

# ANTICOAGULANTS ORAUX : nouveaux horizons

P. PÉTERS (1), J.O. DEFRAIGNE (2), A. GOTHOT (3)

**RESUME :** L'anticoagulation est à l'aube d'une ère nouvelle. Longtemps dominé par les héparines et par les agents antivitamine K, l'arsenal anticoagulant s'étoffe peu à peu. Avec une action directe et réversible ciblant spécifiquement la thrombine (IIa) ou le facteur Xa, ces nouvelles préparations synthétiques à usage oral possèdent une large fenêtre thérapeutique et une pharmacocinétique prévisible. Leurs propriétés permettent de s'affranchir d'un suivi biologique contraignant augmentant le confort et la sécurité des patients. Les différentes études pharmacologiques sont prometteuses. Dans certaines indications, ces nouveaux médicaments semblent supérieurs aux anticoagulants «classiques» que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité. Cependant, ils augmentent le risque hémorragique et certaines populations plus fragiles, dont les patients âgés ou encore les insuffisants rénaux, sont particulièrement exposées. Peu de tests sont utilisables au laboratoire pour évaluer leurs effets et aucun antidote n'est actuellement disponible. La voie des nouvelles thérapies anticoagulantes est ouverte. Les indications respectives des héparines, des agents antivitamine K et de chacune de ces nouvelles molécules devront, à l'avenir, être précisées.

**MOTS-CLÉS :** *Anticoagulation - Thrombose - Hémorragie - Antithrombine - Anti-Xa*

## INTRODUCTION

L'hémostase est un système complexe dont le but est de prévenir la survenue de saignements spontanés et d'arrêter l'hémorragie en cas de rupture de la paroi vasculaire en induisant la formation d'un thrombus.

La thrombose, artérielle ou veineuse est le versant pathologique de l'hémostase se manifestant par exemple sous la forme de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires, d'infarctus du myocarde ou encore d'accidents vasculaires cérébraux.

Les processus physiopathologiques sont différents selon la localisation dans l'arbre vasculaire, mais le point commun reste l'obstacle à la circulation sanguine créé par le thrombus. Les conséquences peuvent être tragiques entraînant parfois des séquelles importantes, voire le décès. On estime que 10% des embolies pulmo-

## ORAL ANTICOAGULANTS : NEW HORIZONS

**SUMMARY :** Anticoagulation is at the dawn of a new era. Dominated for a long time by heparins and vitamin K antagonists, the anticoagulant arsenal is growing up. With a direct and reversible action targeting specifically thrombin (IIa) or factor Xa, these new synthetic agents, given orally, have large therapeutic windows and predictable pharmacokinetics. Their properties allow them to avoid tight monitoring improving patient comfort and security. Pharmacological studies are promising. Regarding some indications, these new drugs seem better than "classical" anticoagulants either in efficacy or in security terms. However, they increase the hemorrhagic risk and particularly in fragile populations like elderly patients or with renal insufficiency. Only few assays are available in the laboratory to evaluate their effects and no antidote is currently on the market. The way to new anticoagulant therapies is now open. In the future, specific indications of vitamin K antagonists, heparins and these new molecules will have to be determined.

**KEYWORDS :** *Anticoagulation - Thrombosis - Hemorrhage - Antithrombin - Anti-Xa*

naires sont fatales durant les 3 premiers mois qui suivent le diagnostic (1). L'accident vasculaire cérébral (AVC) provoqué par une fibrillation auriculaire (FA) donne un taux de mortalité à 1 an de 63% (2).

L'usage d'agents anticoagulants, depuis plus de 70 ans, a permis à de nombreux patients de retrouver une vie normale en dépit de leur pathologie.

L'arsenal anticoagulant était constitué jusqu'ici d'héparine fractionnée ou non et d'agents antivitamine K (AVK). Leur efficacité n'est plus à prouver et leurs modes d'action sont bien connus. Leur usage reste complexe et délicat avec pour les AVK un risque hémorragique annuel estimé à 3% (0,3 à 0,5% d'hémorragies majeures) (3).

Depuis peu, de nouvelles molécules à usage oral font leur place dans la cour des anticoagulants. Deux cibles enzymatiques se distinguent : la thrombine (IIa) et le facteur X activé (Xa). Les indications des agents anti-IIa et anti-Xa, d'abord limitées à la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en chirurgie orthopédique, s'étendent pour atteindre la prévention de l'AVC dans la FA, le traitement et la prévention de la MTEV ou encore la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (SCA).

(1) Chef de Laboratoire, (3) Chef de Service, Service d'Hématologie et d'Immunohématologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire, CHU de Liège.

## ANTICOAGULATION : ÉTAT DES LIEUX

Les héparines ont été découvertes en 1924 et réellement utilisées peu avant les années 1940. Elles ont une origine animale et ne sont administrables que par voie parentérale. Elles potentialisent l'action inhibitrice de l'antithrombine sur la thrombine et le facteur Xa.

On distingue les héparines non fractionnées (HNF) des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dont l'utilisation est plus récente et actuellement plus répandue. L'effet anti-Xa prédomine chez ces dernières alors que pour les HNF, les deux activités (anti-IIa et anti-Xa) sont sensiblement équivalentes.

Les HNF ont une fenêtre thérapeutique étroite et nécessitent une surveillance biologique rapprochée basée sur le temps de céphaline + activateur (TCA). La réponse anticoagulante est influencée par de nombreux paramètres tels que le sepsis ou l'inflammation. Elles ont l'avantage d'être éliminées par voie métabolique et peuvent être administrées en cas d'insuffisance rénale.

Les HBPM ont été conçues pour s'affranchir de cette surveillance. Elles s'administrent le plus souvent par voie sous-cutanée. Leur pharmacocinétique est prévisible, ce qui permet d'établir un dosage en fonction du poids. Leur demi-vie est supérieure à celle des HNF (ex. : 4 h pour l'énoxaparine) avec une élimination essentiellement rénale entraînant un risque d'accumulation en cas de clairance de créatinine (ClCr) basse. Un suivi de l'activité anti-Xa peut alors s'avérer nécessaire.

Les agents antivitamine K qui voient le jour dans les années 50 sont les anticoagulants oraux par excellence. Ils inhibent la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et empêchent la gamma carboxylation des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S. Leur délai d'action dépend de la demi-vie de ces facteurs et deux à trois jours sont en moyenne nécessaires pour obtenir un effet anticoagulant. Leur fenêtre thérapeutique est des plus étroites tant ils sont influencés par de nombreux paramètres (régime alimentaire, médication, ...). Leur monitoring est nécessaire et basé sur des mesures régulières de l'INR. Dans la plupart des indications, ce dernier doit être maintenu entre 2 et 3 pour une anticoagulation efficace. La compliance joue un rôle essentiel avec dans les meilleures séries, seulement 63% des INR retrouvés dans la fenêtre thérapeutique (4).

En cas de surdosage, ces traitements disposent d'antidotes. Pour les HNF, l'usage de sulfate de protamine est bien connu et ce, principalement au cours des procédures de circulation extra-

corporelle. Sa demi-vie, plus courte que celle de l'HNF et son caractère allergisant en font un antidote potentiellement dangereux. Dans le cas des HBPM, la protamine ne fonctionne que de manière relativement imprévisible laissant en moyenne une activité anti-Xa résiduelle de 50 à 60% (5).

Concernant les AVK, l'administration de vitamine K permet de récupérer un INR infra-thérapeutique en 24 à 48 h. Elle ne permet pas de corriger l'hémostase en urgence notamment en cas d'hémorragie. Les complexes prothrombiniques (concentrés de facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S) permettent de récupérer une fonction hémostatique complète en 15 minutes.

Enfin, d'autres préparations anticoagulantes sont d'usage régulier en milieu hospitalier principalement en cas de thrombopénie induite par l'héparine active ou ancienne. On retiendra, d'une part, des agents antithrombiniques tels que la lépirudine, la bivalirudine ou encore l'argatroban (non disponible en Belgique) et, d'autre part, des agents anti-Xa comme le danaparoiïde ou le fondaparinux. Ces préparations ne feront pas l'objet de la discussion ici. Nous n'évoquerons pas non plus les différents agents antiplaquettaires dont l'évolution est également prometteuse.

## NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX : CIBLES

Le concept moderne de la coagulation (Fig. 1) décrit un processus divisé en deux phases principales. La première est l'initiation dont l'évènement déclencheur est le contact entre le torrent circulatoire et le facteur tissulaire. Combiné au facteur VII activé, il va permettre une activation du facteur X, lui-même générant une faible quantité de thrombine. Celle-ci va à son tour activer, entre autres, le facteur VIII qui, en tant que cofacteur du facteur IXa, permettra une génération plus efficace de facteur Xa et, par voie de conséquence, de thrombine. Il s'agit là de la deuxième phase de la coagulation à savoir l'amplification/propagation, majoritairement responsable de la formation de fibrine.

Différentes cibles thérapeutiques se démarquent. Au centre du système, on retiendra particulièrement l'implication majeure de la thrombine et celle du facteur Xa en amont. Ces deux enzymes constituent des cibles de choix. Les nouveaux anticoagulants oraux se divisent en deux classes définies par ces enzymes : les agents antithrombiniques (anti-IIa) et les agents anti-Xa. Les différents agents sont décrits ci-après et un résumé de leurs caractéristiques est retrouvé dans le tableau I.

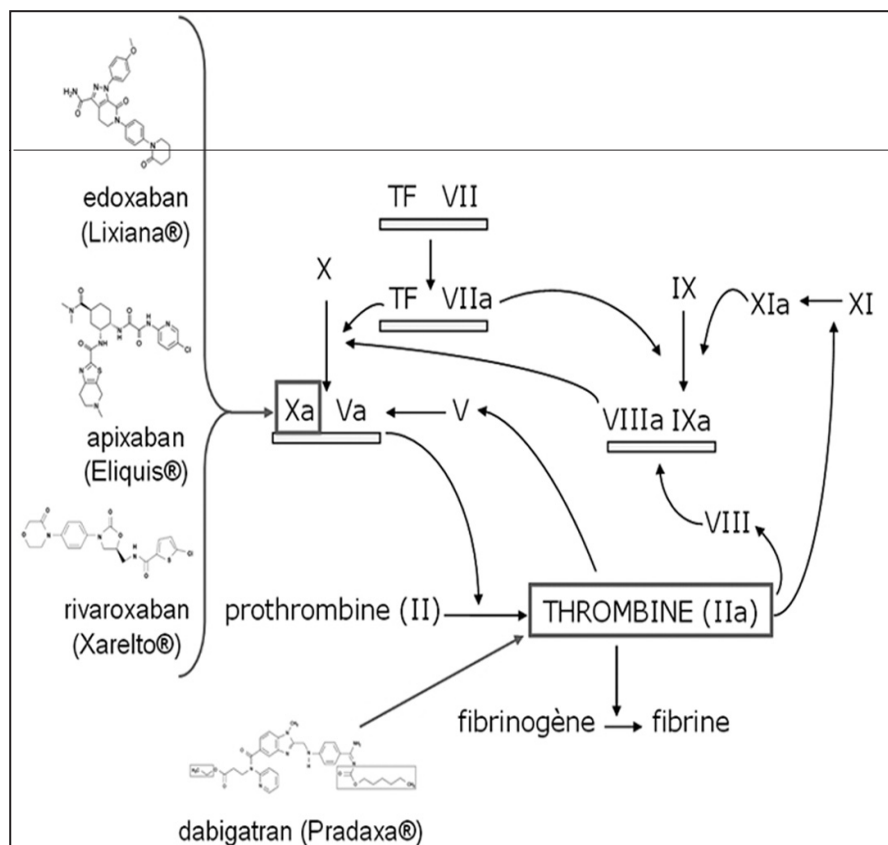


Figure 1. Modèle *in vivo* de la coagulation et cibles enzymatiques des nouveaux anticoagulants oraux. La phase d'initiation est déclenchée par le complexe facteur tissulaire (TF) – facteur VIIa générant une faible quantité de thrombine (IIa), elle-même responsable de la phase d'amplification via le complexe ténase (VIIIa-IXa). Les deux cibles principales des nouveaux anticoagulants oraux sont les facteurs IIa et Xa, actifs durant les deux phases.

TABEAU I. PROPRIÉTÉS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX, DES HÉPARINES ET DE LA WARFARINE

	warfarine	HNF	enoxaparine	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
<b>Cible (facteurs)</b>	II, VII, IX, X	IIa et Xa via AT	Xa (et IIa) via AT	IIa	Xa	Xa	Xa
<b>Administration</b>	Orale	IV, SC	SC, IV	Orale	Orale	Orale	Orale
<b>Délai d'action</b>	36-72h	Immédiat en IV	4h (en SC)	0,5-2h	2-4h	3-4h	0,5-2h
<b>Demi-vie</b>	20-60h	Dose dépendante (30'-150')	3-5h	12-14h	7-11h	12h	10h
<b>Interactions</b>	Vitamine K, CYP2C9	Non	Non	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
<b>Élimination rénale</b>	92% métabolites inactifs	Non	Oui	80%	33% intact 33% métabolites inactifs	27%	33%
<b>Monitoring/ test spécifique</b>	INR	TCA	Non/ Activité anti-Xa	Non/ dTT	Non/ Activité anti-Xa	Non/ Activité anti-Xa	Non/ Activité anti-Xa
<b>Antidote</b>	PCC, Vitamine K	Protamine	(Protamine)	Non	Non	Non	Non
<b>Indications remboursées en Belgique</b>	MTEV, FA, valves cardiaques, thrombose artérielle	CEC, SCA, MTEV, dialyse	MTEV, SCA, hémodialyse	Thromboprophylaxie après PTH et PTG	Thromboprophylaxie après PTH et PTG	Thromboprophylaxie après PTH et PTG	Néant
<b>Accord EMA</b>	Voir indications	Voir indications	Voir indications	Voir indications + FA	Voir indications + FA + TVP	Voir indications	Néant

HNF=Héparine Non Fractionnée, AT = Antithrombine, IV = intraveineux, SC = sous-cutané, CYP = cytochrome P450, P-gp = P-glycoprotéine, INR = International Normalized Ratio, TCA = Temps de Céphaline + Activateur, dTT = Temps de Thrombine diluée, PCC = Complexes prothrombiniques, MTEV = Maladie Thrombo-Embolique Veineuse, FA = Fibrillation Auriculaire, CEC = Circulation Extra Corporelle, SCA = Syndrome Coronarien Aigu, PTH = Prothèse Totale de Hanche, PTG = Prothèse Totale de Genou

**ANTI-IIa : DABIGATRAN ETEXILATE (PRADAXA®,  
BOEHRINGER-INGELHEIM)**

Le dabigatran etexilate est une pro-drogue nécessitant une hydrolyse préalable pour atteindre sa forme active, le dabigatran. Il s'agit d'un agent anti-IIa synthétique, direct, compétitif et réversible. Il se lie au site actif de la thrombine libre et liée à la fibrine.

Sa pharmacocinétique montre un pic plasmatique entre 0,5 et 2 heures avec une demi-vie comprise entre 12 et 14 heures. Sa biodisponibilité est faible, mais stable à 6,5%. Il bénéficie également d'une faible liaison protéique (35%). Sa métabolisation hépatique est indépendante du cytochrome P450 (CYP) et des autres oxydoréductases. Environ 20% du dabigatran est glucuronocconjugué et excrété par les voies biliaires. Les 80% restants sont éliminés sous forme inchangée par voie rénale (6).

Le dabigatran etexilate est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'amiodarone, le vérapamil, la quinidine et le kétoconazole, en tant qu'inhibiteurs de la P-gp favorisent une augmentation de l'effet anticoagulant du dabigatran. Les inducteurs tels que la rifampicine entraînent l'effet inverse.

L'effet indésirable principal est l'hémorragie. On notera également des cas de dyspepsie relatifs à la présence, dans la préparation, d'acide tartrique nécessaire à l'absorption du produit.

Les contre-indications absolues sont l'hypersensibilité au dabigatran, l'insuffisance rénale sévère, le saignement actif, l'altération acquise ou congénitale de l'hémostase, l'insuffisance ou la pathologie hépatique ayant un impact potentiel sur la survie (transaminases supérieures à deux fois la normale), un traitement concomitant au kétoconazole, à l'itraconazole, à la cyclosporine ou au tacrolimus ainsi que la grossesse et la lactation.

Le programme RE-VOLUTION, incluant 34.000 patients, regroupe une série d'études reprises ci-dessous évaluant l'efficacité du dabigatran dans diverses situations cliniques.

RE-MODEL (7) et RE-NOVATE (8) étudiaient la prévention de la MTEV respectivement après prothèse totale de genou (PTG) ou de hanche (PTH). Elles ont montré une non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine avec un profil de sécurité comparable.

L'étude RE-LY (9) se penchait sur la non-infériorité du dabigatran comparé à la warfarine (INR cible compris entre 2 et 3) en prévention primaire ou secondaire des AVC chez les patients présentant une FA non valvulaire. Deux dosages

de dabigatran étaient comparés à la warfarine, à savoir 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour. Les résultats montrent une efficacité similaire avec un meilleur profil de sécurité pour la faible dose et une efficacité supérieure avec un risque hémorragique similaire pour la forte dose.

RE-COVER (10) comparait l'efficacité du dabigatran 150 mg deux fois par jour (après 10 jours d'anticoagulation parentérale) à la warfarine dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) sur 6 mois. Les résultats montrent une efficacité similaire avec un risque hémorragique légèrement moindre excepté pour les hémorragies gastro-intestinales. L'étude RE-COVER II (11) ajoutait 2.500 patients à l'effectif initial (2.540 patients) et donne des résultats similaires associés à un risque hémorragique comparable à la warfarine.

Dans le syndrome coronarien aigu (SCA), RE-DEEM (12) montrait une réduction de l'activité coagulante, mais avec une augmentation des événements hémorragiques.

D'autres essais sont toujours en cours tels que RE-MEDY et RE-SONATE dans la prévention secondaire de la MTEV.

Les indications européennes actuelles sont la prévention de la MTEV après PTG et PTH. Un remboursement en catégorie Bf est accordé en Belgique dans cette indication. En avril 2011, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a donné son aval pour l'indication de la prévention d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une FA non valvulaire. Pour cette indication, le dabigatran ne dispose pas encore de remboursement, mais un Medical Need Program est déjà effectif.

**ANTI-Xa : RIVAROXABAN (XARELTO®, BAYER HEALTH-CARE)**

Le rivaroxaban est un inhibiteur synthétique direct, compétitif et spécifique du facteur Xa. Il inhibe l'activité du Xa libre et est lié à la thrombine et au complexe prothrombinase.

Sa pharmacocinétique donne un pic plasmatique compris entre 2 et 4 heures et une demi-vie entre 7 et 11 heures. Sa biodisponibilité s'élève à 80-100% pour une dose de 10 mg. De 92 à 95% sont liés aux protéines plasmatiques. Environ 2/3 du rivaroxaban sont dégradés par voie métabolique avec une moitié éliminée par les reins et l'autre par voie fécale. Le tiers restant est intact et éliminé par voie rénale (13). Sa métabolisation dépend du CYP3A4, du CYP2J2 et d'autres voies indépendantes des CYP. Tout comme le



dabigatran, il est un substrat de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis favorisent la dégradation et l'élimination du rivaroxaban, diminuant ainsi son efficacité. Les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp tels que les dérivés azolés (sauf le fluconazole) et les inhibiteurs des protéases (ritonavir) sont susceptibles d'entraîner une accumulation du rivaroxaban avec une augmentation du risque hémorragique.

L'effet secondaire principal est ici aussi l'hémorragie. En dehors des interactions médicamenteuses citées ci-dessus, un risque hémorragique est à craindre chez les patients insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques modérés (Child Pugh B) ayant une coagulopathie associée.

Les contre-indications absolues sont l'hypersensibilité au rivaroxaban, l'hémorragie active cliniquement significative, la maladie hépatique associée à une coagulopathie avec risque hémorragique cliniquement significatif ainsi que la grossesse et la lactation.

Tout comme pour le dabigatran, le rivaroxaban est étudié pour son efficacité et sa sécurité dans de larges études cliniques (~55.000 patients).

Le programme RECORD (14) reprend les différentes études (randomisées en double aveugle) évaluant le rivaroxaban dans la prévention de la MTEV après PTG et PTH. Les résultats de RECORD 1, 2 et 3 montrent une efficacité légèrement supérieure à l'énoxaparine 40 mg par jour avec une sécurité similaire.

Le programme EINSTEIN étudie l'efficacité du rivaroxaban (sans anticoagulation parentérale préalable) comparé à la warfarine dans le traitement de la MTEV. EINSTEIN DVT (15) est une étude ouverte randomisée en double aveugle suivant 3.400 patients porteurs d'une TVP symptomatique. Elle montre une non-infériorité par rapport au traitement classique sans complication hémorragique supplémentaire. Environ 1.200 patients ont poursuivi l'étude (EINSTEIN-EXT; 16) après 6 mois de traitement avec une nouvelle randomisation évaluant l'efficacité à long terme du rivaroxaban comparé au placebo. Les résultats indiquent une supériorité du rivaroxaban avec une réduction du risque de récurrence, mais une augmentation du taux d'hémorragie majeure.

L'étude ROCKET AF (17) évalue la non-infériorité du rivaroxaban comparé à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients présentant une FA non valvulaire. Les résultats récents montrent

une non-infériorité avec un profil de sécurité comparable suggérant même une réduction des hémorragies intracrâniennes et fatales.

En thromboprophylaxie chez le patient médical, l'étude MAGELLAN (18) indique une supériorité du rivaroxaban au prix d'un taux majoré de saignements significatifs.

La prévention secondaire du SCA est évaluée par l'étude ATLAS ACS2 TIMI 51 (19) qui montre une réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC avec une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne ou majeure non fatale.

Le rivaroxaban est disponible au remboursement en catégorie Bf pour l'indication de prévention de la MTEV après PTG ou PTH. Depuis fin septembre, l'EMA a approuvé l'usage du rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire ainsi que dans le traitement de la TVP et la prévention secondaire de la MTEV après TVP. Aucun remboursement n'est encore disponible dans ces indications mais un Medical Need Program est effectif dans la FA.

#### **ANTI-XA : APIXABAN (ELIQUIS<sup>®</sup>, BRISTOL-MYERS SQUIBB PFIZER)**

L'apixaban est également un inhibiteur synthétique, direct, réversible et sélectif du site actif du facteur Xa libre et lié à la fibrine au cœur du complexe prothrombinase.

Sa pharmacocinétique montre un pic plasmatique entre 3 et 4 heures avec une demi-vie de 12 heures. Sa biodisponibilité orale est de 50% et sa liaison aux protéines plasmatiques de 87%. Le «steady-state» est atteint en trois jours.

Ses voies d'élimination sont multiples avec une excrétion rénale du produit inchangé comptant pour 27% de la clairance totale. Environ 25% du produit est métabolisé par différentes voies avec une majorité retrouvée dans les selles. Les 70% restants sont inchangés (20). Tout comme le rivaroxaban, les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp tels que les dérivés azolés ou les inhibiteurs des protéases du VIH augmentent significativement sa concentration. Les effets des inducteurs du CYP3A4 sur l'apixaban sont similaires à ceux observés pour le rivaroxaban.

L'effet secondaire principal reste l'hémorragie.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'apixaban, un saignement évolutif cliniquement significatif et l'atteinte hépatique avec une coagulopathie cliniquement significative. Il s'agira

de rester prudent chez les patients insuffisants rénaux sévères avec une contre-indication si la ClCr est inférieure à 15 ml/min.

Le programme EXPANSE regroupant 60.000 patients est divisé en différentes études portant sur les mêmes indications que les programmes concurrents.

Les résultats sont également prometteurs notamment en prophylaxie de la MTEV après PTG ou PTH (ADVANCE; 21, 22) ou encore dans l'indication de FA (ARISTOTLE; 23).

En prévention secondaire après un SCA, aucun résultat n'a pu être analysé car APRAISE 2 (24) a dû être arrêtée fin 2010 en raison d'un taux élevé d'événements hémorragiques majeurs sans atteindre l'objectif primaire.

L'apixaban ne montre pas non plus de supériorité en thromboprophylaxie chez le patient médical (ADOPT; 25) avec, de plus, une augmentation des saignements sévères.

Concernant le traitement et la prévention secondaire de la MTEV, AMPLIFY et AMPLIFY EXT sont toujours en cours.

L'EMA a approuvé l'apixaban dans l'indication de thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (PTH, PTG). Il est accessible au remboursement en catégorie Bf depuis le 1<sup>er</sup> février 2012 pour cette indication.

#### **ANTI-Xa : EDOXABAN (LIXIANA<sup>®</sup>, DAIICHI SANKYO)**

Moins avancé dans les études de phase III que ses concurrents, l'edoxaban est un agent anti-Xa direct avec un pic plasmatique compris entre 0,5 et 2 heures et une demi-vie terminale d'environ 10 heures. Sa biodisponibilité est de 60%. Un tiers est éliminé par le rein et le reste est retrouvé dans les selles (26).

La plupart des études le concernant sont toujours en cours et certains résultats semblent prometteurs avec notamment une efficacité supérieure à l'énoxaparine sans complication hémorragique supplémentaire dans la thromboprophylaxie de la chirurgie orthopédique (PTH et PTG) (27).

Citons enfin le betrixaban, inhibiteur du facteur Xa avec un pic plasmatique entre 2 et 3 heures et une demi-vie longue de 19 heures. Ses avantages potentiels sont l'absence d'élimination rénale et de métabolisation par le CYP3A4 (28).

#### **MONITORING**

Le monitoring des anticoagulants est une nécessité chez les patients traités par AVK. Les

HBPM se sont déjà affranchies de cette contrainte dans la grande majorité des situations.

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de suivi biologique. Leur large fenêtre thérapeutique, leur pharmacocinétique prévisible et leurs propriétés pharmacodynamiques en font des produits stables et fiables. Néanmoins, la prudence est à recommander dans certaines populations telles que les patients aux indices de masse corporelle extrêmes, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques ou encore les patients âgés.

En tant que substances anticoagulantes, ces nouveaux produits perturbent les tests de coagulation.

Le temps de prothrombine (PT) se retrouve allongé quel que soit l'anticoagulant utilisé. Une forte variabilité est constatée en fonction des réactifs utilisés. Ce test est peu sensible aux faibles doses de dabigatran et de rivaroxaban. Rappelons que l'INR est établi pour suivre une population traitée par AVK et qu'il est donc standardisé dans ce sens. Il ne peut pas être utilisé pour suivre un autre type d'anticoagulant.

Le TCA (aPTT) est également prolongé avec les nouveaux anticoagulants. Il s'allonge en suivant une tendance curviligne en fonction de la dose de dabigatran et peut indiquer un surdosage. Il s'avère globalement moins sensible que le PT avec les anti-Xa (29).

D'autres tests moins disponibles en routine se démarquent et seront utiles pour un dosage ponctuel. Pour le dabigatran, on retiendra principalement un temps de thrombine diluée (Hemoclot<sup>®</sup> Thrombin Inhibitors, Hyphen Biomed) montrant une relation dose-réponse linéaire. Le test est fourni avec des calibrateurs et contrôles spécifiques donnant ainsi un résultat en ng/ml. Il est actuellement approuvé en Europe pour le suivi du dabigatran (30).

Tout comme pour les HBPM, les tests mesurant l'activité anti-Xa semblent prometteurs. Toutefois, le manque de standardisation ne permet pas de définir à ce jour de méthode recommandée pour le suivi des différents agents anti-Xa.

Par ailleurs, aucun consensus n'existe à l'heure actuelle pour l'adaptation du dosage des nouveaux anticoagulants en se basant sur un résultat de laboratoire (29).

#### **SURDOSAGE**

Le surdosage en AVK est bien documenté et sa réversibilité bien connue en pratique quotidienne. L'usage des complexes prothrombiniques et de la vitamine K permet de récupérer

des situations parfois dramatiques. En ce qui concerne les HBPM, la situation est déjà plus délicate, la protamine n'agissant que peu sur l'activité anti-Xa et n'entraînant qu'une réversibilité partielle, voire aléatoire et limitée dans le temps.

Aucun antidote *sensu stricto* n'est aujourd'hui disponible pour aucun des nouveaux anticoagulants oraux. Seules les recommandations habituelles de la prise en charge d'une hémorragie sont rappelées. On retiendra bien entendu l'arrêt de toute médication antithrombotique, la réalisation d'un geste hémostatique local ainsi qu'un support transfusionnel et surtout plasmatique adéquat. Pour le dabigatran, le recours à la prise de charbon actif *per os* est envisageable. Il est également dialysable, mais les résultats se basent sur une étude de faible effectif. L'intérêt des complexes prothrombiniques (activés ou non) est évoqué (apport de thrombine supérieur à l'inhibition) pour cette classe d'anticoagulants sans recommandation précise. Un antidote «universel» des anti-Xa est en cours de développement. Il s'agit d'un facteur Xa recombinant modifié et rendu inactif possédant une haute affinité pour les agents anti-Xa. L'usage d'autres agents hémostatiques tels que le facteur VIIa recombinant (NovoSeven®, Novonordisk) est également évoqué, mais n'est pas approuvé actuellement dans cette indication et ne doit être envisagé qu'en ultime recours (31).

## CONCLUSION

Depuis quelques années, l'anticoagulation entre progressivement dans une nouvelle ère. Alors que trois produits sont déjà sur le marché et deux autres en cours de développement, chacun à un stade différent, tous semblent prometteurs. Les études sont nombreuses, les résultats parfois contradictoires mais l'évolution est en marche. Le temps des AVK et des héparines n'est pas révolu et ces anticoagulants rendront encore de nombreux services. L'arsenal thérapeutique, simple au départ, se complexifie. Des indications spécifiques à l'une ou l'autre molécule verront certainement le jour. Choisir le bon anticoagulant sera plus complexe, mais permettra une gestion quotidienne de l'anticoagulation plus simple pour une sécurité et une efficacité probablement accrues.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lankeit M, Konstantinides M.— Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolism. *Clin Chest Med*, 2010, **31**, 759-769.

2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al.— Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996, **27**, 1760-1764.
3. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al.— Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: american college of chest physicians evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, **133**, 257-298.
4. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al.— Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003, **290**, 2685-2692.
5. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al.— Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*, 2002, **116**, 178-186.
6. Stangier J, Clemens A.— Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, **15**, S1-S9
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.— Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2007, **5**, 2178-2185.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.— Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007, **370**, 949-956.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.— Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Medicine*, 2009, **361**, 1139-1151.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.— Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 2342-2352.
11. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al.— A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). *Am Soc Hematology*, 2011, Annual Meeting; San Diego, CA. Abstract 205.
12. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.— Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy : a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 2781-2789.
13. Kubitzka D, Becka M, Voith B, et al.— Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY-59 7939, an oral, direct, factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, **78**, 412-421.
14. 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**, 636-644.
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.— Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 2499-2510.
16. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W.— Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, **9**, 841-844.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.— Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 883-891.

18. Cohen A.— LBCT IV Session 3015. Presented at: ACC 60th Annual Scientific Sessions; April 2-5, 2011; New Orleans, LA.
19. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.—Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011, **366**, 9-19.
20. He K, Luetzgen JM, Zhang D, et al.— Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, **36**, 129-139.
21. 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**, 807-815.
22. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al.— Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 2487-2498.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.— Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 981-992.
24. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.— Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 699-708.
25. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al.— Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2167-2177.
26. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al.— Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**, 743-753.
27. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al.— Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost*, 2010, **104**, 642-649.
28. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI.— Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*, 2009, **48**, 1-22.
29. Samama MM, Guinet C.— Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*, 2011, **49**, 761-772.
30. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al.— Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010, **103**, 1116-1127.
31. Kazmi RS, Lwaleed BA.— New anticoagulants : how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, **72**, 593-603.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Péters, Service d'Hématologie et Immuno-hématologie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : pierre.peters@chu.ulg.ac.be