



53^e Assemblée/Exposition annuelle de l'American Society of Hematology

San Diego, Californie / 10-13 décembre 2011

Simplifier la surveillance grâce aux nouveaux anticoagulants oraux

San Diego - Les anticoagulants oraux comptent maintenant des agents qui ne nécessitent pas de surveillance de l'activité anticoagulante. De nouvelles données comparatives avec la warfarine confirment leurs avantages dans un nombre croissant d'indications. Ainsi, l'un de ces agents a permis de réduire le séjour à l'hôpital de 1 jour en moyenne grâce à l'élimination de la nécessité d'établir un rapport normalisé international (RNI) thérapeutique. Alors que la warfarine exige une surveillance du RNI pour éviter le double écueil d'une anticoagulation sous-optimale et de saignements excessifs, les nouveaux venus semblent avoir une efficacité au moins aussi prévisible que les héparines de bas poids moléculaire injectables.

Rédactrice médicale en chef : D^{re} Léna Coïc, Montréal, Québec

Les cliniciens ont tôt fait d'adopter les anticoagulants oraux dotés d'un profil pharmacocinétique prévisible et associés à une réponse relativement peu variable en raison de la lourdeur du traitement par les agents injectables et la warfarine, seul anticoagulant oral commercialisé jusqu'à récemment. Les données corroborant l'efficacité et l'innocuité du dabigatran – un inhibiteur direct de la thrombine – et du rivaroxaban – un inhibiteur direct du facteur Xa – continuent de s'accumuler avec la publication de nouvelles études. Les dernières données, dans la foulée des études de phase III, attestent leurs avantages dans des conditions de pratique réelles.

«Ces agents marquent, selon moi, un progrès important étant donné la difficulté de maintenir les patients sous warfarine dans la zone thérapeutique», fait valoir le D^r Bengt I. Eriksson, Hôpital universitaire Sahlgrenska, Göteborg, Suède. Investigateur dans le cadre de deux études sur l'innocuité du dabigatran, le D^r Eriksson souligne le grand nombre de rapports publiés dans la littérature sur les difficultés et l'inconfort de la surveillance du rapport normalisé international (RNI) chez les patients qui doivent prendre de la warfarine à long terme.

Problèmes de la surveillance du RNI

Les nouvelles données de l'étude canadienne en cours intitulée ROAM (*Resource utilization associated with Oral Anticoagulation Management*) renforcent cette perception. C'est la première fois qu'on évalue de manière prospective le fardeau de soins associé à la surveillance de l'anticoagulation orale à long terme dans un contexte de soins médicaux généraux au Canada. Cette étude de 48 semaines chez des patients suivant un traitement anticoagulant en raison d'une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) repose sur la surveillance de diverses variables, par exemple, la rapidité de la transmission des résultats du RNI aux patients, à qui l'on a demandé de tenir un carnet de suivi, ainsi que l'exactitude des informations fournies.

En date du congrès, 180 des 600 patients que l'on prévoit recruter dans 9 provinces avaient terminé le suivi de 48 semaines. Selon les résultats préliminaires, en 48 semaines, on a effectué en moyenne 13 mesures du RNI par patient. Le pourcentage moyen de temps passé par les patients dans la zone thérapeutique cible du RNI (entre

2,0 et 3,0) s'élevait à 67 %. Le délai moyen entre l'obtention du RNI et la transmission du résultat au patient était de 1,4 jour, mais 28 % des patients n'ont consigné aucun RNI de toute la durée de l'étude et seulement 4 % des dates et des résultats des RNI consignés par les patients étaient identiques à ceux notés par le médecin.

«La majorité des patients sont suivis par téléphone, et on observe un retard à leur communiquer les résultats ainsi que de fréquentes erreurs dans la transmission de ces résultats», signale la D^{re} Rita Selby, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario.

Réduction du séjour à l'hôpital

Si ces résultats mettent en lumière certains problèmes bien connus de la surveillance des RNI, un nouvel agent oral qui dispense de cette surveillance a montré qu'il pouvait, principalement pour cette raison, abréger le séjour à l'hôpital. Dans le cadre d'une vaste étude de cohorte chez des patients recevant du dabigatran ou de la warfarine, on a examiné toutes les hospitalisations pour cause de FANV sur une période de 3 mois. Environ 45 % des patients ont reçu leur anticoagulant oral en monothérapie. Les autres ont aussi reçu au cours de leur hospitalisation une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou une héparine non fractionnée (HNF).

«Après prise en compte de diverses variables, on a constaté une réduction d'environ 1 jour du séjour à l'hôpital dans le groupe dabigatran par rapport au groupe warfarine», indique M^{me} Eileen Fonseca, Économie de la santé et analyse de résultats, Plymouth Meeting, Pennsylvanie. Dans cette étude, qui cumulait des données sur 1320 hospitalisations avec administration de dabigatran et 22 395 hospitalisations avec administration de warfarine, «le dabigatran était aussi associé à une réduction significative de la durée d'hospitalisation moyenne [$p < 0,05$] comparativement à tous les autres schémas d'anticoagulation, qui allaient de 0,5 jour en monothérapie à 2,3 jours pour les patients ayant aussi reçu une HNF.»

Efficacité et innocuité des anticoagulants oraux

La réduction de la durée d'hospitalisation étant attribuée à la plus grande rapidité du dabigatran à réaliser une anticoagulation

stable, on pourrait s'attendre à un gain substantiel d'efficacité par rapport à la warfarine. L'efficacité et l'innocuité du dabigatran n'ont pas été évaluées dans cette étude, mais un essai de phase III l'avait déjà crédité d'une efficacité comparable à celle de la warfarine dans la prévention des AVC associés à la FANV (Connolly et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51). À la dose de 110 mg, le dabigatran a été aussi efficace que la warfarine tout en provoquant moins de saignements majeurs. À 150 mg, il était plus efficace et associé à un risque hémorragique comparable.

Lors d'une étude récente, on a comparé le rivaroxaban – qui s'administre aussi à dose fixe sans surveillance du RNI – au fondaparinux, un inhibiteur du facteur Xa injectable, et à une HBPM chez des patients devant subir une intervention de chirurgie orthopédique majeure. Parmi les 4807 patients de cette étude rétrospective, 1055 ont reçu le rivaroxaban, 2069 ont reçu le fondaparinux et 1683 ont reçu une HBPM. L'efficacité et l'innocuité relatives de l'anticoagulant oral étaient supérieures à celles des deux autres agents, les paramètres d'évaluation étant le taux de thromboembolie veineuse (TEV) et l'innocuité.

Comme l'indique le D^r Jan Beyer-Westendorf, Clinique universitaire de Dresde, Allemagne, l'inhibiteur du facteur Xa oral «était significativement plus efficace que le fondaparinux ou l'HBPM pour prévenir la TEV symptomatique, ce qui était principalement lié à une réduction significative du taux de TEV distale». Les taux de reprise chirurgicale et de complications hémorragiques sévères étaient également diminués. Plus précisément, le taux global de TEV pour le rivaroxaban, le fondaparinux et l'HBPM était respectivement de 2,5 %, 5,5 % et 3,9 % ($p < 0,0005$ vs le fondaparinux et $p < 0,05$ vs l'HBPM), et le taux de saignements sévères, de 7,4 %, 11,2 % et 14,9 %, respectivement ($p = 0,001$ vs le fondaparinux et $p < 0,0005$ vs l'HBPM).

Test HEMOCLOT

Quel que soit l'anticoagulant, on doit parvenir à un équilibre entre la protection antithrombotique et le risque hémorragique. La prévisibilité des nouveaux anticoagulants leur confère donc un avantage particulier lorsque la constance de l'effet antithrombotique est impérative. Bien que les nouveaux agents ne nécessitent pas de surveillance du RNI, il peut être utile de mesurer l'activité anticoagulante par un dosage ponctuel en situation d'urgence. Selon de nouvelles données présentées par le D^r Eriksson, on peut confirmer que les concentrations du médicament sont appropriées par un test de dosage des inhibiteurs directs de la thrombine appelé HEMOCLOT.

«Le test de dosage des inhibiteurs directs de la thrombine HEMOCLOT convient à la détermination quantitative précise

des concentrations de dabigatran sur des plasmas citratés», précise le D^r Eriksson, qui a participé à l'évaluation de ce test chez les patients d'un essai sur le dabigatran. On a évalué la précision du dosage par comparaison avec la chromatographie liquide/spectrométrie de masse en tandem. Au vu des résultats, «la précision est acceptable pour l'utilisation que l'on envisage ici, soit de confirmer que les concentrations du dabigatran se situent dans la zone thérapeutique».

Si on décide de prescrire ce test, par exemple en cas d'équilibre délicat entre les bénéfiques et les risques de l'anticoagulation, il suffit de le faire une fois, plutôt que périodiquement, étant donné qu'on s'attend à un effet constant d'une dose à l'autre, mais il peut aider à optimiser l'ajustement des concentrations thérapeutiques. Cela dit, la prévisibilité du dabigatran et du rivaroxaban est l'un de leurs points forts et l'on n'a pas eu recours à ce test lors des essais comparatifs, fait observer le D^r Eriksson.

Ce dernier a également présenté une nouvelle analyse de données groupées des 4 études de phase III comparant le dabigatran à l'énoxaparine (HBPM) dans la prévention des TEV après une intervention de chirurgie orthopédique majeure. L'objectif était de comparer les taux d'événements liés à un syndrome coronarien aigu (SCA), tels que l'infarctus du myocarde, l'angine instable et la cardiomyopathie ischémique. Le taux global d'événements était faible et similaire dans les deux groupes.

«Cette analyse inclut maintenant 4 essais et plus de 10 000 patients et n'a pas fait ressortir de différence significative entre le dabigatran et l'énoxaparine quant au taux d'événements liés à un SCA», souligne le D^r Eriksson. Ces résultats rassurants font chorus avec un nombre imposant de données qui indiquent que les nouveaux anticoagulants oraux devraient être une option de prédilection chez les patients vulnérables aux thromboses, fait-il valoir.

Résumé

Les nouveaux anticoagulants oraux sont rapidement intégrés dans les indications qui étaient dévolues à la warfarine. Leur principal avantage est de montrer une efficacité et une innocuité comparables à celles de la warfarine quand on parvient à maintenir le RNI du patient dans une zone appropriée. La constance de leur activité semble en outre les rapprocher des anticoagulants injectables, y compris les HBPM. Et la possibilité de réduire le risque thrombotique avec un agent oral qui n'impose pas de surveillance régulière, et cela est très important, des retombées sur le bénéfice, l'innocuité, l'utilisation des ressources de santé et la qualité de vie du patient. □

Pour obtenir la version informatisée de cette publication et, s'il y a lieu, des diapositives connexes, visitez le site www.mednet.ca/2011/pp12-046f.

© 2011 Réseau d'éducation médicale Canada inc. Tous droits réservés. Presse prioritaire^{MC} est un service indépendant de journalisme médical qui fait le point, à des fins éducatives, sur les opinions professionnelles exprimées lors de congrès médicaux et scientifiques du monde entier donnant droit à des crédits de formation et/ou publiés dans des revues médicales dotées d'un comité de lecture. La distribution de la présente publication éducative est possible grâce au financement de l'industrie en vertu d'un accord écrit qui garantit l'indépendance. Les vues exprimées sont celles des participants et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. Aucune allégation ou recommandation n'y est faite quant aux produits, aux utilisations ou aux doses à l'étude. Les agents ou stratégies de traitement dont il est question dans la présente publication ne sont peut-être pas encore approuvés au Canada. Avant de prescrire quelque médicament que ce soit, le médecin doit consulter le guide thérapeutique, notamment les indications, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, et les effets indésirables. Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit ni être distribuée sans le consentement écrit de l'éditeur. L'information contenue dans la présente publication n'est pas destinée à justifier à elle seule les soins à prodiguer à quiconque. Notre objectif est d'aider les médecins et les autres professionnels de la santé à mieux comprendre les tendances actuelles de la médecine. Nous aimerions avoir vos commentaires.

Réseau d'éducation médicale Canada inc. 132, chemin de l'Anse, Vaudreuil (Québec) J7V 8P3

PP12-046F DL

