

Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents

Albisetti M. *Hamostaseologie* 2020 ;40 :64-73

Hadj Salem. R, Chouchane. C, Zayani. S, Besbes. H, Chouchane. S

Service de pédiatrie de Monastir
Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

Les schémas posologiques des anticoagulants actuellement utilisés, y compris l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et les antivitamines K (AVK), sont encore extrapolés à partir des recommandations pour adultes car les essais cliniques n'ont jamais été réalisés chez les enfants. Les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) ont été largement étudiés chez les adultes et sont devenus une alternative valable aux HBPM et AVK pour l'anticoagulation dans la population adulte. Plusieurs essais pédiatriques sur tous les AOD approuvés sont actuellement en cours, fournissant des formulations pédiatriques spécifiques et des directives posologiques ajustées en fonction de l'âge et du poids.

L'objectif de cet article est de résumer les données disponibles d'essais contrôlés terminés et en cours, sur l'utilisation des AOD dans la population pédiatrique.

Les anticoagulants oraux directs se distinguent en inhibiteurs directs de la thrombine et du FXa.

I- Les inhibiteurs directs de la thrombine :

Dabigatran Etextilate:

Il est disponible sous trois formes galéniques : capsule, gélules et sirop.

Plusieurs études en phase IIa ont évalué la pharmacocinétique et l'innocuité des formes capsules et sirop de Dabigatran.

Dans une étude, neuf adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des capsules de Dabigatran à la dose de 1,71 mg/kg suivis de 2,14 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours. Aucun patient n'a présenté d'événement hémorragique, de décès ou d'événement indésirable grave lié au médicament. Deux patients ont développé une dyspepsie.

Dans une seconde étude, six patients âgés de 1 à 2 ans et neuf patients âgés de 2 à 12 ans ont été traités avec une dose unique de Dabigatran sirop. Trois autres nourrissons ont reçu du Dabigatran deux fois

par jour pendant 3 jours. Aucun patient n'a montré des effets indésirables liés au médicament, et le profil pharmacocinétique était similaire à celui des adultes et des adolescents.

Dans une troisième étude de phase IIa, huit nourrissons d'un âge moyen de 88,6 jours ont reçu une dose unique de Dabigatran sirop. Il n'y a eu aucun événement indésirable lié au traitement.

Un essai contrôlé randomisé, multicentrique, de phase II b/III (étude DIVERSITY) a inclus 234 enfants âgés de 0 à 2 ans, 2 à 12 ans et 12 à 18 ans avec un diagnostic confirmé de thrombose veineuse et initialement traités par Héparine non fractionnée (HNF) ou HBPM. Ces enfants ont été randomisés au Dabigatran (capsules, gélules ou solution buvable liquide) deux fois par jour et traités pendant 3 mois. Les résultats de cette étude indiquent que le Dabigatran n'est pas inférieur aux anticoagulants habituellement utilisés en termes d'efficacité et de sécurité.

II- Les inhibiteurs directs du facteur Xa:

1- Apixaban :

Il est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et sirop.

Les études pédiatriques précliniques ont effectué des tests in vitro pour explorer l'effet potentiel de l'Apixaban dans la population pédiatrique en utilisant le cordon ombilical et des échantillons de plasma d'enfants et d'adultes enrichis d'Apixaban avec des concentrations de 30 et 110 ng/mL. Les deux concentrations d'Apixaban devaient correspondre au pic et aux nadir d'Apixaban après l'administration de 2,5 ou 5 mg deux fois par jour. Dans cette étude, l'Apixaban a démontré une inhibition constante du FXa. Cependant, l'inhibition du FXa avec l'Apixaban 110 ng/mL était plus importante dans le plasma des enfants âgés de 6 mois ou moins que dans le plasma des adultes.

Les études cliniques pédiatriques du profil pharma-

Auteur correspondant :

Radhia hadj Salem service de pédiatrie EPS Fattouma Bourguiba 5000 Monastir
Téléphone : 99720330, **Mail** : radhia20886@gmail.com

cocinétiq ue/pharmacodynami e (PC/PD) d'une dose unique d'Apixaban est actuellement étudié dans une étude de phase I sur 44 patients pédiatriques à risque de trouble thrombotique veineux ou artériel.

2- Edoxaban :

L'Edoxaban est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et suspension buvable.

Les études pédiatriques précliniques ont comparé la réponse hémostatique et les résultats des tests de coagulation sur des échantillons de plasma d'adultes et d'enfants de différents âges enrichis in vitro avec des concentrations spécifiques d'Edoxaban. Dans cette étude, l'activité anti-FXa de l'Edoxaban reflétait avec précision les taux plasmatiques chez les enfants et les adultes, et les effets in vitro étaient similaires à tous les âges, à l'exception des enfants de moins de 2 ans chez lesquels l'effet anticoagulant était accru.

Le profil PC/PD d'une dose unique d'Edoxaban est actuellement étudié dans une étude de phase I portant sur 60 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans nécessitant un traitement anticoagulant. D'autres études sur l'Edoxaban dans la population pédiatrique sont en cours.

3- Rivaroxaban :

Le Rivaroxaban est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et suspension buvable.

Dans l'étude de phase III portant sur 500 enfants comparant l'efficacité et l'innocuité du Rivaroxaban avec des anticoagulants standards pour le traitement de la maladie veineuse thromboembolique aiguë chez les enfants âgés de la naissance à 17 ans. Les enfants de moins de 12 kg ont reçu du Rivaroxaban trois fois par jour, les enfants de 12 à 30 kg deux fois par jour et les enfants de plus de 30 kg une fois par jour. La durée de traitement était de 3 mois. Pour les enfants de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter le traitement a été administré pendant 1 mois. Les résultats de cette étude indiquent que les enfants atteints de maladie thromboembolique traités par le Rivaroxaban présentaient un faible risque de récurrence et une charge thrombotique réduite sans augmentation des saignements par rapport aux anticoagulants standards. D'autres études sur le Rivaroxaban dans la population pédiatrique sont en cours.

une dyspepsie.

En conclusion :

Les premières données de ces études sont très prometteuses, indiquant que les AOD ont des relations PC/PD cohérentes et peuvent montrer une efficacité et une sécurité au moins comparables à celles de l'HBPM et de l'AVK dans tous les groupes d'âge pédiatriques. Ces études aideront à établir des lignes directrices fondées sur des preuves pour le traitement et la prévention des événements thromboemboliques chez les enfants et les adolescents.