

Hématologie: Rivaroxaban, la nouvelle étoile dans le ciel de l'anticoagulation orale?

Franziska Demarmels Biasiutti, Bernhard Lämmle

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern

Aucun médecin qui n'ait jamais désespéré des tracasseries du traitement par coumarines. De nombreux patients ont aussi cru leur dernier jour arriver. De nombreux obstacles font du traitement par coumarines, disponible depuis les années 40, un défi permanent aussi bien pour le médecin que pour le patient: les contrôles de laboratoire indispensables, les adaptations posologiques sous régime pauvre ou riche en vitamine K,

lors de l'introduction ou de l'interruption de médicaments ayant des interactions, en cas de vomissements ou de diarrhée, en cas de changement de régime alimentaire, sans parler des patients devant prendre des doses soit minimales soit dangereusement élevées de coumarines en raison de polymorphismes ou de mutations nouvellement découvertes de protéines impliquées dans le métabolisme de la vitamine K (VKOR) ou des coumarines (CYP2C9).

Le rêve de l'anticoagulant idéal, sans contrôles de laboratoire et aussi efficace que sûr, ayant un début d'action rapide et aucune interaction avec les aliments ni les médicaments, a été partiellement exaucé dans les années 90 avec les héparines de bas poids moléculaire, les pentasaccharides à courte et longue durée d'action, fondaparinux et idraparinux, de même qu'avec la bivalirudine et l'argatroban. Leur voie d'administration exclusivement parentérale n'est pas idéale pour l'administration à long terme.

Le problème a semblé résolu en 2005 avec l'apparition du ximélagatran, un inhibiteur de la thrombine direct, oral, hypersélectif et réversible, administré toutes les 12 heures indépendamment du poids et sans contrôle de laboratoire. Malgré une efficacité semblable à celle des héparines de bas poids moléculaire, démontrée dans plusieurs études randomisées et contrôlées, le ximélagatran a dû être retiré du marché quelques semaines après son admission en raison d'une hépatotoxicité potentiellement sévère [1].

Mais un autre inhibiteur de la thrombine direct oral et réversible ayant les mêmes avantages que le ximélagatran est en phase avancée d'évaluation: le dabigatran étéxilate [2]. Dans les études randomisées et en double aveugle déjà publiées, le dabigatran à une dose de 150 ou 220 mg une seule fois par jour s'est avéré aussi bon que l'énoxaparine 40 mg par jour en matière d'efficacité et de sécurité dans la prévention de la thrombose veineuse profonde après opérations pour prothèses totales de la hanche et du genou. Il n'y a eu aucune différence dans les mesures des enzymes hépatiques.

Le rivaroxaban est en phase d'évaluation beaucoup plus avancée. C'est un inhibiteur direct oral du facteur Xa, dosé indépendamment du poids, dont 2/3 sont métabolisés par le foie et 1/3 est éliminé par les reins sous forme non métabolisée. Sa demi-vie est de 5 à 9 heures chez les jeunes et de 11 à 12 heures chez les moins jeunes. Les ré-

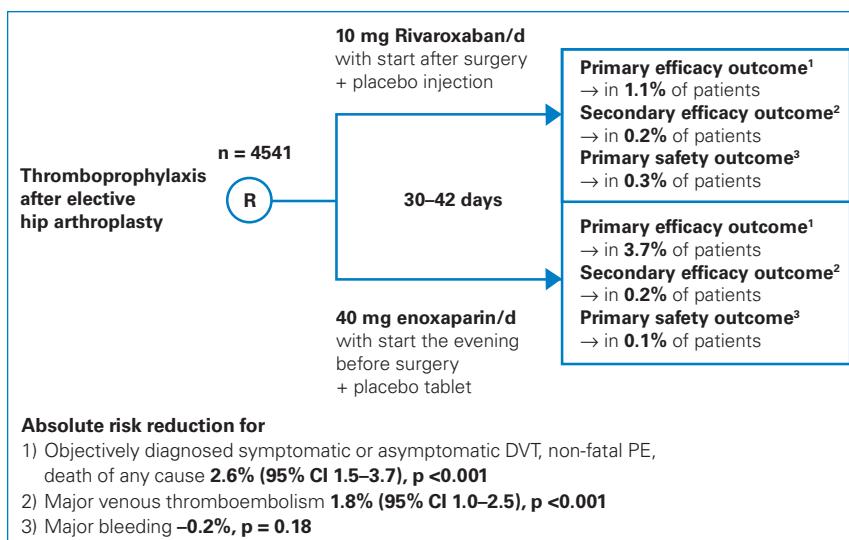


Figure 1A

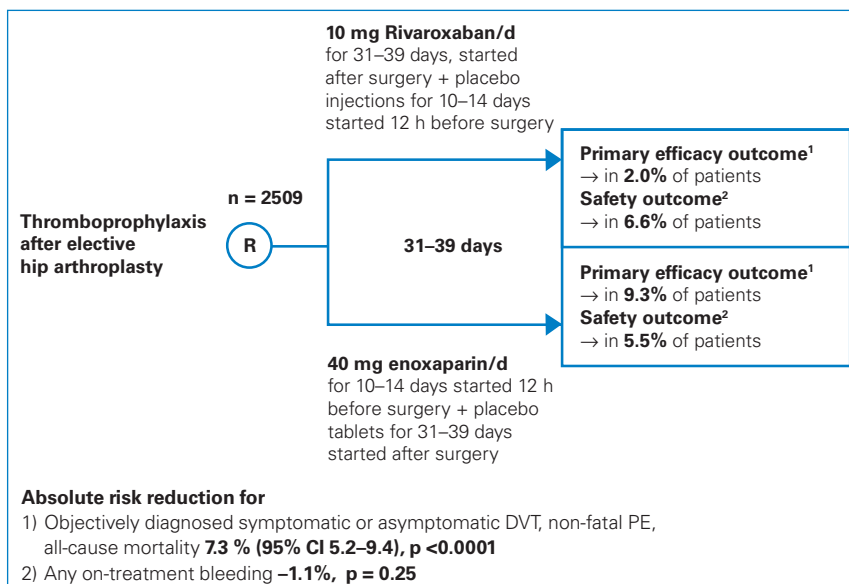


Figure 1B

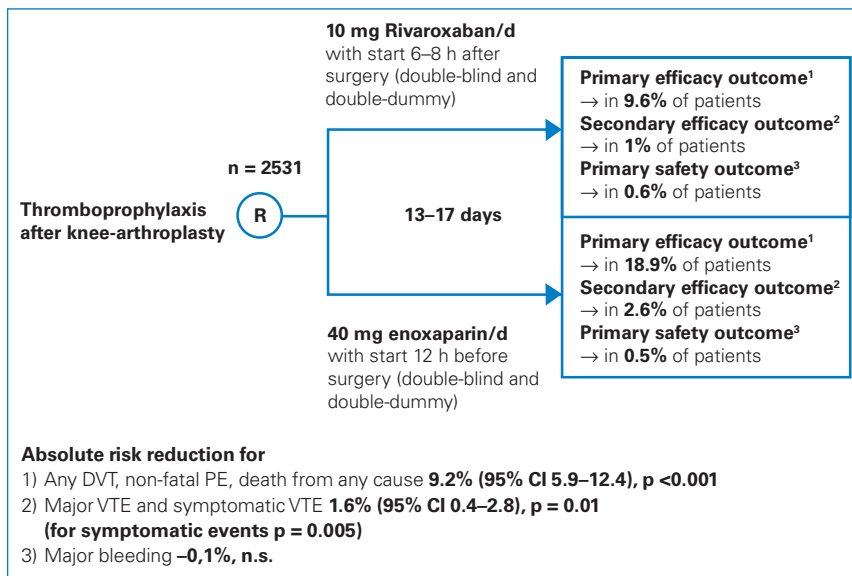


Figure 1C

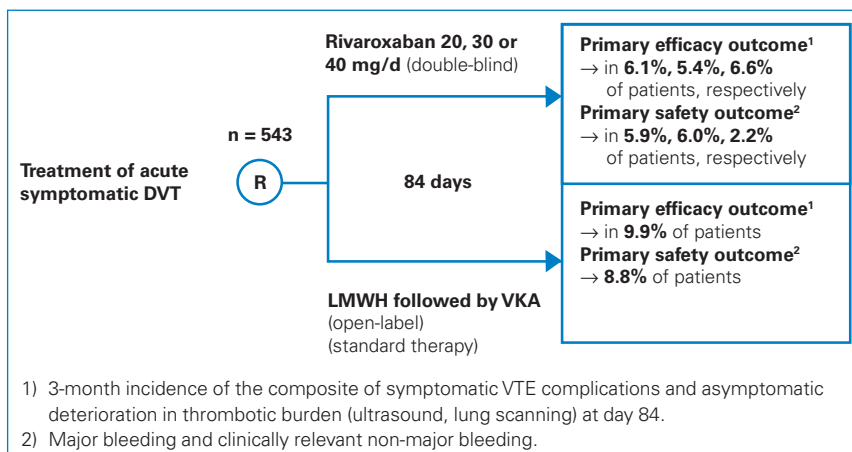


Figure 2

Einstein-DVT (dose-finding study).

Correspondance:

Dr F. Demarmels Biasiutti,
Prof. B. Lämmle
Universitätsklinik
für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital und Universität Bern
CH-3010 Bern
franziska.demarmels-biasiutti@insel.ch

Références

- Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND study on Ximelagatran. *Thromb Res* 2008, May 15, (Epub ahead of print).
- 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: 2178–5.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765–75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention

sultats des 3 études randomisées et en double aveugle déjà publiées (fig. 1A–C), qui ont comparé 10 mg de rivaroxaban à 40 mg d'énoxaparine une fois par jour après interventions orthopédiques, ont été très encourageants. Les études Record 1 [3] et 2 [4] ont montré qu'à sécurité équivalente, 10 mg de rivaroxaban sont significativement plus efficaces que 40 mg d'énoxaparine dans la prévention des complications thromboemboliques après chirurgie élective de la hanche. La même conclusion est valable après chirurgie élective du genou, sur la base des résultats de l'étude Record 3 [5]. Dans l'étude de titration de la dose (fig. 2), de phase 2, qui a comparé le rivaroxaban aux doses de 20 mg, 30 mg et 40 mg par jour à un traitement standard par héparine de bas poids moléculaire à dose standard suivi d'un antagoniste de la vitamine K dans le traitement de la thrombose veineuse profonde, le rivaroxaban s'est très bien comporté en matière d'efficacité et de sécurité. Des études de phase 3 sont déjà en cours pour le traitement initial (3–12 mois), mais aussi pour l'extension du traitement à 6 et 12 mois.

En résumé, le rivaroxaban, évalué dans des études très soigneusement réalisées, est un anticoagulant efficace et sûr qui devrait révolutionner l'anticoagulation à plusieurs points de vue. Mais ces bonnes expériences avec le rivaroxaban ne proviennent que d'études à court terme avec des patients particulièrement sélectionnés. Ce médicament attend de faire ses véritables preuves dans le traitement à long terme et dans d'autres indications.

of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372: 31–9.

- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776–86.
- Buller HR, Lensing AWA, Prins M, et al. A dose-ranging study evaluating once daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT dose-ranging study. *Blood.* 2008;112:2242–7.