

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

La première réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2013-2014** a eu lieu le 22 octobre 2013.

Réévaluation de l'utilisation des hydroxyethyl starch (Voluven®/VoluLyte®) comme agent de réplétion liquidienne aux soins intensifs

La balance liquidienne et électrolytique du liquide intra et extracellulaire se régularise sous un contrôle physiologique précis permettant le bon fonctionnement des différents organes du corps. Toute atteinte à l'intégrité de cet équilibre, soit en raison d'un traumatisme ou d'une chirurgie peut résulter en une oligurie secondaire à la libération de vasopressine, catécholamines et à l'activation du SRAA. Chez les patients avec un « stress response » important, la perméabilité capillaire augmentée fait migrer l'albumine dans l'espace interstitiel, ce qui entraîne une hypovolémie intravasculaire et une activation accrue du SRAA. D'autres facteurs tels que le catabolisme cellulaire induisant une production plus importante d'urée peut également potentialiser l'état de déplétion volémique intravasculaire. La réplétion liquidienne chez ces patients représente donc la ligne de conduite à préconiser pour corriger ce problème. Les deux principaux types de solutés utilisés pour le faire sont les cristalloïdes et les colloïdes.

Les cristalloïdes peuvent être isotoniques, tel que le sodium 0.9%, hypotoniques (ex.: le dextrose 5%) ou hypertoniques (ex.: sodium 3%). Les solutions isotoniques traversent librement du liquide extracellulaire vers l'intracellulaire, tandis que les solutions hypo ou hypertoniques déplaceront l'eau libre du compartiment le moins concentré vers le plus concentré. Les colloïdes représentent une classe de molécules homogènes qui peut provenir de source naturelle (ex.: albumine humaine, plasma frais congelé, immunoglobulines, etc.) ou de dérivés semi-synthétiques (dextran, gélatine et HES). Depuis plusieurs années, il existe différentes approches quant au type de soluté à préconiser lors de la réplétion liquidienne chez les patients à haut risque de complication (ex.: lors d'un choc septique) pour maintenir une tension veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg ainsi qu'une saturation veineuse centrale en O₂ > 70%. Bien que les colloïdes présentent certains avantages théoriques sur les cristalloïdes tels qu'un pouvoir expanseur plasmatique plus efficace et une durée d'action beaucoup plus longue qu'avec les cristalloïdes, la publication de quelques études cliniques et méta-analyses remet en doute l'efficacité et surtout l'innocuité des HES et nous force à reconsidérer leur rôle dans la réplétion liquidienne.

Revue de l'utilisation des HES chez les patients admis aux soins intensifs : études 6S et CHEST

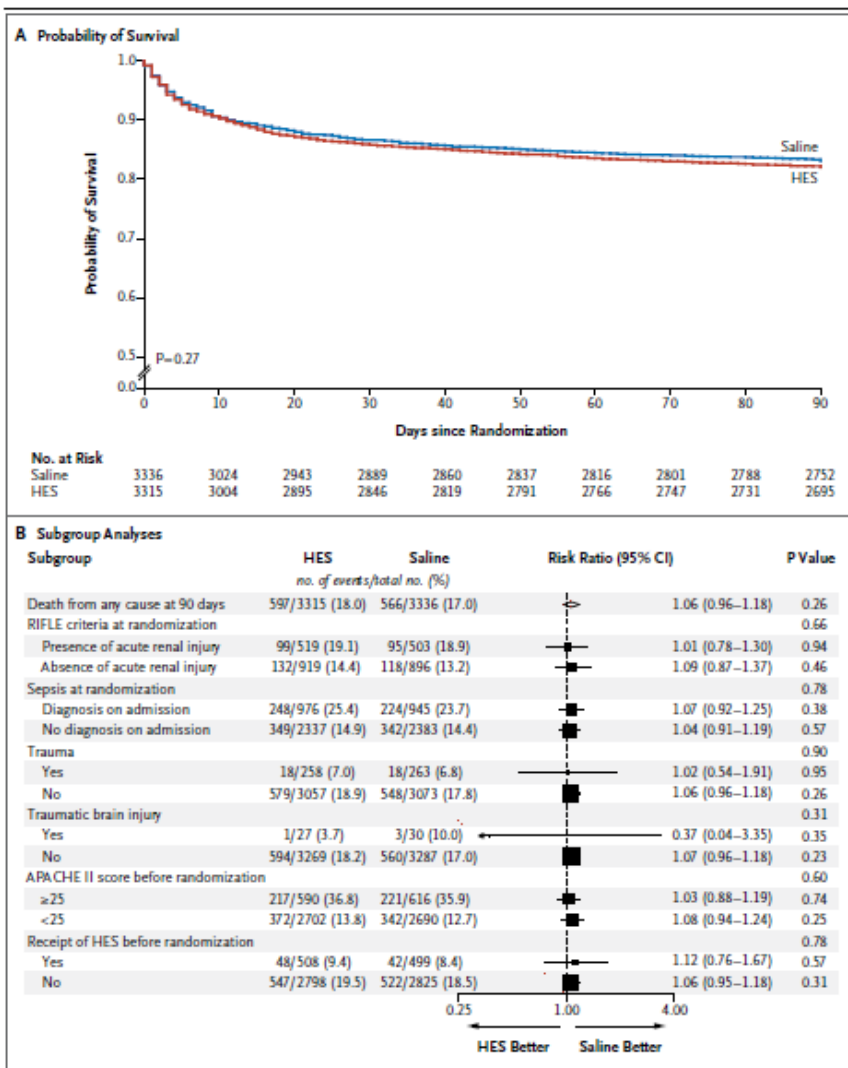
L'étude 6S, une étude randomisée multicentrique à double aveugle incluant 798 patients admis aux soins intensifs avec un sepsis sévère, cherchait à vérifier l'innocuité d'un HES 130/0.42 (comparable au Voluven®) vs le lactate ringer (LR). Chaque patient pouvait recevoir un total de 33 ml/Kg/jour de l'une ou l'autre des solutions de réplétion liquidienne et le point d'aboutissement primaire évaluait le taux de décès ou d'insuffisance rénale terminale défini par la dialyse 90 jours post randomisation. 51% des patients dans le groupe HES vs 43% dans le groupe LR ont atteint le point d'aboutissement visé (p = 0.03; NNH = 8). Comme seulement un patient dans chaque groupe a nécessité l'utilisation de la dialyse à 90 jours, on peut conclure que la majorité des événements étaient reliés au décès des patients.

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	HES 130/0.42 (N=398)	Ringer's Acetate (N=400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Dead or dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	202 (51)	173 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dead at day 90 — no. (%)	201 (51)	172 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	1 (0.25)	1 (0.25)	—	1.00
Secondary outcome measures				
Dead at day 28 — no. (%)	154 (39)	144 (36)	1.08 (0.90–1.28)	0.43
Severe bleeding — no. (%)†	38 (10)	25 (6)	1.52 (0.94–2.48)	0.09
Severe allergic reaction — no. (%)‡	1 (0.25)	0	—	0.32
SOFA score at day 5 — median (interquartile range)	6 (2–11)	6 (0–10)	—	0.64
Use of renal-replacement therapy — no. (%)‡	87 (22)	65 (16)	1.35 (1.01–1.80)	0.04
Use of renal-replacement therapy or renal SOFA score ≥3 — no. (%)§	129 (32)	108 (27)	1.20 (0.97–1.48)	0.10
Doubling of plasma creatinine level — no. (%)‡	148 (41)	127 (35)	1.18 (0.98–1.43)	0.08
Acidosis — no. (%)‡¶	307 (77)	312 (78)	0.99 (0.92–1.06)	0.72
Alive without renal-replacement therapy — mean % of days	91	93	—	0.048
Use of mechanical ventilation — no. (%)‡	325 (82)	321 (80)	1.02 (0.95–1.09)	0.61
Alive without mechanical ventilation — mean % of days	62	65	—	0.28
Alive and out of hospital — mean % of days	29	34	—	0.048

À noter que les courbes de mortalité ont commencé à se séparer après 20 jours de traitement, laissant sous-entendre un effet toxique retardé des HES. Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour expliquer ce phénomène, également remarqué dans l'étude **WISEP** (une étude comparant un HES 200/0.5 en sepsis sévère). Ainsi, l'accumulation des HES au niveau rénal, de la moelle osseuse et d'autres organes pourrait être responsable du plus haut taux d'insuffisance rénale rapportée, des désordres hématologiques plus fréquents ainsi que de l'apparition d'un prurit important.

Pour sa part, l'étude **CHEST** (Crystalloid vs Hydroxyethyl Starch Trial, une étude multicentrique randomisée à double aveugle) regroupait 7000 patients admis aux soins intensifs et nécessitant une thérapie de remplissage liquidien (Voluven© vs salin 0.9%). Le point d'aboutissement primaire était la survenue d'un décès à 90 jours post randomisation. Parmi les objectifs secondaires, on voulait évaluer le risque d'insuffisance rénale (nécessitant ou non une mesure de support de la fonction rénale) et la survenue d'effets indésirables graves tels que les saignements majeurs. Environ 42% des patients provenaient de la chirurgie (excluant la chirurgie cardiaque) et les autres soit de l'urgence, d'un autre département ou d'un transfert inter-hospitalier. À noter que les patients inclus dans cette étude étaient à plus faible risque de décès que ceux de l'étude 6S, puisque seulement 30% des patients dans chaque groupe souffrait d'un sepsis. Bien que l'on n'ait pas observé de différence significative dans la probabilité de décès, le risque de souffrir d'insuffisance rénale selon les critères RIFLE (voir page suivante) était plus élevé dans le groupe HES que dans celui NS 0.9%.



Utilisation des HES en salle d'opération comme solution d'amorce à la CEC

La circulation extra-corporelle utilisée pour maintenir une oxygénation adéquate durant la chirurgie est associée avec une réponse inflammatoire connue comme le syndrome de post perfusion. Ce syndrome peut mener à une hypovolémie périopératoire suite à une dysfonction de l'endothélium et à une fuite du liquide intravasculaire vers l'espace interstitiel. Par conséquent, l'utilisation d'expandeurs plasmatiques comme les cristalloïdes et les colloïdes dans le circuit de la CEC permettrait de réduire cette hypovolémie relative.

Albumine vs HES vs cristalloïdes comme solution d'amorce de la CEC

Une méta-analyse publiée en 2004 et regroupant 19500 patients ayant subi une chirurgie cardiaque a conclu que l'albumine était supérieur aux autres agents colloïdaux (incluant les HES) quant à la mortalité post-opératoire (2.47% vs 3.03% p = 0.02). Il est important de noter que la majorité des patients dans le groupe HES recevait un agent plus près du Pentaspan® que du Voluven®. Par ailleurs, une méta-analyse de vingt et une études regroupant un total de 1346 patients a évalué l'impact de l'albumine vs les cristalloïdes (donné en amorce de la CEC) sur différents paramètres de la coagulation. Selon les résultats disponibles, il semblerait que l'albumine soit associée avec un degré moindre de thrombocytopénie que les cristalloïdes. Une autre méta-analyse de 653 patients comparant l'albumine aux HES (patients de chirurgie

cardiaque incluant l'utilisation de HES à l'amorce de la CEC) a montré que les risques de saignements étaient significativement moins élevés avec l'albumine que chez ceux ayant reçu un HES. Lorsque l'on s'attardait aux différences entre les HES, le Voluven® semblait légèrement plus sécuritaire au point de vue hématologique que les autres, mais sans impact clinique significatif. Enfin, une étude publiée l'an dernier et regroupant 200 patients a évalué l'innocuité du Voluven® vs des cristalloïdes comme agent d'amorce de la CEC. Contrairement aux études précédentes, le Voluven® ne semble pas avoir causé davantage de problèmes hématologiques ou rénaux que les cristalloïdes.

Lorsque l'on analyse ces données et que l'on prend en compte la rétraction d'une quinzaine d'études cliniques sur les HES menées par le Dr Boldt, pour falsification des résultats (favorisant l'usage des HES), on peut se questionner sur leur place relative comme thérapie de remplissage liquidien des patients. Ainsi, les différentes agences gouvernementales telles que Santé Canada et la FDA recommandent de ne plus utiliser les HES dans les cas de sepsis et chez les insuffisants rénaux. De plus, la FDA recommande de ne plus utiliser les HES lors des chirurgies de revascularisation cardiaque, en raison des risques de saignements augmentés. Comme les cristalloïdes et certains autres colloïdes tels que l'albumine peuvent être utilisés comme thérapie de remplacement liquidien chez un large éventail de patients, ces molécules devraient être privilégiées en première ligne au détriment des HES. En effet, une solution d'amorce de la CEC à base de lactate ringer, d'albumine ou de Plasma-Lyte® pourrait servir de mesure alternative aux HES.

Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding

[Posted 06/11/2013]

RECOMMENDATION: Patients should be aware of the risks associated with the use of HES solutions and discuss these risks with their healthcare provider (refer to the FDA Safety Communication for detailed recommendations for patients).

Recommendations for Health Professionals include the following:

- Do not use HES solutions in critically ill adult patients including those with sepsis, and those admitted to the ICU.
- Avoid use in patients with pre-existing renal dysfunction.
- Discontinue use of HES at the first sign of renal injury.
- Need for renal replacement therapy has been reported up to 90 days after HES administration. Continue to monitor renal function for at least 90 days in all patients.
- Avoid use in patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass due to excess bleeding.
- Discontinue use of HES at the first sign of coagulopathy.

Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of these products to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program:

Recommandations quant à l'utilisation des HES

- En accord avec les recommandations officielles, il n'est plus recommandé d'utiliser les HES (incluant le Voluven®/Volulyte®) chez les patients admis aux soins intensifs souffrant d'insuffisance rénale ou d'un sepsis. Les cristalloïdes comme le NaCl 0.9% et l'albumine devraient être privilégiés (étude **SAFE**).

Utilisation des HES comme solution d'amorce de la CEC en salle d'opération

- À l'ICM, la majorité des patients nécessitant une CEC reçoit un minimum de 500 ml de Volulyte© comme solution d'amorce. De plus, une quantité additionnelle de 1000 ml peut être administrée au patient si ce dernier ne présente pas d'insuffisance rénale et/ou de désordre hématologique connu ou anticipé (ex.: redo). Les données concernant l'utilisation du Volulyte® dans la circulation extracorporelle sont très limitées. Selon les anesthésistes, l'utilisation du Volulyte® comporte de multiples avantages dont celui de limiter le nombre de transfusions sanguines nécessaire en raison du phénomène d'hémodilution. Dès les premiers avis, les départements d'anesthésie et de chirurgie se sont entendus pour éviter l'utilisation des agents colloïdaux chez certains patients considérés à risque. Selon les anesthésistes, l'albumine n'est pas un choix aussi intéressant puisque les données sont aussi limitées avec cet agent. Une étude est en cours à l'ICM pour évaluer l'utilisation des colloïdes et d'albumine pour l'amorce de la CEC. Le recrutement se terminera bientôt. Après discussion, les membres suggèrent que le département d'anesthésie présente au Comité de pharmacologie les critères d'utilisation et d'exclusion du Volulyte® en salle d'opération. De plus, les résultats de l'étude devront être présentés dès que disponibles au Comité de pharmacologie.

Références :

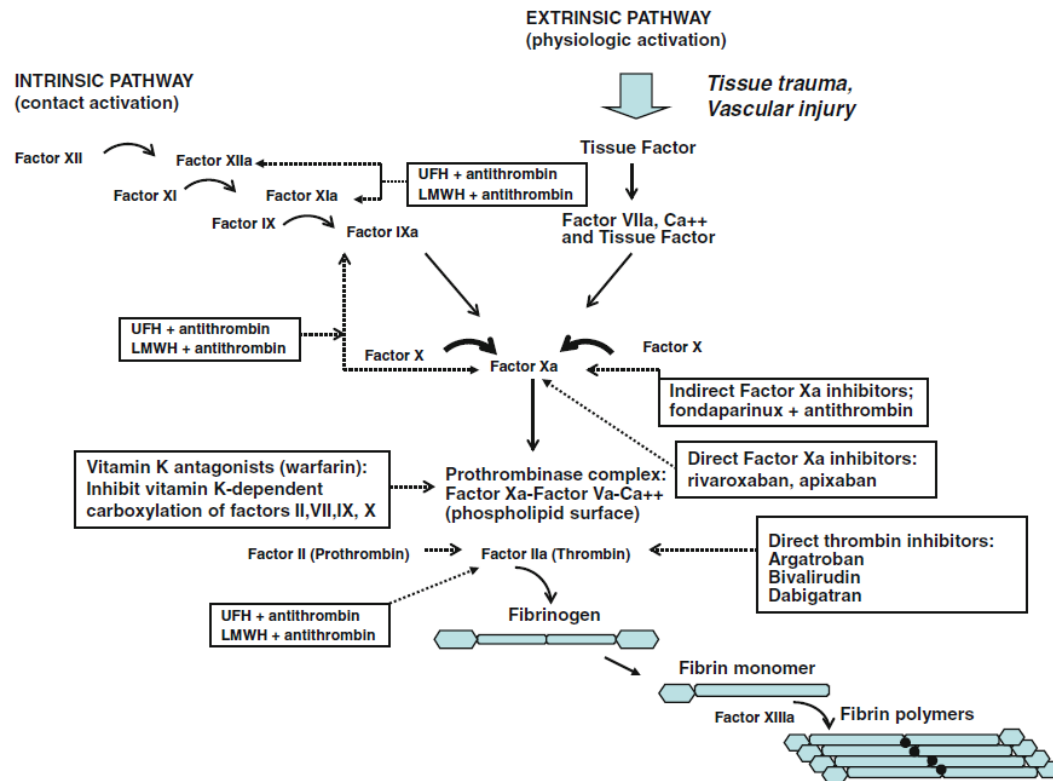
Marsh C. Perioperative Fluid therapy. *Anaesthesia and Intensive care medicine* 2012;13 :594-7
 Groeneveld J Update on the comparative safety of colloids : a systematic review of clinical studies. *Annals of Surgery* 2011;253(3) :470-83
 Kruer R. Colloids in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69 :1635-42
 6S Study study. Perner A. HES 130/0.42 vs ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2) :124-34
 CHEST Study *N Engl J Med* 2012;367 :1901-11
 ;Safe Study. *N Engl J Med* 2007;357 :874-84

Apixaban et nouveaux anticoagulants

Le dossier de l'Apixaban est présenté par M. Denis Brouillette et Dr Mario Talajic. L'apixaban est un nouvel anticoagulant utilisé dans la prévention de la thromboembolie de la fibrillation auriculaire. Les données proviennent d'études sérieuses avec des variables cliniques adéquates. Docteur Talajic mentionne que l'intérêt avec l'Apixaban est sa faible élimination rénale qui en fait un choix intéressant pour la clientèle âgée.

Pharmacologie :

La coagulation s'effectue via un processus physiologique appelé la cascade de coagulation. Deux voies de coagulation (extrinsèque ou intrinsèque) sont activées via des stimulus variables. La voie commune finale est le facteur X qui devient activé et produit l'activation pour le facteur V qui transforme la prothrombine et thrombine. Ultimement, la thrombine provoque une scission du fibrinogène en fibrine, la matière première de la formation du caillot. Une molécule de facteur Xa produit à terme 50-100 molécules de fibrine.



L'apixaban est un inhibiteur direct réversible du facteur Xa qui est responsable de la conversion de la prothrombine en thrombine. L'apixaban se lie au site actif du facteur Xa et inhibe ainsi son activité. Il diminue donc la génération de thrombine et ultimement le développement du thrombus. L'apixaban est capable d'inhiber le facteur Xa libre ou lié au caillot et ne nécessite pas d'antithrombine III pour son activité. Il existe une relation linéaire entre les concentrations sanguines et l'effet de l'apixaban. Il peut aussi inhiber indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine d'où l'intérêt suscité tant dans la thrombose artérielle (caillot riche en plaquettes et faible en fibrine) que dans la thrombose veineuse (caillot riche en fibrine et faible en plaquettes). L'apixaban n'a pas d'antidote, mais des travaux sont en cours pour l'identification d'un antidote potentiel (PRT064445).

Pharmacocinétique :

Caractéristiques	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Demi-vie	7-9 h	9-12 h	8-15 h	8-10 h
Fréquence	Bid	Die	Bid	Die
Élimination R/H	80%/20%	33%/66%	21%/78%	35%/65%
Biodisponibilité	7% pas d'effet de la nourriture	66% à jeun 100% nourriture	50% pas d'effet de la nourriture	62%
Cible	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Pro-médicament	Oui	Non	Non	Non

Effet Nourriture	0	+ 39%	0	+ 6-22%
Absorption IPP	↓12-30%	0	0	0
Effet ethnie asiatique	+ 25%	0	0	0

L'apixaban démontre une pharmacocinétique linéaire. L'effet de l'apixaban est présent pour au moins 24 heures (2 temps de demi-vie) et l'état d'équilibre est atteint au troisième jour de traitement. L'apixaban est absorbé tout au long du tube digestif avec une plus grande proportion au niveau de la portion distale (côlon ascendant et partie terminale du petit intestin). Aucune donnée n'est disponible sur l'impact d'une colectomie ou d'une résection du tube digestif sur l'absorption de ce médicament, mais il serait probablement plus prudent d'utiliser un médicament dont l'effet peut être mesuré.

Le métabolisme de l'apixaban s'effectue par CYP 3A4/5 et les métabolites sont inactifs. La clairance rénale est responsable de 27% de sa clairance totale.

La dialyse augmente l'élimination de l'apixaban de 20%. L'utilisation de l'apixaban n'est pas recommandée en insuffisance hépatique sévère. Les femmes présentent une Cmax 18% plus élevée que les hommes et les personnes âgées (> 65 ans) présentent une ASC 32% plus élevée.

Données comparatives :

Fibrillation auriculaire :

La warfarine diminue l'incidence de complications thrombotiques de 66% chez les patients avec une fibrillation auriculaire par rapport à une population de patients non traités. Le risque de saignement sévère associé à la warfarine dans la fibrillation auriculaire est de 1% soit le double du risque de thrombose associé à la fibrillation auriculaire sans facteur de risque. Les nouveaux anticoagulants (NACO) réduisent le risque de saignement associé au traitement par rapport à la warfarine. D'ailleurs, les dernières recommandations canadiennes suggèrent l'utilisation des nouveaux anticoagulants pour un plus grand nombre de patients. Aucune étude comparant les agents n'est disponible dans la FA. Le tableau qui suit présente les données disponibles pour les 3 agents.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Acronyme	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Type	Ouverte Non-infériorité	Double-aveugle Non-infériorité	Double-aveugle Non-infériorité
No. Participants	18 133	18 201	14 264
Rx à l'étude	Dabigatran 110 mg et 150 mg BID	Rivaroxaban 20 mg DIE	Apixaban 5 mg BID
Caractéristiques des patients	Âge moyen : 71,5 ans CHADS ₂ : 2,1	Âge moyen : 73 ans CHADS ₂ : 3,47	Âge moyen : 70 ans CHADS ₂ : 2,1

	TTR : 64%	TTR : 55%	TTR : 62%
Variable principale	AVC ou embolie systémique	AVC ou embolie systémique	AVC ou embolie systémique
Efficacité			
% annuel efficacité	D110 : 1,54 vs 1,71 D150 : 1,11 vs 1,71	2,12 vs 2,42	1,27 vs 1,70
Variable Sécurité	Saignements majeurs	Saignements majeurs	Saignements majeurs
% annuel sécurité	D110 : 2,71 vs 3,36 D150 : 3,11 vs 3,36	3,6 vs 3,4	2,13 vs 3,09

Données à long terme disponibles : (RELY-ABLE)

Resource utilization for major bleeds in the RE-LY study	Dabigatran N=741	Warfarin N=421	P-value
Major bleeds transfused with red cells, n (%)	439 (59)	210 (50)	0.0013
Major bleeds transfused with plasma, n (%)	147 (20)	127 (30)	<0.0001
Major bleeds treated with vitamin K, n (%)	70 (9)	115 (27)	<0.0001
Mean length of stay in intensive care, days (SD)	1.9	3.2	0.03
Bleeds requiring invasive procedure, n (%)	79 (9)	59 (14)	0.09
Outcomes based on event reports from 5 phase III trials	Dabigatran N=696	Warfarin N=425	P-value
30-day mortality after the 1 st major bleed, n/N (%)	57/627 (9.1)	53/407 (13.0)	0.044
Efficacy of management of bleed:			
good /moderate /poor			
Overall	67%/24%/9%	57%/29%/14%	0.09
With hemostatic agents (plasma, factors, vitamin K)	59%/26%/14%	58%/30%/12%	0.61
With vitamin K alone	53%/42%/5%	59%/38%/3%	0.64

Toutefois, il s'agit d'une clientèle hautement sélectionnée.

Donnée dans les sous-groupes :

CHADS₂ :

Aucune différence entre l'efficacité des 3 agents selon le pointage du CHADS₂ n'a été démontrée.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Les NACO ont un degré d'élimination rénale variable (voir pharmacocinétique). De même, la population d'insuffisant rénal inclut dans les études a été variable. Le tableau qui suit présente les données disponibles en FA.

Subgroup	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Moderate CKD (CrCl 30-50 ml/min)	FDA: 150-mg twice daily; EMA: 110-mg twice daily if aged >80 years or in those at low thromboembolic risk and high risk of bleeding; Eur GL: 110-mg twice daily;	FDA: 15-mg daily; EMA: 15-mg daily; Eur GL: 15-mg daily;	FDA and EMA: 2.5-mg twice daily if at least two of these conditions: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dl; Eur GL: NR;
Severe CKD (CrCl 15-30 ml/min)	US FDA: 75-mg twice daily EMA: not approved Eur GL: contraindicated	US FDA: 15-mg daily EMA: 15-mg daily Eur GL: contraindicated	FDA: 2.5-mg twice daily if at least two of these conditions: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dl; EMA: 2.5-mg twice daily; Eur GL: contraindicated;

- À noter que la FDA a accepté la recommandation de la dose de 75 mg BID pour les patients ayant une clairance à la créatinine estimée de 15 à 30 ml/min. Cette dose a été déterminée non pas sur la base de données probantes, mais bien sur la base de modelling pharmacocinétique
- La formule de Cockcroft – Gault a été utilisée pour estimer la clairance à la créatinine.

Obèse et petit poids :

L'apixaban démontre une ASC 20% plus élevée et un Cmax augmenté 27% plus chez les volontaires sains pesant moins de 50kg. Chez les personnes obèses (≥ 120 kg) on retrouve une Cmax et une ASC inférieure de 31% et 23% respectivement. Bien qu'on observe des différences, elles n'ont pas été considérées cliniquement significatives. Une réduction de dose pourrait toutefois être nécessaire.

Grossesse

La grossesse est un critère d'exclusion de toutes les études l'utilisation des nouveaux anticoagulants dans cette population.

Personnes âgées :

L'âge est un facteur de risque dans l'évaluation du risque thrombotique de fibrillation auriculaire (CHADS₂ et CHADS₂-VASC). Il est aussi un facteur de risque pour le risque de saignement (index de Landefeld ou HASBLED). Les études ont montré qu'une relation existe, entre le risque de saignements majeurs et le dabigatran peu importe la dose. Pour le rivaroxaban, aucune relation n'existe entre l'âge et le risque de saignement pour les saignements majeurs. Une relation a été démontrée pour les saignements non majeurs chez les patients de plus de 75 ans par rapport à la warfarine. Finalement pour l'apixaban, aucune relation n'a été démontrée avec le risque de saignements majeurs ou autres. Voici les recommandations de doses pour ces médicaments selon les diverses organisations réglementaires.

Âge	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
-----	------------	-------------	----------

Age ≥ 75- < 80 years	FDA: 150-mg twice daily EMA: 110-mg if thromboembolic risk is low and bleeding risk is high Eur GL: 150-mg twice daily	No dose adjustments	No dose adjustments
Age >80 years	FDA: 150-mg twice daily; EMA: 110-mg twice daily; Eur GL: 110-mg twice daily;	No dose adjustments	FDA and EMA: 2.5-mg twice daily if at least two of these conditions: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL; Eur GL: NR;
<small>FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medical Agency; Eur GL: European guidelines; CrCl: creatinine clearance; CKD: chronic kidney disease; NR: no recommendations</small>			

Patients valvulaires :

Le dabigatran a été évalué récemment dans une population de patients valvulaires. On a recruté 252 patients porteurs de valves mécaniques aortiques et/ou mitrales. Les patients ont été randomisés dans un groupe dabigatran (150 mg, 220 mg ou 300 mg selon la fonction rénale) ou un groupe warfarine. Les doses de dabigatran ont été ajustées pour obtenir un creux de 50 ng/ml. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un excès d'événements thromboemboliques (5% vs 0) et/ou hémorragiques (4% vs 2%) dans le groupe dabigatran. De plus 32% de patients (52 des 162 patients recrutés) ont nécessité un ajustement de dose ou un arrêt du traitement. Tous les patients ayant présenté des saignements avaient des saignements péricardiques.

Interactions :

Avec les nouveaux anticoagulants, deux types d'interactions sont plus importantes : le Cyp 3A4 et le Pgp.

L'apixaban n'inhibe aucun cytochrome, donc on ne pense pas que l'apixaban influencera la clairance d'autres médicaments métabolisés par le Cyp. Par contre, l'apixaban est un substrat du Cyp 3A4. Il existe donc un potentiel d'interaction avec les inhibiteurs puissants (Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir et clarithromycine) ou les inducteurs puissants (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, Millepertuis).

On ne recommande pas d'administrer l'apixaban avec d'autres agents anticoagulants (fibrinolytique, Gp2b3a, thienopyridine, dipyridamole) et la prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante avec des, AINS.

L'utilisation du charbon activé 2h et 6h après son administration réduit l'ASC de 50% et 26% respectivement. D'où l'importance d'administrer rapidement le charbon activé dans les cas de saignement ou d'intoxication.

Effets secondaires :

Infarctus du myocarde :

Dans l'étude RELY, on observe une diminution de la mortalité d'origine vasculaire, mais aussi une tendance à une augmentation d'infarctus du myocarde. Suite à une révision ordonnée par les autorités réglementaires américaines, une sous-analyse subséquente a démontré que l'augmentation des IM était non-significative. Toutefois, plusieurs données laissent penser que ce risque n'est pas négligeable. Lors de l'évaluation de l'utilisation prolongée de dabigatran, un risque de syndrome coronarien supplémentaire et significatif a été retrouvé (N Engl J Med 2013;368:709-18). Une méta-analyse récente souligne aussi ce risque (Douxfls J, Buckinx F, Mullier F, et al. *Effect of dabigatran etexilate on the risk of myocardial infarction and other cardiac events: a systematic review and updated dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. 2013 Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; July 1, 2013; Amsterdam, the Netherlands*). Cette dernière analyse souligne un risque dose-dépendant. Toutefois, des données issues de registres ne permettent pas de détecter un tel risque (J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 4;61(22):2264-73), ce qui souligne une certaine discordance

dans les données obtenues par divers type d'étude. La société européenne de cardiologie recommande d'éviter le dabigatran chez les patients angineux.

Dyspepsie :

Dans RELY, le dabigatran est associé à une incidence de dyspepsie statistiquement significative pour les deux doses de 150 et 110 mg.

Arrêt des traitements :

Dans Aristotle, 83,1% des patients sous apixaban et 81,5% des patients sous warfarine ont présenté des effets secondaires au traitement.

Dans cette même étude, le taux d'interruption de traitement était moins important pour l'apixaban (7,6%) vs le coumadin (8,4%). Dans l'étude AVERROES le taux d'interruption de traitement était significativement supérieur chez les patients sous AAS (20,5%) versus les patients sous apixaban (17,9%)

Saignements :

On observe une diminution des saignements par tous les nouveaux anticoagulants.

Points pratiques :

Dabigatran:

- Ne doit pas être retiré plus de 60 jrs de son emballage métallique ($\uparrow F \approx 75\%$)
- Ne pas utiliser dans les dosettes
- Pradox changé pour Pradaxa car confusion avec Plavix
- Dyspepsie: recommandé en mangeant ou verre d'eau

Rivaroxaban:

- Prendre en mangeant, car augmentation de l'absorption
- Peut être écrasé mélangé à de la compote ou de l'eau pour être administré

Interférence avec les tests de laboratoire

Interférence avec le test de l'anticoagulant lupique

Le dabigatran et le rivaroxaban et probablement l'apixaban interfèrent avec le test pour l'anticoagulant lupique in vitro en augmentant le nombre de faux positifs. L'impact peut varier selon la méthode utilisée.

Le test d'évaluation de la protéine S peut aussi être faussé par le rivaroxaban lors de l'utilisation de certaine méthode.

Le test d'anticorps heparin-PF4 n'est pas influencé par le rivaroxaban.

Conclusion :

Les études démontrent que les nouveaux anticoagulants sont aussi efficaces ou supérieurs à la warfarine, et présentent un meilleur profil d'effets secondaires.

Approuvé par l'Exécutif du CMDP le 9 avril 2014