

# Nouveaux anticoagulants/antithrombotiques: où en sommes-nous en 2010?

Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

## Quintessence

- Les anticoagulants standard (surtout héparines et dérivés coumariniques) possèdent quelques inconvénients. Il y a donc un besoin de nouveaux anticoagulants efficaces, sûrs et simples à administrer.
- Pour les nouveaux anticoagulants, deux sites d'action très utiles sont ressortis dans la cascade de la coagulation: le facteur X activé (FXa) et la thrombine (FIIa).
- La tendance va en direction des inhibiteurs directs qui n'ont plus besoin de contrôle, restent efficaces suffisamment longtemps et peuvent être administrés par voie orale.
- Le rivaroxaban est l'une de ces nouvelles substances orales actuellement admises en Suisse, mais son admission se limite pour l'instant à la prophylaxie post-opératoire après grandes interventions orthopédiques sur les membres inférieurs. Dans d'autres pays d'Europe, il y a également le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine oral, administré par voie orale pour la même indication.
- Bien que ces nouvelles substances présentent des avantages évidents, il n'est pas certain qu'elles supplanteront totalement les antagonistes de la vitamine K (par ex. phenprocoumone ou acénocoumarol) ou les héparines dans les années à venir.

## Introduction

Les héparines parentérales et les antagonistes de la vitamine K oraux (AVK) sont toujours les anticoagulants les plus utilisés. L'héparine a été découverte en 1916 par Jay McLean à la Johns Hopkins University de Baltimore et utilisée en clinique pour la première fois en 1935. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), perfectionnement de l'héparine non fractionnée (HNF), sont sur le marché depuis 1980.

La découverte des coumarines remonte aux années 1920–30, d'abord comme substance d'origine végétale (sainfoin) et plus tard comme produits de synthèse, commercialisées en 1948 comme mort aux rats. Ce n'est qu'en 1955 que le premier dérivé de ces substances a été introduit comme anticoagulant chez l'être humain (warfarine). Plusieurs dérivés ont été mis au point par la suite, dont les AVK, les plus utilisés en Suisse sont la phenprocoumone (Marcoumar®) et l'acénocoumarol (Sintrom®).

Malgré leurs incontestables avantages, les anticoagulants bien établis jusqu'ici possèdent certains inconvénients. Les héparines (HNF et HBPM) peuvent être administrées par voie parentérale, et

les patients ne les apprécient guère. A long terme, elles ont des effets indésirables tels qu'ostéoporose et alopecie (HNF plus que HBPM), présentent le risque de «thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II» (HNF plus que HBPM, incidence 0,5 et <0,01% resp.) et ne peuvent en outre pas inhiber la thrombine liée à la fibrine. Les AVK telles que la phenprocoumone ou l'acénocoumarol sont soumises à une variabilité génétique de leur métabolisme, leur fenêtre thérapeutique est étroite, elles ont des interactions négatives avec de nombreux autres médicaments et les aliments contenant de la vitamine K, elles ont une longue demi-vie et un long temps de latence avant d'atteindre leur pleine efficacité (160 heures pour la phenprocoumone et 10 heures pour l'acénocoumarol).

C'est en raison de ces inconvénients qu'ont été et sont encore recherchés de nouveaux anticoagulants (tab. 1). Deux sites d'action très prometteurs dans la cascade de la coagulation sont ressortis ces dernières années, avec un effet antithrombotique efficace: le facteur X activé (FXa) et la thrombine (facteur IIa) (fig. 1). La thrombine ne fait pas que convertir le fibrinogène en fibrine, mais amplifie en plus sa propre synthèse par activation en feedback des facteurs V, VIII et XI. L'inhibition de la thrombine freine donc la production de fibrine tout en diminuant sa propre production. Le FXa est également une bonne cible du fait qu'une seule molécule peut produire plus de 1000 molécules de thrombine. L'inhibition du FXa produirait ainsi une inhibition notable de la production de thrombine.

Nous aimerions présenter ci-dessous les nouvelles substances les plus importantes ayant un effet inhibiteur dans la coagulation plasmatique.

## Inhibiteurs indirects du facteur Xa

Les nouveaux inhibiteurs indirects du facteur Xa sont en principe des héparines de bas poids moléculaire perfectionnées. Ils inhibent le facteur Xa par l'antithrombine mais n'ont aucun effet inhibiteur sur la thrombine. Le prototype de ce groupe est le pentasaccharide synthétique fondaparinux (Arixtra®).

## Fondaparinux

Le fondaparinux se lie spécifiquement à l'antithrombine et inhibe ainsi indirectement le facteur Xa. Il n'a aucun effet sur la thrombine ni sur ses liaisons non spécifiques aux protéines plasmatiques. En injection sous-cutanée, sa biodisponibilité est de pratiquement 100%, son élimination se fait par voie rénale et sa demi-vie est



Lukas Graf

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 780 ou sur Internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

**Tableau 1. Anticoagulants et inhibiteurs des thrombocytes admis en Suisse (2010).**

Héparines non fractionnées (HNF)	Liquémine® → i.v. Calciparine® → s.c	Antagonistes de la vitamine K → p.o.	Marcoumar® Sintrom®
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) → s.c./i.v.)	Fragmin® Clexane® Fraxiparine® Sandoparine®	Antiagrégants → p.o./i.v.	Aspirin® Asasantin retard®
Inhibiteurs indirects du FXa → s.c.	Arixtra®	Dérivés de la thiénopyridine → p.o.	Plavix® Efient®
Inhibiteurs directs du FXa → p.o.	Xarelto®	Inhibiteurs de la GP-IIb/IIIa → i.v.	ReoPro® Aggrastat® Integrilin®
Héparinoïdes → i.v./s.c.	Orgaran®		
Inhibiteurs directs de la thrombine → i.v.	Refludan® Angiox®		

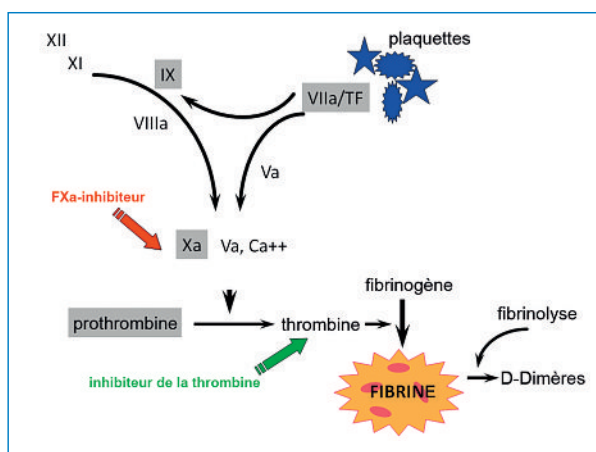
**Figure 1**

Schéma de la coagulation plasmatique avec sites d'action des différents anticoagulants.

Protéines en ombre grise pour les antagonistes de la vitamine K; flèche verte pour les inhibiteurs de la thrombine; flèche rouge pour les inhibiteurs du facteur Xa; plaquettes pour les inhibiteurs des thrombocytes. Chiffres romains = facteurs de coagulation; TF = facteur tissulaire; FXa = facteur X activé.

d'env. 17 heures. Le fondaparinux est actuellement admis en Suisse pour le traitement et la prophylaxie des thromboembolies veineuses et du syndrome coronarien aigu. Précisons qu'il ne se lie pas au «platelet factor 4» (PF4) et n'a donc aucune réaction croisée avec les anticorps TIH (anti-héparine/PF4). Son utilisation comme anticoagulant dans le traitement des thromboses secondaires à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH type II) a tout son sens du point de vue physiopathologique, mais il s'agit pour l'heure d'une utilisation off-label. Avec sa bonne biodisponibilité et son effet sur 24 heures, le traitement par fondaparinux n'impose normalement aucun contrôle, mais son effet prolongé peut avoir des limites avant interventions chirurgicales par exemple. La dernière injection de fondaparinux doit se faire 36 heures au moins avant une intervention chirurgicale ou invasive. Un contrôle peut donc être indiqué dans une telle situation, tout comme dans l'insuf-

fisance rénale. Il s'agit de la mesure de l'activité anti-FXa qui se pratique dans les laboratoires des grands hôpitaux. L'aPTT (temps de thromboplastine partielle activée) courante ou le temps de thrombine ne sont pas des paramètres de contrôle adéquats, car ils ne correspondent pas à la véritable activité anti-FXa plasmatique et donnent des temps de coagulation faussement brefs.

#### Idraparinux/idrabioparinux

Pour utiliser à long terme un anticoagulant parentéral il faut une substance à longue demi-vie qui doit donc être injectée nettement moins souvent. L'idraparinux est un pentasaccharide, comme le fondaparinux, mais il est plus sulfaté et donc nettement lipophile. C'est pour cette raison que sa liaison à l'antithrombine est pratiquement irréversible (affinité 30 fois plus élevée que celle du fondaparinux) et que sa demi-vie est d'environ 130 heures. Pour entretenir une anticoagulation suffisante une seule injection sous-cutanée par semaine est nécessaire. Après des résultats d'études de phase II très prometteurs, il a provoqué une incidence d'hémorragies cliniquement significatives plus élevée que les AVK. C'est pour cette raison qu'il a été légèrement modifié pour donner l'idrabioparinux (SSR126517E). Comme son nom le suggère, cette nouvelle substance contient un résidu de biotine. L'avidine, une glycoprotéine, peut se lier à la biotine avec une haute affinité et le complexe avidine-idrabioparinux est rapidement éliminé par les reins. L'effet anticoagulant de l'idrabioparinux peut donc être rapidement et sûrement inhibé par l'injection intraveineuse d'avidine. Deux grandes études de phase III sur l'idrabioparinux dans le traitement des embolies pulmonaires (CASSIOPEA) et la prophylaxie dans la fibrillation auriculaire (BOREALIS-AF) sont actuellement en cours.

#### Inhibiteurs directs du facteur Xa

Le premier représentant de toute une série d'inhibiteurs directs du facteur Xa, dont certains sont encore en phase de développement, a été le rivaroxaban (Xarelto®) admis en Suisse en 2009. Son admission se

limite cependant à la prophylaxie antithrombotique lors d'importantes interventions orthopédiques sur les membres inférieurs (prothèse de hanche et de genou notamment).

#### Rivaroxaban

Le rivaroxaban s'administre par voie orale et sa biodisponibilité est de 80 à 90%. Sa demi-vie est de 7 à 11 heures et son élimination se fait à raison de  $\frac{2}{3}$  par le foie et environ  $\frac{1}{3}$  par les reins. Il se prend une fois par jour et inhibe le FXa libre et lié au complexe prothrombinase ou au thrombus de fibrine. Avec sa biodisponibilité élevée et sa pharmacocinétique prévisible, aucun contrôle de routine de son effet anticoagulant n'est nécessaire. Il faut prêter attention au dosage et à l'interprétation du Quick/INR, de l'aPTT ou des facteurs de coagulation sous traitement standard par rivaroxaban.

L'inhibition directe du FXa et du FIIa provoque un artéfact avec prolongation artificielle des temps de coagulation

L'inhibition directe du FXa provoque un artéfact avec prolongation artificielle des temps de coagulation, avec une baisse de 10 à 20% des paramètres ci-dessus.

Des interactions avec d'autres médicaments sont imaginables, les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P par ex. peuvent ralentir l'élimination de cette substance.

Plusieurs études sont déjà terminées et d'autres en cours pour examiner l'effet antithrombotique du rivaroxaban et en élargir le spectre des indications. Le programme d'études EINSTEIN, qui examine en phase III l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement des thromboses veineuses profondes (EINSTEIN-TV), des embolies pulmonaires (EINSTEIN-PE) et dans la prophylaxie à long terme des thromboembolies récurrentes (EINSTEIN-Extension), est pratiquement terminé et les résultats déjà communiqués sont très prometteurs. Une très grande étude sur la prophylaxie antithrombotique chez des patients de médecine interne vient de se terminer (étude MAGELAN). Le rivaroxaban est en outre actuellement évalué dans le syndrome coronarien aigu (étude ATLAS) et la fibrillation auriculaire (étude Rocket-AF).

#### Perspectives d'avenir des inhibiteurs directs du FXa

D'autres inhibiteurs directs du FXa oraux, qui n'ont pas encore atteint leur maturité commerciale, sont l'apixaban (ApixabanBMS®) et l'edoxaban. Ces deux substances ont des demi-vies semblables à celle du rivaroxaban, mais leur biodisponibilité est différente (apixaban 60%, edoxaban 50%). L'apixaban est le plus avancé dans son développement et dispose d'un programme d'études étendu pour la prophylaxie primaire et secondaire des thromboses (ADVANCE-1, -2, -3, ADOPT, AMPLIFY), son admission a été demandée à la FDA et à l'EMA. L'edoxaban suit actuellement un programme d'études de phase III très complet. D'autres inhibiteurs directs du FXa, dont betrixaban, YM150 et TAK442, n'en sont pas à ce stade et passent actuellement par un programme d'études de phase II. Le betrixaban est digne d'être mentionné avec sa demi-vie

de 15 heures, plus longue que celle des autres substances et sa clairance est totalement extrarénale.

#### Inhibiteurs directs de la thrombine

Le premier inhibiteur direct de la thrombine «moderne», la lépirudine (Refludan®), a été admis en 1997 pour le traitement des thromboses secondaires à une TIH II. Il s'agit d'une hirudine recombinante obtenue sur levures. La bivalirudine (Angiox®) est un autre analogue recombinant de l'hirudine. L'hirudine naturelle est produite en traces par la sangsue (*Hirudo medicinalis*) comme une famille d'isopolypeptides largement homologues. Elle n'est plus commercialisée depuis longtemps. Le concept de l'inhibition directe de la thrombine comme traitement antithrombotique a été poursuivi et en 2008 un inhibiteur oral a déjà été admis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la prophylaxie des thromboembolies après opérations prothétiques, le dabigatran etexilate (Pradaxa®).

#### Lépirudine/bivalirudine

La lépirudine se lie sélectivement et avec une haute affinité à la thrombine qu'elle inhibe directement et irréversiblement. Elle n'interagit pas avec les anticorps anti-héparine/PF4 et est donc idéale pour le traitement des thromboses secondaires à la TIH II. Son admission en Suisse se limite pour le moment à cette seule indication. La lépirudine s'administre par voie intraveineuse et le contrôle du traitement se fait avec l'aPTT ou le dosage de sa concentration plasmatique. La bivalirudine, autre analogue recombinant de l'hirudine, lie réversiblement la thrombine et sa demi-vie est donc plus courte que celle de la lépirudine. Elle est officiellement admise pour l'anticoagulation lors d'une intervention percutanée sur les coronaires, mais peut être utilisée en off-label comme anticoagulant dans la TIH II.

#### Dabigatran etexilate

Le dabigatran etexilate n'est toujours pas admis en Suisse. Sa biodisponibilité orale est d'env. 6% et après sa prise, il est entièrement et rapidement converti en dabigatran par des estérases dans le foie. Le pic de concentration plasmatique est atteint 2 heures env. après son administration, sa demi-vie est de 14 à 17 heures. Tout comme pour le rivaroxaban, aucun contrôle de routine de la coagulation n'est nécessaire en raison de sa pharmacocinétique stable et prévisible. Son effet inhibiteur direct de la thrombine provoque également une interférence dans les examens de laboratoire de la coagulation. Sous traitement par dabigatran, l'INR et l'aPTT sont plus élevés et les tests fonctionnels des facteurs de coagulation diminuent artificiellement de 10 à 20%. La prolongation de l'INR ou de l'aPTT ne peut cependant pas être utilisée comme contrôle de l'effet de cette substance. Des interactions médicamenteuses sont également possibles, les inhibiteurs de la glycoprotéine P en augmentent la biodisponibilité de 50 à 60%.

Le dabigatran etexilate fait également l'objet d'un programme d'études étendu. Les études RE-NOVATE, RE-

MOBILISE et RE-MODEL en ont montré l'efficacité en prophylaxie antithrombotique après interventions orthopédiques (prothèses de hanche et de genou). L'étude RELY qui a comparé 2 doses de dabigatran etexilate à la warfarine pour la prophylaxie des thromboembolies dans la fibrillation auriculaire est terminée et ses résultats ont été publiés en automne 2009. Ils montrent qu'aux 2 doses testées (110 et 150 mg/jour) et dans cette indication, le dabigatran etexilate est au moins équivalent à la warfarine. La RELY-ABLE est une prolongation de l'étude RELY, qui examine son emploi à long terme dans la fibrillation auriculaire. Des études de phase III pour le traitement des thromboembolies veineuses sont en cours (RE-COVER I et II) et leurs résultats sont attendus sous peu.

### Perspectives

La pratique clinique a besoin d'anticoagulants sûrs et faciles à utiliser. L'un des plus grands problèmes des anticoagulants parentéraux classiques (HNF et HBPM) est le risque de TIH II. Ce risque peut être évité avec les nouveaux produits synthétiques tels que le fondaparinux. Il n'y a aucun antagoniste du fondaparinux, mais il serait possible de trouver une indication thérapeutique à de nouveaux produits tels que l'idrabioparin.

Le plus grand souhait (de la part de nombreux patients également) est de pouvoir disposer d'anticoagulants oraux plus faciles à utiliser que les AVK bien connus. Les expériences déjà faites avec le rivaroxaban et le dabigatran etexilate donnent espoir. Il ne faut malgré tout pas imaginer que les AVK sortiront très rapidement de la pratique clinique. Ils ont fait leurs preuves depuis des décennies, ils ne posent que relativement peu de problèmes et sont surtout très avantageux. Les coûts des nouveaux anticoagulants sont par contre nettement

plus élevés, ils n'ont encore aucune expérience à très long terme et il n'y a pas d'antagoniste des substances déjà admises.

Il n'est pas encore défini lequel des deux mécanismes d'action, inhibition de la thrombine ou du FXa, donne les meilleurs résultats. Seules des comparaisons directes de ces nouvelles substances pourraient donner une réponse. Il est plutôt improbable que de telles études soient effectuées dans un proche avenir.

Malgré toutes les questions encore en suspens, nous pouvons constater globalement que la palette des anticoagulants n'a jamais été aussi large qu'aujourd'hui, et qu'il est possible de trouver pour pratiquement chaque patient une voie d'anticoagulation praticable.

---

#### Remerciements

Nous remercions très cordialement le Dr Edy Riesen, Spécialiste FMH en Médecine générale, Hauptstrasse 79, CH-4417 Ziefen, d'avoir lu notre manuscrit et de nous avoir fait part de ses critiques et commentaires.

---

#### Correspondance:

Prof. Dimitrios A. Tsakiris  
 Diagnostische Hämatologie  
 Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
[dtsakiris@uhbs.ch](mailto:dtsakiris@uhbs.ch)

---

#### Références recommandées

- Bauersachs RM. Neue Antikoagulanzen. *Hämostaseologie*. 2008;1-2: 21-6.
- Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy: new anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-32.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest*. 2008;133: S141-59.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:S234-56.