



NOUVEAUX ANTICOAGULANTS : ANTI-XA OU ANTI-IIA ?

Charles Marc Samama

Service d'anesthésie réanimation, Hôtel-Dieu de Paris, 1 place du Parvis de Notre-Dame 75181 Paris Cedex 04.

Email : marc.samama@htd.aphp.fr

INTRODUCTION

La iatrogénicité induite par les traitements antivitamine K (AVK) est bien connue. Les AVK sont responsables dans notre pays de plus de 17 000 hospitalisations et près de 4 000 morts par an. Une alternative à ces traitements est donc la bienvenue. Il est en effet difficile d'imaginer que des médicaments puissent induire plus de complications que les AVK.

Par ailleurs, si les héparines de bas poids moléculaire, présentes sur le marché dans notre pays depuis plus de vingt ans, ont fait la preuve de leur efficacité en mode préventif comme en mode curatif, elles n'en demeurent pas moins injectables et elles peuvent être responsables d'un certain nombre d'effets secondaires dont la redoutable thrombopénie induite par l'héparine qui touche environ 1 patient traité sur 1 000 (contre 1 patient sur 100 environ pour l'héparine non fractionnée).

Il existe donc un véritable besoin, aussi bien d'anticoagulants injectables, qu'administrés par voie orale, et les grandes compagnies de l'industrie pharmaceutique ont plus de vingt molécules en développement actuellement dans leurs pipe-lines.

1. ANTI XA

L'activité anti Xa est une cible qui a déjà fait ses preuves avec les héparines de bas poids moléculaire. Elle est maintenant revendiquée à titre direct ou indirect par un grand nombre de molécules déjà sur le marché ou en voie de l'être.

1.1. ANTI-XA INDIRECTS

1.1.1. FONDAPARINUX (ARIXTRA®)

Il ne sera pas représenté ici en détails. C'est le premier anti-Xa indirect synthétique et injectable disponible sur le marché depuis plus de 5 ans [1]. Il est constitué de 5 sucres qui vont aller se fixer sur la molécule d'antithrombine permettant à celle-ci de modifier son site de fixation au facteur Xa. Dès

l'inhibition du Xa effectuée, la molécule pentasaccharidique est libérée et va pouvoir resservir ainsi à deux ou trois reprises ce qui permet de comprendre la puissance de ce médicament dans la mesure où le produit peut exercer une activité «renouvelable». Dès l'instant où le facteur Xa est inhibé, la coagulation va être altérée. La pharmacocinétique du fondaparinux est bien connue : sa biodisponibilité par voie injectable est de 100 %, il atteint rapidement son Tmax en 1,7 heures, sa demi-vie est de 17 heures chez le sujet sain mais peut dépasser 30 heures chez le sujet âgé. Il est éliminé uniquement par le rein. L'étude de dose Pentathlon avait montré en 2001 que le fondaparinux, à dose croissante (0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 6 mg, 8 mg) se comparait dès les plus faibles doses favorablement à l'énoxaparine (30 mg x 2 selon le schéma nord-américain) pour la prévention de la maladie thrombo-embolique après chirurgie de la prothèse totale de hanche [2]. La courbe d'efficacité sur la réduction des événements thrombo-emboliques et la courbe des hémorragies majeures se croisaient aux alentours de la dose de 3 mg. Une dose de 2,5 mg était choisie. On notera que dès 1,5 mg l'effet anti-thrombotique du fondaparinux était équivalent voire meilleur que celui de l'énoxaparine pour une meilleure tolérance.

Le développement clinique du fondaparinux a ensuite bénéficié des 4 grandes études pivot en chirurgie de la hanche du genou et de la fracture du col du fémur [3]. Ce produit a également été développé en médecine et en chirurgie générale. Toutefois, il n'a pas atteint totalement ses objectifs en raison très vraisemblablement de sa forte puissance anticoagulante et d'un certain nombre de complications hémorragiques observées en prophylaxie alors que ce type de complications n'était plus observé avec les héparines de bas poids moléculaire.

C'est dans le traitement de la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire que le fondaparinux a montré sa plus grande efficacité. Les études Matisse-embolie pulmonaire et Matisse-thrombose veineuse ont montré une non-infériorité comparativement à un schéma d'administration intraveineuse continue à la seringue d'héparine suivie du traitement AVK pour l'embolie pulmonaire, ou d'une dose sous-cutanée de 1 mg/kg deux fois par jour d'énoxaparine, suivie là aussi du traitement par AVK [4]. Dans les deux cas de figure, le fondaparinux fait au moins aussi bien, voire un petit peu mieux que le traitement conventionnel avec la seringue électrique d'héparine pour l'embolie pulmonaire, et aussi bien que l'énoxaparine pour la thrombose veineuse.

La tolérance est exactement comparable, ce qui démontre qu'une injection sous-cutanée par jour de fondaparinux sans monitoring est au moins aussi efficace et sûre qu'une dose ajustée intraveineuse d'héparine non fractionnée à la seringue dans le traitement des embolies pulmonaires hémodynamiquement stables.

Là où le fondaparinux surprend également, c'est avec la très faible dose de 2,5 mg en cardiologie, dans l'étude Oasis 5 où il va être randomisé contre l'énoxaparine chez près de 20 000 patients coronariens aigus et où il va montrer une efficacité comparable pour une meilleure tolérance. C'est donc vraisemblablement l'anticoagulant injectable actuellement le plus puissant [5].

A anticoagulant puissant, risque hémorragique potentiellement augmenté. Une alerte de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSaPS) a été rendue nécessaire en 2007, suite à l'administration du traitement à plus de 250 000 patients entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 janvier 2007. Cent

vingt-deux accidents hémorragiques ont été rapportés, dus en grande majorité à une mauvaise administration chez des sujets âgés ou de faible poids ou insuffisants rénaux et donc à une surprescription chez des patients qui n'auraient pas dû être traités de cette façon. De tels accidents hémorragiques pourraient, quand ils sont sévères, bénéficier éventuellement d'une injection de facteur VII activé (Novoseven®) mais les données sont pour l'instant limitées et le risque thrombotique est non nul. Enfin, la thrombopénie induite par l'héparine reste exceptionnelle avec le fondaparinux même si elle a été rapportée (à une seule reprise) par Warkentin en 2007 [6]. Elle est au moins encore dix fois moins fréquente qu'avec l'héparine standard et il est donc raisonnable de ne pas pratiquer de numération de plaquettes chez ces patients bien que l'administration de fondaparinux chez un patient aux antécédents de thrombopénie par héparine ne puisse pas être réellement recommandée.

Au total, ce produit synthétique a bénéficié d'un large développement. C'est un anticoagulant injectable très puissant, avec une efficacité démontrée pour le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire. Il faut toutefois faire attention à sa tolérance chez des sujets fragiles, insuffisants rénaux, âgés de plus de 75 ans ou d'un poids inférieur à 50 kg. Les thrombopénies induites sont peu probables et son développement pourrait, dans les années à venir, être intéressant dans des chirurgies avec faible risque hémorragique comme la chirurgie carcinologique ou dans des situations où il n'y a pas d'intervention chirurgicale comme le traumatisé de jambe immobilisé.

1.1.2. IDRAPARINUX

Petit frère du pentasaccharide (fondaparinux), également synthétisé au départ par les laboratoires Choay-SANOFI, l'idraparinux est une molécule proche du fondaparinux. Elle est pentasaccharidique mais sa demi-vie est de 135 heures. Elle est injectable par voie sous-cutanée. Son élimination est exclusivement rénale. Ce produit est prévu pour être administré une seule fois par semaine.

Les études de phase II avaient montré une bonne tolérance dès les doses les plus faibles sans accident hémorragique. Depuis ont été réalisées des études de phase III dans le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, et dans l'arythmie complète.

Pour le traitement de la thrombose veineuse, comparativement à un schéma héparine + AVK, dans l'étude Van Gogh, l'idraparinux fait aussi bien à la dose de 2,5 mg une fois par semaine que le traitement classique en terme d'efficacité [7]. En revanche, chez les patients victimes d'une embolie pulmonaire, peut-être parce que la concentration d'anticoagulant va décroître au fur et à mesure que la semaine avance, l'incidence de la récurrence à J+92 est de 3,4 % dans le groupe idraparinux contre 1,6 % en thérapie standard ce qui montre que l'idraparinux est moins efficace chez ces patients-là [7]. Les complications hémorragiques étaient ici un peu plus faibles dans le groupe idraparinux à J+92, mais à six mois il n'y avait plus de différence.

Un deuxième essai Van Gogh a évalué l'intérêt de l'idraparinux administré après six mois de traitement conventionnel à des patients et comparé à un placebo [8]. Dans cet essai, il existe un surcroît d'hémorragies majeures qui surviennent chez 11 patients dans le groupe idraparinux (aucune dans le groupe placebo) avec 3 hémorragies intracrâniennes fatales qui laissent penser que ce produit pourrait éventuellement s'accumuler. Bien évidemment, l'efficacité est

meilleure que celle du placebo mais au vu du risque hémorragique, ce ne pouvait pas être accepté. Cette étude a inclus plus de 1 200 patients.

Enfin, l'idraparinux a été testé chez des patients traités pour une arythmie complète par fibrillation auriculaire et a été comparé aux AVK : 2 283 patients idraparinux contre 2 293 dans le groupe AVK [9]. L'étude a été arrêtée après la randomisation de 4 576 patients après un suivi moyen de 10,7 mois en raison d'un excès d'hémorragies. Avec l'idraparinux, 346 patients ont été victimes d'une hémorragie majeure contre seulement 226 dans le groupe AVK, et 21 hémorragies intracrâniennes ont été enregistrées avec l'idraparinux contre seulement 9 pour les AVK. Les patients âgés et les insuffisants rénaux étaient à haut risque pour ce produit.

Depuis, le laboratoire a développé une forme nouvelle d'idraparinux avec un résidu biotine qui permet de neutraliser le complexe idraparinux biotinilé avec de l'avidine. Le concept est original et intéressant. Toutefois, la prudence est de mise dans la mesure où si la neutralisation immédiate a été démontrée, l'avidine comporte un risque allergique théorique. De nouvelles études sont en cours avec ce nouvel idraparinux. Il va donc nous falloir attendre encore un peu avant d'adopter ou de rejeter ce produit aux propriétés quand même très originales.

1.2. ANTI XA DIRECTS ORAUX

1.2.1. RIVAROXABAN (XARELTO®)

C'est un dérivé oxazolidone. Il a une biodisponibilité de 70 %. Il va inhiber le facteur Xa avec K_i de 0,4 nM. Il s'associe au facteur Xa libre et lié au caillot [10, 11]. Son T_{max} est de 2 à 4 heures, sa demi-vie de 9 à 13 heures, il est éliminé aux deux tiers par le rein. C'est un anticoagulant puissant qui a une fenêtre thérapeutique extrêmement large puisqu'en chirurgie de la hanche, quelle que soit la dose, l'efficacité est comparable, même si en augmentant la dose les complications hémorragiques se font bien sûr plus nombreuses [12]. C'est donc une des doses les plus faibles qui a été choisie. Ainsi, dans l'étude RECORD 3, randomisée en double aveugle incluant 2 500 patients opérés d'une prothèse totale de genou, 10 mg de rivaroxaban étaient comparés à 40 mg d'énoxaparine [13]. Le rivaroxaban fait beaucoup mieux que l'énoxaparine sur un plan phlébographique avec 18,9 % d'événements thrombo-emboliques totaux dans le groupe énoxaparine contre 9,6 % dans le groupe rivaroxaban, soit une réduction de 49 %, mais pour la première fois dans l'histoire des antithrombotiques, les événements symptomatiques passent de 2,7 % à 1 %, sans augmenter le risque hémorragique. Des résultats préliminaires en prophylaxie prolongée après chirurgie de la hanche semblent tout aussi prometteurs (étude RECORD 1).

Le développement de ce produit continue dans de nombreuses autres indications et les utilisateurs attendent son agrément et sa mise à disposition (2009 ?) avec impatience.

1.2.2. APIXABAN

L'apixaban du groupe BMS, développé concomitamment par Pfizer, est le petit frère du rivaroxaban [14]. C'est également un anti-Xa direct réversible actif par voie orale. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %. Son K_i est encore meilleur puisqu'il est de 0,08, sa demi-vie oscille entre 10 et 15 heures, son élimination est originale puisqu'elle est seulement à 25 % rénale et 75 % par métabolisme hépatobiliaire et par excrétion intestinale. Il est actuellement en

phase III et fait l'objet d'un développement avec également des doses assez faibles administrées en deux prises.

2. ANTITHROMBINE (ANTI-IIA) ORAUX

Les antithrombines sont bien connues des anesthésistes qui ont utilisé la lépirudine (Refludan®) ou la desirudine (Revasc®) et surtout le premier antithrombine oral d'AstraZeneca, le Ximegalatran (Exanta®) retiré du marché malheureusement il y a près de deux ans pour une toxicité hépatique. Actuellement, le seul antithrombine oral bientôt disponible est le dabigatran (Pradaxa®). D'autres suivront mais ils sont encore loin dans le pipe-line [15].

Le dabigatran a une biodisponibilité un peu moins bonne que celle de ses rivaux anti-Xa puisqu'elle se situe entre 6 et 8 %. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 heures, sa demi-vie terminale est de 14 à 17 heures. Il n'existe pas d'interaction avec les aliments, et il est éliminé par le rein [15].

Une étude de dose (BISTRO II) incluant en 1 973 patients opérés de la hanche et du genou avait pu montrer que la zone d'efficacité se situait entre 100 et 300 mg, mais que les complications hémorragiques augmentaient avec la dose [16].

Le dabigatran a fait l'objet de trois études pivot en chirurgie orthopédique : deux en chirurgie du genou et une en chirurgie de la hanche qui ont pu montrer pour deux d'entre elles une non-infériorité avec la dose européenne d'énoxaparine, soit 40 mg débutée la veille [17, 18]. Deux doses de dabigatran ont été utilisées, 150 mg per os une fois par jour, 220 mg per os une fois par jour avec une demi-dose en postopératoire immédiat donnée dans l'intervalle d'1 à 4 heures postopératoires. Une phlébographie était réalisée à J+10 pour l'étude dans le genou et montrait des résultats strictement équivalents à ceux du Lovenox® en terme d'efficacité pour une tolérance tout à fait comparable sans signal hépatique par ailleurs.

L'étude en chirurgie de la hanche publiée en 2007 avec une administration prolongée de 4 semaines montre également de très bons résultats en ce qui concerne les thromboses proximales et les thromboses symptomatiques. Contrairement aux essais rivaroxaban, il n'existe pas de supériorité vis-à-vis de l'énoxaparine. La tolérance est tout à fait acceptable.

Enfin la troisième étude en chirurgie du genou comparant les mêmes doses de dabigatran à l'énoxaparine, dose Nord-Américaine, (30 mg X 2/j) n'a pas pu démontrer la non infériorité en raison d'un excès de thromboses distales dans le groupe dabigatran. Toutefois, données rassurantes, les taux de thromboses proximales, d'hémorragies majeures et d'événements symptomatiques étaient superposables.

Le dabigatran vient d'obtenir l'AMM européenne le 24 janvier. Il sera théoriquement disponible dans notre pays à la fin de l'année pour la chirurgie orthopédique. Son développement continue dans les autres indications (thrombose veineuse, embolie, arythmie).

CONCLUSION

Les nouveaux antithrombotiques oraux anti-Xa et anti-IIa arriveront probablement dans nos services dans les deux ans qui viennent. Il n'est pas possible au

jour d'aujourd'hui de donner l'avantage net à l'une ou l'autre de ces deux classes pharmacologiques [15]. En revanche, dans l'attente de données complémentaires et d'un plus large recul, la prudence devra être la règle puisqu'on ne connaît pas le retentissement de ces produits au long cours. Il faudra tenir compte de la demi-vie, du mode d'élimination, de l'indication spécifique. Il n'existe pas pour l'instant d'antidote à ces médicaments, sauf pour l'idraparinux. La mise à disposition des résultats dans les études en cardiologie servira de juge de paix. Ces produits sont actuellement à l'essai chez des patients en arythmie complète sur des durées prolongées avec des fortes doses. En attendant les résultats de ces études, le clinicien sera obligé d'être patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58 Suppl 2:S14-7
- [2] Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25
- [3] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40
- [4] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702
- [5] Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742-51
- [6] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356:2653-5;discussion-5
- [7] Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104
- [8] Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med* 2007;357:1105-12
- [9] Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315-21
- [10] SAMAMA MM. Les nouveaux antithrombotiques. *La Presse médicale*(1983) 2005.
- [11] Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005
- [12] Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114:2374-81
- [13] Lassen MR, Turpie AG, Rosencher N, et al. Rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in total knee replacement surgery - Results of the RECORD3 study In: *ISTH; 2007; Geneva; 2007*
- [14] Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5:2368-75
- [15] Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5:65-7
- [16] Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hettiarachchi R. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11
- [17] Eriksson B, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85
- [18] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip. *The Lancet* 2007;370:2004