



# H mostas

## Nouveaux anticoagulants : bien les connaître pour bien les prescrire

Rev Med Suisse 2012; 8: 96-9

**F. Boehlen**  
**P. de Moerloose**

Dr Françoise Boehlen  
Pr Philippe de Moerloose  
Unit  d'h mostas  
Service d'angiologie et d'h mostas  
Département des sp cialit s  
de médecine  
HUG, 1211 Gen ve 14  
francoise.boehlen@hcuge.ch  
philippe.demoerloose@hcuge.ch

### New anticoagulants: to know them in order to prescribe them appropriately

New oral anticoagulants are already or will be soon available. They have shown good efficacy and safety in various studies (prevention and treatment of venous thromboembolism, atrial fibrillation). Their arrival will probably modify the prescription of the current anticoagulant agents. However some precaution should be given in their use pending post marketing studies. Although these new drugs are intended to replace mostly vitamin K antagonists, a place will remain for «old» anticoagulants during the next years.

De nouveaux anticoagulants oraux sont déjà ou vont prochainement arriver sur le marché. Ils ont montré une bonne efficacité et un profil de sécurité satisfaisant dans différentes études (prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse, fibrillation auriculaire). Leur arrivée va probablement modifier de façon importante les traitements anticoagulants actuels. Toutefois, une attention particulière et certaines précautions devront être portées dans leur utilisation en attendant les résultats des études postcommercialisation. Même si ces nouvelles molécules sont a priori destinées à remplacer principalement les antivitamines K, il restera certainement des indications pour les «anciens» anticoagulants.

### INTRODUCTION

De nombreux nouveaux anticoagulants oraux (ACO) sont en cours de développement et quelques-uns ont déjà obtenu l'autorisation de commercialisation en Europe, dans des indications limitées pour l'instant. A l'heure actuelle, seulement deux d'entre eux ont été acceptés par Swissmedic pour la prophylaxie antithrombotique veineuse après une chirurgie orthopédique majeure. Dans les prochains mois, plusieurs nouveaux ACO seront probablement acceptés par les autorités de

santé européenne et suisse, notamment pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), la prévention secondaire de la MTEV, ainsi que pour la fibrillation auriculaire (FA). Ces ACO vont donc progressivement remplacer les antivitamines K (AVK) dans certaines indications.

### QUELQUES POINTS IMPORTANTS   CONNAÎTRE

Les nouveaux ACO peuvent être séparés en deux grandes classes, en fonction de leur mécanisme d'action, à savoir les inhibiteurs directs :

- du facteur Xa : rivaroxaban (Xarelto) et apixaban (Eliquis), d'autres étant en cours d'étude (betrixaban, edoxaban, etc.) ;
- de la thrombine (facteur IIa) : dabigatran (Pradaxa) et d'autres.

Les principaux avantages de ces nouvelles molécules sont les suivants :

- leur spécificité et leur action sur une cible unique, le facteur Xa ou le facteur IIa ;
- une administration par voie orale avec un début d'action rapide ;
- une marge thérapeutique large ;
- l'absence d'interactions alimentaires ;
- des interactions médicamenteuses limitées ;
- une nécessité moindre de suivi biologique ;
- une balance bénéfice/risque qui pourrait être en leur faveur selon certaines études mais cela nécessite d'être confirmé lors de leur utilisation dans la «vraie vie».

De nombreuses questions restent toutefois en suspens et quelques problèmes doivent être résolus, en particulier :

- leur contre-indication en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère ;
- une altération significative des tests de coagulation (allongement du temps de



prothrombine et de l'aPTT, diminution du taux de la plupart des facteurs de coagulation) sans relation directe avec l'effet anticoagulant de ces substances;

- l'absence, pour l'instant, de stratégie claire concernant la gestion de l'anticoagulation en cas d'hémorragie ou de chirurgie (urgente ou élective) et notamment d'anesthésie locorégionale;
- l'absence d'antidote;
- une évaluation de la compliance difficile compte tenu du fait qu'un suivi biologique n'est en général pas proposé;
- l'absence de tests validés et reconnus internationalement en cas de nécessité d'un contrôle biologique;
- le manque d'études dans certaines indications (valve prothétique cardiaque, grossesse et post-partum, etc.).

## INDICATIONS PRINCIPALES (ÉTUDES TERMINÉES OU EN COURS)

Trois molécules sont actuellement soit déjà sur le marché en Suisse, soit en passe de l'être dans les prochains mois: le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran étixilate (prodrogue rapidement transformée en dabigatran). D'autres molécules sont en cours d'étude mais ne seront probablement pas disponibles avant plusieurs mois ou années. Dans cet article, nous ne discuterons donc que des principales études concernant ces trois ACO.

### Prophylaxie antithrombotique veineuse après une chirurgie orthopédique majeure

De façon générale, les premières études effectuées pour tester l'efficacité et la sécurité des nouveaux ACO sont faites chez les patients nécessitant une prophylaxie antithrombotique veineuse après une prothèse totale de hanche ou de genou. Les principales études sont les suivantes.

#### Rivaroxaban (études RECORD)<sup>1</sup>

Les études ont montré la supériorité du rivaroxaban (10 mg/jour) par rapport à l'énoxaparine (diminution du risque thromboembolique veineux sans augmentation du risque hémorragique). Le rivaroxaban est accepté en Suisse dans cette indication.

#### Apixaban (études ADVANCE)<sup>2-4</sup>

L'apixaban (2x5 mg/jour) s'est aussi révélé supérieur à l'énoxaparine 40 mg/jour. Ce médicament est aussi disponible sur le marché suisse.

#### Dabigatran (études REMODEL et RENOVATE)<sup>5</sup>

Le dabigatran (150 ou 200 mg/jour) a démontré sa non-infériorité avec un profil de sécurité similaire à l'énoxaparine 40 mg/jour. Ce médicament n'est pas encore enregistré en Suisse dans cette indication.

A l'heure actuelle, ces médicaments ne peuvent être prescrits que pour la prévention de la MTEV après une chirurgie orthopédique majeure. Une étude effectuée avec le rivaroxaban (étude MAGELLAN)<sup>6</sup> a montré une bonne efficacité de cette substance dans la prévention de la MTEV chez les patients médicaux, mais au prix d'une augmentation des complications hémorragiques.

### Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Ces trois ACO ont été étudiés (ou sont en cours d'étude) dans le traitement de la MTEV mais avec des schémas de traitement parfois différents.

#### Dabigatran (étude RECOVER)<sup>7</sup>

Le dabigatran (2x150 mg/jour) a montré sa non-infériorité par rapport à la warfarine, en termes de réduction du risque de récurrence d'événements thromboemboliques veineux et de décès associés à la MTEV. Le profil de sécurité est similaire à celui de la warfarine. Le schéma de cette étude incluait un traitement initial parentéral de dix jours en moyenne dans les deux groupes, soit par une héparine, soit par du fondaparinux. Il faudra donc respecter ce schéma lors de l'utilisation de cette substance dans le traitement de la MTEV.

#### Rivaroxaban (étude EINSTEIN-DVT)<sup>8</sup>

Le rivaroxaban (2x15 mg/jour pendant trois semaines, puis 20 mg/jour) a aussi démontré sa non-infériorité en termes d'efficacité et de sécurité par rapport au traitement classique (énoxaparine ou fondaparinux avec un relais par AVK). Pour l'instant, seule l'étude dans la thrombose veineuse profonde a été publiée. Les résultats de l'étude concernant le traitement de l'embolie pulmonaire seront connus prochainement (étude EINSTEIN-EP). Contrairement au dabigatran, le rivaroxaban a été prescrit immédiatement après le diagnostic de thrombose veineuse profonde, sans traitement parentéral préalable.

#### Apixaban (étude AMPLIFY)

L'étude comparant l'apixaban (2x10 mg/jour pendant sept jours, puis 2x5 mg/jour) à une héparine de bas poids moléculaire suivi par un traitement de warfarine est actuellement en cours.

### Prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse

Ces études sont effectuées chez des patients ayant été traités pour une MTEV idiopathique afin de déterminer l'efficacité et la sécurité de ces nouveaux ACO dans la prévention des récurrences thrombotiques.

#### Rivaroxaban (étude EINSTEIN-extension)<sup>8</sup>

Le rivaroxaban (20 mg/jour) a été comparé à un placebo (après un traitement initial de six à douze mois pour une MTEV). Cette étude a montré une diminution du risque relatif de récurrence d'événement thromboembolique veineux de 82%. Le nombre de patients à traiter est de quinze pour prévenir une récurrence. Le risque hémorragique était faible, mais bien sûr plus élevé que dans le groupe placebo.

#### Dabigatran (étude RESONATE)

Le dabigatran (2x150 mg/jour) a aussi été étudié dans cette indication en comparaison à un placebo. Le taux de récurrences à six mois était significativement plus faible dans le groupe dabigatran que dans le groupe placebo avec un risque hémorragique faible (ces données ne sont pas encore publiées). Une étude comparant le dabigatran (2x150 mg/jour) à la warfarine est en cours (étude REMEDY).



### Apixaban (étude AMPLIFY-EXT)

Cette étude, comparant l'apixaban (2x5 mg/jour ou, chez certains patients, 2x2,5 mg/jour) à un placebo est en cours.

### Fibrillation auriculaire non valvulaire

Les nouveaux ACO sont particulièrement attendus dans la prise en charge de la FA car cela concerne plus de 1% de la population.

### Dabigatran (étude RELY)<sup>9</sup>

Le dabigatran 2x150 mg/jour a montré une diminution significative du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident thrombotique systémique avec un risque similaire d'hémorragie majeure par rapport à la warfarine. Le dabigatran 2x110 mg/jour a montré une diminution significative du risque d'hémorragie majeure avec un taux similaire d'événements thromboemboliques. Ce médicament, déjà commercialisé dans de nombreux pays, devrait être disponible prochainement en Suisse.

### Rivaroxaban (étude ROCKET-AF)<sup>10</sup>

Le rivaroxaban (20 ou 15 mg/jour chez les patients ayant une clairance à la créatinine entre 30 et 45 ml/min) a montré sa non-infériorité par rapport à la warfarine, que ce soit au niveau de toutes les causes d'AVC (thrombotique et hémorragique) et des embolies systémiques dans d'autres localisations. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les hémorragies majeures, mais les hémorragies cérébrales et fatales étaient moins nombreuses dans le groupe rivaroxaban.

### Apixaban (étude AVERROES et étude ARISTOTLE)<sup>11-12</sup>

La première étude a comparé l'apixaban 2x5 mg/jour à l'aspirine (doses allant de 80 à 325 mg/jour) chez des patients non traités par AVK. Cette étude a été stoppée prématurément après la mise en évidence d'une réduction du risque d'AVC et d'embolies systémiques dans le groupe apixaban (1,6% versus 3,7%) avec un taux similaire d'événements hémorragiques.

Les résultats de la deuxième étude comparant l'apixaban 2x5 mg/jour à la warfarine ont montré une supériorité de l'apixaban en termes de réduction du risque hémorragique par rapport à cet AVK. L'apixaban était même supérieur à la warfarine en ce qui concerne le risque d'hémorragie majeure.

### PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Plusieurs points doivent être pris en considération avec ces nouveaux ACO :

1. La sélection des patients dans les études cliniques est souvent différente de la population de la «vraie vie». Des alertes ont été émises dans plusieurs pays concernant le risque hémorragique lié à l'utilisation de ces ACO. Il faudra notamment être très attentif lors du relais entre les AVK et ces nouvelles molécules, ainsi qu'en cas d'IR (ou d'apparition d'une IR en cours de traitement). Les personnes âgées de plus de 75 ans ou avec un faible poids sont souvent peu représentées dans les études.

2. La gestion de ces ACO dans le contexte périopératoire

(intervention chirurgicale urgente ou élective) reste un sujet de débat et n'a pour l'instant pas fait l'objet de consensus, même si différentes sociétés médicales ont émis des recommandations. Le point sur ces différentes stratégies sera fait dans une prochaine publication de la *Revue Médicale Suisse*. Des tests biologiques mesurant l'activité anti-Xa ou anti-IIa sont déjà disponibles dans certains laboratoires mais le choix du meilleur test fait l'objet de discussions.

3. En l'absence d'antidote et même si la demi-vie de ces nouveaux ACO est courte, la prise en charge des complications hémorragiques reste un problème. Les concentrés de complexe prothrombinique et le facteur VIIa recombinant ont parfois été administrés, mais ces molécules comportent un risque thrombotique non négligeable chez ces patients déjà généralement à risque trombotique.

4. Ces ACO n'ont pas d'interaction avec les aliments mais il faudra être attentif à quelques interactions médicamenteuses, particulièrement chez certains patients.

### CONCLUSION

Les nouveaux ACO ont montré une bonne efficacité et un profil de sécurité satisfaisant. Leur arrivée sur le marché va modifier de façon importante la prescription des traitements anticoagulants. Toutefois, certains problèmes restent à résoudre (tests de coagulation permettant de mesurer l'activité de ces médicaments, traitement des patients avec une insuffisance rénale chronique, absence d'antidote, attitude à avoir en cas de chirurgie ou d'hémorragie, estimation de la compliance, coût/bénéfice de ces nouvelles molécules, etc.). Les études postcommercialisation sont absolument indispensables pour confirmer le profil de sécurité de ces molécules chez des patients ne remplissant pas toujours les critères des études cliniques. Ces ACO directs sont a priori destinés à remplacer les AVK, voire dans certaines indications, les héparines. Il restera certainement des indications pour les «anciens» anticoagulants, particulièrement chez les patients avec une IR mais probablement aussi chez les patients dont l'anticoagulation est bien contrôlée avec des INR stables sous AVK. ■

#### Implications pratiques

- > Plusieurs nouveaux anticoagulants oraux sont (ou vont) arrivés sur le marché dans les mois à venir
- > Ces nouvelles molécules sont des inhibiteurs directs du facteur Xa ou du facteur IIa
- > Leur efficacité et leur profil de sécurité semblent bons sur la base des études actuellement publiées
- > Une attention particulière devra être portée lors de leur utilisation en attendant les résultats des premières études postcommercialisation
- > La gestion optimale de ces nouveaux anticoagulants oraux en cas de chirurgie ou d'hémorragie n'est pas encore clairement définie



## Bibliographie

- 1 Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:636-44.
- 2 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- 3 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- 4 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
- 5 Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77-85.
- 6 Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:407-16.
- 7 \* Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- 8 \* Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- 9 \* Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 10 \* Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 11 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- 12 \* Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 13 \*\* Eerenberg ES, van Es J, Sijpkens MK, Büller HR, Kamphuisen PW. New anticoagulants: Moving on from scientific results to clinical implementation. *Ann Med* 2011;43:606-16.

\* à lire

\*\* à lire absolument