Chapitre 28

Antithrombotiques aux urgences : nouvelles indications et nouvelles molécules

D. El Kouri

ADP :	Adénosine DiPhosphate
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC :	Angioplastie Transluminale Coronaire
AVK :	Anti-Vitamine K
EP :	Embolie Pulmonaire
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF :	Héparine Non Fractionnée
MVTE :	Maladie Veineuse Thrombo-Embolique
PAR :	Récepteur Activé par des Protéases
PTG :	Prothèse Totale de Genou
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
SCA non ST+ :	Syndrome Coronarien Aigu sans élévation du segment ST
SCA ST+ :	Syndrome Coronarien Aigu avec élévation du segment ST
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde

1. Introduction

Les traitements antithombotiques (antiagrégants et anticoagulants) sont souvent initiés à l'accueil urgence : prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA), prévention et traitement de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE)... Le médecin urgentiste est donc le décideur de la stratégie antithrombotique choisie.

Correspondance : D. El Kouri, Service de Médecine Polyvalente Urgence, Hôtel Dieu, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes.

Les limites des anticoagulants existant ont stimulé la recherche de nombreuses nouvelles molécules dont certaines vont être à notre disposition en 2009.

Après avoir explicité le rationnel du développement des nouveaux antiagrégants et des nouveaux anticoagulants, nous allons décrire les nouveaux agents. Les nouvelles indications récemment obtenues dans le SCA seront également exposées.

2. Les antiagrégants plaquettaires

2.1. Rationnel pour le développement de nouveaux antiagrégants plaquettaires (figure 1)

La bi-antiagrégation par aspirine et clopidogrel (Plavix®) est recommandée dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus. Cependant, plusieurs insuffisances persistent :

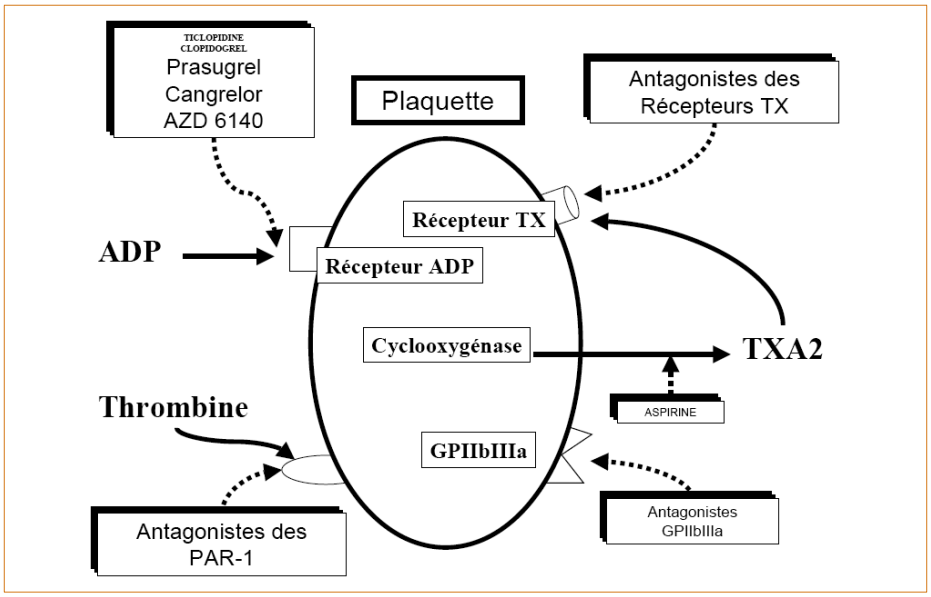
– l'aspirine bloque incomplètement la voie du thromboxane A2,

– le délai d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, le clopidogrel étant une prodrogue qui doit être métabolisée au niveau hépatique en forme active,

– la variabilité de la réponse au clopidogrel, qui conduit à une antiagrégation insuffisante avec un risque de thrombose de stent et de récurrence ischémique (1),

– le risque hémorragique en cas de procédure invasive liée à l'irréversibilité du mode d'action de ces molécules.

Figure 1



Ces limitations ont ouvert la voie à de nouvelles modalités d'administration du clopidogrel et au développement de nouvelles molécules dont l'efficacité biologique est plus rapide mais aussi plus rapidement réversible.

2.2. Administration d'une dose de charge de clopidogrel

L'administration d'une dose de charge de clopidogrel, antagoniste des récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP), accélère son effet antiplaquettaire mais l'effet maximal demande plusieurs heures.

Une dose de charge de 300 mg de clopidogrel, en association avec l'aspirine, est recommandée :

– dans les SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA non ST+) pour tous les patients (étude CURE) (2),

– dans les SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) pour les patients de moins de 75 ans (étude CLARITY) (3).

Une galénique adaptée (comprimé à 300 mg) est maintenant disponible.

Les études in vitro montrent une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense avec une dose de charge de 600 mg (4). Les doses supérieures (900 mg) donnent des résultats discordants (4, 5).

L'impact clinique de cette augmentation de la dose de charge reste à démontrer. L'étude CURRENT, dont le recrutement est terminé, qui compare dans les SCA non ST+ bénéficiant d'une angioplastie transluminale coronaire (ATC) en urgence, une dose de charge de 300 mg à celle de 600 mg avec comme critère principal d'évaluation les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques à J30 répondra à cette question.

2.3. Nouveaux antagonistes des récepteurs de l'ADP

Les inhibiteurs de la fixation de l'ADP à l'un de ses récepteurs plaquettaires (P2Y12) incluent le prasugrel, 3e génération de thiénopyridine après la ticlopidine et le clopidogrel, et les inhibiteurs directs du récepteur (cangrelor et AZD6140).

2.3.1. Le prasugrel

Le prasugrel est une prodrogue administrable par voie orale qui nécessite une biotransformation hépatique en son métabolite actif qui est un inhibiteur irréversible du récepteur P2Y12. Comparé au clopidogrel, le prasugrel est plus rapidement transformé en son métabolite actif et produit une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus puissante.

L'étude de phase 3, en double-aveugle, TRITON-TIMI-38 (6) avait pour but de tester l'hypothèse qu'une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire permettait de prévenir la survenue d'accidents ischémiques. Des patients ayant un SCA devant avoir une ATC et sous aspirine ont été, après randomisation, traités par prasugrel 60 mg en dose de charge puis 10 mg en dose d'entretien ou par

clopidogrel 300 mg en dose de charge puis 75 mg en dose d'entretien. L'hypothèse principale a été validée avec une réduction de 20 % du risque combiné de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral pendant la durée de suivi de 6 à 15 mois. Une réduction de plus de 50 % du risque de thrombose de stent a été observée. Le prix à payer est une augmentation du risque d'hémorragies majeures, en particulier d'hémorragies fatales (0,4 % versus 0,1 %).

Bien que plus efficace que le clopidogrel, le prasugrel augmente le risque de saignement majeur. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer si des ajustements de doses ou si la sélection des patients amélioreraient le rapport bénéfice-risque.

2.3.2. Les inhibiteurs directs des récepteurs de l'ADP

Le cangrelor (7) et l'AZD6140 (8), respectivement administré par voie intraveineuse et par voie orale, sont des inhibiteurs directs des récepteurs P2Y12 de l'ADP d'action rapide, puisque sans biotransformation hépatique préalable, puissante et réversible.

Le cangrelor est actuellement évalué dans des études de phase 3 dans l'ATC.

L'AZD6140 a été évalué versus clopidogrel dans une étude de phase 3, en double-aveugle, dont le recrutement est terminé (18 600 patients) chez des patients ayant un SCA. Le critère d'évaluation principal est la réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral à 12 mois. Les résultats sont attendus courant 2009.

2.4. Les antagonistes des récepteurs PAR-1 de la thrombine

Le PAR-1 (Récepteur Activé par des Protéases) est le principal récepteur de la thrombine. Son activation produit une agrégation plaquettaire puissante. Le PAR-1 est également présent sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes et les myocytes cardiaques. L'activation du récepteur de ces cellules peut contribuer à l'effet prolifératif et proinflammatoire de la thrombine. Ainsi, l'inhibition de ces récepteurs est développée à visée antiagrégante mais également antiathérosclérose (9).

Deux antagonistes des PAR-1 per os ont atteint la phase 2 : SCH 530348 et E5555. Ils ont une bonne biodisponibilité par voie orale et ne modifient pas le temps de saignement chez le volontaire sain. L'effet antiagrégant est prolongé, respectivement 4 et 1 semaines.

2.4.1. SCH 530348

Les résultats prometteurs des études de phase 2, ne montrant pas d'augmentation du risque de saignement par rapport au placebo, ont conduit à débuter deux grandes études de phase 3 qui vont randomiser, versus placebo, plus de 29 000 patients :

– soit allant bénéficier d'une angioplastie coronaire pour un SCA non ST+ (étude TRA.CER, 10 000 patients),

– soit stables en prévention secondaire de l'athérothrombose (étude TRA 2P, 19 500 patients).

2.4.2. E5555

Des études de phase 2 évaluent E5555 chez des patients ayant un SCA ou une coronaropathie stable.

3. Les anticoagulants

3.1. Nouvelles indications des anticoagulants

3.1.1. Traitement du SCA ST+ par enoxaparine

L'héparine non fractionnée (HNF) est habituellement recommandée pendant 24 à 48 heures dans les SCA ST+. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont de nombreux avantages par rapport à l'HNF : effet anticoagulant prévisible ne nécessitant pas de monitoring, administration sous-cutanée deux fois par jour, fréquence moindre des thrombopénies induite à l'héparine.

L'étude ExTRACT TIMI 25 (10) a comparé en double-aveugle, l'enoxaparine pendant au maximum 8 jours et l'HNF pendant 48 heures comme traitement antithrombotique adjuvant à la fibrinolyse des SCA ST+. Les hommes ayant une créatininémie supérieure 220 µmol/l et les femmes ayant une créatininémie supérieure à 175 µmol/l étaient exclus. L'enoxaparine a réduit la survenue des décès et des récidives d'infarctus à 30 jours (9,9 % versus 12,2 % ; RR 0,83 ; IC à 95 %, 0,77 à 0,9 ; $p < 0,001$) au prix d'une augmentation des hémorragies majeures ou mineures. Cependant le bénéfice clinique net, évaluant le rapport efficacité sur risque hémorragique, est en faveur de l'enoxaparine.

Cette étude a donné l'AMM à l'enoxaparine dans le traitement des SCA ST+ en association à un traitement thrombolytique, en bolus initial intraveineux de 3 000 UI anti-Xa, suivi d'injections sous-cutanées de 100 UI/kg toutes les 12 heures. Chez le sujet de plus de 75 ans, le bolus initial n'est pas administré et la dose sous-cutanée est réduite à 75 UI/kg. L'enoxaparine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

3.1.2. Traitement des SCA par fondaparinux

Le fondaparinux est un pentasacharide synthétique, analogue du site de fixation de l'antithrombine présent sur l'HNF ou sur les HBPM. En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'antithrombine. C'est donc un inhibiteur indirect du facteur Xa. Le fondaparinux peut être administré une fois par jour sans nécessité de contrôle biologique. Il n'a pas d'antidote.

Le fondaparinux ne doit pas être administré à des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

3.1.2.1. SCA non ST+

OASIS-5 (11) est une étude randomisée en double-aveugle comparant le fondaparinux (2,5 mg en sous-cutanée par jour) à l'enoxaparine (100 UI anti-Xa en sous-cutané toutes les 12 heures) conduite chez environ 20 000 patients ayant un SCA non ST+. Le traitement anti-coagulant était maintenu au maximum pendant 8 jours. Les patients avec une créatininémie supérieure à 265 µmol/l étaient exclus. L'objectif était de démontrer une non-infériorité du fondaparinux sur le critère principal composite regroupant décès, infarctus du myocarde et ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation. L'objectif principal de tolérance était de déterminer si le fondaparinux était supérieur à l'enoxaparine pour prévenir les saignements majeurs.

Le fondaparinux et l'enoxaparine ont été aussi efficace alors que le fondaparinux a réduit le risque de saignement majeur par deux (2,2 % versus 4,1 % ; RR 0,52 ; IC à 95 %, 0,44 à 0,61 ; $p < 0,001$). Cette réduction des saignements s'est accompagnée d'une réduction de la mortalité.

Les thromboses sur cathéter au cours de l'ATC ont été plus fréquentes dans le groupe fondaparinux.

Cette étude a valu l'AMM pour le fondaparinux dans l'indication « traitement du SCA non ST+ chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (ATC) en urgence n'est pas indiquée ». La posologie recommandée est de 2,5 mg/jour, administrés par injection sous-cutanée.

3.1.2.2. SCA ST+

OASIS-6 (12) est une étude randomisée en double-aveugle comparant le fondaparinux à un groupe contrôle conduite chez environ 12 000 patients ayant un SCA ST+. La randomisation était stratifiée en fonction de l'indication ou non d'un traitement par HNF, selon le jugement de l'investigateur. Dans le bras « traitement à l'étude », les patients recevaient 2,5 mg de fondaparinux en sous-cutané jusqu'à 8 jours. Dans le bras « contrôle », les patients recevaient du placebo ou de l'HNF en intraveineux continu à dose hypocoagulante pendant 1 à 2 jours, en fonction de la stratification initiale. Les patients avec une créatininémie supérieure à 265 µmol/l étaient exclus. Les patients ont bénéficié d'une ATC (31 %), d'une fibrinolyse (45 %) ou de l'absence de reperfusion (24 %). L'incidence du critère principal de jugement (décès et infarctus du myocarde à 30 jours) est inférieure dans le groupe fondaparinux par rapport au groupe contrôle (9,7 % versus 11,2 % ; RR 0,86 ; IC à 95 %, 077 à 0,96 ; $p = 0,008$). Dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux au placebo, l'incidence du critère principal est significativement réduite dans le groupe fondaparinux tandis que dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux à l'HNF, il n'y a pas de différence. Cependant, dans cette dernière tranche de population, le sous-groupe de patients qui ont été thrombolysés ou

qui n'ont pas eu de reperfusion, a une incidence réduite du critère principal dans le groupe fondaparinux par rapport à l'HNF. Sous fondaparinux, il a été observé une augmentation de thrombus sur cathéter pendant l'ATC.

L'incidence de survenue des hémorragies majeures est comparable dans les 2 bras.

Cette étude a valu l'AMM pour le fondaparinux dans l'indication « traitement du SCA ST+ chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant d'aucune technique de reperfusion ». La posologie recommandée est de 2,5 mg/jour. La première dose est administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes par injection sous-cutanée.

3.1.3. Recommandations pour l'anticoagulation des SCA

Ces recommandations sont proposées par la Société Européenne de Cardiologie (13).

3.1.3.1. SCA non ST+

En cas d'ATC en urgence, le fondaparinux n'est pas recommandé. Le choix portera sur HNF, l'enoxaparine ou la bivalirudine.

En cas de situation non urgente, pendant la réflexion entre stratégie non-invasive ou stratégie invasive précoce, il est recommandé le fondaparinux du fait de son meilleur rapport bénéfice/risque. L'enoxaparine ne doit être utlisée que si le risque hémorragique est faible.

Durant la procédure d'ATC, l'anticoagulation sera maintenue avec le même anticaoagulant en dehors du fondaparinux pour lequel de l'HNF sera nécessaire.

3.1.3.2. SCA ST+

Pour les patients bénéficiant d'une ATC primaire, HNF en intra-veineux est recommandée. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé.

Pour les patients traités par un thrombolytique fibrino-spécifique, l'enoxaparine est préférée au fondaparinux.

Pour les patients ne bénéficiant pas d'une revascularisation, le fondaparinux est recommandé.

3.2. Les nouveaux anticoagulants

3.2.1. Rationnel pour le développement de nouveaux anticoagulants

Les anticoagulants disponibles comprennent des agents parentéraux d'action immédiate, les héparines (HNF et HBPM), et des agents oraux pour le traitement à long terme, représentés par les seuls antivitamines K (AVK).

Depuis 2002, nous disposons du fondaparinux dont les indications qui couvraient le domaine préventif et thérapeutique de la MVTE, viennent de s'élargir au SCA **(cf. § 2.1.2)**. Cependant, le fondaparinux a au moins deux limitations. Premièrement, il entraîne un risque de thrombose sur cathéter au cours de l'ATC. Deuxièmement, il est éliminé par le rein et s'accumule donc en cas d'insuffisance rénale ce qui est problématique chez le patient âgé fréquemment insuffisant rénal.

Les AVK ont de nombreux inconvénients :

– fenêtre thérapeutique étroite,

– grande variation de dose-réponse,

– nombreuses interactions médicamenteuses,

– nécessité de surveillance du niveau de l'anticoagulation obtenue,

– mauvaise observance.

Les améliorations thérapeutiques, dans le domaine de l'anticoagulation, devront réduire les événements vasculaires sans augmenter le risque de saignement ou être aussi efficace en étant mieux toléré et plus maniable.

3.2.2. Les cibles des nouveaux anticoagulants

Les anticoagulants peuvent inhiber **(14)** :

– l'initiation de la coagulation. Ce sont les drogues qui agissent sur le complexe facteur tissulaire/facteur VIIa,

– la propagation de la coagulation. Ce sont les drogues qui inhibent le facteur IX ou le facteur Xa, ou leurs co-facteurs, le facteur VIIIa et le facteur Va,

– la génération de thrombine. Ce sont les inhibiteurs de la thrombine.

Les nouveaux anticoagulants peuvent également être classés en inhibiteurs directs ou indirects. Les inhibiteurs directs se lient directement à leur enzyme-cible et bloquent l'interaction avec le substrat. Les inhibiteurs indirects exercent leur action anticoagulante en se fixant à des co-facteurs plasmatiques, comme l'antithrombine, catalysant leur interaction avec les facteurs de coagulation.

Seules les molécules dont le développement est poursuivi et qui ont atteint les études en phase 3 sont présentées. Il s'agit des inhibiteurs du facteur Xa et de la thrombine **(figure 2)**.

3.3. Les inhibiteurs du facteur Xa (figure 3)

3.3.1. Les inhibiteurs indirects du facteur Xa

3.3.1.1. L'idraparinux

L'idraparinux est un dérivé hyperméthylé du fondaparinux qui se lie avec une haute affinité à l'antithrombine. Sa longue demi-vie (120 heures) autorise une injection hebdomadaire sous-cutanée. Son élimination est rénale.

L'idraparinux a été évaluée dans le traitement de la MVTE au cours de deux études randomisées ouvertes de non-infériorité de phase 3 : une incluant des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales, l'autre incluant des embolies pulmonaires (EP) **(15)**. L'idraparinux à la posologie de 2,5 mg sous-cutané par semaine (1,5 mg lorsque la clairance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min) était comparé au traitement standard (HBPM ou HNF et relais AVK). Dans l'étude TVP, le taux de récidive de MVTE à 3 mois était similaire dans le groupe idraparinux et dans le groupe standard. Dans l'étude EP, l'idraparinux a été moins

Figure 2 – Nouveaux anticoagulants

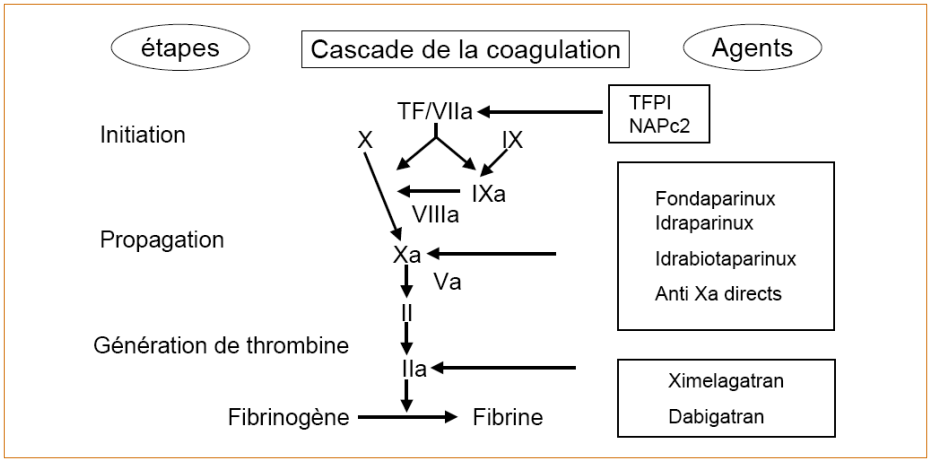
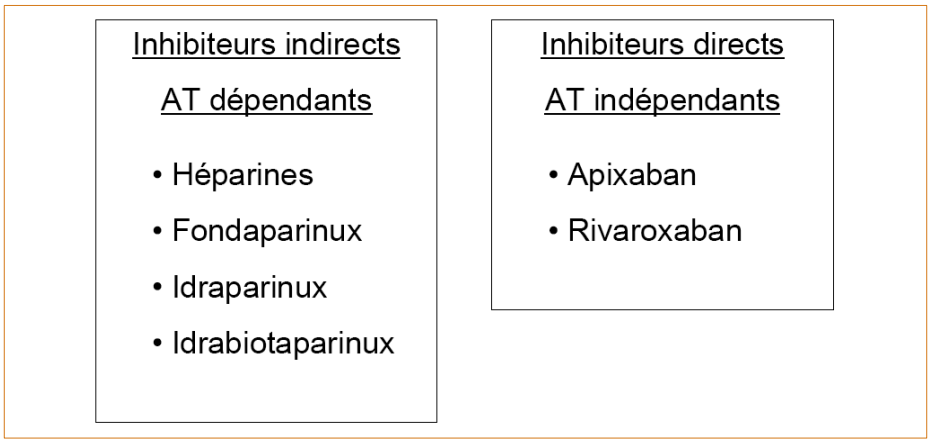


Figure 3 – Les inhibiteurs du facteur Xa



efficace que le traitement standard à 3 mois (taux de récidive de 3,4 % versus 1,6 %). La différence d'efficacité est due à un excès de récidive d'EP fatale ou non, principalement dans les 2 premières semaines de traitement. Dans les 2 études, à 3 mois, le groupe idraparinux déplore moins d'hémorragie, mais, à 6 mois, la fréquence est similaire dans les 2 groupes.

À la phase aiguë de l'EP, le traitement par idraparinux est insuffisamment efficace, suggérant un retard à l'obtention d'une hypocoagulabilité suffisante.

L'efficacité du traitement à long terme par idraparinux pour prévenir les rechutes de MVTE a été évaluée dans une étude randomisée en double-aveugle de phase 3 (16). Après un traitement de 6 mois d'une MVTE, 1 215 patients étaient traités par idraparinux (une injection hebdomadaire de 2,5 mg sous-cutané ;

594 patients) ou par placebo (621 patients) pendant 6 mois. L'idraparinux a été efficace pour prévenir la récidive de MVTE mais au prix d'une augmentation du risque de saignement majeur (11 patients versus 0 patient dans le groupe placebo), fatal dans 3 cas. Cinq patients du groupe idraparinux ont présenté un saignement majeur jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement.

L'excès de saignement en l'absence d'antidote compromet le développement ultérieur de cette molécule.

3.3.1.2. L'idrabiotaparinux

Récemment, l'idraparinux a été biotinylée (idrabiotaparinux), ce qui permet à cette forme moléculaire d'être inhibée par l'avidine, une protéine dérivée du blanc d'œuf, en formant un complexe qui est éliminé par le rein.

Des études de phase 3 en double-aveugle sont en cours avec l'idrabiotaparinux :

– L'étude CASSIOPEA dans l'EP ; les patients recevront au moins 5 jours d'enoxaparine et seront traités par idrabiotaparinux (3 mg en sous-cutanée par semaine) ou par AVK.

– L'étude BOREALIS-FA dans la fibrillation auriculaire.

3.3.2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa

Les inhibiteurs directs du facteur Xa se lient au site actif du facteur Xa bloquant son interaction avec son substrat. Contrairement au complexe héparine-antithrombine qui a une capacité limitée à inhiber le facteur Xa incorporé dans le complexe prothrombinase, les inhibiteurs directs du facteur Xa peuvent inhiber le facteur X libre et lié.

3.3.2.1. L'apixaban

L'apixaban a une biodisponibilité orale élevée. Sa demi-vie est d'environ 12 heures suggérant une administration en 2 prises quotidienne. Son effet anticoagulant est prévisible. Il est éliminé par voie fécale et rénale.

Dans une étude de phase 2 de détermination de dose (17), l'apixaban a été comparé à l'enoxaparine ou aux AVK en prévention de la MVTE après prothèse totale de genou (PTG). L'efficacité de l'apixaban (critère principal : MVTE phlébographique ou décès) a été supérieure au comparateur quelque soit la dose utilisée. Les hémorragies sont moins fréquentes sous 5 mg par jour d'apixaban qu'avec le comparateur alors qu'elles sont plus fréquentes aux posologies supérieures. La dose de 2,5 mg bi-quotidienne a donc été choisie pour les études en phase 3 chez les patients subissant une PTG ou une prothèse totale de hanche (PTH). Cette dose est également évaluée pour la prévention en milieu médical.

Des études en phase 3 sont en cours dans le traitement de la MVTE après les résultats encourageants de l'étude de phase 2 dans la TVP (18). L'apixaban est également évalué dans des études de phase 3 dans la prévention des embolies au cours de la fibrillation auriculaire.

Les résultats préliminaires de l'étude APRAISE de phase 2 (apixaban versus placebo) de prévention secondaire de l'ischémie au décours des SCA sont mitigés. L'analyse colligée des bras 2,5 mg deux fois par jour et 10 mg par jour met en évidence un excès de saignement chez les patients sous apixaban avec une relation qui semble dose-dépendante. Quant aux événements ischémiques, ils ne sont pas significativement diminués bien que l'on note une tendance favorable.

De même, les résultats d'une des études de phase 3 dans la PTG montre que l'apixaban n'atteint pas le critère prédéfini de non-infériorité versus enoxaparine.

3.3.2.2. Le rivaroxaban

Le rivaroxaban a une forte biodisponibilité par voie orale supérieure à 80 %. Sa demi-vie est de 7 à 11 heures. Son effet anticoagulant est prévisible. Il est éliminé principalement par voie rénale.

Le rivaroxaban a été évalué versus enoxaparine dans quatre études de phase 2 pour la prophylaxie de la MVTE en chirurgie orthopédique majeure. L'efficacité du rivaroxaban (critère principal : TVP phlébographique, EP ou décès) a été supérieure à l'enoxaparine à partir de 10 mg par jour. Il n'y a pas d'effet dose-réponse. La fréquence des hémorragies majeures augmente avec la dose et est supérieure à l'enoxaparine pour les posologies supérieures à 10 mg par jour. La dose de 10 mg par jour en une prise a donc été choisie pour les études en phase 3 chez les patients subissant une PTG ou une PTH.

Dans ces études randomisées en double aveugle de supériorité, le rivaroxaban a été évalué versus enoxaparine (40 mg par jour, débuté la veille de la chirurgie). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite associant les TVP phlébographiques, les EP et la mortalité toute cause. Le rivaroxaban a été supérieur à l'enoxaparine :

– étude PTH (19), le critère principal est survenu chez 1,1 % des patients recevant le rivaroxaban et chez 3,7 % de ceux recevant l'enoxaparine (RR 0,7 ; IC à 95 %, 0,49 à 0,82 ; $p < 0,001$),

– étude PTG (20), le critère principal est survenu chez 9,6 % des patients recevant le rivaroxaban et chez 18,9 % de ceux recevant l'enoxaparine (RR 0,49 ; IC à 95 %, 0,35 à 0,61 ; $p < 0,001$).

Cette amélioration de l'efficacité n'a pas eu pour corollaire d'augmenter les saignements. Le taux d'hémorragie majeure ou non n'a pas été différent entre les deux bras.

Le rivaroxaban vient d'obtenir l'AMM à la posologie de 10 mg par jour pour la prévention de la MVTE chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG. Son nom commercial est le Xarelto®.

Des études de phase 3, en cours, étudient le rivaroxaban :

– dans le traitement de la phase aiguë de la TVP ou de l'EP et dans la prévention à long terme des rechutes de MVTE (programme EINSTEIN),

– dans la prévention des emboles chez les patients en fibrillation auriculaire,

– dans la prophylaxie de la MVTE en milieu médical.

3.4. Les inhibiteurs de la thrombine

Les inhibiteurs indirects spécifiques de la thrombine exercent leur action en catalysant l'héparine cofacteur II. Aucune molécule n'est en développement.

Les inhibiteurs directs se lient à la thrombine et bloquent son interaction avec son substrat. Ils ont des avantages potentiels sur les inhibiteurs indirects :

– pas de liaison aux protéines plasmatiques, produisant une anti-coagulation prévisible,

– pas de liaison au facteur 4 plaquettaire,

– inhibition de la thrombine libre et liée à la fibrine.

Des inhibiteurs directs de la thrombine sont déjà commercialisés : l'hirudine dans le traitement de la thrombopénie induite à l'héparine et la bivalirudine pour l'anti-coagulation au cours des ATC (21).

Un premier inhibiteur direct par voie orale a été brièvement commercialisé en Europe, le ximelagatran, pour la prévention de la MVTE en chirurgie programmée pour PTH ou PTG. Ce produit a été retiré du marché en février 2006 du fait de son hépatotoxicité responsable de décès.

3.4.0.1. Le dabigatran etexilate

Le dabigatran etexilate est un inhibiteur direct de la thrombine par voie orale. C'est une prodrogue rapidement convertie par des estérases en sa substance active, le dabigatran. Sa demi-vie est d'environ 17 heures. Son élimination est principalement rénale.

Le dabigatran etexilate a été évalué dans deux études de phase 2 pour la prophylaxie de la MVTE en chirurgie orthopédique majeure : une étude ouverte et une étude versus enoxaparine. Dans cette dernière étude (22), une diminution dose-dépendante du critère de jugement (TVP phlébographique ou MVTE symptomatique) a été observée à partir de 300 mg par jour tandis que la fréquence des hémorragies majeures était plus élevée que sous enoxaparine. Les doses de 150 et de 220 mg par jour en une prise ont été évaluées dans les études en phase 3 chez les patients subissant une PTG (23) ou une PTH (24). La première dose était réduite de moitié et était administrée 1 à 4 après l'intervention.

Dans ces études randomisées en double-aveugle de non-infériorité, le dabigatran etexilate a été évalué versus enoxaparine (40 mg par jour). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite associant les TVP phlébographique, les MVTE symptomatiques et la mortalité toute cause. Le dabigatran etexilate a montré sa non-infériorité versus enoxaparine pour les deux posologies (150 mg et 220 mg). Les saignements sont survenus avec la même fréquence que sous enoxaparine.

Le dabigatran a obtenu l'AMM pour la prévention de la MVTE chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG. Son nom commercial est le Pradaxa®. La posologie est d'une gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention suivi de 2 gélules par jour en une prise pendant 10 jours pour la PTG et pendant 28 à 35 jours. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), la dose recommandée est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg. Le Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Puisque les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques 2 fois supérieur à la normale ont été exclus des essais, le Pradaxa® n'est pas recommandé dans cette population.

Des études de phase 3, en cours, étudient le dabigatran etexilate :

– dans le traitement de la phase aiguë de la TVP ou de l'EP et dans la prévention à long terme des rechutes de MVTE (programme RE-COVER),

– dans la prévention des emboles chez les patients en fibrillation auriculaire.

4. Conclusion

L'aspirine et le clopidogrel ont un rôle établi dans la prévention de la thrombose artérielle. Cependant, même en association, il persiste des accidents ischémiques. Cela a conduit au développement de nouveaux antiagrégants plus rapides et plus puissants. Le doute qui persiste avec ces nouvelles molécules est leur risque hémorragique.

Les nouveaux anticoagulants vont, dans les années à venir, supplanter les AVK. Leur simplicité d'administration et l'absence de surveillance biologique offre la perspective de traitement ambulatoire. L'absence d'antidote reste un problème, tout particulièrement avec les molécules à demi-vie longue, comme l'idraparinux. Le développement de sa forme biotinylée permettrait de surmonter cette limitation.

Les résultats, dans la prévention de la MVTE après PTH et PTG, du dabigatran etexilate et du rivaroxaban ont donné l'AMM à ces molécules dans cette indication. Cependant, il n'est pas établi si l'inhibition du facteur Xa est plus sûre ou plus efficace que l'inhibition de la thrombine. Seules des études comparant directement ces deux classes d'anticoagulants apporteront la réponse à cette question.

Références bibliographiques

1. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004 ; 109 : 3171-5.

2. CURE trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001 ; 345 : 494-502.

3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation (CLARITY TIMI 28 study). N Engl J Med 2005 ; 352 : 1179-89.

4. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The ABLION trial. J Am Coll Cardiol 2006 ; 48 : 931-8.

5. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300, 600, and 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of ISAR-CHOICE trial. Circulation 2005 ; 112 : 2946-50.

6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2001-15.

7. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo-and active-controlled trial. Am Heart J 2006 ; 151 : 689.e1-689.e10.

8. Husted SE, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J 2006 ; 27 : 1038-47.

9. Martorell LL, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C et al. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. Thromb Haemost 2008 ; 99 : 305-15.

10. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction (EXTRACT TIMI 25 study). N Engl J Med 2006 ; 354 : 1477-88.

11. OASIS-5 investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1464-76.

12. OASIS-6 trial group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2006 ; 295 : 1519-30.

13. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-St segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007 ; 28 : 1598-1660.

14. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians. Chest 2008 ; 133 : 234S-256S.

15. Van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1094-104.

16. Van Gogh Investigators. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with Idraparinux. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1105-12.

17. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A et al. The efficacity 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.

18. Botticelli Investigators. Efficacity and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2008 ; 6 : 1313-8.

19. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2765-75.

20. 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.

21. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1028-40.

22. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 103-111.

23. 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 : 2178-85.

24. 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 : 949-56.