



Fiche internat– AssHIB
Les anti-coagulants oraux directs (AOD)
Date de validation : Février 2019

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) inhibent directement et spécifiquement un facteur **activé** de la coagulation : la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Xa, libre ou lié au caillot. Ces inhibiteurs agissant au niveau de la voie commune conduisent à une diminution de la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine, prévenant ainsi la formation ou l'extension d'un caillot.

Classe thérapeutique

Actuellement, les AOD comprennent 2 sous-classes :

1. Les inhibiteurs directs de la thrombine ("*-gattran*") avec un seul représentant : le dabigatran etexilate (PRADAXA®)
2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa ("*-xaban*") : rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®). L'edoxaban (LIXIANA®) n'est pas disponible en France en février 2019.

Pharmacocinétique

Tous les AOD sont :

- Rapidement absorbés : concentrations maximales (Cmax) obtenues 1 à 4 heures après la prise par voie orale
- Des substrats de la P-gp donc soumis à d'éventuelles interactions médicamenteuses.

La demi-vie d'élimination des AOD est globalement équivalente aux alentours de 10-12 heures.

Dabigatran etexilate : Pro-médicament sans activité pharmacologique. Après administration orale, biodisponibilité du dabigatran etexilate très faible de l'ordre de 6,5%, hydrolysé par des estérases en dabigatran, forme active. Faiblement liés aux protéines plasmatiques donc dialysable. Elimination rénale largement prépondérante de l'ordre de 80%.

Les "-xabans" : Directement actifs. Bonne biodisponibilité. Fortement liés aux protéines plasmatiques donc non dialysables. Métabolisme hépatique dépendant du CYP3A4/A5, ce qui expose également à un risque d'interactions médicamenteuses. Elimination rénale sous forme inchangée d'environ 30% (légèrement variable selon la molécule).

Indications-Posologie

Leur effet est prédictible et leur marge thérapeutique large, ce qui permet de les administrer à doses fixes, sans nécessité de surveillance biologique.

1. Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée (PTH ou PTG).
2. Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez l'adulte avec une FA non valvulaire, associée à un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque, HTA, diabète, âge > 75 ans, antécédents AVC, AIT.
3. Traitement des épisodes aigus de la MTEV (EP et TVP) et prévention des récurrences (durée 3 mois minimum, ≥ 6 mois si MTEV idiopathique ou avec facteur de risque persistant majeur hors cancer) ; prévention secondaire de la MTEV après 6 mois (dabigatran etexilate non remboursé en France).

Adaptation posologique pour certaines indications chez les patients âgés (> 80 ans), chez les patients de faible poids (<60 kg) et/ou chez les patients insuffisants rénaux modérés (clairance de Cockcroft : 30-50 mL/min) (avec des critères définis selon les molécules).

Surveillance biologique

Avant instauration du traitement : Hémogramme, enzymes hépatiques et calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft-Gault

Surveillance régulière de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft (minimum tous les ans).

Absence de surveillance des concentrations plasmatiques **en routine** ; intérêt seulement dans des situations particulières : Hémorragie, thrombose, nécessité de chirurgie urgente, thrombolyse, inobservance.

Mesure des concentrations plasmatiques par des tests spécifiques qui permettent une expression des résultats en ng/mL avec des calibrations dédiées :

- Dabigatran : basé sur un test chromométrique : Temps de thrombine dilué
- Activité anti-Xa par test chromogénique pour les inhibiteurs directs du FXa (rivaroxaban, apixaban)

Contre-indications

Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min (formule de Cockcroft).

Insuffisance hépatique sévère.

Prothèse valvulaire cardiaque, valvulopathie native sévère.

Saignement évolutif significatif ou lésions à risque de saignement majeur (Ulcère gastro-duodénal, lésion cérébrale ou rachidienne, néoplasies malignes, varices œsophagiennes...).

Grossesse et allaitement.

Interactions médicamenteuses, précautions d'emploi ou CI selon les AOD

-Médicaments inhibiteurs puissants ou substrats du CYP3A4/5 et/ou de la P-gp (antifongiques azolés systémiques, inhibiteurs de protéases du VIH, ciclosporine, tacrolimus...).

-Médicaments inducteurs puissants de CYP3A4/5 (carbamazépine, rifampicine...).

-Autres anticoagulants : CI.

-AINS, antiagrégants : Risque hémorragique augmenté.

Effets indésirables

Accidents hémorragiques majeurs : Entre 1 et 5%/an, risque d'hémorragies intra-crâniennes diminué (de 50%) comparativement aux anti-vitamines K, risque d'hémorragies digestives augmenté.

Prise en charge d'un saignement grave

Si hémorragie grave non contrôlée par les moyens conventionnels :

- **Moyens non spécifiques** : Concentrés de facteurs de coagulation (concentrés de complexes prothrombiques,...).
- **Moyens spécifiques** : Idarucizumab (Praxbind®) (fragment d'anticorps monoclonal humanisé : antidote spécifique du dabigatran), andexanet alpha (FXa modifié recombinant « leurre » : antidote des xabans : non disponible en Europe en février 2019).