé par les CYP3A4 et 2J2, mais également par d'autres mécanismes indépendants des cytochromes. Il est également un substrat de la PgP (35,38,55). Le rivaroxaban sous forme inchangée est la forme plasmatique circulante, il ne présente pas de métabolites (37,38). La variabilité interindividuelle de ces paramètres est de l'ordre de 30-40% (38).

- Populations particulières :

- Âge :

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban apparaissent plus élevées que chez les patients plus jeunes, avec une ASC moyenne observée environ 1,5 fois supérieure. La demi-vie d'élimination est

également plus longue (11-13 heures) (35). Cette différence s'explique par la réduction de la fonction rénale chez les patients âgés et non par l'âge lui-même (38,60).

Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie sur le seul critère de l'âge.

- Sexe :

Il n'a pas été observé de différence cliniquement pertinente selon le sexe concernant les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban (38,60).

- Poids :

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban sont peu influencées par le poids. En effet, les résultats d'une étude montrent chez les patients de moins de 50 kg une augmentation de 24% de la Cmax et de 14% pour l'ASC, chez les patients de plus de 120 kg une augmentation négligeable de 4% de la Cmax et de 12% de l'ASC, par rapport aux patients de 70-80 kg (62).

Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, par conséquent il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du rivaroxaban en cas de poids extrême (38).

- Fonction hépatique :

Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de classe A), l'impact sur les caractéristiques pharmacocinétiques observé était mineur, avec une multiplication de l'ASC par 1,2 sans modification de la Cmax (38,65). L'ASC était par contre multipliée par 2,3 et la Cmax par 1,3 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (65,66). Chez ces patients, l'inhibition de l'activité du facteur Xa a été multipliée par 2,6 et l'allongement du TQ par 2,1 en comparaison aux volontaires sains (38). Il n'y a pas de données disponibles concernant les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

La présence d'une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement significatif, y compris chez les patients porteurs d'une cirrhose

avec un score de Child Pugh de classe B ou C, est une contre-indication à l'utilisation du rivaroxaban (38).

○ Fonction rénale :

L'augmentation de la concentration plasmatique en rivaroxaban a été démontrée comme liée à la diminution de la fonction rénale. En effet, on observe une augmentation de 44% de l'ASC chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, de 52% chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée, et de 64% chez ceux qui présentent une insuffisance rénale sévère. Dans cette même étude, la Cmax était augmentée d'environ 25%, 20% et 35% chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement (68). Ceci impacte de façon importante l'inhibition de l'activité du facteur Xa, avec une augmentation de 50% en cas d'insuffisance rénale légère, 90% pour les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée, et 100% pour ceux qui présentent une insuffisance rénale sévère (38,68). Les temps de demi-vie d'élimination observés étaient augmentés à 8,7, 9 et 9,5 heures chez les patients en insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. En revanche, pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les recommandations d'adaptation de la posologie sont les suivantes (38) :

- Dans la FANV la posologie doit être réduite à 15 mg en une prise journalière.
- Dans le traitement des TVP et EP il faudra envisager une réduction de la posologie à 15 mg en une prise par jour en cas de risque de saignement qui prévaudrait sur le risque thrombotique.

L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (38).

1.2.3 Apixaban

L'apixaban est également une molécule de petite taille administrable par voie orale (35).

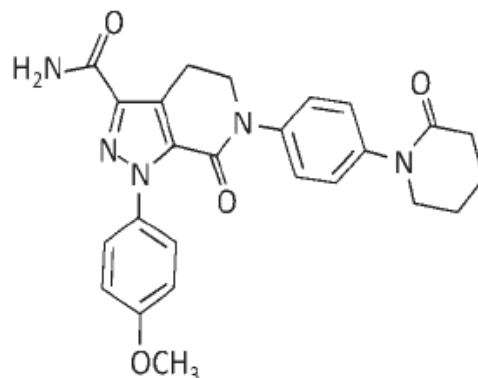


Figure 6. Structure chimique de l'apixaban (39)

1.2.3.1 Propriétés pharmacodynamiques

- Mécanisme d'action :

L'apixaban est un inhibiteur oral, puissant, direct, réversible et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Il inhibe à la fois le facteur Xa libre mais aussi celui qui est lié au caillot, ainsi que l'activité de la prothrombinase. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire (40).

- Modification des tests de la coagulation :

L'apixaban modifie les résultats des tests de la coagulation : il augmente le TP, et allonge le TCA. Néanmoins les modifications constatées sont de faible ampleur et soumises à un degré de variabilité important (40). Le TP est augmenté de manière concentration dépendante, mais il peut être normal aux concentrations thérapeutiques en apixaban, en fonction du réactif utilisé (86). De plus, il n'est pas assez sensible pour permettre d'évaluer la concentration plasmatique en apixaban, son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce but (86). Le TP dilué est lui

aussi augmenté de façon concentration-dépendante, avec une sensibilité qui dépend du réactif utilisé (86). Il n'est pas plus sensible que le TP simple et ne permet donc pas de quantifier la concentration en apixaban. Le TCA montre également une prolongation dose-dépendante jusqu'à un plateau atteint pour une concentration en apixaban de 200 ng/mL, il n'a donc pas d'intérêt pour en mesurer la concentration (86). Le TT et l'ECT ne sont pas affectés par l'apixaban de par son mécanisme d'action anti-Xa (86). Seuls les tests chromogéniques spécifiques de l'activité anti-Xa permettent de mesurer la concentration plasmatique de l'apixaban (40,86) . Il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques en apixaban et l'activité anti-Xa, dont le maximum est atteint lors du pic de concentration (Cmax) (40).

- Agents de réversion spécifiques :

- **Andexanet alpha :**

L'étude ANNEXA-A (phase III) a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de l'andexanet avec l'apixaban. Les patients recevaient une dose de 5 mg d'apixaban par jour pendant 3,5 jours, et, au 4^{ème} jour, 3 heures après la prise d'apixaban (Tmax), les patients recevaient de l'andexanet administré en bolus intraveineux de 400 mg plus ou moins suivi d'une perfusion continue de 4 mg par minute pendant 120 minutes, ou un placebo (87). La dose d'andexanet utilisée est moins importante que celle utilisée pour antagoniser le rivaroxaban car les concentrations plasmatiques initiales en apixaban sont moins élevées, et son volume de distribution plus petit. Les résultats ont montré qu'après l'administration du bolus d'andexanet, l'activité anti-Xa était réduite en 2 à 5 minutes de façon bien plus importante qu'avec l'administration de placebo ($94 \pm 2\%$ versus $21 \pm 9\%$; $p < 0,001$), et l'effet de réversion persistait environ 2 heures. L'activité anti-Xa rejoignait ensuite celle observée avec l'administration du placebo. L'administration de l'andexanet suivie d'une perfusion continue de 2 heures a permis de réduire de la même manière l'activité anti-Xa, et de prolonger d'autant de temps l'activité de l'andexanet. L'activité anti-Xa a ensuite également rejoint le niveau du groupe placebo. L'andexanet a permis d'obtenir ces résultats en diminuant la concentration plasmatique moyenne d'apixaban libre de façon significativement plus importante que le placebo (9,3 ng/mL versus 1,9 ng/mL pour le placebo, $p < 0,001$) après l'administration du bolus, et de

6,5 ng/mL versus 3,0 ng/mL pour le placebo, avec $p < 0,001$ après l'administration du bolus suivi de la perfusion (87).

- **Ciraparantag ou Aripazine (PER977)**

De même que pour le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban a montré une réduction du volume du saignement de plus de 90% chez un modèle de rat, dans le cas où ils recevaient une dose d'apixaban 100 fois supérieure à la dose normale (77).

Le ciraparantag a également été évalué ex-vivo sur du plasma humain traité avec l'apixaban et a montré sa capacité à antagoniser l'activité anti-facteur Xa de l'apixaban de manière dose dépendante (77,88).

Il n'y a pas actuellement de donnée disponible chez l'homme concernant l'administration du ciraparantag comme agent de réversion pour l'apixaban.

1.2.3.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

L'apixaban est rapidement absorbé (40,44) et sa pharmacocinétique est linéaire, avec une augmentation des paramètres proportionnelle à la dose administrée jusqu'à la dose de 10 mg, tandis qu'à des doses supérieures à 25 mg l'absorption est limitée et la biodisponibilité réduite. La variabilité interindividuelle de ces paramètres est d'environ 30%. L'apixaban est un substrat de la PgP (40).

- Distribution :

Les concentrations plasmatiques observées pour l'apixaban sont les suivantes (40) :

Indication	Dose	Cmax (5^{ème}-95^{ème} percentile)	Cmin (5^{ème}-95^{ème} percentile)
PTG/PTH	2,5 mg x2	77 (41 – 146) ng/mL	51 (23 – 109) ng/mL
FA	2,5 mg x2	123 (69 – 221) ng/mL	79 (34 – 162) ng/mL
	5 mg x2	171 (91 – 321) ng/mL	103 (41 – 230) ng/mL
TVP/EP	2,5 mg x2	67 (30 – 153) ng/mL	32 (11 – 90) ng/mL
	5 mg x2	132 (59 – 302) ng/mL	63 (22 – 177) ng/mL
	10 mg x2	251 (111 – 572) ng/mL	120 (41 – 335) ng/mL

- Métabolisme et élimination :

L'apixaban est éliminé à la fois sous forme de métabolites dans les fèces, mais également par voie urinaire (35,56). Il est métabolisé principalement par le CYP 3A4, avec une contribution mineure des CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Il subit une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle (40,56). Au niveau de la circulation plasmatique, l'apixaban est retrouvé sous forme inchangée, sans métabolites actifs circulants.

- Populations particulières :

- Âge :

Les concentrations plasmatiques en apixaban observées chez les patients âgés de plus de 65 ans sont plus élevées que chez les patients plus jeunes, avec une ASC augmentée d'environ 30%, sans augmentation de la Cmax (40,61). Le

temps de demi-vie est allongé chez les patients âgés par rapport aux patients jeunes (15,5 versus 12 heures) (61).

Une réduction de la posologie à 2,5 mg deux fois par jour est requise dans la prise en charge de la FANV, si l'âge du patient est supérieur ou égal à 80 ans (40). Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'apixaban dans les autres indications.

- Poids :

Il a été montré qu'un poids inférieur à 50 kg était associé à une augmentation de l'exposition à l'apixaban de 22%, et un poids supérieur à 120 kg à une réduction de l'exposition de 30%, en comparaison aux sujets dont le poids était compris entre 65 et 85 kg (40,63).

Dans la prise en charge de la FANV, il faudra réduire la posologie à 2,5 mg deux fois par jour si le poids du patient est inférieur ou égal à 60 kg. Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de l'apixaban dans les autres indications (40).

- Sexe :

Le sexe a un impact très modeste sur l'exposition à l'apixaban. En effet, elle est supérieure d'environ 15% chez les femmes par rapport aux hommes (40,61). La demi-vie observée est un peu plus longue chez les femmes (15 heures versus 12,5 heures) (61).

- Fonction hépatique :

Les patients de cette population ont été exclus des études cliniques et peu de données sont donc disponibles. Une étude a montré que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'apixaban à la dose de 5 mg n'ont pas été altérées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, avec une ASC multipliée par 1,03 et 1,09 respectivement (40,65).

Ainsi, l'apixaban est utilisable avec précautions chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée, sans nécessité d'adapter la posologie (40). Il est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique associée à une

coagulopathie avec un risque de saignement significatif, et il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (40).

○ Fonction rénale :

La diminution de la fonction rénale a été démontrée comme liée à une augmentation de l'exposition à l'apixaban. L'ASC était augmentée d'environ 16% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, 30% pour ceux présentant une insuffisance rénale modérée, et 45% en cas d'insuffisance rénale sévère (40,69). La Cmax de l'apixaban n'a pas été modifiée. Les données des études réalisées chez les patients en insuffisance rénale terminale non dialysés montrent une réduction de 100% de la Cmax et une augmentation d'environ 40% de l'ASC de l'apixaban (70). Chez les patients dialysés, la Cmax et l'ASC étaient réduites d'environ 15% (70).

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, par contre elle doit être réduite à 2,5 mg deux fois par jour dans la prise en charge de la FANV chez les patients dont la créatinine est supérieure ou égale à 133 $\mu\text{mol/L}$ (40). L'utilisation de l'apixaban n'est pas recommandée chez les patients en insuffisance rénale terminale ou dialysés (40).

1.2.4 Edoxaban

L'edoxaban, même s'il est le plus « gros » des AOD reste une petite molécule, également administrable par voie orale (35).

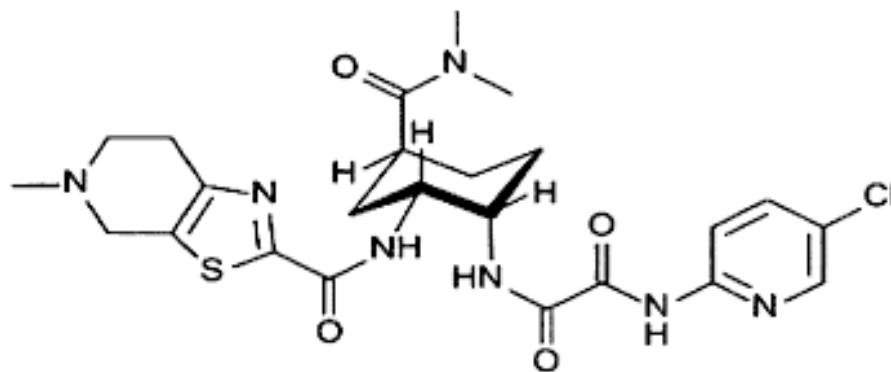


Figure 7. Structure chimique de l'edoxaban (91)

1.2.4.1 Propriétés pharmacodynamiques

- Mécanisme d'action :

L'edoxaban est un inhibiteur direct, compétitif, réversible et hautement sélectif du facteur Xa libre et lié au complexe prothrombinique (46).

- Modification des tests de la coagulation :

De par son mécanisme d'action, l'edoxaban augmente le TP et prolonge le TCA avec une corrélation linéaire aux concentrations plasmatiques. Une étude de phase I a montré que pour une dose d'edoxaban de 60 mg, l'augmentation moyenne du TCA était de 21% 1,5 heures après la prise et 4% 12 heures après, et celle du TP de 40-50% 1,5 heures post-prise et 10% 12 heures après (92). Cette corrélation entre les paramètres mesurés et la concentration en edoxaban était plus forte pour le TP que pour le TCA, ce qui montre une meilleure sensibilité du TP (92). Néanmoins cette sensibilité est insuffisante lorsque les concentrations plasmatiques en edoxaban sont faibles (93). Il existe également une corrélation linéaire entre l'activité anti-Xa et les concentrations en edoxaban, qui est plus importante que pour les autres tests (92). La mesure de l'activité anti-Xa par des tests chromogéniques est plus sensible que les autres tests (93). Les effets pharmacodynamiques mesurés par le dosage de l'activité anti-Xa sont prévisibles et corrélés à la dose d'edoxaban (46). Ainsi, le TP peut être utilisé pour déterminer l'intensité de l'anticoagulation car un TP normal exclut une concentration élevée en edoxaban ; par contre, un TP normal n'exclut pas la présence d'edoxaban (93). L'activité anti-Xa doit être utilisée pour quantifier la concentration d'edoxaban ; une activité anti-Xa normale excluant une concentration plasmatique d'edoxaban cliniquement significative (93).

- Agents de réversion spécifiques :

- **Andexanet alfa**

L'étude ANNEXA n'a pas été réalisée avec l'edoxaban. Les seules données disponibles sont celles obtenues dans une étude de phase II dans laquelle

l'edoxaban était administré à la posologie de 60 mg par jour pendant 6 jours ; puis les patients recevaient, 3 heures après la dernière prise d'edoxaban, soit un bolus de 600 mg d'andexanet, soit un bolus de 800 mg suivi d'une perfusion continue de 8 mg par minute pendant 1 heure, soit un placebo (94). L'activité anti-Xa mesurée a été réduite de façon dose dépendante de 52% et 73% pour les bolus d'andexanet à 600 et 800 mg respectivement ; elle restait à ce niveau pendant la perfusion pour le groupe concerné, puis retournait au même niveau que le groupe placebo environ 2 heures après le bolus ou après la fin de la perfusion.

- **Ciraparantag ou Aripazine (PER977)**

L'edoxaban est la seule molécule pour laquelle le ciraparantag a été testé chez l'homme. Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration intraveineuse d'une dose unique de 100 à 300 mg de ciraparantag, 3 heures après l'administration de 60 mg d'edoxaban, a permis de réduire en 10 minutes le temps de saignement de 37% à 10% au dessus de sa valeur basale (76). Chez les patients sous placebo, il a fallu entre 12 et 15 heures pour atteindre cette valeur de 10% au dessus de la baseline. Après administration du ciraparantag, le temps de saignement est resté dans cet intervalle de 10% au dessus de la valeur basale pendant 24 heures (76).

1.2.4.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

L'edoxaban est absorbé rapidement avec une biodisponibilité moyenne (41). Une étude a montré que la prise de nourriture chez des volontaires sains caucasiens augmentait l'ASC de façon faible (ratio $ASC_{\text{nourris}}/ASC_{\text{à jeun}} = 1,15$ avec IC90% [1,05-1,26]) et la Cmax (ratio $C_{\text{max,nourris}}/C_{\text{max,à jeun}} = 1,22$ avec IC90% [0,96-1,55]), et retardait l'absorption de 30 mn en moyenne (45). L'edoxaban est un substrat de la PgP (46).

- Distribution :

Il n'y a pas de données dans le résumé des caractéristiques du produit concernant les concentrations plasmatiques en edoxaban.

Dans les études de phase I réalisées sur volontaires sains, la C_{max} moyenne obtenue après la prise d'une dose unique de 60 mg d'edoxaban était comprise entre 135 et 404 ng/mL (95^{ème}–97^{ème}), et entre 120 et 184 ng/mL après la prise d'une dose de 30 mg (95). La C_{min} était comprise entre 9 et 18 ng/mL après une dose unique de 60 mg d'edoxaban (96).

Une étude de phase II réalisée chez des patients atteints de FA a montré les résultats suivants (64,98) :

Indication	Dose	C _{max}	C _{min}
		(5 ^{ème} – 95 ^{ème} percentile)	(5 ^{ème} – 95 ^{ème} percentile)
FA	30mg x1	80 (60 – 120) ng/mL	12 (5 – 20) ng/mL
	60mg x1	170 (120 – 250) ng/mL	20 (10 – 40) ng/mL

Enfin, les données issues de l'étude de phase III ENGAGE AF-TIMI 48 (99) où l'edoxaban était utilisé chez des patients atteints de FANV sont les suivantes :

Indication	Dose	C _{min}
		(25 ^{ème} – 75 ^{ème} percentile)
FA	30mg x1	18,4 (10,1 – 32,3) ng/mL
	60mg x1	36,1 (19,4 – 62,0) ng/mL

- Métabolisme et élimination :

L'edoxaban est métabolisé par hydrolyse mais également par conjugaison ou oxydation via le CYP3A4 (<10%) (46,53). L'edoxaban sous forme inchangée est le composé principal présent dans la circulation (58). Il est un substrat de la glycoprotéine P (100). Environ 35% de la dose administrée sont éliminés par voie

rénale, le reste étant éliminé dans les fèces, et 70% de la dose d'edoxaban administrée est éliminée sous forme inchangée (58).

- Populations particulières :

- Âge :

Dans une analyse de population de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'âge n'a pas montré d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'edoxaban.

Il n'est donc pas nécessaire de réduire les doses chez les patients âgés, toutefois des précautions devront être prises en cas de coadministration avec l'acide acétylsalicylique chez ces patients, le risque de saignement étant plus élevé (46).

- Poids :

Une analyse de population dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a permis de montrer que l'ASC et la C_{max} étaient augmentées de 13% et 40% respectivement, chez les patients ayant un poids faible (moyenne 55 kg) par rapport aux patients présentant un poids plus important (moyenne 84 kg) (46). Dans les deux études de phase III réalisées pour l'edoxaban, l'efficacité observée chez les patients de moins de 60 kg était comparable à celle de la warfarine, alors que la dose d'edoxaban était réduite de moitié (99).

Ainsi, la dose recommandée en edoxaban est de 30 mg par jour chez les patients dont le poids est inférieur ou égal à 60kg (46).

- Sexe :

Le sexe semble avoir un effet minime sur les propriétés pharmacocinétiques de l'edoxaban (64). Aucune réduction de dose n'est nécessaire (46).

- Fonction hépatique :

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée a montré une ASC réduite de 4,2% et 4,8% respectivement, et

une réduction de la Cmax de 10% et 32% respectivement par rapport aux sujets sains (65). La demi-vie était augmentée de 13% dans le groupe insuffisance hépatique légère et de 38% dans le groupe insuffisance hépatique modérée (65).

Il n'est pas recommandé de modifier la dose d'edoxaban chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (46). Par contre, son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère, et il est contre-indiqué chez les patients qui présentent une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement significatif (46).

- Fonction rénale :

Une étude a montré que l'ASC était augmentée de 32% chez les patients en insuffisance rénale légère, de 74% chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée, et 72% chez les patients en insuffisance rénale sévère non dialysés (46). Dans une autre étude, les résultats montrent que l'utilisation de l'edoxaban à la posologie de 15 mg par jour chez des patients en insuffisance rénale sévère permet d'obtenir des concentrations plasmatiques et une tolérance proches de celles observées avec l'administration de 30 mg ou 60 mg par jour chez des patients en insuffisance rénale légère ou non insuffisants rénaux (101). Enfin, chez les patients en insuffisance rénale terminale, dialysés ou non, une étude a montré que la dialyse avait peu d'effet sur l'exposition à l'edoxaban. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose d'edoxaban supplémentaire après la dialyse, et elle n'est pas un moyen efficace d'éliminer l'edoxaban de la circulation contrairement au dabigatran (102).

Il n'y a donc pas d'adaptation de la dose d'edoxaban à réaliser en cas d'insuffisance rénale légère, par contre elle doit être réduite à 30 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (46). L'edoxaban n'est pas recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale terminale et pour les patients dialysés (46).

Le mode d'action des AOD est évidemment différent selon qu'ils sont anti-IIa ou anti-Xa, et leur impact sur les tests habituels de la coagulation l'est également. Par contre, leurs profils pharmacocinétiques (T_{max} , $t_{1/2}$) sont assez proches puisque le pic de concentration est atteint en 2 à 4 heures et la demi-vie d'élimination terminale est inférieure à 15 heures pour toutes les molécules. Cette demi-vie courte ainsi que leur pharmacocinétique linéaire et prévisible rend les AOD beaucoup plus maniables que les AVK. Néanmoins, certaines populations comme les patients insuffisants rénaux requièrent une attention particulière car sont à risque de présenter des modifications pharmacocinétiques importantes, notamment une augmentation de l'exposition aux AOD pouvant conduire à un surdosage et un risque de saignement.

1.3 Les interactions médicamenteuses avec les AOD

Il existe deux types d'interactions médicamenteuses : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

On parle d'interaction pharmacocinétique lorsqu'un médicament affecte une ou plusieurs étapes du devenir d'un autre médicament dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme ou élimination). L'effet obtenu peut être une augmentation ou une réduction de l'exposition au second médicament (103).

Dans le cas des AOD, des interactions pharmacocinétiques pourront être observées à plusieurs niveaux (cf. figure 9) :

- Absorption : par variation du pH gastrique mais également par induction/inhibition de la glycoprotéine P dont ils sont tous substrats,
- Métabolisme : pour les anti-Xa qui sont métabolisés par les cytochromes hépatiques,
- Élimination : surtout pour le dabigatran dont l'élimination est majoritairement rénale.

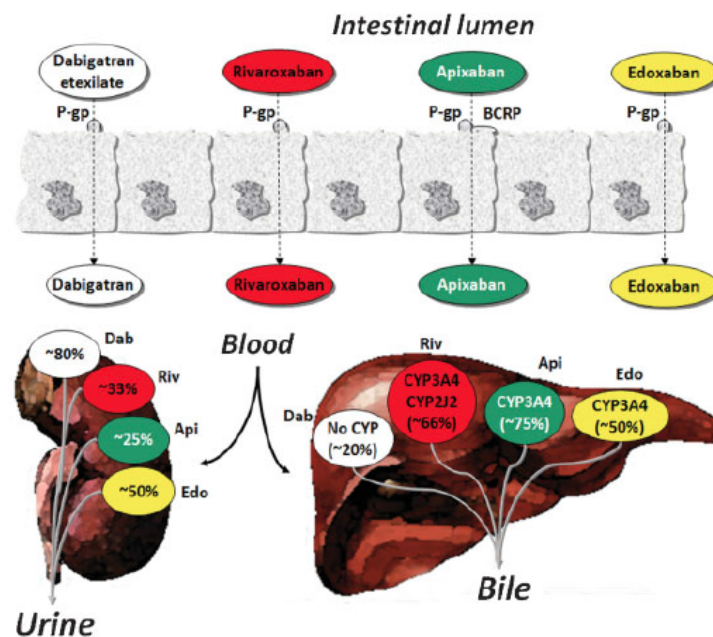


Figure 8. Absorption, distribution, métabolisme et élimination des anticoagulants oraux directs (104)

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu lorsque les effets d'un médicament sont modifiés par un autre. Il peut s'agir d'une interaction « directe », par exemple la compétition de deux médicaments au niveau de la même cible (même site d'action) ; mais elle peut être également indirecte (même action mais par des mécanismes différents). Ces interactions sont classées en fonction du résultat obtenu lors de l'administration des deux médicaments : l'effet peut être synergique/additif, avec la possibilité de majorer les effets indésirables d'un médicament par exemple ; au contraire l'effet obtenu peut être antagoniste, avec une réduction de l'effet du médicament (103).

La question de la pertinence clinique d'une interaction, qu'elle soit pharmacocinétique ou pharmacodynamique, se pose systématiquement. L'interaction sera considérée comme cliniquement pertinente si elle entraîne une modification du rapport bénéfice/risque du médicament pour le patient (pouvant mener à la contre-indication de l'association), ou si une adaptation posologique est nécessaire (105). L'évaluation de la pertinence clinique d'une interaction pharmacocinétique est encore plus difficile puisqu'il s'agit de relier un paramètre

pharmacocinétique (souvent l'ASC), à une conséquence clinique (106). Il est généralement admis qu'une augmentation de 100% (facteur 2) ou qu'une réduction de 50% de l'ASC conduit à une adaptation posologique, et l'interaction est alors considérée comme cliniquement pertinente (106).

Les médicaments pouvant présenter des interactions médicamenteuses potentielles avec les AOD sont nombreux et largement prescrits.

Par exemple pour le dabigatran, une étude rétrospective réalisée dans un hôpital néozélandais a montré la présence de médicaments pouvant entraîner une interaction potentielle avec l'AOD chez 75% des patients. Les antiagrégants plaquettaires étant les plus fréquents (47% des patients), suivis des inhibiteurs de la pompe à protons (46%) et des inhibiteurs puissants de la PgP (16%) (107). Une autre étude concernant le dabigatran a été menée en Australie, au Canada et aux États-Unis, et a montré que chez 34,1% à 51,1% des patients présentant un évènement indésirable sous dabigatran étaient prescrits des médicaments potentiellement inappropriés car à risque de favoriser la survenue d'effets indésirables. Parmi ces médicaments, on retrouvait les antithrombotiques dans 17,4% à 31,9% des cas (antiagrégants plaquettaires, héparines, AVK, AOD), les médicaments à risque de saignement dans 11,5 à 13,7% des cas (AINS, ISRS, ISRNa, corticoïdes systémiques), et enfin les médicaments qui peuvent interagir de façon significative avec le dabigatran via la PgP dans 10% à 17% des effets indésirables déclarés (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH, ciclosporine, dronedarone, tacrolimus, vérapamil, amiodarone et quinidine) (108).

De façon plus générale pour les AOD, les résultats d'une étude analysant 28 cas d'hémorragies sévères sous AOD afin d'identifier les facteurs de risque de complications hémorragiques, ont montré que la présence de comédications qualifiées d'« hasardeuses » (inhibiteurs de la PgP, antiagrégants plaquettaires, etc.) chez 40% des patients était identifiée comme un facteur de risque de complication hémorragique (109). Il est donc important de les prendre en compte lors de la prescription d'un AOD.

Revue de la littérature

Afin de recenser les interactions médicamenteuses observées avec les AOD, une revue systématique de la littérature a été réalisée sur PubMed® en utilisant les MeSH terms « dabigatran » and « drug interaction », « rivaroxaban » and « drug interaction », « apixaban » and « drug interaction » et « edoxaban » and « drug interaction » (cf. figure 9).

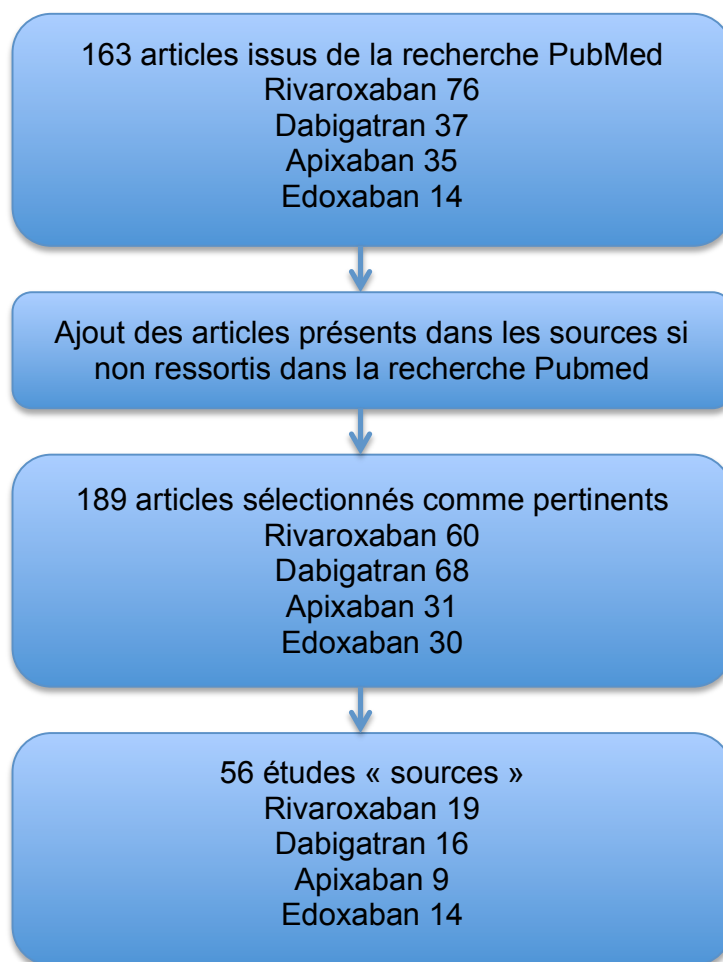


Figure 9. Logigramme de sélection des articles pour analyse bibliographique des interactions médicamenteuses avec les AOD

1.3.1 Les interactions pharmacodynamiques

Les résultats de la revue de la littérature sont présentés dans le tableau VII.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Enoxaparine HBPM	Augmentation AAXa et AAlla (49) ^{1,2}	Activité anti-Xa + 45% TP, TCA non modifiés (110) ^{1,8}	Emax AAXa + 15-42% ASC AAXa + 52-58% TCA non modifié (111) ^{1,12}	Emax AAXa + 12-25% Inhibition génération thrombine + 110-230% (96) ^{1,15}
Warfarine AVK	Pas de données ¹	TP + 180% TCA + 30% AAXa + 26% (112) ^{1,9}	Pas de données ¹	Pas de données ¹
Acide acétylsalicylique Antiagrégant plaquettaire	Données contradictoires (113,123,124) ^{3,4}	TP, TCA, AAXa non modifiés (83) ¹⁰ Facteur de risque de saignement majeur dans ROCKET-AF (114)	Augmentation risque de saignements majeurs (40,115)	TS + 30-60% TP, TCA, AAXa non modifiés (116) Augmentation taux de saignements (33) ^{16, 17}
Clopidogrel Antiagrégant plaquettaire	TCA + 0-35% (117) ^{3,5} TS non modifié	TS + 200% ¹⁰ Pas d'augmentation TP, TCA, AAXa (118)	TP, TCA, TS non modifiés (40) taux de saignement + 5% (119) ¹³	Augmentation taux de saignements (33) ¹⁶
Diclofenac AINS	Dose unique : TCA, ECT non modifiés (81) AINS : risque de saignement augmenté dans RE-LY (49) ⁶ , AINS : pas de différence dans autres études phase III (113) ⁷	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Naproxène AINS	Pas de données	TS + 80% TP, TCA, AAXa non modifiés (120) AINS : augmentation non significative du taux de saignements (121) ¹¹	AAXa + 60% TS + 30% (122) ¹⁴	TS + 24-72% TP, TCA, AAXa non modifiés (116) ¹⁸
ISRS et ISRNa	Augmentation du risque de saignement dans RE-LY (49)	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Tableau VII. Interactions pharmacodynamiques des AOD

AAXa = activité anti-Xa ; AAlla = activité anti-IIa ; TS = temps de saignement ;

Emax = effet maximal

Légende selon les RCP des AOD et l'ANSM (1) :

Contre-indication **Non recommandé** **Prudence/Surveillance**

¹ Le traitement concomitant par un autre anticoagulant est contre-indiqué avec les AOD en dehors des cas de relais entre deux molécules ou du maintien de la perméabilité d'un cathéter.

² Lorsque le dabigatran était administré 24 heures après l'énoxaparine, les activités anti-Xa et anti-IIa étaient plus élevées en comparaison à ce qui est observé avec le dabigatran seul. Les données de l'étude RE-LY montrent que l'utilisation concomitante d'anticoagulants augmente de 150% le taux de saignements majeurs (49).

³ Une sous-analyse de l'étude RE-LY a montré que l'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires avec le dabigatran augmentait significativement le risque de saignements majeurs, et que ce risque était encore davantage augmenté avec l'association de deux antiagrégants (123).

⁴ Les données poolées des études RE-MODEL, RE-NOVATE et RE-MOBILIZE n'ont pas montré de différence significative dans les taux de saignements en présence ou non d'acide acétylsalicylique. Dans cette analyse la posologie de l'acide acétylsalicylique était inférieure à 160 mg par jour (113). Toutefois il faut noter que l'étude PETRO (phase II) a montré une augmentation significative du taux de saignements lorsque le dabigatran était associé à l'acide acétylsalicylique. Dans cette étude le dabigatran était testé à la posologie de 300 mg par jour qui est supérieure aux doses utilisées actuellement (124).

⁵ La variation observée dans l'augmentation du TCA dépend de la dose de clopidogrel utilisée et du rythme d'administration, l'effet le plus important étant observé pour une prise unique de 600 mg de clopidogrel, alors que l'administration de doses multiples n'entraîne pas d'augmentation du TCA. Le temps de saignement n'était pas modifié.

⁶ Les données de l'étude RE-LY montrent une augmentation d'environ 50% du risque de saignement en cas d'administration prolongée des AINS.

⁷ L'analyse poolée des résultats des études RE-MODEL, RE-NOVATE et RE-MOBILIZE n'a pas montré de différence significative dans le taux de saignements majeurs en cas d'association avec les AINS.

⁸ L'augmentation de l'activité anti-Xa en présence de l'association énoxaparine-rivaroxaban reflète un effet additif des deux molécules sur ce paramètre. Les résultats obtenus pour le TP et le TCA avec l'association sont très proches de ceux obtenus pour le rivaroxaban seul.

⁹ Lors du switch entre la warfarine et le rivaroxaban, un effet synergique plus qu'additif a été observé sur le TP avec une augmentation de 180%, alors qu'il était simplement additif sur le TCA et l'activité anti-Xa. Cet effet n'a pas été observé 24 heures après la prise du rivaroxaban.

¹⁰ L'analyse poolée des résultats des études RECORD a montré une augmentation non significative des taux de saignements lors de l'association du rivaroxaban avec les antiagrégants plaquettaires, qui ne semble donc pas occasionner de sur-risque de

saignements post-opératoires. Il faut néanmoins souligner le faible effectif de patients traités par antiagrégants dans cette analyse ainsi que la disparité des spécialités et des doses prescrites (121). Le traitement concomitant par rivaroxaban et antiagrégant plaquettaire est contre-indiqué dans le cas de traitement post syndrome coronarien aigu, chez patients avec antécédents d'AVC ou AIT.

¹¹ L'analyse poolée des études RECORD n'a pas montré d'augmentation significative du taux de saignements en cas d'association du rivaroxaban avec les AINS. Dans cette étude l'effectif de patients traités par AINS était important mais il y avait une grande disparité dans les molécules et les doses prescrites (121).

¹² La variation observée dans l'effet sur l'activité anti-Xa dépend du moment de prise (simultané ou différé), l'effet le plus important étant observé pour une administration simultanée de l'apixaban et l'énoxaparine. Les résultats obtenus ici suggèrent un effet approximativement additif des deux molécules sur l'activité anti-Xa.

¹³ L'association au clopidogrel a été identifiée comme un facteur de risque de saignement dans l'étude APPRAISE (phase II), avec une augmentation du taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs. Les patients inclus dans cette étude recevaient l'apixaban en post SCA, indication qui n'est pas validée actuellement.

¹⁴ L'augmentation de l'activité anti-Xa observée ici s'explique par une augmentation de la biodisponibilité et donc de l'exposition à l'apixaban par le naproxène.

¹⁵ L'augmentation de l'activité anti-Xa suite à l'administration de l'énoxaparine avec l'edoxaban dépend du moment de prise (simultané ou décalé). L'effet le plus important est obtenu pour une administration concomitante. Lorsque l'edoxaban était administré 6 heures après l'énoxaparine, l'activité anti-Xa et la génération de la thrombine retournaient environ 6 heures après la prise aux valeurs correspondantes à l'edoxaban seul.

¹⁶ Il est signalé dans le résumé des caractéristiques du produit que lorsque l'edoxaban est associé à l'acide acétylsalicylique et d'autres antiagrégants plaquettaires, le taux de saignements majeurs est doublé par rapport à l'edoxaban seul (46).

¹⁷ L'administration de l'acide acétylsalicylique à faible ou forte dose avec l'edoxaban a entraîné un effet additif sur le temps de saignement, sans modifier le TP, TCA et l'activité anti-Xa par rapport à l'edoxaban seul. L'utilisation régulière d'acide acétylsalicylique à forte dose (325mg) n'est pas recommandée en association à l'edoxaban.

¹⁸ L'administration concomitante de naproxène avec l'edoxaban entraîne un allongement du temps de saignement de 72% et 24% à 4 et 24 heures post-dose respectivement. Cette augmentation est cohérente avec un effet additif des deux molécules. Les tests de la coagulation n'ont pas été modifiés par l'association. L'utilisation régulière d'AINS n'est pas recommandée avec l'edoxaban.

Administration concomitante d'autres anticoagulants

Peu d'études ont analysé l'effet de l'administration concomitante des AOD avec d'autres anticoagulants. Les données disponibles avec l'énoxaparine montrent une augmentation attendue de l'activité anti-Xa, généralement additive pour les anti-Xa. Les AVK, à travers la warfarine, n'ont été testés qu'en association avec le rivaroxaban et ont montré un impact important sur les tests de la coagulation. Pour le dabigatran, les données issues de l'étude RE-LY montrent une augmentation des saignements majeurs d'environ 2,5 fois (49).

En raison d'un risque accru de saignement, l'utilisation concomitante des AOD avec d'autres anticoagulants (HNF, HBPM, AVK, autre anticoagulant oral) est contre-indiquée, excepté dans les cas de relais entre deux anticoagulants ou d'utilisation d'HNF pour maintenir la perméabilité d'un cathéter (38,40,46,49).

Administration concomitante des antiagrégants plaquettaires et AINS

Les résultats des études menées sur l'utilisation concomitante des AOD avec les antiagrégants plaquettaires et les AINS ne sont pas homogènes, mais il semble y avoir tout de même une augmentation du risque de saignements en leur présence.

En conséquence, les fabricants des AOD recommandent tous une utilisation prudente de ces associations, avec une évaluation rigoureuse de la balance bénéfique/risque et la mise en place d'une surveillance accrue. Pour le rivaroxaban, l'utilisation régulière d'acide acétylsalicylique à dose élevée (325 mg) n'est pas recommandée, et l'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires est même contre-indiquée dans le cas de traitement post SCA, chez les patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT (38), Pour l'edoxaban, l'utilisation régulière d'AINS n'est pas recommandée (40).

1.3.2 Les interactions pharmacocinétiques

Le potentiel d'interactions pharmacocinétiques n'est pas identique pour tous les AOD.

Ils sont tous des substrats de la glycoprotéine P (PgP), un transporteur d'efflux qui a pour fonction principale et normale de renvoyer une partie du médicament absorbé vers la lumière intestinale, et donc de réduire l'exposition au médicament. Ainsi, si la PgP est inhibée, une augmentation de l'exposition au médicament peut être observée. Les inducteurs et inhibiteurs de la PgP sont des médicaments largement prescrits. Dans une étude réalisée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, 42% d'entre eux prenaient au moins un médicament qui affectait la PgP, et 5% en prenaient deux (simvastatine 22%, amiodarone 8%, carvedilol 4%, diltiazem 2%, dipyridamole 1%, propranolol 1% et vérapamil 1%) (125). Une interaction par le biais de la PgP peut donc concerner tous les AOD.

Par contre, ils ne sont pas tous métabolisés au niveau des cytochromes hépatiques et notamment au niveau du CYP3A4, et ne seront donc pas affectés de la même manière par la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ces cytochromes. Le dabigatran n'est pas métabolisé par ce processus et ne sera donc pas concerné par ces interactions (51). Concernant les anti-Xa, seule une partie de leur métabolisme passe par cette voie des cytochromes hépatiques. L'apixaban devrait être le plus sensible à une inhibition de cette voie puisqu'elle est responsable de 75% de son métabolisme, puis le rivaroxaban (66%) et l'edoxaban (50%).

Les résultats de la revue de littérature sont présentés dans les tableaux VIII, IX, X et XI.

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodarone Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 12-60% ¹ Cmax + 50% ¹ (49,126)	Données in-vitro : faible risque d'IM (127)	Pas de données ⁸	ASC + 40% ⁹ Cmax + 66% ⁹ (128)
Dronédarone Inhibiteur PgP	ASC + 30-136% ² Cmax + 114-125% ² (49)	Pas de données	Pas de données	ASC + 85% ¹⁰ Cmax + 46% ¹⁰ (128)
Digoxine Pas d'action Substrat du CYP3A4	ASC + 7% Cmax + 3% (129)	ASC - 12% Cmax - 5% (130)	Pas de données	ASC + 9,5% Cmax + 15,6% (128,131)
Quinidine Inhibiteur PgP	ASC + 53% ³ Cmax + 56% ³ (49)	Pas de données	Pas de données	ASC + 35-76,7% ¹¹ Cmax + 8-85% ¹¹ (41,128,132)
Diltiazem Inhibiteur modéré CYP3A4 Inhibiteur PgP	Cmax + 5% (133)	Pas de données	ASC + 40% Cmax + 31% (134)	Pas de données
Vérapamil Inhibiteur modéré CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 18-143% ⁴ Cmax + 12-179% ⁴ (126,135)	Données in-vitro : faible risque d'IM (127)	Pas de données	ASC + 53% Cmax + 29% (128,132)
Atorvastatine Inhibiteur faible CYP3A4	ASC - 18% (54)	ASC - 1% Cmax - 2% (130)	Pas de données	ASC + 2% Cmax - 14% (128)
Aténolol Pas d'action	Pas de données	Pas de données	ASC - 15% Cmax - 18% (40)	Pas de données
Clopidogrel Substrat du CYP3A4	ASC - 4% ; + 35% ⁵ Cmax - 8% ; + 69% ⁵ (117)	ASC - 3% ⁷ Cmax - 9% ⁷ (118)	Pas de données	Pas de données
Ticagrelor Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 27-73% ⁶ Cmax + 23-95% ⁶ (49)	Pas de données ⁷	Pas de données	Pas de données
Acide acétylsalicylique Pas d'action	Pas de données	ASC - 9% ⁷ Cmax + 6% ⁷ (83)	Pas de données	ASC + 3-30% ¹² Cmax + 6-35% ¹² (116)
Enoxaparine Pas d'action	Pas de données	Pas de données	Pas de données	ASC + 2-4% Cmax + 5-7% (96)

Tableau VIII. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments du système cardiovasculaire

IM : interaction médicamenteuse

Légende selon les RCP des AOD et l'ANSM (1) :

Contre-indication **Non recommandé** **Prudence/Surveillance** **Adaptation posologique**

¹ L'augmentation de l'exposition entraînée par l'amiodarone est plus importante pour la prise d'une dose unique. Dans RE-LY l'augmentation de l'ASC n'était que de 12%. La posologie doit être réduite uniquement dans la prévention des ETEV post chirurgie.

² L'augmentation de l'exposition au dabigatran varie en fonction du mode d'administration (dose unique/multiple) et du moment de prise (simultané/décalé de 2 heures) de la dronédarone. L'augmentation la plus importante est observée après administration de doses multiples de dronédarone avec prise simultanée du dabigatran.

³ Le dabigatran était administré 3 jours consécutifs et la quinidine au 3^{ème} jour. La réduction de posologie ne concerne que la prévention des ETEV post chirurgie.

⁴ L'augmentation de l'ASC et de la Cmax du dabigatran dépend de la forme de vérapamil (libération immédiate ou prolongée) et du moment de prise (simultané ou en décalé). L'effet le plus important est observé pour une prise unique de vérapamil à libération immédiate administré 1 heure avant le dabigatran. L'effet était inférieur à 20% en cas de prise 2 heures après le dabigatran. Dans RE-LY, l'ASC était augmentée de 23%. La posologie de dabigatran doit être réduite dans toutes les indications et il doit être pris en même temps que le dabigatran.

⁵ L'augmentation de l'exposition dépend de la dose de clopidogrel administrée et du rythme d'administration (dose unique/multiple). L'effet le plus important était observé pour une dose unique de 300 mg de clopidogrel. L'administration de dose multiple n'a presque pas d'effet.

⁶ L'augmentation de l'ASC et de la Cmax varie en fonction de la dose de ticagrelor et des modalités d'administration (dose unique ou multiple et moment de prise). L'effet le plus important est obtenu pour l'administration simultanée d'une dose unique de ticagrelor. Il est réduit en cas d'administration de doses multiples avec une prise décalée de 2 heures.

⁷ L'association avec les antiagrégants plaquettaires est contre-indiquée dans le traitement post SCA.

⁸ Des données de l'étude ARISTOTLE ont montré que le taux d'AVC et d'ES était plus élevé dans le groupe avec amiodarone (1,24% par an versus 1,29% par an), tout comme le taux de décès toutes causes (4,15%/an versus 3,43%/an). Le taux de saignements était lui plus élevé dans le groupe qui ne recevait pas d'amiodarone (2,18%/an versus 1,86%/an) (136).

⁹ On observe également une augmentation du Tmax de 0,25 heures et une réduction de la demi-vie de 1 heure. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 il n'y a pas eu de différence dans l'efficacité et la sécurité des traitements en fonction de la prise concomitante d'amiodarone (46).

¹⁰ La dronédarone augmente également la demi-vie de l'edoxaban d'environ 2 heures. La posologie de l'edoxaban doit être réduite en cas de coadministration avec la dronédarone.

¹¹ La quinidine entraîne également une augmentation de 12 à 68% de la concentration résiduelle en edoxaban, ainsi qu'une réduction de la demi-vie de 1,5 heures. Une étude

comparant l'administration IV et PO de l'edoxaban avec la quinidine a montré que l'inhibition de la PgP intervenait également au niveau de l'élimination de l'edoxaban.

¹² La différence observée dans l'augmentation de l'ASC et la Cmax de l'edoxaban dépend de la dose d'acide acétylsalicylique. En effet, c'est l'acide acétylsalicylique à forte dose qui entraîne la plus grande augmentation de l'exposition à l'edoxaban. L'utilisation d'acide acétylsalicylique à forte dose (325 mg) n'est pas recommandée avec l'edoxaban.

MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Clarithromycine Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 19-49% ¹ Cmax + 15-60% ¹ (49,137)	ASC + 54% ⁶ Cmax + 40% ⁶ (138)	Pas de données	Pas de données
Erythromycine Inhibiteur modéré CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Pas de données	ASC + 34-39% ⁷ Cmax + 38-40% ⁷ (138,139)	Pas de données	ASC + 85% Cmax + 68% (46)
Fluconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4	Pas de données	ASC + 42% Cmax + 28% (138)	Pas de données	Pas de données
Kétoconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 138-153% ² Cmax + 135-149% ² (49)	ASC + 82-158% ⁸ Cmax + 53-73% ⁸ (138)	ASC + 99% ¹⁰ Cmax + 63% ¹⁰ (134)	ASC + 87% Cmax + 89% (46)
Itraconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole ³	Données in-vitro : potentiel inhibiteur < autres antifongiques (127)	Pas de données	Pas de données
Posaconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
IP : Ritonavir Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Pas de données ⁴	ASC + 153% ⁹ Cmax + 55% ⁹ (138)	Pas de données	Pas de données
Rifampicine Inducteur puissant CYP 3A4 Inducteur PgP	ASC - 67% ⁵ Cmax - 66% ⁵ (140)	ASC - 50% Cmax - 22% (38,141)	ASC - 54% ¹¹ Cmax - 42% ¹¹ (142)	ASC - 34% ¹² Cmax + 6% ¹² (143)

Tableau IX. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments anti-infectieux

Légende selon les RCP des AOD et l'ANSM (1) :

Contre-indication **Non recommandé** **Prudence/Surveillance** **Adaptation posologique**

¹ L'augmentation de l'ASC et de la Cmax observée est variable selon les études et peut s'expliquer par la variabilité importante observée pour la biodisponibilité du dabigatran en présence de clarithromycine (40-70%).

² L'augmentation de l'ASC et de la Cmax varie en fonction du rythme d'administration du kétoconazole (dose unique ou multiple). L'effet le plus important est obtenu pour l'administration de doses multiples.

³ Il n'y a pas de données in-vivo mais les résultats in-vitro suggèrent une augmentation de l'ASC et de la Cmax du dabigatran proche de celles observées avec le kétoconazole.

⁴ Pas d'études réalisées mais non recommandé d'après son potentiel connu d'inhibition de la PgP.

⁵ Il est intéressant de noter qu'on observe toujours une réduction de l'ASC et de la Cmax à 7 et 14 jours après l'arrêt de la rifampicine. Cette réduction de l'exposition au dabigatran pourrait avoir des conséquences cliniques si les concentrations thérapeutiques nécessaires à l'effet anticoagulant n'étaient pas atteintes.

⁶ Une étude in-vitro a montré que la clarithromycine inhibait peu la PgP (127). Les résultats obtenus in-vivo s'expliquent donc probablement par l'inhibition du CYP3A4.

⁷ En cas d'insuffisance rénale l'augmentation observée pour l'ASC va jusqu'à 71% et seulement 21% pour la Cmax (le pic de concentration est donc moins important chez les insuffisants rénaux mais l'exposition globale est augmentée) (139). De la même façon que la clarithromycine, l'érythromycine n'a pas montré in-vitro un potentiel d'inhibition important de la PgP, elle inhibe donc essentiellement le CYP3A4 (127).

⁸ On observe avec le kétoconazole une augmentation dose dépendante de l'exposition au rivaroxaban. L'effet le plus important est obtenu pour une dose unique de 400 mg de kétoconazole.

⁹ Une étude in-vitro a montré que parmi les inhibiteurs de la protéase du VIH seul le ritonavir réduisait significativement l'efflux du rivaroxaban (environ 25%) (127). Les résultats in-vivo s'expliquent par le fait que l'effet inhibiteur du ritonavir passe également pas le CYP3A4. L'utilisation du ritonavir n'est pas recommandée avec le rivaroxaban.

¹⁰ Un allongement de la demi-vie de l'apixaban de 22% (2,4 heures) a également été observé.

¹¹ La rifampicine réduit l'exposition à l'apixaban à la fois en réduisant sa biodisponibilité (d'environ 25%) mais également en augmentant sa clairance systémique. L'association n'est pas recommandée uniquement dans le cas du traitement des TVP et EP.

¹² Lors de l'administration de la rifampicine avec l'edoxaban, les profils des concentrations plasmatiques moyennes en edoxaban étaient similaires avec ou sans rifampicine jusqu'à la Cmax, elles déclinaient ensuite plus rapidement en cas d'association à la rifampicine. La demi-vie était réduite de moitié et la clairance augmentée d'environ 30%.

MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Esoméprazole Inhibiteur de la pompe à protons	Pas de données	Pas de données	Pas de données	ASC + 3-6% ² Cmax -8 ; +1,5% ² (144)
Oméprazole Inhibiteur de la pompe à protons	Pas de données	ASC + 1% Cmax - 6,5% (145)	Pas de données	Pas de données
Pantoprazole Inhibiteur de la pompe à protons	ASC - 15-32% ¹ Cmax - 40% ¹ (42,47,126)	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Famotidine Anti-histamine H2	Pas de données	Pas de données	ASC + 0% Cmax - 2% (146)	Pas de données
Ranitidine Anti-histamine H2	Pas d'effet significatif (126)	ASC + 1% Cmax + 8% (43)	Pas de données	Pas de données
Hydroxyde d'aluminium et magnésium	Pas de données	ASC - 5% Cmax - 13% (43)	Pas de données	Pas de données

Tableau X. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et différents médicaments antiacides

¹ L'effet obtenu sur l'ASC et la Cmax du dabigatran est variable car soumis à la variabilité de l'effet antisécrétoire du pantoprazole. La réduction des paramètres s'explique par la diminution de la sécrétion gastrique d'acide, une augmentation du pH de l'estomac et donc une réduction de la biodisponibilité du dabigatran.

² L'augmentation de l'ASC et de la Cmax de l'edoxaban observée avec l'ésoméprazole était variable selon la forme d'administration de l'edoxaban (comprimé ou solution buvable).

AUTRES MÉDICAMENTS

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Diclofenac AINS Pas d'action	ASC + 1% Cmax - 2% (81)	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Naproxène AINS Pas d'action	Pas de données	ASC + 13% Cmax + 10% (120)	ASC + 55% ⁴ Cmax + 61% ⁴ (122)	ASC - 2% ⁵ Cmax - 4% ⁵ (116)
Ciclosporine Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur PgP	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole (49) ¹	Données in-vitro : faible risque d'IM (127) ³	Pas de données	ASC + 73% Cmax + 74% (46)
Tacrolimus Pas d'action	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole (49) ²	Augmentation exposition inférieure à la ciclosporine ³	Pas de données	Pas de données
Antiépileptiques Inducteurs puissants CYP3A4 Inducteurs PgP	Pas de données	Pas de données	Pas de données Exposition probablement diminuée (40)	Pas de données
Midazolam Substrat du CYP3A4 Pas d'action	Pas de données	ASC + 1% Cmax - 12% (138)	Pas de données	Pas de données

Tableau XI. Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et médicaments

« autres »

Légende selon les RCP des AOD et l'ANSM (1) :

Contre-indication **Non recommandé** **Prudence/Surveillance** **Adaptation posologique**

¹ Les résultats in-vitro suggèrent une augmentation de l'ASC et de la Cmax du dabigatran proche de celles observées avec le kétoconazole.

² Les données in-vitro suggèrent également une augmentation de l'ASC et de la Cmax du dabigatran proche de celles observées avec le kétoconazole. Toutefois, des données limitées sur l'utilisation concomitante de l'évérolimus avec le dabigatran montrent une inhibition plus faible de la PgP.

³ Une étude a comparé l'interaction entre la ciclosporine et le rivaroxaban avec celle engendrée par le tacrolimus avec le rivaroxaban, et a montré que la concentration plasmatique en rivaroxaban était significativement supérieure dans le groupe ciclosporine (147). Cette différence est expliquée par la réduction plus importante de l'activité de la PgP par la ciclosporine.

⁴ Une étude in-vitro a montré que le naproxène augmentait la biodisponibilité de l'apixaban via inhibition de la PgP (122).

⁵ L'utilisation régulière d'AINS n'est pas recommandée avec l'edoxaban.

L'analyse des interactions pharmacocinétiques observées amène à se poser la question de la pertinence clinique, qui a déjà été évoquée plus haut. Si on part du principe qu'une interaction pharmacocinétique est significative cliniquement dès lors qu'elle augmente l'ASC de 100% ou la réduit de 50%, alors les seules molécules à pouvoir entraîner ce type d'interaction sont la dronédarone (non commercialisée en France), le vérapamil, la rifampicine, le ritonavir (et éventuellement autres inhibiteurs de la protéase du VIH) et le kétoconazole (et probablement les autres antifongiques azolés). Les autres molécules associées dont l'augmentation ou la réduction de l'ASC ne dépasse pas ces valeurs seuil ne devraient pas entraîner de conséquences pour le patient. Toutefois, pour l'edoxaban par exemple, les auteurs des études réalisées sur la quinidine ou le vérapamil (qui augmentent l'exposition de moins d'un facteur 2) concluent qu'il peut quand même exister un impact clinique. Il faut prendre également en compte que ces interactions peuvent être majorées par certaines conditions comme l'insuffisance rénale. Les patients concernés par ces interactions devront donc être étroitement surveillés.

Parmi les articles analysés, les données disponibles sont principalement celles obtenues par les laboratoires lors de la réalisation des études de phase I. Très peu d'études pharmacologiques ont été réalisées par des sources indépendantes (148), et sur des patients. Toutes ces études étant réalisées sur volontaires sains, il est difficile de prédire si les résultats obtenus seront du même ordre chez les patients, et s'il y aura des conséquences cliniques. Pour la warfarine par exemple, il a été montré que des molécules qui n'avaient pas été identifiées comme entraînant une interaction cliniquement pertinente dans les études de phase I, pouvaient quand même entraîner des conséquences cliniques chez les patients (149). De plus, ces études de phase I sont pour la plupart réalisées avec des doses uniques, et les résultats obtenus pour des doses multiples peuvent être très différents (cas du clopidogrel avec le dabigatran par exemple (117)).

Les données obtenues dans cette revue de littérature correspondent à celles qui ont été publiées par l'ANSM en 2014 (1) et l'EHRA en 2015 (150). Les résultats publiés plus récemment ont été inclus ici, notamment en ce qui concerne l'edoxaban.

2 ARTICLE

2.1 Introduction

Quatre anticoagulants oraux d'action directe (AOD) dirigés contre les facteurs IIa ou Xa sont actuellement commercialisés : le dabigatran (anti-IIa), le rivaroxaban (anti-Xa), l'apixaban (anti-Xa) et l'edoxaban (anti-Xa). Ils sont tous indiqués dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) (38,40,46,49). Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont également indiqués dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique (38,40,49). Enfin, le rivaroxaban est le seul à avoir obtenu une AMM dans la prévention des ETE chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) (38).

Ces AOD sont amenés à être de plus en plus utilisés car, en plus de ne pas nécessiter de contrôle biologique et d'être moins soumis aux interactions médicamenteuses, ils sont présentés comme ayant une pharmacocinétique prévisible et un risque de saignement égal voire inférieur aux antivitamines K (AVK) (7). Néanmoins, les patients sous AOD peuvent également présenter des saignements majeurs, potentiellement graves et engageant le pronostic vital. Jusqu'alors et à cause du manque d'études et de l'absence d'antidotes spécifiques, la prise en charge de ces saignements était complexe et basée sur des avis d'experts fondés sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments et l'utilisation de médicaments procoagulants non spécifiques (151). En 2015, l'idarucizumab (Praxbind®) a obtenu son AMM européenne comme agent de réversion spécifique du dabigatran. Il est le seul antidote commercialisé actuellement, l'andexanet (anti-Xa) et le ciraparantag (tous AOD) étant toujours à l'étude. Ces antidotes sont indiqués lorsqu'une réversion rapide est requise, que ce soit pour la réalisation d'une procédure d'urgence ou en cas de saignement non contrôlé ou menaçant le pronostic vital (74). Ils ont pour objectif de se lier à l'AOD et de l'antagoniser, et donc de réduire la concentration plasmatique en AOD libre jusqu'à un niveau indétectable, permettant à terme d'arrêter le saignement (75,87). La commercialisation de ces antidotes apporte une solution pour la prise en charge

des hémorragies sous AOD, toutefois leur prix important attendu du fait de leur origine biologique va nécessairement mener à une discussion sur la sélection des patients susceptibles d'en bénéficier.

Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a mis en place depuis 2013 un registre prospectif appelé GIHP-NACO « observatoire des **G**estes **I**nvasifs et des **H**émorragies chez les **P**atients traités par **N**ouveaux **A**nti**C**oagulants **O**raux », pour recueillir des données sur la prise en charge actuelle des patients hospitalisés pour saignements sous AOD, ainsi que des patients sous AOD devant subir un geste invasif en urgence.

L'objectif de cette étude est de réaliser une étude ancillaire de celle menée à partir de l'observatoire GIHP-NACO, afin de mettre en évidence, chez les patients hospitalisés pour saignement, les facteurs qui permettent de prédire une concentration plasmatique élevée en AOD. Le but final est de pouvoir rapidement identifier les patients susceptibles de bénéficier au mieux de l'utilisation des antidotes. Les facteurs étudiés ici sont l'âge, le poids, la fonction rénale ainsi que la présence d'inhibiteurs enzymatiques et/ou de la glycoprotéine P (PgP).

2.2 Matériel et Méthode

Design de l'étude

L'observatoire GIHP-NACO est observationnel, prospectif, multicentrique (40 centres en France), et réalisé en ouvert. Il est divisé en deux parties : la première concerne les patients hospitalisés pour une hémorragie active sous AOD, la seconde les patients sous AOD dont la prise en charge inclue une chirurgie ou la réalisation d'une procédure invasive de façon urgente. Les patients ont été recrutés de juin 2013 à mars 2016. Ils étaient essentiellement screenés dans les services d'urgence et de réanimation, étaient inclus dès l'admission à l'hôpital après signature d'un accord de participation à l'étude, et les données les concernant étaient saisies dans un CRF électronique. Un suivi était organisé pendant l'hospitalisation et le patient était recontacté à un mois s'il était déjà sorti.

Cette analyse peut être qualifiée d'étude ancillaire, car elle n'était pas prévue à l'initiation du registre. Seule une partie des données intermédiaires issues de la

première partie, soient les patients hospitalisés pour hémorragie sous AOD, sera analysée ici.

Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés d'au moins 18 ans, traités au long cours et en curatif par un AOD, que ce soit pour la prise en charge d'une FANV ou le traitement d'une TVP ou EP ; et hospitalisés à la suite d'une hémorragie. La participation à cette étude n'était pas permise pour les femmes enceintes et pour les patients traités par AOD pour la prévention des ETEV post chirurgie orthopédique. Les patients refusant de participer à l'étude étaient également exclus.

Critères d'évaluation et objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet de la présence d'un ou plusieurs inhibiteurs enzymatiques et/ou de la PgP sur la concentration plasmatique en AOD. Le dabigatran n'étant pas métabolisé par les cytochromes hépatiques contrairement aux anti-Xa (rivaroxaban et apixaban), deux analyses seront réalisées séparément.

Les objectifs secondaires sont l'impact sur la concentration plasmatique en AOD d'un âge supérieur ou égal à 75 ans, d'un poids inférieur à 60 kg et d'une fonction rénale altérée avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.

Statistiques

L'existence de facteurs de risque associés à une concentration plasmatique élevée en AOD a été recherchée. L'analyse statistique a été conduite sur les patients ayant bénéficié d'une mesure de la concentration plasmatique en AOD au cours de leur séjour, et ce, de façon indépendante pour chaque AOD. Une analyse univariée ainsi qu'une analyse multivariée ont été réalisées à l'aide des tests appropriés (test non paramétrique de Wilcoxon et régression linéaire). Quatre covariables ont été étudiées : l'âge, le poids, la fonction rénale et la présence d'inhibiteurs enzymatiques et/ou de la PgP.

2.3 Résultats

Population de l'étude

Les données présentées sont issues d'une analyse intermédiaire réalisée sur 349 patients : 126 dans le groupe dabigatran et 223 dans le groupe rivaroxaban. Aucun patient sous apixaban n'a été inclus dans cette étude.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le tableau XII.

	Population totale	Dabigatran	Rivaroxaban
n	349	126 (36,1%)	223 (63,9%)
Age			
Médiane (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile)	79 (72-84)	81 (75-87)	77 (69-82)
Sexe			
Hommes	207 (59,3%)	73 (57,9%)	134 (60,1%)
Femmes	142 (40,7%)	53 (42,1%)	89 (39,9%)
Poids			
Médiane (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile)	75 (64-85)	72 (61-84)	75 (65-85)
IMC			
Médiane (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile)	25,7 (23,3-29,3)	24,9 (22,5-28,1)	26,1 (23,6-29,4)
Clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)			
Médiane (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile)	52 (36-69)	40,5 (32-64)	55 (42-72)
CI ≥ 90mL/min	35 (10,0%)	10 (7,9%)	25 (11,2%)
90 > CI ≥ 60mL/min	83 (23,8%)	24 (19,1%)	59 (26,5%)
60 > CI ≥ 30mL/min	177 (50,7%)	62 (49,2%)	115 (51,6%)
30 > CI ≥ 15mL/min	46 (13,2%)	25 (19,8%)	21 (9,4%)
CI < 15mL/min	8 (2,3%)	5 (4,0%)	3 (1,3%)
Antécédents médicaux			
Non connus	23 (6,9%)	11 (9,2%)	12 (5,6%)
Hypertension artérielle	231 (68,3%)	83 (68,6%)	148 (68,2%)
Insuffisance cardiaque	68 (20,1%)	25 (20,7%)	43 (19,8%)
Cardiopathie ischémique	67 (19,8%)	29 (24,0%)	38 (17,5%)
Accident vasculaire cérébral	71 (21,0%)	31 (25,6%)	40 (18,4%)
Diabète	73 (21,5%)	26 (21,3%)	47 (21,7%)
Maladie vasculaire périphérique	77 (22,8%)	33 (27,3%)	44 (20,3%)
Fonction hépatique anormale	13 (3,9%)	7 (5,9%)	6 (2,8%)
Éthylisme chronique	26 (7,7%)	11 (9,0%)	15 (6,9%)
Antécédent de saignement	51 (15,1%)	17 (14,1%)	34 (15,7%)

Tableau XII. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

On remarque que les patients inclus dans cette étude sont des patients âgés (médiane à 79 ans), l'âge étant plus élevé dans le groupe dabigatran que dans le

groupe rivaroxaban. De manière cohérente avec l'âge des patients, environ 60% d'entre eux présentent un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60mL/min, avec une médiane plus basse dans le groupe dabigatran. On note également que ces patients présentent des antécédents cardiovasculaires importants.

Caractéristiques des traitements de l'étude

Les caractéristiques des traitements des patients de l'étude sont présentées dans le tableau XIII.

Dans cette analyse intermédiaire, les patients étaient essentiellement traités pour la prise en charge d'une FANV (84,8%), et 17% des patients du groupe rivaroxaban étaient traités pour une TVP ou EP.

On note que seulement 20% des patients du groupe dabigatran étaient traités à « dose pleine » (150 mg deux fois par jour), tandis que 75% utilisaient une posologie réduite à 110 mg deux fois par jour, correspondant à la réduction de dose requise en cas d'âge supérieur à 80 ans, de co-traitement avec le vérapamil ou dans d'autres cas laissés à l'appréciation du prescripteur. Ces résultats sont donc cohérents avec l'âge des patients de l'étude et leurs pathologies associées. Concernant le rivaroxaban et quelle que soit l'indication du traitement, 55% des patients étaient traités à « dose pleine », soit 15 mg deux fois par jour ou 20 mg une fois par jour, et contrairement au dabigatran, seulement 39% des patients bénéficiaient d'une réduction de dose (15 mg une fois par jour), recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère. L'instauration du traitement a eu lieu pour plus de 60% des patients de chaque groupe il y a plus d'un mois, et pour la majorité d'entre eux il y a même plus de 6 mois.

Lorsque l'on s'intéresse au délai entre la dernière prise de l'AOD par le patient et le moment où est réalisé le dosage du médicament à l'hôpital, on remarque que 35 à 48 % des patients selon les groupes présentent un délai compris entre 12 et 24 heures entre la dernière prise du médicament et la réalisation de son dosage. On suppose qu'entre le délai d'apparition des symptômes, le transport vers l'hôpital, la prise en charge aux urgences, la réalisation du prélèvement sanguin et du dosage, il s'est écoulé plusieurs heures. Il est donc probable que la survenue du saignement ait lieu en moyenne entre 6 et 12 heures après la dernière prise de l'AOD, soit à distance du pic de concentration plasmatique en AOD (entre 2 et 4 heures selon les molécules).

	Population totale	Dabigatran	Rivaroxaban
Indication			
FANV	296 (84,8%)	121 (96,0%)	175 (78,5%)
TVP/EP	38 (10,9%)	0 (0%)	38 (17,0%)
Autres	6 (1,7%)	0 (0%)	6 (2,7%)
Ne sait pas	9 (2,6%)	5 (4,0%)	4 (1,8%)
Patients avec FANV			
Posologies			
Dabigatran : 110 mg x2		89 (74,8%)	
Dabigatran : 150 mg x2		24 (20,2%)	
Dabigatran : 75 mg x2		4 (3,4%)	
Dabigatran : autre posologie		2 (1,7%)	
Rivaroxaban : 20 mg x1			81 (47,4%)
Rivaroxaban : 15 mg x1			77 (45,0%)
Rivaroxaban : 15 mg x2			2 (1,2%)
Rivaroxaban : autre posologie			11 (6,4%)
Patients avec TVP/EP			
Posologies			
Rivaroxaban : 20 mg x1			29 (78,4%)
Rivaroxaban : 15 mg x1			4 (10,8%)
Rivaroxaban : 15 mg x2			3 (8,1%)
Rivaroxaban : autre posologie			1 (2,7%)
Instauration du traitement			
< 1 semaine	12 (3,5%)	5 (4,1%)	7 (3,2%)
1 semaine – 1 mois	30 (8,7%)	6 (4,9%)	24 (10,9%)
1 mois – 6 mois	76 (22,2%)	17 (13,9%)	59 (26,7%)
> 6 mois	139 (40,5%)	57 (46,7%)	82 (37,1%)
Ne sait pas	86 (25,1%)	37 (30,3%)	49 (22,2%)
Délai depuis la dernière prise			
Date et heure dernière prise non connue	153 (43,8%)	55 (43,7%)	98 (43,9%)
Délai entre dernière prise et prélèvement			
Moyenne (écart-type) en heures	14,3 (8,8)	11,4 (7,2)	16,0 (9,2)
Délai < 6 heures	30 (15,3%)	18 (25,4%)	12 (9,6%)
6 heures ≤ délai < 12 heures	56 (28,6%)	24 (33,8%)	32 (25,6%)
12 heures ≤ délai < 24 heures	85 (43,8%)	25 (35,2%)	60 (48,0%)
Délai ≥ 24 heures	25 (12,3%)	4 (5,6%)	21 (16,8%)
Concentration AOD (ng/mL)			
Non mesurée	181 (51,9%)	65 (51,6%)	116 (52,0%)
Médiane (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile)		167 (70,5-320)	114,5 (68,8-195,3)
Valeurs extrêmes			
Concentration < 30 ng/mL		8 (13,3%)	10 (9,5%)
30 ≤ Concentration < 100 ng/mL		19 (31,7%)	38 (36,2%)
100 ≤ Concentration < 200 ng/mL		8 (13,3%)	32 (30,5%)
200 ≤ Concentration < 400 ng/mL		17 (28,3%)	18 (17,1%)
Concentration ≥ 400 ng/mL		8 (13,3%)	7 (6,7%)

Tableau XIII. Caractéristiques des traitements de l'étude

L'analyse des concentrations plasmatiques des AOD apporte des informations importantes. Il est d'abord intéressant de noter que le dosage du médicament n'a été réalisé que pour la moitié des patients. Ensuite, lorsqu'une concentration a été mesurée, les résultats observés présentent une dispersion importante. On remarque que 42% des patients du groupe dabigatran et 24% de ceux du groupe rivaroxaban présentent une concentration plasmatique supérieure à 200 ng/mL, et 13% des patients du groupe dabigatran et 7% de ceux du groupe rivaroxaban une concentration supérieure à 400 ng/mL.

En observant la distribution des concentrations plasmatiques en AOD mesurées en fonction du délai depuis la dernière prise, on remarque qu'à délai équivalent, les concentrations apparaissent globalement plus élevées dans le groupe où la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min (cf figures 10 et 11). Il faut également noter que pour un délai supérieur à 24 heures, les patients dont la clairance est inférieure à 60 mL/min semblent présenter une concentration plus élevée en AOD.

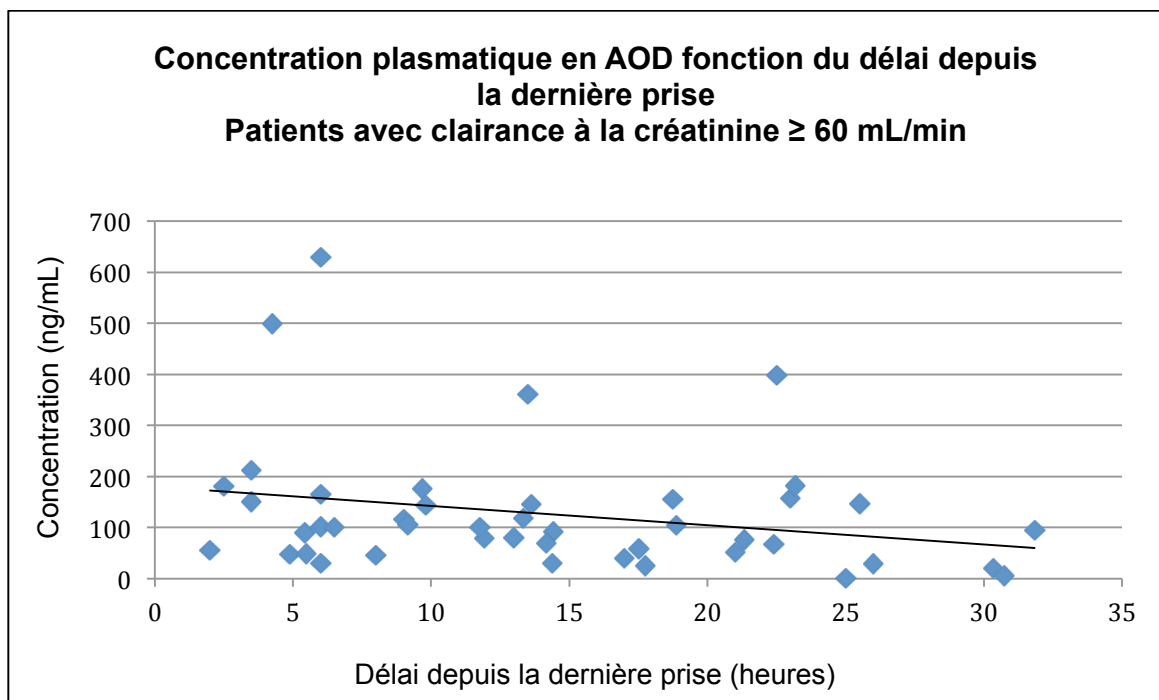


Figure 10. Concentration en AOD en fonction du délai depuis la dernière prise chez les patients dont la clairance est supérieure ou égale à 60 mL/min

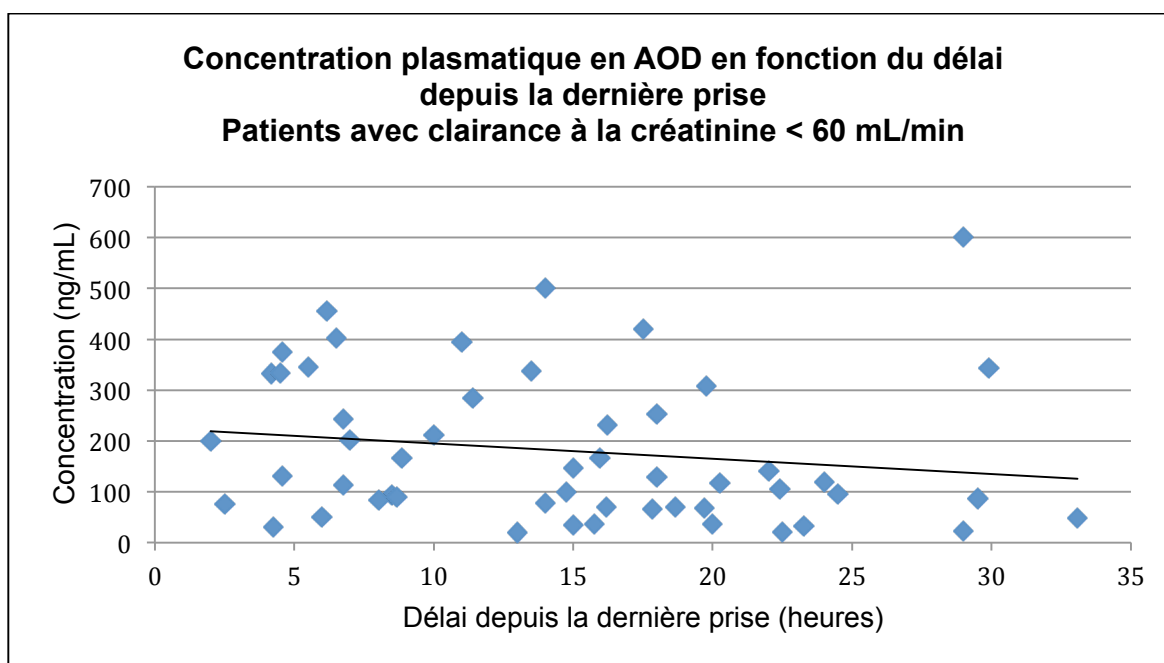


Figure 11. Concentration en AOD en fonction du délai depuis la dernière prise chez les patients dont la clairance est inférieure à 60 mL/min

Analyse des comédications

Dans cette étude étaient recensés un certain nombre de traitements concomitants afin d'analyser l'impact de leur coadministration avec les AOD sur la concentration plasmatique de ces derniers. L'incidence de ces traitements chez les patients de l'étude est présentée dans le tableau XIV.

D'abord, les médicaments pouvant interagir sur la pharmacodynamie des AOD, c'est à dire ceux dont le mode d'action principal et éventuellement les effets indésirables peuvent entraîner un sur-risque de saignement, étaient présents chez 22 à 30% des patients selon les groupes. Le médicament le plus utilisé en association aux AOD étant l'aspirine, chez 16 à 17% des patients. On remarque l'utilisation concomitante d'AVK chez quelques patients, qui peut s'expliquer par la réalisation d'un relai entre les deux médicaments. Par contre, on observe également l'administration concomitante d'un AOD avec une HBPM, une HNF ou le fondaparinux, qui ne devrait pas être réalisée en dehors du maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux central ou périphérique.

D'autres médicaments peuvent interagir sur le plan pharmacocinétique, c'est à dire au niveau des étapes telles que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'AOD. Les résultats de cette étude montrent qu'une interaction pharmacocinétique est présente chez 40% des patients dans les deux groupes. Il faut ici bien distinguer les deux groupes car le dabigatran et le rivaroxaban n'ont pas le même potentiel d'interactions pharmacocinétiques. En effet, le dabigatran n'étant pas métabolisé par les cytochromes hépatiques, les médicaments inhibant ou activant ces enzymes n'auront aucun effet sur lui. Seuls les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la PgP (dont le dabigatran est un substrat) peuvent interagir en augmentant ou réduisant l'exposition au dabigatran. Parmi les médicaments de l'étude interagissant avec le dabigatran via la PgP, on retrouve principalement l'amiodarone (inhibiteur de la PgP), chez 33% des patients. Le rivaroxaban est lui aussi un substrat de la PgP, mais son métabolisme passe également par les cytochromes hépatiques, le rendant donc sensible à leur induction ou inhibition. Les molécules que l'on retrouve le plus souvent associées au rivaroxaban dans cette étude sont les statines (atorvastatine et simvastatine, inhibitrices de la PgP et du CYP3A4) chez 22% des patients et l'amiodarone (inhibiteurs de la Pgp et du CYP3A4) chez 17% des patients.

	Population totale	Dabigatran	Rivaroxaban
Interactions pharmacodynamiques			
n	89 (25,6%)	38 (30,4%)	51 (22,9%)
AINS	13 (3,7%)	7 (5,6%)	6 (2,7%)
Aspirine	58 (16,7%)	22 (17,6%)	36 (16,1%)
Clopidogrel	14 (4,0%)	7 (5,6%)	7 (3,1%)
Prasugrel	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ticagrelor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AVK	7 (2,0%)	3 (2,4%)	4 (1,8%)
HBPM	5 (1,4%)	3 (2,4%)	2 (0,9%)
HNF	2 (0,6%)	1 (0,8%)	1 (0,5%)
Fondaparinux	3 (0,9%)	0 (0%)	3 (1,4%)
Interactions pharmacocinétiques			
n	139 (39,9%)	50 (40,0%)	89 (39,9%)
Inducteurs			
Inducteurs CYP3A4			
Millepertuis	0 (0%)		0 (0%)
Inducteurs CYP 3A4 + PgP			
Rifampicine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Antiépileptiques	13 (3,7%)	6 (4,8%)	7 (3,1%)
Inhibiteurs			
Inhibiteurs CYP3A4			
Cimétidine	0 (0%)		0 (0%)
Imatinib/Nilotinib	0 (0%)		0 (0%)
Bicalutamide	0 (0%)		0 (0%)
Atorvastatine/Simvastatine	84 (24,1%)		49 (22,0%)
Ciprofloxacine	1 (0,3%)		1 (0,5%)
Fluoxétine	3 (0,9%)		3 (1,4%)
Jus pamplemousse	0 (0%)		0 (0%)
Inhibiteurs CYP3A4 + PgP			
Amiodarone	79 (22,7%)	41 (32,8%)	38 (17,0%)
Diltiazem/Vérapamil	10 (2,9%)	4 (3,2%)	6 (2,7%)
Erythromycine/Clarithromycine	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (0,9%)
Antifongiques azolés	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Inhibiteurs protéase (Ritonavir)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciclosporine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ticagrelor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau XIV. Comédications pouvant entraîner une interaction médicamenteuse avec l'AOD

Analyse statistique des facteurs de risque d'augmentation de la concentration plasmatique en AOD

Dabigatran

60 patients ont été inclus dans l'analyse univariée. Les résultats sont présentés dans le tableau XV.

		n	Médiane (ng/mL)	1 ^{er} quartile (ng/mL)	3 ^{ème} quartile (ng/mL)	p value
Âge	Âge ≥ 75 ans	46	131,5	56,0	293,5	0,84
	Âge < 75 ans	14	96,5	50,8	282,0	
Poids	Poids < 60 kg	11	248,0	127,5	327,0	0,31
	Poids ≥ 60 kg	46	99,5	51,5	293,5	
Clairance de la créatinine	CI < 60 mL/min	41	200,0	72,0	332,0	0,03
	CI ≥ 60 mL/min	19	71,0	38,5	102,5	
Présence d'inhibiteur(s)	OUI	22	101,1	54,3	314,0	0,88
	NON	38	131,5	53,8	249,8	

Tableau XV. Dabigatran : résultats de l'analyse univariée, recherche de l'association entre quatre variables (âge, poids, clairance de la créatinine et présence ou non d'inhibiteur(s)) et la concentration plasmatique en dabigatran.

Seule la présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min semble significativement associée à une concentration plus élevée en dabigatran dans cette analyse univariée ($p\ value < 0,05$). Toutefois, cette association ne ressort pas comme statistiquement significative lorsqu'on l'ajuste aux autres covariables incluses dans le modèles multivarié ($p\ value = 0,09$). L'âge supérieur à 75 ans, le poids inférieur à 60 kg, et la présence d'un ou plusieurs inhibiteurs de la PgP ne présentent pas d'association significative avec une concentration plasmatique en dabigatran augmentée.

Rivaroxaban

La même analyse univariée a été réalisée avec les données obtenues chez 105 patients traités par rivaroxaban, les résultats sont présentés dans le tableau XVI.

		n	Médiane (ng/mL)	1 ^{er} quartile (ng/mL)	3 ^{ème} quartile (ng/mL)	p value
Âge	Âge ≥ 75 ans	58	109,0	96,0	178,0	0,67
	Âge < 75 ans	47	105,0	57,0	184,5	
Poids	Poids < 60 kg	14	127,5	55,5	168,8	0,89
	Poids ≥ 60 kg	87	105,0	58,0	197,5	
Clairance de la créatinine	Cl < 60 mL/min	60	118,5	69,0	215,8	0,15
	Cl ≥ 60 mL/min	45	101,0	55,0	158,0	
Présence d'inhibiteur(s)	OUI	35	97,0	67,0	162,5	0,29
	NON	70	119,5	56,5	199,8	

Tableau XVI. Rivaroxaban : résultats de l'analyse univariée, recherche de l'association entre quatre variables (âge, poids, clairance de la créatinine et présence ou non d'inhibiteur(s)) et la concentration plasmatique en rivaroxaban.

Aucune des quatre variables testées ici en analyse univariée ne semble associée significativement à une concentration plasmatique en rivaroxaban plus élevée. L'analyse multivariée réalisée confirme ce résultat.

2.4 Discussion

Les résultats de cette analyse montrent qu'une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min est le seul facteur significativement associé à des concentrations plasmatiques plus élevées en dabigatran ($p < 0,05$). Cette association n'est pas significative pour le rivaroxaban. Un âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et la présence d'inhibiteurs enzymatiques et/ou de la PgP ne semblent pas associés à une concentration en AOD significativement plus élevée.

Les patients de cette étude étaient des patients âgés (médiane de 79 ans), qui présentaient une fonction rénale altérée (médiane à 52 mL/min), et des pathologies

cardiovasculaires importantes. Parmi les 349 patients inclus, seulement 165 (soit 47,3%) présentaient une mesure de la concentration plasmatique en AOD.

Lorsque l'on s'intéresse à la distribution des concentrations plasmatiques en AOD mesurées en fonction du délai depuis la dernière prise, on remarque une tendance globale à une concentration plus élevée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. On note également que certains patients présentent des concentrations encore élevées 24 heures après la prise, alors que les concentrations résiduelles observées dans les études pivotales étaient de 20 à 90 ng/mL. Ces patients sont pour la plupart des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. La fonction rénale semble donc être un facteur associé à une augmentation de la concentration plasmatique en AOD.

L'analyse des comédications observées dans cette étude a montré que 25% des patients prenaient au moins un autre médicament présentant une interaction pharmacodynamique avec l'AOD, et 40% un médicament pouvant présenter une interaction pharmacocinétique. Parmi les médicaments à risque d'interaction et retrouvés les plus fréquemment associés au dabigatran, on observe l'aspirine (18%) et l'amiodarone (34%). L'incidence de l'association de l'aspirine au dabigatran était plus élevée dans l'étude RE-LY où elle était présente chez environ 40% des patients (14), alors que l'amiodarone était bien plus présente dans cette étude que dans l'étude RE-LY, où son incidence n'était que de 10% (14). Pour le rivaroxaban, les médicaments à risque d'interaction rapportés avec l'incidence la plus importante sont l'aspirine (16%), les statines (22%) et l'amiodarone (17%). L'incidence de la coadministration d'aspirine est ici bien moins importante que celle observée dans l'étude ROCKET-AF réalisée chez les patients présentant une FANV, où l'aspirine était utilisée chez 35% des patients (22).

Les données obtenues pour le dabigatran révèlent que 13% des patients présentaient une concentration plasmatique supérieure à 400 ng/mL, seuil proposé par le GIHP pour définir un surdosage (78). L'analyse univariée réalisée montre qu'une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min semble être significativement associée à une augmentation de la concentration plasmatique (dont la médiane est augmentée de 180%). Ce résultat ne ressort pas comme significatif dans le modèle multivarié, ce qui peut signifier un manque de puissance mais également que d'autres facteurs de risque, non inclus dans le modèle, influent sur la concentration en dabigatran (la dose de dabigatran et le délai depuis la dernière prise par

exemple). Les données de la littérature montrent une augmentation de l'ASC et de la Cmax du dabigatran de 220% et 70% respectivement lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/min, et de 530% et 110% lorsqu'elle est comprise entre 15 et 30 mL/min (67). Ici les résultats obtenus vont dans le sens d'une augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran en présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, mais la Cmax et l'ASC n'ont pas été mesurées puisque le dosage avait lieu au moment où le patient était hospitalisé, ne permettant pas une comparaison directe avec les données de la littérature. Les autres paramètres évalués comme un âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et la présence d'un ou plusieurs inhibiteurs ne semblent pas associés significativement à une concentration plasmatique en dabigatran plus élevée. Toutefois, les médianes observées étaient augmentées de 14% lorsque l'âge était supérieur à 75 ans et de 150% pour un poids inférieur à 60 kg. Dans la littérature on observe une augmentation de l'ASC de 40 à 100% chez les patients âgés de plus de 65 ans (49,59), et il n'y a pas de données chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg. En revanche, la médiane observée pour la concentration en dabigatran était réduite de 23% en présence d'un inhibiteur, ce qui n'est pas cohérent avec le constat théorique qu'un inhibiteur de la PgP augmente l'exposition au médicament, et donc sa concentration plasmatique.

Concernant les patients sous rivaroxaban, environ 7% d'entre eux présentaient une concentration plasmatique supérieure à 400 ng/mL, définissant également un surdosage (78). Les analyses uni et multivariées réalisées sur les données des patients sous rivaroxaban n'ont pas montré d'association significative entre les paramètres testés et la concentration plasmatique en rivaroxaban. On observe toutefois une très légère augmentation de 4% de la médiane de concentration lorsque l'âge est supérieur à 75 ans, de 21% lorsque le poids est inférieur à 60 kg, et de 17% lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. Ces résultats vont dans le même sens que les données obtenues dans la littérature qui montrent une augmentation de l'ASC du rivaroxaban de 50% chez les patients âgés de plus de 75 ans (38,60), de 14% chez ceux dont le poids est inférieur à 50 kg (avec une Cmax augmentée de 24%) (62), de 52% chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 mL/min (Cmax augmentée de 20%) et 64% lorsqu'elle est comprise entre 30 et 50 mL/min (Cmax augmentée de 35%) (68). Il est possible que la clairance de la créatinine ait moins d'impact sur la

concentration plasmatique pour le rivaroxaban par rapport au dabigatran puisqu'il n'est éliminé que pour 1/3 de la dose par voie urinaire. Encore une fois les chiffres ne sont pas directement comparables puisqu'il n'y a pas eu ici de mesure de la Cmax ou de l'ASC. De la même façon que dans le groupe dabigatran, on observe une réduction de 19% de la médiane de concentration en présence d'inhibiteur(s).

On remarque dans cette étude l'absence de patients traités par apixaban, ce qui s'explique sans doute par la mise sur le marché beaucoup plus récente de ce troisième AOD.

Cette étude a montré que la seule présence d'inhibiteurs n'augmentait pas significativement la concentration en AOD, que ce soit pour le dabigatran ou le rivaroxaban. Il faut néanmoins souligner qu'il n'y avait pas d'inhibiteurs puissants de la PgP ou du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés ou les inhibiteurs de la protéase du VIH, susceptibles d'augmenter suffisamment l'exposition aux AOD pour entraîner une interaction cliniquement pertinente. Ces inhibiteurs puissants sont très « connus » et concernent peu de patients dans la population générale, il arrive donc rarement qu'ils soient associés aux AOD.

Plusieurs limites à cette étude ont pu être identifiées. Il faut d'abord prendre en compte qu'un éventuel impact cumulatif des facteurs de risque n'a pas été analysé, et il est probable que l'association de plusieurs facteurs parmi ceux qui ont été étudiés ici augmente encore davantage la concentration plasmatique observée. Ensuite, il faut noter que le recueil de données n'avait pas été construit pour réaliser cette analyse ancillaire sur les interactions pharmacocinétiques avec, par exemple, le regroupement de plusieurs molécules ayant un potentiel d'interaction différent dans la même « case » (cf. CRF GIHP-NACO en annexe). De plus, contrairement à l'INR qui permet d'uniformiser les résultats de tous les laboratoires en fonction des réactifs utilisés afin de limiter les différences observées entre deux laboratoires et de suivre un patient quelles que soient les méthodes utilisées ; il existe plusieurs trousse commercialisées pour la réalisation des dosages des AOD, qui n'étaient donc pas forcément les mêmes dans tous les centres. Ainsi on peut imaginer obtenir des différences dans les valeurs de concentrations mesurées entre les centres en fonction de la méthode et du réactif utilisé. Un autre biais est que des facteurs de risque d'augmentation de la concentration plasmatique en AOD tels que la dose du médicament et le délai depuis la dernière prise n'ont pas été intégrés à l'analyse multivariée, alors qu'ils ont très probablement une influence sur la concentration

plasmatique. Enfin, cette étude manque de puissance car, malgré les 349 patients pour lesquels des données ont été recueillies, on obtient seulement 60 patients dans le groupe dabigatran et 105 dans le groupe rivaroxaban pour lesquels une concentration a été mesurée, les effectifs sont donc très réduits.

2.5 Conclusion

Pour conclure, cette étude a montré que l'association des AOD avec des médicaments inhibiteurs seule ne semblait pas avoir une influence significative sur la concentration plasmatique en AOD chez les patients présentant un saignement. Parmi les facteurs étudiés, la clairance de la créatinine pour le dabigatran a été associée à une augmentation significative de la concentration plasmatique. Pour le rivaroxaban cette association entre la clairance et la concentration n'est pas apparue significative. Ni l'âge supérieur à 75 ans, ni le poids inférieur à 60 kg, n'ont montré une association significative avec une concentration élevée en AOD chez ces patients qui saignent. On peut donc avancer l'hypothèse que le critère le plus important à prendre en compte pour identifier les patients à risque de présenter une concentration en AOD plus élevée, et donc de bénéficier au mieux de l'utilisation d'un antidote, est la fonction rénale. L'analyse des données de la base complète comprenant environ 900 patients est indispensable pour obtenir une meilleure puissance, et il faudra ajouter à l'analyse multivariée les variables dose et délai depuis la dernière prise pour préciser les résultats obtenus ici.

3 CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE

Depuis leur mise sur le marché dans les années 2000, les anticoagulants oraux directs (AOD) n'ont cessé de susciter l'intérêt de la communauté scientifique. Ils ont démontré dans les études de phase III qu'ils étaient au moins aussi efficaces que les traitements de référence (AVK et HBPM), et ils présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux AVK, notamment la réduction des saignements intracrâniens, mais aussi un moindre risque d'interactions médicamenteuses et une pharmacocinétique plus prévisible. La mise sur le marché du premier antidote spécifique (idarucizumab) apporte une nouvelle solution à la prise en charge des hémorragies sous AOD qui reposait jusqu'alors sur des avis d'experts et l'utilisation de médicaments procoagulants non spécifiques.

L'objectif de ce travail était de mettre en évidence les facteurs de risque d'augmentation de la concentration plasmatique en AOD, afin de pouvoir identifier précocément les patients susceptibles de pouvoir bénéficier au mieux de l'utilisation d'un antidote spécifique en cas d'hémorragie.

Dans une première partie, une analyse des données disponibles dans la littérature a été réalisée et a permis de montrer que l'âge, le poids, la fonction hépatique et la fonction rénale sont des paramètres qui influent sur la concentration plasmatique en AOD, et peuvent éventuellement être responsables d'un surdosage à l'origine d'une complication hémorragique. Une fonction rénale altérée est le facteur qui entraîne la plus grande augmentation de la concentration plasmatique (jusqu'à +530% pour le dabigatran), mais un âge avancé, une fonction hépatique altérée et un petit poids peuvent, dans une moindre mesure, entraîner également une augmentation de cette concentration. Une revue systématique de la littérature a également été réalisée afin de recenser les données disponibles sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD. Elle a montré qu'il semble que les seules molécules capables d'induire une augmentation de la concentration plasmatique cliniquement pertinente sont celles identifiées comme des inhibiteurs puissants des cytochromes hépatiques ou de la glycoprotéine P, à savoir la dronédarone, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les antifongiques azolés, plus un inhibiteur modéré des cytochromes et de la glycoprotéine P : le vérapamil. Tous ces résultats présentés dans la littérature sont pour l'essentiel

obtenus à partir d'études de phase I, sur volontaires sains, et il est difficile de les extrapoler chez les patients traités par AOD.

Dans une seconde partie, une étude ancillaire de l'observatoire GIHP-NACO mené par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire a été réalisée sur une partie des données intermédiaires regroupant les patients hospitalisés pour saignements sous AOD. L'analyse a porté sur l'association entre la concentration plasmatique et différents facteurs : âge supérieur à 75 ans, poids inférieur à 60 kg, clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min et présence d'inhibiteurs enzymatiques ou de la glycoprotéine P. Les résultats montrent que seule la fonction rénale est associée à une augmentation significative de la concentration en dabigatran (non significatif pour le rivaroxaban). Les autres facteurs testés n'ont pas présenté d'association significative avec la concentration plasmatique en AOD. Ces facteurs de risque d'augmentation de la concentration ont été testés isolément ici, que ce soit dans l'analyse uni ou multivariée. Un éventuel effet cumulatif de ces facteurs sur la concentration en AOD, qui semble probable, n'a pas été étudié. L'étude réalisée présentait plusieurs limites, dont un manque de puissance lié à un effectif réduit.

Il est difficile de se prononcer actuellement sur les critères à prendre en compte pour identifier les patients qui saignent susceptibles de présenter une concentration élevée en AOD et de bénéficier de l'administration d'un antidote spécifique, car les données disponibles sont encore limitées. D'autres études sont nécessaires pour affiner les résultats obtenus.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

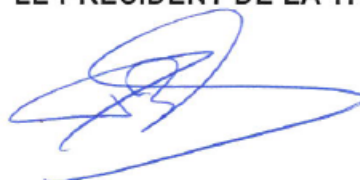
Grenoble, le : 20 juin 2016

LE DOYEN

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'SEVE', written over a horizontal line.

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'BEDOUCH', written over a horizontal line.

Dr Pierrick BEDOUCH

4 BIBLIOGRAPHIE

1. Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : état des lieux en 2014 et recommandations de surveillance [Internet]. ANSM; [cité 1 mars 2016]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. sept 2004;126(3 Suppl):204S - 233S.
3. Haury B, Cases C. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *DREES - Études et Résultats*. mai 2005;(398).
4. Michel P, Lathelize M, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M, Quenon JL. Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins 2009 (ENEIS 2): description des résultats. Rapport Final à la DREES. févr 2011;3-3.
5. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K [Internet]. [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
6. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. mai 2005;165(10):1095-106.
7. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. janv 2014;275(1):1-11.
8. Klauser W, Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg*. déc 2013;97(3):189-97.
9. Maison P. Réunion du comité technique de pharmacovigilance - CT012014103 [Internet]. 2014 [cité 29 mai 2016]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61b37f7840f226a9202510d20c48e346.pdf
10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous

thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85.

11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2007;370(9591):949-56.

12. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* janv 2011;105(4):721-9.

13. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty.* janv 2009;24(1):1-9.

14. 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(12):1139-51.

15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.

16. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* févr 2014;129(7):764-72.

17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* févr 2013;368(8):709-18.

18. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.

19. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* juill 2008;372(9632):31-9.

20. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
21. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. mai 2009;373(9676):1673-80.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
23. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
24. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
25. 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(1):9-19.
26. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361(6):594-604.
27. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 6 mars 2010;375(9717):807-15.
28. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487-98.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
30. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.

31. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):799-808.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):699-708.
33. 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*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
34. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 oct 2013;369(15):1406-15.
35. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1-22.
36. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etxilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb*. 1 sept 2009;15(1 Suppl):9S - 16S.
37. Kreutz R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban – An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 1 févr 2014;9(1):75-83.
38. European Medicines Agency. Rivaroxaban : summary of product characteristics [Internet]. www.ema.europa.eu. [cité 12 juill 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
39. Wong PC, Pinto DJP, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2011;31(4):478-92.
40. European Medicines Agency. Apixaban : summary of product characteristics [Internet]. www.ema.europa.eu. [cité 12 juill 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
41. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects.

Clin Pharmacol Drug Dev. oct 2013;2(4):358-66.

42. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. J Clin Pharmacol. mai 2005;45(5):555-65.

43. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects. J Clin Pharmacol. 1 mai 2006;46(5):549-58.

44. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. févr 2013;75(2):476-87.

45. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of Food on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Volunteers. J Clin Pharmacol. mai 2011;51(5):687-94.

46. European Medicines Agency. Edoxaban : summary of product characteristics [Internet]. www.ema.europa.eu. 2015 [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf

47. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet. 2008;47(1):47-59.

48. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. déc 2005;61(12):873-80.

49. European Medicines Agency. Dabigatran : summary of product characteristics [Internet]. www.ema.europa.eu. [cité 26 juill 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

50. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban - an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor - in Patients Undergoing Major Orthopaedic Surgery. Clin

Pharmacokinet. 2008;47(3):203-16

51. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Dispos.* 1 févr 2008;36(2):386-99.
52. Weinz C, Buetehorn U, Daehler H-P, Kohlsdorfer C, Pleiss U, Sandmann S, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats and dogs. *Xenobiotica.* sept 2005;35(9):891-910.
53. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: An Update on the New Oral Direct Factor Xa Inhibitor. *Drugs.* juill 2014;74(11):1209-31.
54. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Reseski K, Körnicke T, Roth W. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2009;9(1):59-68.
55. Gross PL, Weitz JI. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 mars 2008;28(3):380-6.
56. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos.* 1 janv 2009;37(1):74-81.
57. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-95.
58. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, Biotransformation, and Mass Balance of Edoxaban, a Selective, Direct Factor Xa Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos.* 1 déc 2012;40(12):2250-5.
59. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2007;64(3):292-303.
60. Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban-An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J Clin Pharmacol.* mars 2013;53(3):249-55.
61. Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of Age and Sex on the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban. *Clin Pharmacokinet.* juin 2015;54(6):651-62.

62. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* févr 2007;47(2):218-26.
63. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):908-16.
64. Lip GYH, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J.* 2 juill 2014;35(28):1844-55.
65. Graff J, Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Patients with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet.* avr 2013;52(4):243-54.
66. Halabi A, Kubitza D, Zuehlsdorf M, Becka M, Mueck W, Maatouk H. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. Abstract P-M-635. *J Thromb Haemost.* juill 2007;5(Suppl S2).
67. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* avr 2010;49(4):259-68.
68. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2010;70(5):703-12.
69. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* mai 2016;56(5):637-45.
70. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* mai 2016;56(5):628-36.
71. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2011;72(4):581-92.
72. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral

direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* avr 2013;11(4):756-60.

73. Siguret V, Gouin-Thibault I, Sié P. Dabigatran etexilate et examens de biologie médicale [Internet]. GEHT; mars 2013 [cité 5 avr 2016]. Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf

74. Praxbind (Idarucizumab): summary of product characteristics [Internet]. [cité 18 mai 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf

75. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):511-20.

76. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 27 nov 2014;371(22):2141-2.

77. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, Baker C, Jiang X, Mathiowitz E, et al. Abstract 11395: Small Molecule Antidote for Anticoagulants. *Circulation.* 20 nov 2012;126(21 Supplement):A11395.

78. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation.* oct 2013;32(10):691-700.

79. Mullier F, Douxfils J, Tamigniau A, Dogné J-M, Horellou M-H, Flaujac C, et al. Anticoagulants directs oraux: actualités pour les biologistes. *Annales de Biologie Clinique* [Internet]. 2015 [cité 22 mai 2016]. p. 333-44. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/anticoagulants_directs_oraux_actualites_pour_les_biologistes_304370/article.phtml

80. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol.* févr 2014;63(4):321-8.

81. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Reseski K, Körnicke T. Coadministration of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and diclofenac has little impact

on the pharmacokinetics of either drug. Abstract P-T-677. *J Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl 2).

82. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etextilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol.* déc 2008;48(12):1411-9.

83. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rivaroxaban-an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor-Are Not Affected by Aspirin. *J Clin Pharmacol.* sept 2006;46(9):981-90.

84. Laroche JP. Nouveaux anticoagulants 2013 MTEV Aspects pratiques [Internet]. [cité 16 mai 2016]. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/pmphone/noac-2013>

85. Gouin-Thibault I, Sié P. Rivaroxaban et tests de biologie médicale [Internet]. GEHT; 2012 oct [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf

86. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide: *Thromb Haemost.* 13 juin 2013;110(2):283-94.

87. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 17 déc 2015;373(25):2413-24.

88. Asirvatham S, Hu T, Vaidya V. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag.* févr 2016;35.

89. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments: *Thromb Haemost.* 2 avr 2015;113(5):931-42.

90. Hollenbach S, Lu G, DeGuzman F, Tan S, Pratikhya P, Pandey A, et al. Abstract 14657: Andexanet-alfa and PER977 (Arapazine) Correct Blood Loss in a Rabbit Liver Laceration Model - Only Andexanet Reverses Markers of fXa-mediated Anticoagulation. *Circulation.* 25 nov 2014;130(Suppl 2):A14657-A14657.

91. Daiichi Sankyo anticoagulant edoxaban succeeds in Phase III [Internet]. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: <https://newdrugapprovals.org/2013/11/21/daiichi-sankyo-anticoagulant-edoxaban-succeeds-in-phase-iii/>

92. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, et

- al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost.* oct 2007;98(4):883-8.
93. Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2015;39(3):288-94.
94. Crowther M, Levy GG, Lu G, Leeds J, Lin J, Pratikhya P, et al. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrating Reversal of Edoxaban-Induced Anticoagulation in Healthy Subjects By Andexanet Alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors. *Blood.* 6 déc 2014;124(21):4269-4269.
95. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* juill 2010;50(7):743-53.
96. Zahir H, Matsushima N, Halim A-B, He L, Zhang G, Lee F, et al. Edoxaban administration following enoxaparin: A pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Thromb Haemost.* 25 mai 2012;108(1):166-75.
97. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2013;75(4):966-78.
98. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* sept 2010;104(3):633-41.
99. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet.* juin 2015;385(9984):2288-95.
100. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T, et al. Edoxaban Transport via P-Glycoprotein Is a Key Factor for the Drug's Disposition. *Drug Metab Dispos.* 28 févr 2014;42(4):520-8.

101. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M. Evaluation of edoxaban in patients with atrial fibrillation and severe renal impairment. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl 1):P520.
102. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost.* avr 2015;113(4):719-27.
103. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 10th edition. Preston CL, éditeur. Pharmaceutical Press; 2013. 1680 p.
104. Lippi G, Favaloro E, Mattiuzzi C. Combined Administration of Antibiotics and Direct Oral Anticoagulants: A Renewed Indication for Laboratory Monitoring? *Semin Thromb Hemost.* 11 juin 2014;40(07):756-65.
105. Lemaitre F. Les interactions médicamenteuses [Internet]. 2014 [cité 21 mai 2016]. Disponible sur: https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20141110032257flemaitrLes_interactions_medicamenteuses_2014.pdf
106. Yu J, Ritchie TK, Mulgaonkar A, Ragueneau-Majlessi I. Drug Disposition and Drug-Drug Interaction Data in 2013 FDA New Drug Applications: A Systematic Review. *Drug Metab Dispos.* 31 oct 2014;42(12):1991-2001.
107. Chin PKL, Vella-Brincat JWA, Walker SL, Barclay ML, Begg EJ. Dosing of dabigatran etexilate in relation to renal function and drug interactions at a tertiary hospital: Adjusting dabigatran dosing. *Intern Med J.* juill 2013;43(7):778-83.
108. McDonald CJ, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Caughey GE. An international comparison of spontaneous adverse event reports and potentially inappropriate medicine use associated with dabigatran. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* avr 2015;24(4):399-405.
109. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, Lindhoff-Last E, Foerch C. The Gap between Trial Data and Clinical Practice - An Analysis of Case Reports on Bleeding Complications Occurring under Dabigatran and Rivaroxaban Anticoagulation. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):115-9.
110. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M. Effect of Enoxaparin on the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. Abstract P1704. *J Thromb Haemost.* août 2005;3(Suppl 1).
111. Barrett YC, Wang J, Song Y, Pursley J, Wastall P, Wright R, et al. A

randomised assessment of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects: *Thromb Haemost.* 8 mars 2012;107(5):916-24.

112. Kubitza D, Becka M, Mück W, Krätzschar J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics during the transition from warfarin to rivaroxaban: a randomized study in healthy subjects: Pharmacodynamics during transition from warfarin to rivaroxaban. *Br J Clin Pharmacol.* août 2014;78(2):353-63.

113. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, Noack H, Eriksson BI, Caprini JA. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: No increased risk of bleeding: *Thromb Haemost.* 3 mai 2012;108(1):183-90.

114. Package Insert. Xaralto (Rivaroxaban). Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2014. [Internet]. [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf

115. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2 janv 2014;35(4):224-32.

116. Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):212-21.

117. Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2013;69(3):327-39.

118. Kubitza D, Becka M, Mück W, Schwes S. Effect of Co-Administration of Rivaroxaban and Clopidogrel on Bleeding Time, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: A Phase I Study. *Pharmaceuticals.* 24 févr 2012;5(12):279-96.

119. APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation.* 9 juin 2009;119(22):2877-85.

120. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) an

oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2007;63(4):469-76.

121. Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ, Homering M, Dahl OE. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res.* août 2012;130(2):147-51.

122. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, Pursley J, Barrett YC, Wang J, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2014;78(4):877-85.

123. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation.* 5 févr 2013;127(5):634-40.

124. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* nov 2007;100(9):1419-26.

125. Jungbauer L, Dobias C, Stöllberger C, Weidinger F. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation: Letters to the Editor. *J Thromb Haemost.* sept 2010;8(9):2069-70.

126. Liesenfeld K-H, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* nov 2011;9(11):2168-75.

127. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In Vitro and In Vivo P-Glycoprotein Transport Characteristics of Rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 juill 2011;338(1):372-80.

128. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-Drug Interaction Studies of Cardiovascular Drugs Involving P-Glycoprotein, an Efflux Transporter, on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs.* oct 2013;13(5):331-42.

129. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Reseski K, Körnicke T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct

Thrombin Inhibitor, With Coadministration of Digoxin. *J Clin Pharmacol.* févr 2012;52(2):243-50.

130. Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1688-707.

131. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol.* oct 2012;60(4):335-41.

132. Mendell J, Noveck RJ, Zahir H, Lee F, Petrushun V, Rubets I, et al. The effect of quinidine and verapamil, p glycoprotein/cyp3a4/5 inhibitors, on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. Abstract No 2848. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 1 juill 2010;107(Suppl 1):450.

133. US Food and Drug Administration Advisory Committee briefing document - Dabigatran [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>

134. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: Effect of CYP3A4 inhibitors on apixaban pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2015;79(5):838-46.

135. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects: Effect of verapamil on dabigatran etexilate. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2013;75(4):1053-62.

136. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, et al. Amiodarone, Anticoagulation, and Clinical Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* oct 2014;64(15):1541-50.

137. Delavenne X, Ollier E, Basset T, Bertolotti L, Accassat S, Garcin A, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin: Drug-drug interaction between dabigatran and clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2013;76(1):107-13.

138. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2013;76(3):455-66.

139. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol*. déc 2014;54(12):1407-20.
140. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2012;74(3):490-500.
141. US Food and Drug Administration Advisory Committee briefing document. Rivaroxaban. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development [Internet]. 2011 [cité 21 févr 2016]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm270797.pdf>
142. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs*. avr 2016;16(2):119-27.
143. Mendell J, Chen S, He L, Desai M, Parasramupria DA. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clin Drug Investig*. juill 2015;35(7):447-53.
144. Mendell J, Lassetter K, Shi M. Effect of esomeprazole on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics when administered orally as tablets and as solution. Abstract P1052. *Europace*. 2011;13(3).
145. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol*. déc 2011;58(6):581-8.
146. Upreti V, Song, Wang, Byon, Boyd, Pursley, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Adv Appl*. avr 2013;59.
147. Wannhoff A, Weiss KH, Schemmer P, Stremmel W, Gotthardt DN. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. *Transplantation*. 27 juill 2014;98(2):e12-3.
148. Stöllberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*. avr 2015;40(S2):140-5.

149. Tadros R, Shakib S. Warfarin: Indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician*. 2010;39(7):476.
150. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. oct 2015;17(10):1467-507.
151. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama C-M, and the Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care*. 29 Avr 2015;19:203.

ANNEXE : CRF GIHP-NACO Saignements

Cahier d'observation en version papier (CRF)

version du 3 juin 2013

GIHP – NACO _ CRF saignement

Observatoire

des *Gestes Invasifs* et des *Hémorragies* chez les *Patients*
traités par les *Nouveaux AntiCoagulants Oraux*

Cet observatoire a pour objectif de décrire la prise en charge de patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) dans l'indication fibrillation atriale ou traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse et présentant une **hémorragie active** ou nécessitant un **geste invasif en urgence**.

Si le patient présente un **saignement**, spontané ou traumatique, nécessitant une hospitalisation, veuillez remplir ce cahier d'observation.

Initiales patient :

Date hospitalisation :

MODULE PATIENT

Age : □□□□ ans

Sexe : □ Femme □ Homme

Poids : □□□□ kg

Taille : □□□□ cm

Créatininémie □□□□ μmol/l ou □□ mg/l ou □□ μg/dl

Cockcroft et Gault □□□□ ml/min

Antécédents :

Non connus	<input type="checkbox"/> Oui
HTA	<input type="checkbox"/> Oui
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Oui
Cardiopathie ischémique	<input type="checkbox"/> Oui
AVC	<input type="checkbox"/> Oui
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui
Maladie vasculaire (AOMI, coronaropathie, plaque aortique)	<input type="checkbox"/> Oui
Fonction hépatique anormale : (cirrhose, billi > 2N, Transa ou Ph Alc > 3N)	<input type="checkbox"/> Oui
ATCD de saignement	<input type="checkbox"/> Oui
Ethylisme chronique	<input type="checkbox"/> Oui
ATCD d'INR labile lorsque le patient était sous AVK (INR instable nécessitant des modifications fréquentes de posologie d'AVK)	<input type="checkbox"/> Oui

MODULE NACO

Le patient est-il traité par :

- Dabigatran (Pradaxa®)
- Dose : 110 mg matin et soir
 150 mg matin et soir
 Autre :
- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Dose : 20 mg/j
 15 mg une fois par jour
 15 mg matin et soir
 Autre :
- Apixaban (Eliquis®)
- Dose : 2,5 mg matin et soir
 5 mg matin et soir
 Autre :

Depuis combien de temps est-il traité ?

- Ne sait pas
 < 1 semaine
 1 semaine-1 mois
 1 à 6 mois
 >6 mois

Quelle est l'indication ?

Si prévention MTEV en chirurgie prothèse de hanche/genou seul : le patient doit sortir du registre

- Ne sait pas
 Prévention de risque cardio-embolique (fibrillation atriale)
 Traitement d'un événement thrombo-embolique veineux
 Préciser le délai depuis le dernier événement thrombo-embolique mois
 Préciser le type depuis le dernier événement thrombo-embolique :
- Embolie pulmonaire
 Thrombose veineuse proximale
 Autres :

Préciser la date et l'heure de la dernière prise :

- Ne sait pas
 Date : / /
 Heure : :

MODULE COMEDICATION

Interaction pharmacologique pouvant aggraver le risque hémorragique

Rappel des interactions

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Métabolisme	Substrat Pgp	Hépatique (CYP3A4), substrat Pgp	Hépatique (CYP3A4), substrat Pgp
Élimination	Élimination rénale +++	Élimination Rénale et Hépatique	Élimination Rénale et Hépatique
Interaction pharmacodynami- que	Clopidogrel, Aspirine, AINS, Autre anticoagulant (notamment lors des relais)		

Le patient est-il traité ou a t'il été traité dans les derniers jours par ?

AINS :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> nom du médicament :
Aspirine :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Clopidogrel (Plavix®) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Prasugrel (Eflient®):	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Ticagrelor (Brillique®):	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Antivitamines K :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Acénocoumarol (Sintrom®; Minisintrom®) <input type="checkbox"/> Fluindione (Previscan®) <input type="checkbox"/> Warfarine (Coumadine®) <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
HBPM :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Fondaparinux :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Héparine non fractionnée :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Autre antithrombotique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

Interaction pharmacocinétique pouvant modifier le métabolisme des NACOLe patient est-il traité par un des médicaments ci-dessous? Oui Non

Interaction	CYP 3A4 et/ou Pgp	
	Forte	Faible
METABOLISME	cimetidine <input type="checkbox"/>	Répaginide, Sitagliptine <input type="checkbox"/>
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	amiodarone/dronédarone <input type="checkbox"/> diltiazem/vérapamil <input type="checkbox"/> Nifédipine <input type="checkbox"/>	Quinidine Digoxine <input type="checkbox"/> Nifédipine <input type="checkbox"/> Ivabradine, Eplerenone <input type="checkbox"/> Atorvastatine, Simvastatine <input type="checkbox"/> Aïskirène <input type="checkbox"/>
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES		Corticoïde: budesonide, dexaméthasone <input type="checkbox"/>
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	Doxycycline <input type="checkbox"/> Macrolides :Erythromycine clarithromycine... <input type="checkbox"/> Azolés : Fluconazole itraconazole... voriconazole posaconazole <input type="checkbox"/> ritonavir, indinavir, nelfinavir... <input type="checkbox"/> Acide fucaldique, Rifampicine <input type="checkbox"/>	Ciprofloxacine <input type="checkbox"/>
IMMUNOMODULATEURS	Glivec (imatinib), Tasigna <input type="checkbox"/> Casodex <input type="checkbox"/>	Cyclophosphamide, docétaxel, tamoxifène... <input type="checkbox"/> Ciclosporine, tacrolimus... <input type="checkbox"/>
SYSTEME NERVEUX	Antiépileptiques <input type="checkbox"/> Fluoxétine <input type="checkbox"/>	Opioides loperamide tramadol fentanyl... oxycodone... <input type="checkbox"/> Alprazolam, zolpidem, zolpidone <input type="checkbox"/> Halopéridol, Amitriptyline, Donépézil <input type="checkbox"/> <u>Antidépresseurs sérotoninergiques</u> : Duloxétine, Venlafaxine, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Citalopram... <input type="checkbox"/> Imipramine, venlafaxine, mirtazapine <input type="checkbox"/>
AUTRES	Jus de pamplemousse, Millepertuis <input type="checkbox"/>	

MODULE SAIGNEMENT / TRAUMA

A1 : CLINIQUE

Le patient présente un saignement ou un traumatisme

- Date de l'évènement / / et heure de l'évènement :

- Date de l'hospitalisation / /

- Le patient est pris en charge:

Aux Urgences :

En Unité de soins intensifs, soins continus, réanimation:

Au Bloc opératoire/Secteur d'endoscopie/Radiologie Interventionnelle

- Il s'agit d'un saignement :

Spontané (ou hors de proportion avec un trauma de la vie courante)

Préciser la localisation :

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Intracranien : | <input type="checkbox"/> Syndrome des loges | <input type="checkbox"/> Hémarthrose |
| <input type="checkbox"/> Intraoculaire | <input type="checkbox"/> Intraspinal | <input type="checkbox"/> Hémoptysie |
| <input type="checkbox"/> Hémothorax | <input type="checkbox"/> Rétroorbitaire | <input type="checkbox"/> Hématurie |
| <input type="checkbox"/> Hémopéritoine | <input type="checkbox"/> Hémopéricarde | <input type="checkbox"/> Hémorétropéritoine |
| <input type="checkbox"/> Hémorragie digestive aigue | <input type="checkbox"/> Hématome musculaire profond | <input type="checkbox"/> Autre : |

Traumatique

Polytraumatisme

Trauma crânien

Polytraumatisme

Score ISS :

Tête et cou :

Abdomen, pelvis :

Face :

Membres, bassin :

Thorax :

Peau, tissus sous cutané :

Trauma crânien

Score de Glasgow :

- Pression artérielle systolique < 90 mmHg : Oui Non

- Hémoglobine : / g/dl

- Hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel ? Oui Non

- L'accident hémorragique a-t-il été déclaré à la Pharmacovigilance ? Oui Non

A2 : BIOLOGIE

Le bilan d'hémostase est un élément important pour analyser les données de cet observatoire. Noter tous les bilans d'hémostase qui vous paraissent importants.

Bilan d'hémostase: 1 à l'admission

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
Contactez le laboratoire d'hémostase
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

Bilan d'hémostase: 2 à l'admission

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

A3 : STRATEGIE

L'épisode hémorragique a-t-il nécessité l'administration des produits suivants ? oui non

- Concentré globulaire nombre
- Concentré plaquettaire nombre
- Plasma frais congelé nombre
- Fibrinogène g

Administration dans les :

- 0-12 premières heures
- 12-24 premières heures
- > 24 premières heures

- Hémorragie contrôlable par les moyens mécaniques Oui Non
- Un geste hémostatique a-t' il été nécessaire ? Oui Non
- si oui Acte chirurgical
- Embolisation :
- Endoscopie :
- Autre :

Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote.

Les concentrés de complexe prothrombinique non activés (CCP, anciennement PPSB), ou activés (FEIBA®), ont un effet sur les tests de coagulation in vitro, mais les données sur leur activité hémostatique en cas de saignement sont très partielles, spécialement dans les situations de surdosage. Par ailleurs, leur sécurité (risque thrombotique) dans cette indication n'a pas été évaluée.

- Administration de médicaments procoagulants Oui Non

Si oui

CCP = PPSB Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

FEIBA Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

Facteur VII activé (Novoseven®)

Dose initiale : mg Date / / et heure :

Seconde dose : mg Date / / et heure :

Autre : _____ Oui Non

- De l'acide tranexamique a-t-il été administré ? Oui Non

- Le saignement s'est-il amendé après l'administration de ces produits :
 - Oui, complètement
 - Oui, partiellement
 - Non

- Dialyse en vue de diminuer la concentration en dabigatran Oui Non
 - Si oui :
 - Hémodialyse
 - Hémodiafiltration
 - Dialyse péritonéale
 - autre :
 - ne sait pas

 - Anticoagulation machine :
 - aucune
 - citrate
 - héparine
 - autre :

 - Durée : [] heures

 - Concentration de dabigatran : avant : [] ng/ml après : [] ng/ml

 - Combien de séances de dialyse ? []

MODULE EVOLUTION

à remplir le jour de la sortie ou à J30 si le patient est toujours hospitalisé

Date de sortie de l'hôpital : / /

Evènement cardiovasculaire ? Oui Non

Evènement thrombo-embolique veineux Oui Non
date / /
Préciser :

AVC/AIT Oui Non
date / /

Embolie systémique/ischémie aigüe Oui Non
date / /

SCA Oui Non
date / /

OAP Oui Non
date / /

Choc cardiogénique Oui Non
date / /

Autre évènement hémorragique majeur Oui Non

Préciser la localisation :

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Intracranien : | <input type="checkbox"/> Syndrome des loges | <input type="checkbox"/> Hémarthrose |
| <input type="checkbox"/> Intraoculaire | <input type="checkbox"/> Intraspinal | <input type="checkbox"/> Hémoptysie |
| <input type="checkbox"/> Hémothorax | <input type="checkbox"/> Rétroorbitaire | <input type="checkbox"/> Hématurie |
| <input type="checkbox"/> Hémopéritoine | <input type="checkbox"/> Hémopéricarde | <input type="checkbox"/> Hémorétropéritoine |
| <input type="checkbox"/> Hémorragie digestive aigüe | <input type="checkbox"/> Hématome musculaire profond | <input type="checkbox"/> Autre : |

Autre : Oui Non Préciser : _____

Reprise de l'anticoagulation prévue : Oui Non

Par quel médicament ?

- Héparine SC ou IV
- HBPM
- fondaparinux
- AVK
- dabigatran
- rivaroxaban
- apixaban
- autre

Décès : Oui Non

Date / /

Décès lors de l'hospitalisation: Oui Non

Cause du décès probable du décès :

- Cardio
- Hémorragique
- Septique
- Neurologique
- Autre :

Avez-vous signalé cet(ces) événement(s) à la pharmacovigilance ? Oui Non

Considérez-vous que cet(ces) événement(s) décrit(s) est(sont) imputables à :

- L'administration des NACO :
 - Exclu
 - Douteux
 - Plausible
 - Vraisemblable
 - Très vraisemblable

- L'administration d'agents pro-coagulants :
 - Exclu
 - Douteux
 - Plausible
 - Vraisemblable
 - Très vraisemblable

SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Flore-Anne MUTTE

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : QUELS FACTEURS DE RISQUE D'UNE CONCENTRATION PLASMATIQUE ÉLEVÉE ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD) présentent des avantages par rapport aux antivitamines K (AVK). Les études pivotales réalisées montrent que leur efficacité est au moins égale, avec un risque de saignement équivalent, voire parfois moindre. Leur pharmacocinétique est présentée comme prévisible, mais certains facteurs comme l'âge, le poids, et la fonction rénale influencent la concentration plasmatique, et donc l'effet de l'AOD. Ils sont aussi présentés comme moins sujets aux interactions médicamenteuses, mais la réalisation d'une revue de littérature présentée dans ce travail a montré qu'un nombre non négligeable de médicaments comportaient un risque d'interactions avec les AOD.

L'arrivée d'agents de réversion spécifiques est une nouvelle alternative dans la prise en charge thérapeutique des hémorragies sous AOD et la sélection précoce des patients susceptibles d'en bénéficier est un enjeu important. Il est donc primordial pour le clinicien d'avoir rapidement une idée de la concentration plasmatique en AOD de son patient afin d'adapter sa prise en charge.

L'étude présentée ici est une étude ancillaire réalisée à partir des données du registre GIHP-NACO. L'objectif était de rechercher les facteurs de risque d'une concentration plasmatique plus élevée en AOD. Seule une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min est significativement associée à des concentrations plus élevées en dabigatran. Cette association n'est pas significative pour le rivaroxaban. Un âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et la présence d'inhibiteurs enzymatiques et/ou de la glycoprotéine P ne semblent pas associés à une concentration en AOD significativement plus élevée.

MOTS CLÉS : anticoagulants oraux directs, saignements, interactions médicamenteuses, concentration plasmatique

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIÈRE : DES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE