

Quel est l'avenir des anticoagulants oraux?

Josée Martineau, Normand Blais

Il y a un peu plus de vingt ans, nous assistions à l'instauration de la première clinique d'anticoagulothérapie au Québec, et ce, à la suite d'un projet de résidence en pharmacie très avant-gardiste réalisé à Trois-Rivières. Aujourd'hui, plusieurs départements de pharmacie ont suivi cet exemple, et nous connaissons les retombées positives et exponentielles de ces cliniques placées sous la responsabilité des pharmaciens. L'étude PHARMA (Optimiser le monitoring de l'anticoagulothérapie : Évaluation de l'efficacité réelle, de l'innocuité et des coûts du monitoring pharmacothérapeutique avec ajustement posologique) réalisée au Québec et publiée dans l'*American Heart Journal* en 2008 a permis de conclure qu'un suivi initial par une clinique d'anticoagulothérapie permettait un excellent maintien des ratios normalisés internationaux (RNI) dans l'écart thérapeutique visé lorsque le suivi est transféré au médecin de famille¹.

Au fil des années, certains pharmaciens œuvrant en clinique d'anticoagulothérapie ont développé des expertises cliniques plus spécialisées dans ce domaine. L'ajustement des anticoagulants de façon plus standardisée, par le truchement des diverses cliniques, a amené le transfert vers les groupes de médecins de famille (GMF) et les pharmacies communautaires. L'évolution de la technologie par la possibilité de procéder aux RNI au moyen de la méthode capillaire a également permis d'améliorer la prise en charge des patients qui, pour une question d'emploi du temps ou pour toute autre raison, ne désirent pas attendre des heures pour subir un prélèvement sanguin.

Au cours des dernières décennies, maintes données probantes théoriques et cliniques ont prouvé l'efficacité des antivitamines K orales (AVK), entre autres dans le traitement des thromboses veineuses et dans la prévention de l'AVC lors de fibrillation auriculaire². Les principaux désavantages des AVK sont leur sécurité et particulièrement le risque hémorragique ou thrombotique qu'elles font encourir si l'ajustement n'est pas fait de façon optimale. Combien de complications ont nécessité une hospitalisation! Nous avons tous un cas en mémoire. La prise des AVK représente un contrat à long terme pour les patients, qui sont soumis, entre autres, à de fréquents contrôles de RNI, à des variations de prise quotidienne de comprimés chaque semaine, à la surveillance de leur alimentation et à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les nouveaux anti-Xa, ou les antithrombines orales, peuvent devenir une option intéressante par leur facilité

d'utilisation, la diminution des interactions médicamenteuses et alimentaires et l'abolition des tests sanguins réguliers^{3,4}. Ces éléments sont importants, mais seront-ils assez influents pour orienter le choix de notre futur arsenal thérapeutique? Le choix doit être fondé sur le rapport bénéfices/risques et coûts/bénéfices en termes de prévention thromboembolique et de risques hémorragiques. Le dabigatran tout comme le rivaroxaban sont des médicaments sans antidote, et la gestion des saignements nécessitera un nouvel apprentissage de la part des médecins et des pharmaciens. Il est effectivement possible de surveiller l'effet biologique des nouveaux agents, mais ceci nécessitera au préalable une standardisation des laboratoires.

Dans l'éventualité d'une utilisation élargie des anti-Xa dans la population en général, plusieurs questions restent encore en suspens. Est-ce que son irréversibilité entraîne un risque supplémentaire par rapport aux AVK chez les patients qui présentent des saignements? Comment un patient qui doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire sera-t-il pris en charge? Comment faire le relais avec d'autres antithrombotiques? Quels seront les risques à long terme? Quelle sera la meilleure méthode pour s'assurer de l'observance aux nouveaux agents s'il n'y a pas de surveillance biologique stricte comme avec les AVQ?

L'étude RECOVER, critiquée par Vaillant et collaborateurs dans ce numéro, soulève certaines questions du point de vue scientifique, surtout en ce qui a trait à la façon d'interpréter les études d'équivalence⁵. Ce type d'étude est présentement largement discuté, surtout quant au degré « d'équivalence » acceptable. Selon le protocole de recherche de l'étude, le dabigatran sera jugé ÉQUIVALENT si la borne supérieure du risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) demeure < 2,75 pour l'objectif primaire. Ceci signifie donc que l'on accepte 2,75 fois plus d'événements avec le dabigatran et que le traitement s'avère équivalent. Quelle borne doit-on considérer comme acceptable? L'étude satisfait à l'exigence de non-infériorité avec une borne supérieure d'événements de 1,84, donc, dans le pire des cas, il y au-

Josée Martineau, B.Pharm., M.Sc., BCPS, est pharmacienne-clinicienne au Centre de santé et de services sociaux de Laval (Hôpital Cité-de-la-Santé)

Normand Blais, MD, M.Sc., est hématologue et oncologue médical à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM

rait 84 % de plus d'évènements avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Sur le plan de la sécurité, c'est un peu plus rassurant avec des bornes de risque indiquant statistiquement, dans le pire des cas, 48 % plus de saignements majeurs et un risque significativement moindre sur le plan statistique de saignements globaux (HR 0,71; IC95 % : 0,59 - 0,85). Ainsi, on peut parler d'une option d'apparence « similaire » à la warfarine en termes d'efficacité et de risques, mais la question d'équivalence pourra être précisée plus rigoureusement par de futures méta-analyses.

Ainsi, avec l'avènement des nouvelles molécules et à l'ère de la médecine fondée sur les preuves, il est important que les essais cliniques soient menés sur des patients qui « collent » à notre réalité quotidienne.

Pour toute correspondance :

Josée Martineau

Centre de santé et de services sociaux de Laval

(Hôpital Cité-de-la-Santé)

Département de pharmacie

1755, boul. René Laennec

Laval (Québec) H7M 3L9

Téléphone : 450 975-5503

Télécopieur : 450 975-5354

Courriel : jmartineau.csssl@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Lalonde L, Martineau J, Blais N, Montigny M, Ginsberg J, Fournier M et coll. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. *Am Heart J* 2008;156:148-54.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonist: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines (8th edition). The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133(suppl. 6):160-98.
3. Boehringer Ingelheim. Monographie du dabigatran (Pradax). Burlington, Ontario, Juin 2008.
4. Bayer. Monographie du rivaroxaban (Xarelto). Toronto, Ontario, Juin 2008.
5. Vaillant F, Spinewine A, Sneyers B, Dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse aiguë : étude RECOVER. *Pharmactuel* 2010;43:156-60.