

Nouvelles approches des traitements anticoagulants

New developments in antithrombotic care

J.-C. Wautrecht

Service de Pathologie Vasculaire, Hôpital Erasme

RESUME

Les antivitamines K (AVK) constituent le traitement anticoagulant au long cours de référence depuis environ 50 ans. De nouveaux anticoagulants ont fait l'objet d'un développement clinique très important au cours des dernières années, ce qui va probablement avoir un impact significatif sur la pratique quotidienne dans un proche avenir. Des substances bloquant spécifiquement le facteur X activé (FXa) ou le facteur II activé (thrombine) font l'objet d'études extensives de phase III. L'idraparinux est un pentasaccharide synthétique (fondaparinux), à longue durée d'action, administré par voie sous-cutanée et qui inhibe indirectement le FXa. L'apixaban et le rivoroxaban sont de petites molécules se donnant par voie orale qui inhibent directement le FXa. Le dabigatran est une substance à administration orale qui inhibe directement la thrombine. Cet article synthétise les apports potentiels de ces substances dans le traitement anticoagulant moderne. Dans l'attente de ces nouveaux traitements, deux outils ont été développés pour optimiser l'anticoagulation classique par les AVK, qui sont brièvement discutés : les cliniques d'anticoagulation et les systèmes d'auto-contrôle de l'International Normalized Ratio (INR).

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 392-8

ABSTRACT

For more than 50 years vitamin K antagonists (VKA) have been the gold standard for long-term oral anticoagulant treatment. New anticoagulants are now in extensive clinical development what will probably have a significant impact on daily practice in the near future. Compounds that specifically block activated factor X (FXa) or activated factor II (thrombin) have entered impressive phase III trials. Idraparinux is a long-active derivative from fondaparinux (synthetic pentasaccharide) and is administered subcutaneously. It inhibits indirectly FXa. Apixaban and rivaroxaban are small molecules that directly block FXa following oral administration. Dabigatran is another substance that is administered orally and directly inhibit thrombin. This article will review the potential interest of these new drugs in the modern antithrombotic care. In the meantime, we will briefly discuss two new tools that have been developed to optimizing the classical VKA anticoagulation : anticoagulation clinics and point-of-care testing of INR that allows self-monitoring.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 392-8

Key words : anticoagulants, idraparinux, dabigatran, rivaroxaban, quality of care

INTRODUCTION

Les anticoagulants actuellement disponibles comprennent des molécules administrées par voies orale ou parentérale. Les substances rapidement actives en parentéral sont habituellement utilisées pour initier le traitement de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) ou de la pathologie cardiaque emboligène mais également en prévention de la maladie veineuse thromboembolique : ce sont les héparines ; les héparines non fractionnées qui se

donnaient essentiellement en IV ont été quasi totalement remplacées par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans la plupart des indications. Plus récemment, on a vu apparaître le fondaparinux, un pentasaccharide synthétique qui a montré d'excellents résultats en prévention de la MVTE chez les patients orthopédiques à haut risque opératoire et chez les patients ayant une pathologie coronarienne aiguë. Sur base de ces résultats, des **pentasaccharides de seconde et de troisième génération** ont été développés qui sont en cours

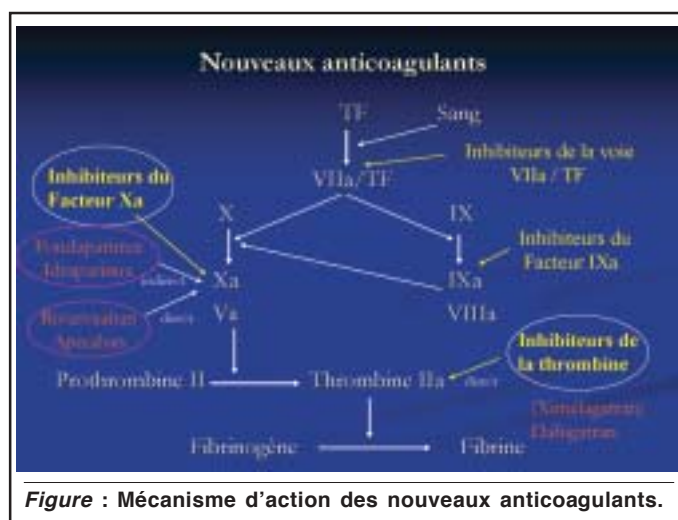
d'étude : ces variantes ont une demi-vie très longue permettant une utilisation par voie sous-cutanée une fois par semaine et la variante biotynilée peut avoir son effet anticoagulant rapidement inhibé par l'injection IV d'avidine. Comme les héparines, les pentassacharides à longue durée d'action accélèrent l'inhibition du facteur Xa et de la thrombine via l'antithrombine mais elles ont une meilleure disponibilité ; par contre, elles sont éliminées par voie rénale. On ne sait pas encore si ces molécules ont des avantages par rapport aux HBPM et au fondaparinux. Pour l'anticoagulation au long cours, les antivitamines K (AVK) données par voie orale sont de longue date le traitement de choix pour prévenir et traiter la maladie veineuse thrombo-embolique. Les AVK sont également utilisées chez des patients à haut risque thrombotique (valves cardiaques mécaniques) ou en prévention d'accidents cardioemboliques (fibrillation auriculaire). Bien que ces substances soient très fréquemment utilisées (on estime à environ 100.000 le nombre de belges sous anticoagulants), elles ont des limitations incluant des modifications imprévisibles de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique liées à des facteurs génétiques, des interactions avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation. En outre, le traitement par AVK requiert un monitoring régulier de l'INR, ce qui représente une contrainte pour le patient. Ces limitations ont conduit, depuis une décade, au développement de nouveaux anticoagulants grâce au fait que les mécanismes de coagulation et les cibles à inhiber sont de mieux en mieux compris. C'est ainsi qu'ont été développés des **inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa** qui se donnent par voie orale. On fonde beaucoup d'espoir sur ces molécules qui pourraient être les anticoagulants du futur. Cet article a pour objectif de faire le point sur ces nouveaux anticoagulants qui font également l'objet d'un chapitre séparé dans les recommandations les plus récentes de l'ACCP¹. Dans la mesure où les AVK restent toutefois la base actuelle de l'anticoagulation au long cours, deux outils potentiels utilisés pour l'optimisation de la prise en charge seront également abordés : y a-t-il un rôle pour les **cliniques d'anticoagulation** ? ; l'**auto-contrôle de l'INR** par un système de mesure individuel peut-il être intéressant ?

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Mécanisme d'action des nouveaux anticoagulants

La figure montre les mécanismes d'action des nouveaux anticoagulants. Plusieurs types d'inhibiteurs sont en voie de développement qui ciblent la voie commune (complexe facteur tissulaire-facteur VIIa), le facteur IXa, le facteur Xa et la thrombine (facteur IIa).

Les dérivés du pentassacharide (idraparinux) inhibant indirectement le facteur Xa via l'antithrombine, les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) et les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) sont les molécules dont le développement clinique est le plus avancé et qui méritent d'être discutées.



Les données récentes sur les nouveaux anticoagulants sont détaillées ci-dessous et sont synthétisées dans le tableau 1.

Dérivés du pentassacharide

L'idraparinux est une forme hyperméthylée du fondaparinux dont la demi-vie est de 120 h environ, ce qui autorise son administration sous-cutanée une fois par semaine. Son élimination est rénale. Comme le fondaparinux, cette molécule entraîne une modification structurale de l'antithrombine, permettant une action inhibitrice directe et puissante sur le facteur Xa.

Etudes dans la MVTE

Deux essais cliniques récents randomisés, ouverts (van GOGH studies)², ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'idraparinux (2,5 mg/sem en SC) au traitement de référence (héparine non fractionnée ou HBPM suivie d'une dose adaptée d'AVK pour une durée de 3 à 6 mois) chez 2.904 patients ayant une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) et chez 2.215 patients ayant une embolie pulmonaire (EP). Le critère principal d'efficacité était l'incidence à 3 mois des récurrences symptomatiques d'accidents veineux thromboemboliques mortels ou non. Dans l'étude TVP, l'incidence des récurrences au 92^{ème} jour a été de 2,9 % dans le groupe traité par idraparinux comparé à 3 % dans le groupe de référence (OR 0,98 ; IC 95 % - 0,63-1,50). L'OR à 6 mois était de 1,01. L'incidence des hémorragies significatives au 92^{ème} jour était de 4,5 % dans le groupe idraparinux et de 7,5 % dans le groupe de référence (p = 0,004). A 6 mois, les incidences d'hémorragies étaient similaires dans les deux groupes. Dans l'étude EP, l'incidence des récurrences au 92^{ème} jour dans le groupe idraparinux était de 3,4 % pour 1,6 % dans le groupe de référence (OR 2,14 ; IC 95 % - 1,21-3,78). Ces deux études montrent donc qu'une injection hebdomadaire d'idraparinux pendant 3 à 6 mois a une efficacité comparable au traitement standard en cas de TVP mais est par contre moins efficace que le traitement de référence en cas d'EP. Une troisième étude a prolongé les deux précédentes (van GOGH EXTENSION study)³ : 1.215 patients ayant reçu 6 mois

Tableau 1 : Les nouveaux anticoagulants en bref*.

Molécule	Nom commercial	Mode d'action	Administration	Dosage
Pentasaccharide	Arixtra®	Inh. indirecte FXa	SC	2,5 mg/j ¹
Idraparinux		Inh. indirecte FXa	SC	2,5 mg/sem ²
Dabigatran	Pradaxa®	Inh. directe FIIa	Orale	150 ou 220 mg/j ³
Apixaban		Inh. directe FXa	Orale	2,5 mg 2 x/j ⁴
Rivaroxaban	Xarelto®	Inh. directe FXa	Orale	10 mg/j ⁵

* Le seul de ces anticoagulants commercialisé en Belgique en juin 2009 est l'Arixtra®.

¹doses prophylactiques en chirurgie orthopédique majeure (PTG, PTH) ; ²doses curatives testées dans la FA et la MVTE ; ³dosages prophylactiques en chirurgie orthopédique majeure (PTG, PTH) : 150 mg/j si âge > 75 ans, insuffisance rénale modérée ou traitement à l'amiodarone ; ⁴doses testées en prophylaxie en chirurgie orthopédique et chez le patient médical ; ⁵doses prophylactiques en chirurgie orthopédique majeure (PTG, PTH).

de traitement par idraparinux ou par AVK chez qui une prolongation de l'anticoagulation était justifiée ont été randomisés pour recevoir, durant 6 mois supplémentaires, soit 2,5 mg d'idraparinux par semaine soit un placebo. L'incidence de récurrences thromboemboliques a été de 1,0 % dans le groupe idraparinux et de 3,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,002$). Un saignement majeur est survenu chez 11 patients sous idraparinux (1,9 %) mais aucun dans le groupe placebo.

Cette étude montre que, pendant les six mois de prolongation de la thromboprophylaxie, l'idraparinux a été plus efficace que le placebo pour prévenir les récurrences mais qu'il a par contre été associé à une majoration du risque de saignements majeurs. Les résultats différents en termes de prévention des récurrences selon qu'il s'agisse de patients ayant une TVP ou une EP sont surprenants ; une hypothèse est qu'un traitement initial par héparine devrait être couplé à la première injection d'idraparinux chez les patients ayant une EP. L'autre surprise est un excès relatif de saignements au long cours chez les patients sous idraparinux alors qu'il n'y avait aucun antidote spécifique lors de ces études. Depuis, il a été montré tout récemment que la demi-vie de l'idraparinux s'accroissait fortement avec les injections pour atteindre 66,3 jours à 6 mois⁴ ! Cela soulève évidemment beaucoup de questions et notamment celle de déterminer le risque hémorragique si une intervention doit être programmée. Heureusement, on a imaginé récemment de coupler l'idraparinux à de la biotine (**idraparinux biothynilée**) : cette forme moléculaire peut être inhibée spécifiquement par l'avidine en cas de saignement. De nouvelles études dans la MVTE sont en cours avec cette forme biothynilée (étude CASSIOPEA).

Fibrillation auriculaire

L'idraparinux a aussi été testée dans la fibrillation auriculaire dans l'étude AMADEUS⁵. Dans cette étude de non infériorité, randomisée, ouverte, les patients en FA considérés à risque embolique (relativement faible) ont été randomisés pour recevoir soit de l'idraparinux 2,5 mg/sem en SC soit une AVK à dose ajustée pour

un INR cible de 2 à 3. Le critère primaire d'efficacité était l'incidence cumulée de l'ensemble des AVC et des embolies systémiques. L'analyse a été menée en intention de traiter.

L'étude a dû être interrompue après la randomisation de 4.576 patients et un suivi moyen de 10,6 mois en raison d'un excès de saignements dans le groupe idraparinux (346 vs 226 cas ; $p < 0,001$) et notamment un excès d'hémorragies intracrâniennes surtout chez les sujets plus âgés ou insuffisants rénaux. Par contre, le critère de non infériorité d'efficacité a été satisfait avec 18 accidents thromboemboliques dans le groupe idraparinux pour 28 dans le groupe AVK ($p = 0,007$). Cette étude prouve donc l'efficacité de l'idraparinux avec une seule injection sous-cutanée hebdomadaire mais les complications hémorragiques sont trop importantes sans doute pour les mêmes raisons que celles rapportées ci-avant dans la MVTE. La recherche continue avec la forme biothynilée de l'idraparinux (étude BOREALIS-AF). L'intérêt potentiel de ce type de molécule vise notamment les populations peu compliantes à leur traitement.

Inhibiteurs de la thrombine (facteur IIa)

La thrombine, enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine, peut être inhibée directement ou indirectement. Les inhibiteurs directs se lient directement à la thrombine et bloquent son interaction avec les substrats. Ces inhibiteurs directs ne se lient pas aux protéines plasmatiques et ont dès lors une réponse anticoagulante mieux prévisible que les inhibiteurs indirects ; de plus, ils ne se lient pas au facteur plaquettaire 4 (PF4) ce qui fait que leur activité anticoagulante n'est pas affectée par les grosses quantités de PF4 qui sont produites dans le voisinage des thrombi riches en plaquettes. Enfin, ces inhibiteurs directs inactivent tant la thrombine liée à la fibrine que la thrombine libre. Tous ces avantages ont conduit au développement de plusieurs de ces molécules dont deux méritent d'être discutées. Le **ximélagatran**, prodrogue du mélagatran qui inhibe de façon réversible le site actif de la thrombine, a fait l'objet d'un développement clinique intensif notamment dans la prévention et le traitement de la MVTE.

Malheureusement, alors que cette molécule était promise à un bel avenir (elle a même été commercialisée temporairement dans certains pays de l'Union Européenne sous le nom d'Exanta®), elle n'a pas reçu l'approbation de la FDA en Amérique du Nord et a dû être retirée du marché mondial du fait d'une hépatotoxicité potentielle⁶ ayant conduit à au moins deux décès (sur 6.948 sujets ayant reçu le produit). **L'étextilate de dabigatran**, prodrogue du dabigatran inhibant de façon réversible le site actif de la thrombine, est la molécule de cette catégorie dont le développement clinique est le plus avancé. Déjà dotée d'un nom commercial (Pradaxa®), la prodrogue a une biodisponibilité de 5 à 6 %. La concentration maximale de dabigatran est atteinte après 2 à 4 h et sa demi-vie est de 14 à 17 h chez le sujet âgé, ce qui permet une seule administration quotidienne dans certaines indications. Plus de 80 % du dabigatran est éliminé par voie rénale, ce qui le contre-indique en cas d'insuffisance rénale. Cette molécule a fait ou fait l'objet de plusieurs études de phase 3.

Etudes dans la MVTE

L'étude randomisée RE-MODEL⁷ a comparé le dabigatran (150 ou 220 mg/j *per os* débutant à demi-dose 1 à 4 h après l'opération) à une HBPM (énoxaparine SC 40 mg/j débutant 12 h avant l'opération) chez 2.076 patients opérés d'une prothèse de genou. Le dosage de 150 mg/j concernait les patients âgés de plus de 75 ans, avec une insuffisance rénale modérée ou sous amiodarone. La durée de prophylaxie était de 6 à 10 jours. Le critère principal d'efficacité cumulant l'incidence de la MVTE (symptomatique prouvée ou démontrée par phlébographie) et de la mortalité toutes causes confondues a été rencontré dans 40,5 % (150 mg/j) et 37,7 % (220 mg/j) des patients sous dabigatran pour 37,7 % de ceux sous HBPM. Les pourcentages de saignements majeurs étaient respectivement de 1,3, 1,5 et 1,3. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Des taux de GPT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale ont été observés respectivement dans 3,7, 2,8 et 4 % des cas. L'étude randomisée RE-NOVATE⁸, basée sur le même design que RE-MODEL, a évalué 3.694 patients opérés d'une prothèse de hanche (PTH) avec une durée de prophylaxie plus longue (médiane de 33 jours). Le critère principal d'efficacité cumulant l'incidence de TVP, d'EP non mortelle et de la mortalité toutes causes confondues a été rencontré dans 8,6 % (150 mg/j) et 6 % (220 mg/j) des patients sous dabigatran pour 6,7 % de ceux sous HBPM. Les pourcentages de saignements majeurs étaient respectivement de 1,3, 2,0 et 1,6 %. Aucune de ces différences n'était statistiquement significative. Une troisième étude du même type, RE-MOBILIZE⁹, réalisée en Amérique du Nord, a comparé le dabigatran et l'énoxaparine chez des patients opérés d'une PTG. Les schémas étaient un peu différents des ceux des deux précédentes

études qui étaient européennes. Le dabigatran (mêmes dosages de 150 ou 220 mg/j) était débuté à mi-dose 8 à 12 h après l'opération ; l'énoxaparine était commencée 12 à 24 h après l'opération à des doses de 30 mg 2 fois par jour. Contrairement aux études européennes, le dabigatran a montré une efficacité inférieure à l'énoxaparine : cette différence pourrait être liée au plus haut dosage de l'HBPM et à l'instauration plus tardive du dabigatran. Les études européennes ont été suffisamment convaincantes pour que le dabigatran obtienne l'autorisation de mise sur le marché européen sous le nom de Pradaxa® dans les indications de prévention de la MVTE en cas de PTG ou de PTH. Il est sur le marché français depuis le 15 décembre 2008. Il faut toutefois noter qu'il n'y a pas d'antidote : si nécessaire, il faudra avoir recours à la dialyse pour éliminer le produit ; en cas d'hémorragie et de nécessité de reprise chirurgicale, la question reste posée de savoir comment procéder optimalement. Relevons enfin que, en cas de reprise difficile du transit intestinal ou de vomissements, la gestion du traitement par dabigatran qui se donne *per os* pourrait poser problème.

Le dabigatran est actuellement en cours d'étude, à des dosages différents (150 mg 2x/j *per os*) dans le traitement de la TVP et de l'EP (études RE-COVER et RE-MEDY). Les premiers résultats sont attendus dans le courant de l'année 2009.

Fibrillation auriculaire

Une étude de phase 2 a été réalisée chez 502 patients présentant une FA comparant 3 mois de traitement avec plusieurs dosages de dabigatran (50, 150 ou 300 mg 2 x/j) à un traitement par warfarine (en visant un INR de 2 à 3). De plus, les patients ont été randomisés pour recevoir de l'aspirine (81 à 325 mg/j) ou un placebo. Le recrutement dans le groupe le plus fortement dosé en dabigatran associé à de l'aspirine a été arrêté du fait de 4 hémorragies digestives chez 63 patients. L'association d'aspirine dans les autres groupes ne semblait pas augmenter le risque hémorragique. La suite de l'étude a montré que de trop faibles doses de dabigatran (50 mg 2 x/j ou 150 mg/j) conduisaient à une incidence d'AVC de l'ordre de 8 %. En intégrant toutes les données de cette étude, l'étude RE-LY a été initiée¹⁰ : elle compare le dabigatran (110 ou 150 mg 2 x/j) à la warfarine à doses adaptées selon l'INR chez environ 18.000 patients ayant une FA non valvulaire dans la prévention de l'AVC. Les résultats devraient encore être connus en 2009.

Inhibiteurs directs du facteur Xa

Deux inhibiteurs directs du facteur Xa sont à un stade avancé de développement et des données récentes font penser que ces nouveaux anticoagulants, au même titre que le dabigatran, ont les propriétés potentielles pour remplacer les AVK et révolutionner le traitement anticoagulant au long cours : l'apixaban et le rivaroxaban.

L'apixaban est un inhibiteur sélectif et réversible du facteur Xa qui se donne oralement. Sa biodisponibilité est de plus de 50 % ; le pic de concentration plasmatique est atteint après environ 3 h et la demi-vie est de l'ordre de 12 h.

Environ 25 % de l'excrétion se fait par les reins et le reste se retrouve dans les selles. L'apixaban doit se donner en 2 prises quotidiennes. Trois essais de phase III vont être initiés chez des patients opérés d'une PTG ou d'une PTH pour comparer l'efficacité de l'apixaban (à une dose de 2,5 mg 2 x/j) à l'énoxaparine dans la prévention de la MVTE. Ce dosage sera aussi testé comme prévention de la MVTE chez le patient médical. Des essais de phase II sont en cours dans le traitement de la MVTE, en prévention secondaire dans le syndrome coronarien aigu, en prévention de l'AVC dans la FA et en prévention de la MVTE chez le patient cancéreux.

Rivaroxaban

Cette molécule (Xarelto®) est à un stade plus avancé de développement que la précédente, agit de la même façon et se donne également *per os* mais en une seule prise quotidienne. Elle a une biodisponibilité de plus de 80 %, une demi-vie d'environ 9 h et le pic de concentration plasmatique est atteint après environ 3 h. L'élimination se fait par les reins (pour 2/3 environ) et le foie. Le rivaroxaban a été étudié dans un vaste programme de phase III incluant presque 12.000 patients dans 4 essais cliniques : RECORD-1, RECORD-2, RECORD-3 et RECORD-4¹¹⁻¹⁴. Ce programme, résumé dans le tableau 2, avait pour but d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban en prévention de la MVTE chez les patients opérés du genou (durée de la prophylaxie 12 jours) ou de la hanche (durée de la prophylaxie 35 jours).

Le rivaroxaban, 10 mg/j, était débuté 6 h après l'intervention et était comparé à l'énoxaparine : soit 40 mg/j, début la veille de l'intervention (soit pour la PTH dans RECORD-1, soit pour la PTG dans RECORD-3), soit le schéma nord-américain 30 mg 2 x/j, début en postopératoire (pour la PTG dans RECORD-4).

RECORD-2 comparait une prophylaxie de 35 jours de rivaroxaban à une prévention par énoxaparine 40 mg/j pendant 12 jours (suivie par un placebo jusqu'au 35^{ème} jour) chez des patients opérés d'une PTG. Les principaux résultats sont repris dans le tableau 1. Les études RECORD 1, 3 et 4 ont montré que le rivaroxaban était statistiquement plus efficace que l'énoxaparine (quel que soit le dosage) en se basant sur le critère d'efficacité principal qui était la combinaison de tous les événements veineux thromboemboliques (TVP symptomatiques et asymptomatiques et EP non mortelles) et des décès toutes causes confondues. Les saignements majeurs ont été rares dans les 4 études sans différence significative entre les bras. Actuellement, le rivaroxaban est en cours d'investigation dans un nouveau programme extensif de phase III incluant plusieurs études : prévention de la MVTE chez les patients médicaux (MAGELLAN), traitement de la MVTE (EINSTEIN), prévention de l'AVC dans la fibrillation auriculaire (ROCKET), prévention secondaire dans le syndrome coronarien aigu (ATLAS).

NOUVEAUTES DANS L'APPROCHE DE L'ANTICOAGULATION CLASSIQUE

En attendant l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants, l'anticoagulation au long cours reste basée sur l'utilisation des AVK. L'efficacité de ce traitement est liée au maintien de l'INR dans une zone thérapeutique étroite qui, pour la plupart des indications, doit se situer entre 2 et 3. Les situations requérant un INR-cible plus élevé (2,5-3,5) sont heureusement peu fréquentes : elles incluent notamment les porteurs de valves mécaniques mitrales et les patients souffrant d'un syndrome des antiphospholipides récidivant un incident thromboembolique sous traitement anticoagulant bien conduit.

Les AVK (tableau 3) incluent des molécules avec une demi-vie courte (acénocoumarol = Sintrom®), intermédiaire (warfarine = Marevan®) ou longue (phenprocoumone = Marcoumar®). Ces caractéristiques couplées à l'existence d'une variabilité métabolique d'origine génétique et à l'influence de variables environnementales (contenu en vitamine K des aliments, interférence avec certains médicaments, entre autres) font que des contrôles réguliers de l'INR

Tableau 2 : Prévention de la MVTE par rivaroxaban en chirurgie orthopédique majeure.

Etude (n patients)	Chirurgie*	Bras de l'étude**	Événements principaux***
RECORD 1 (4.541) ¹¹	PTH	Rivaroxaban 10 mg/j Enoxaparine 40 mg/j	1,1 % (p < 0,001) 3,7 %
RECORD 3 (2.531) ¹²	PTG	Rivaroxaban 10 mg/j Enoxaparine 40 mg/j	9,6 % (p < 0,001) 18,9 %
RECORD 4 (1.924) ¹⁴	PTG	Rivaroxaban 10 mg/j Enoxaparine 30 mg 2 x/j	6,9 % (p = 0,0118) 10,1 %
RECORD 2 (2.509) ¹³	PTH	Rivaroxaban 10 mg/j Enoxaparine 40 mg/j 12 j puis placebo	2,0 % (p < 0,001) 9,3 %

*PTH = prothèse de hanche ; PTG = prothèse de genou. **Prophylaxie de 35 jours en cas de PTH (mais dans RECORD 2, le comparateur énoxaparine n'est donné que 12 jours) et de 12 jours en cas de PTG. ***Combinaison de tous les événements veineux thromboemboliques (TVP et EP non mortelles) et des décès toutes causes confondues.

Tableau 3 : Les antivitamines K classiques en bref.

Molécule	Nom commercial	Demi-vie	Comprimés
Acénocoumarol	Sintrom®	8 h	1 et 4 mg
Phencoproumone	Marcoumar®	20-60 h	3 mg
Warfarine	Marevan®	140-160 h	5 mg
Fluindione*	Previscan®	31 h	20 mg

*Le Previscan® n'est pas commercialisé en Belgique mais est beaucoup utilisé en France.

sont nécessaires. Malgré ces contrôles, il est bien connu qu'il est très difficile d'obtenir une anticoagulation constante dans le temps chez de nombreux patients. Dans ces cas, hormis de nouvelles approches qui sont discutées ci-après, il existe deux façons pour tenter de stabiliser l'INR. La première est d'utiliser une AVK avec une longue demi-vie (warfarine ou phenprocoumone) de préférence à l'acénocoumarol. La deuxième est de donner de petites doses de vitamine K (100 à 200 µg/j) afin d'essayer de minimiser les variations d'apports liées à l'alimentation¹⁵. Il convient toutefois de contrôler très régulièrement l'INR jusqu'à trouver la dose d'équilibre (habituellement, l'INR va avoir tendance à baisser un peu au début et il faudra augmenter un peu les doses d'AVK avant d'arriver à une stabilisation). Deux approches nouvelles ont été proposées au cours des dernières années pour tenter d'améliorer la gestion de l'anticoagulation au long cours : les cliniques d'anticoagulation et l'auto-contrôle de l'INR. Des logiciels spécifiques à la gestion de l'anticoagulation ont également été développés. La qualité de l'anticoagulation dépend en partie de la façon dont se font les contrôles. Aux Pays-Bas, il existe depuis de nombreuses années des cliniques d'anticoagulation qui s'occupent de la gestion de ce traitement. Avec ce type de modèle, les patients sont dans la zone thérapeutique pendant 63,5 % du temps¹⁶. En Belgique, ce sont principalement les médecins de famille qui gèrent l'anticoagulation. Une étude randomisée chez des généralistes belges a pu montrer que des informations adaptées, l'accès à un logiciel de gestion de l'anticoagulation et/ou l'utilisation d'un système de détermination de l'INR au cabinet via une prise de sang au bout du doigt (CoaguChek®) permettent d'améliorer le pourcentage de temps dans la zone thérapeutique en passant de 49,5 à 60 %¹⁷. Ces chiffres sont comparables à ce que l'on retrouve dans la littérature : une revue systématique de 67 études incluant 50.208 patients anticoagulés et suivis pour un total de 57.154,7 patients-années a montré que les patients sous contrôle de leur médecin de famille étaient significativement moins bien anticoagulés que ceux contrôlés par une clinique d'anticoagulation ou inclus dans des essais cliniques¹⁸.

Bien qu'il y ait une grande hétérogénéité entre les études, tous les résultats vont en général dans le même sens indiquant que la prise en charge par les cliniques d'anticoagulation aboutit à une anticoagulation

plus stable et probablement moins d'incidents que la prise en charge traditionnelle. Les recommandations les plus récentes de l'ACCP sont dès lors les suivantes : pour les prestataires de soins de santé gérant l'anticoagulation orale, il leur est recommandé de la faire de manière systématique et structurée (éducation du patient avec contrôles réguliers de l'INR, supervision étroite, bonne communication des résultats et de l'adaptation des doses) comme cela se pratique dans les cliniques d'anticoagulation¹⁸. Il existe divers systèmes permettant de mesurer l'INR au cabinet ou par soi-même. Ces moniteurs permettent de mesurer le temps de formation d'un caillot médié par la thromboplastine à partir d'un échantillon de sang pris par capillarité au bout d'un doigt ou à partir d'une prise de sang banale. Le résultat est alors converti en un temps de prothrombine plasmatique équivalent par un microprocesseur qui est ensuite exprimé en PTT ou en INR. Bien que des étapes doivent encore être franchies pour assurer la conformité de ces moniteurs individuels avec la mesure standardisée de l'INR, telle que recommandée par la WHO, il est actuellement suggéré par l'ACCP que l'autocontrôle de l'INR puisse être proposé comme alternative au contrôle traditionnel chez des patients sélectionnés et bien entraînés¹⁵. En Belgique, l'un des systèmes disponibles et le plus élaboré est probablement le CoaguChek® (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) dont la version la plus récente est le CoaguChek® XS¹⁹. Le CoaguChek® XS est commercialisé en Belgique par la firme Naqi Belgium (<http://www.naqi.be>) : le prix de l'appareil en juin 2009 est de 1.052,7 TVAC et les bandelettes nécessaires à chaque test coûtent 133,1 les 24. D'autres systèmes existent comme le Protime® commercialisé par ITC aux USA.

Il existe en Belgique une association de patients sous anticoagulants qui organise régulièrement des réunions et possède un site *Internet* assez riche en informations diverses dans le domaine (<http://girtac.be>). Deux autres sites peuvent aussi être utiles au patient anticoagulé : <http://avkcontrol.com> et <http://www.ismaap.org>.

CONCLUSIONS

Les progrès dans l'approche du traitement antithrombotique ont le potentiel de modifier significativement la prise en charge des patients souffrant de maladies aussi diverses que la maladie veineuse thromboembolique, la fibrillation auriculaire ou le syndrome coronarien aigu. Les nouveaux anticoagulants qui se donnent par voie orale ou en sous-cutané et ne nécessitent pas de contrôle sanguin régulier vont probablement modifier à court terme la prise en charge de ces pathologies : il est vraisemblable que les AVK, étalon-or de l'anticoagulation au long cours, sont sur le point de se faire remplacer dans plusieurs indications. La gestion du traitement par AVK, pour les indications qui resteront, devrait être optimisée par une formation accrue des médecins généralistes grâce à l'aide des spécialistes des cliniques d'anticoagulation (qui, en Belgique, sont

habituellement essayés dans les grosses infrastructures hospitalières). Les systèmes de mesure individuelle de l'INR pourraient être proposés à des patients ciblés et bien entraînés ou à des généralistes souhaitant tester l'INR à leur cabinet : ces systèmes restent néanmoins coûteux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM : New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 234S-56
2. The van Gogh Investigators : Idraparinux *versus* standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1094-104
3. The van Gogh Investigators : Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1105-12
4. Veyrat-Follet C, Vivier N, Trelu M, Dubruc C, Sanderink GJ : The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor : population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. J Thromb Haemost 2009 ; 7 : 559-65
5. The Amadeus investigators : 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
6. Lee WM, Larrey D, Olsson R *et al.* : Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. Drug Saf 2005 ; 28 : 351-70
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N *et al.* : Oral dabigatran etexilate *versus* subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007 ; 5 : 2178-85
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N *et al.* : Dabigatran etexilate *versus* enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007 ; 370 : 949-56
9. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC *et al.* : Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate *vs* North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2009 ; 24 : 1-9
10. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A *et al.* : Rationale and design of RE-LY : randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J 2009 ; 157 : 805-10
11. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ *et al.* : Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2765-75
12. 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
13. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE *et al.* : Extended duration rivaroxaban *versus* short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008 ; 372 : 31-9
14. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL *et al.* : Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4) : a randomised trial. Lancet 2009 ; 373 : 1673-80
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G : Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 160S-98
16. Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, van der Meer FJM, van den Besselaar AMH, Sturk A, Rosendaal FR : Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 2639-46
17. Claes N, Buntinx F, Vijgen J *et al.* : The Belgian improvement study on oral anticoagulation : a randomized clinical trial. Eur Heart J 2005 ; 26 : 2159-65
18. van Walraven C, Jennigs A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ : Effect of study setting on anticoagulation control. A systematic review and metaregression. Chest 2006 ; 129 : 1155-66
19. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N *et al.* : Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. Thromb Res 2008 ; 123 : 381-9

Correspondance et tirés à part :

J.-C. WAUTRECHT
Hôpital Erasme
Service de Pathologie Vasculaire
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : jean.claude.wautrecht@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 5 mai 2009 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2009.