

Prévention et traitement des événements thromboemboliques en gériatrie

# La place des nouveaux anticoagulants

L'arrivée des nouveaux AC est attendue avec impatience. Ces nouvelles molécules se rapprochent a priori de ce que l'on pourrait attendre de l'AC « idéal » (administration per os, marge thérapeutique large, absence de monitoring, bonne biodisponibilité, interactions alimentaires ou médicamenteuses minimales, etc.). Toutefois, l'expérience de l'utilisation de ces médicaments au long cours est encore limitée, de même que les données dans la population gériatrique, peu représentée dans les grands essais cliniques. Cela signifie que même une fois leur disponibilité sur le marché assurée, la prudence restera de rigueur avant la prescription à large échelle de ces médicaments dans la population gériatrique.

Les anticoagulants (AC) sont principalement utilisés dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), la prévention des événements emboliques artériels chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et dans la gestion du syndrome coronarien aigu (SCA). Le risque de tous ces événements augmente avec l'âge. Au cours des précédentes décennies, le nombre de molécules à disposition restait très limité. L'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), et plus récemment le fondaparinux étaient les seuls médicaments pour la prévention de la MTEV et pour la phase initiale d'une AC thérapeutique en cas de MTEV aiguë. Ces médicaments à administration parentérale ne représentent pas des options idéales pour un traitement de longue durée, qui depuis plus de cinquante ans repose donc uniquement sur les anti-vitamines K (AVK). Bien que les AVK aient largement fait la preuve de leur efficacité, leurs nombreux inconvénients, dont la difficulté de gestion et le risque hémorragique, sont bien connus, en particulier dans la population gériatrique.

## Spécificités de la population gériatrique

Les co-morbidités et co-médications fréquentes en gériatrie peuvent avoir un impact majeur sur la gestion des AC en particulier pour les AVK. L'une des forces majeures des nouveaux AC réside dans leur marge thérapeutique beaucoup plus large et le nombre limité d'interactions médicamenteuses.

Le changement le plus important lié à l'âge en termes de pharmacocinétique médicamenteuse est la diminution « physiologique » de la fonction rénale [1]. Les modifications au niveau hépatique sont sans impact significatif sur le métabolisme des médicaments. En se basant sur la créatinine sérique, le degré d'insuffisance rénale (IR) est largement sous-estimée en gériatrie, en particulier chez les patients très âgés et ceux ayant un poids corporel faible. Deux formules permettent d'affiner l'estimation du taux de filtration glomérulaire (TFG) : MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et Cockcroft-Gault. Dans les différentes études des nouveaux AC, l'un des critères d'exclusion est l'IR sévère, définie la plupart du temps comme une clairance de la créatinine (Clcr)  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (selon MDRD). Toutefois, le calcul de la Clcr



Dr méd. Helia Robert-Ebadi  
Genève

selon MDRD surestime la fonction rénale chez le sujet âgé, et l'estimation selon Cockcroft-Gault, qui prend également en compte le poids, est considérée par certains experts comme plus fiable lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque d'accumulation des médicaments à excrétion rénale en gériatrie [2].

Le risque d'hémorragie, en particulier intracrânienne, est probablement la crainte principale lors de prescription de traitements AC. L'âge représente à lui seul un facteur de risque indépendant de saignement sous AC thérapeutique, quelle que soit la molécule choisie. Des scores de risque hémorragique ont été développés, en particulier sous traitement par AVK dans la FA (HEMOR-R2HAGES et HAS-BLED). Toutefois, les patients qui bénéficient le plus d'une AC sont aussi ceux qui ont le risque hémorragique le plus élevé et l'évaluation du rapport bénéfice-risque chez un patient donné est parfois extrêmement difficile. Le risque hémorragique des différents nouveaux AC, en particulier des hémorragies intracrâniennes, semble globalement plus faible que celui des AVK dans les études (cf. ci-dessous), mais il faut à nouveau insister sur la différence entre populations étudiées et population gériatrique.

## Nouveaux anticoagulants

Les nouveaux AC inhibent spécifiquement et de manière directe l'un des enzymes de la cascade de la coagulation, contrairement aux AVK qui agissent à différents niveaux simultanément (fig. 1). Les deux grandes classes sont les inhibiteurs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa. Dans le développement de ces médicaments, le processus des études de phase III est relativement « standardisé ». En présence de médicaments qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité (enoxaparine en prophylaxie de la MTEV, AVK dans le traitement de la MTEV et dans la FA), les nouveaux AC sont toujours comparés à ces médicaments et doivent faire au moins la preuve de leur non-infériorité par rapport à ces derniers en termes d'efficacité, avec un profil de sécurité équivalent ou idéalement meilleur. Les principales études sont brièvement discutées ci-dessous pour chaque médicament. Relevons auparavant deux informations importantes concernant l'ensemble de ces médicaments. Premièrement, aucun n'a à l'heure actuelle d'antidote disponible, même s'il semble que l'administration de complexe prothrombinique (ex. Prothromplex®) puisse réverser l'effet du rivaroxaban mais pas celui du dabigatran chez des volontaires sains [3], le dabigatran pouvant quant à lui, au moins théoriquement, être dialysé en partie. Deuxièmement, les tests classiques de

TAB. 1 Caractéristiques des principaux nouveaux anticoagulants

Caractéristiques	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Cible directe	Thrombine (facteur IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Administration (anticoagulation thérapeutique)	Dose fixe 2x/j	Dose fixe 1x/j	Dose fixe 2x/j	Dose fixe 1x/j
Nécessité de monitoring	Non	Non	Non	Non
Pro-médicament	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	~ 6	> 80	~ 50	~ 50
Demi-vie (heures)	14-17	5-13	8-15	6-11
Élimination rénale (%)	80	33 (inchangé) 33 (inactif)	~ 25	~ 40

coagulation peuvent être très perturbés et d'interprétation difficile lors de la prise de ces médicaments même à dose prophylactique.

**Inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa).** La thrombine est l'effecteur final de la cascade de la coagulation menant à la formation de fibrine et un puissant activateur des plaquettes, une cible logique donc pour de nouveaux AC. L'hirudine et l'argatroban sont deux inhibiteurs connus du facteur IIa, disponibles uniquement par voie parentérale pour le traitement des thrombopénies induites par l'héparine. Le premier inhibiteur direct oral de la thrombine qui a fait la preuve de son efficacité a été le ximelagatran, retiré du marché peu après son introduction en raison de son hépatotoxicité. Actuellement, le dabigatran etexilate est l'inhibiteur du facteur IIa le plus avancé dans son développement. Il s'agit d'un « pro-médicament » lipophile associé à de l'acide tartarique pour augmenter son absorption. Sa biodisponibilité n'est que de 6%. Sa transformation en métabolite actif n'implique pas les cytochromes P450, en particulier le CYP3A4 et CYP2C9, ce qui réduit la possibilité d'interactions médicamenteuses. Les médicaments inhibant la glycoprotéine-P (gp-P) de l'épithélium intestinal augmentent la biodisponibilité du dabigatran etexilate. Le fabricant contre-indique dans ce contexte la prise simultanée de quinidine et recommande une réduction de dose en cas de prise concomitante d'amiodarone, verapamil ou clarithromycine.

Les études de phase III en prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure ont montré la non-infériorité du dabigatran (150 mg 1x/j ou 220 mg 1x/j) par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j sans augmentation du risque hémorragique. Une analyse post-hoc des données groupées de ces études a toutefois identifié deux sous-groupes à risque de saignement : les patients avec IR modérée (Clcr 30-50 mL/min) et les patients >75 ans [4], menant parfois à la recommandation de la dose la plus faible de 150 mg 1x/j chez ces patients. A dose thérapeutique, l'étude RE-LY menée dans la FA a montré que le dabigatran 110 mg 2x/j était non-inférieur à la warfarine avec un meilleur profil de sécurité, et 150 mg 2x/j supérieur à la warfarine mais avec un risque hémorragique similaire [5]. Une analyse de sous-groupes montre cependant que chez les patients ≥75 ans, le risque hémorragique est similaire à la warfarine sous 110 mg 2x/j et tend à être plus élevé que la warfarine sous 150 mg 2x/j [6]. Certains ont donc recommandé la dose de 110 mg

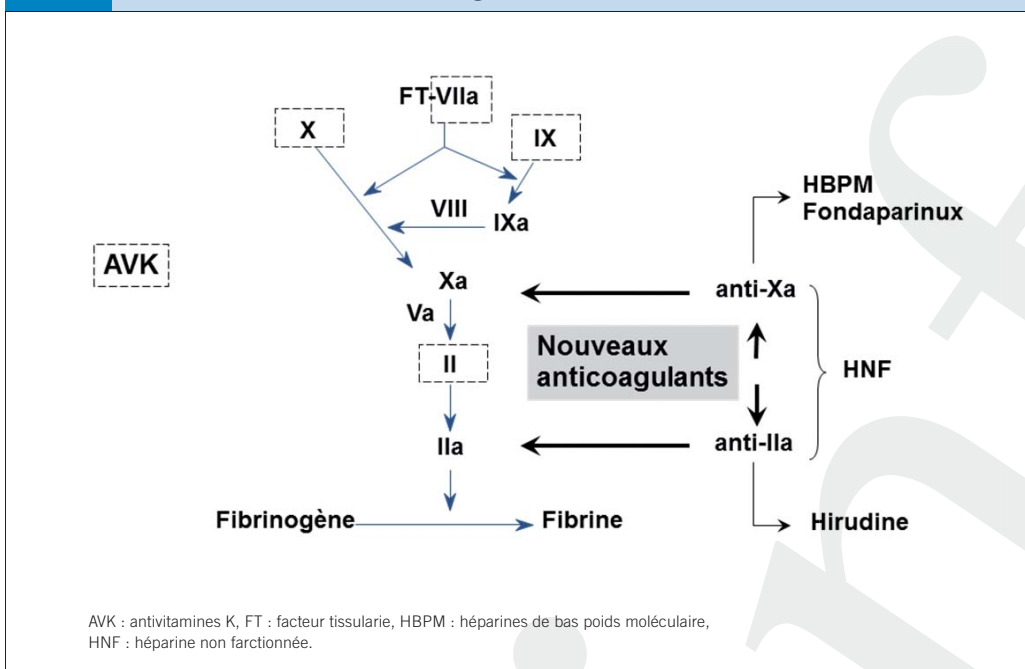
2x/j pour ces patients, par exemple en Grande-Bretagne. La FDA n'a approuvé quant à elle que la dose de 150 mg 2x/j et également enregistré la dose de 75 mg 2x/j sur la base seule d'études de projections pharmacocinétiques pour les patients avec Clcr 15-30 mL/min [7, 8]. Pour la MTEV, le dabigatran s'est révélé non-inférieur à la warfarine dans l'étude RE-COVER à la dose de 150 mg 2x/j [9].

Certains freins potentiels à l'utilisation du dabigatran à large échelle dans la population gériatrique méritent d'être discutés. La préoccupation principale est celle de l'élimination majoritairement rénale dans une population où la prévalence d'IR est élevée. En effet, relevons que l'âge moyen des patients était de 55 ans dans RE-COVER et 71,4 ans dans RE-LY. Dans cette dernière, la proportion de patients ≥75 ans était de 40%, celles des patients avec IR modérée (Clcr 30-49 mL/min) de 19% et celle des patients de <50 kg de 0,02%, des caractéristiques qui diffèrent de la population de patients octogénaires et nonagénaires de la pratique gériatrique. La prudence reste donc de rigueur, avec une vigilance particulière chez les patients très âgés, avec IR et de faible poids corporel, afin d'éviter des effets secondaires sévères voire fatals en lien avec une accumulation massive du médicament qui peuvent survenir malgré les précautions d'adaptation de dose comme décrit dans certains case reports [10], ce d'autant plus qu'il n'existe à ce jour pas d'antidote. Par ailleurs, l'un des obstacles potentiels à l'observance à long terme est l'incidence élevée de dyspepsie (11% versus 5,8% sous warfarine dans l'étude RE-LY), en lien avec sa formulation galénique.

**Inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa).** Le facteur Xa se trouve à la jonction des voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation et représente une autre cible intéressante des médicaments ACs (fig. 1). Contrairement aux héparines et au fondaparinux qui nécessitent la présence d'antithrombine pour leur action, les nouveaux AC sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. Ils ont une très bonne biodisponibilité et une élimination majoritairement extra-rénale (tab. 1). Ils sont métabolisés entre autres par le cytochrome CYP3A4, site de potentielles interactions médicamenteuses, jugées pour la plupart cliniquement non significatives à ce jour.

Le rivaroxaban, dont les avantages majeurs sont l'excellente biodisponibilité et l'administration 1x/j, a fait la preuve de son

FIG. 1 Site d'action des différents anticoagulants



efficacité en prophylaxie de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure (études RECORD) à 10 mg/j, montrant même sa supériorité par rapport à l'énoxaparine en termes de réduction du risque de MTEV sans augmentation du risque hémorragique. Une analyse de sous-groupes des données « poolées » de ces études n'a par ailleurs pas montré de lien entre fonction rénale et taux d'événements hémorragiques. Dans la prévention de la MTEV chez les patients hospitalisés non-chirurgicaux, le rivaroxaban s'est révélé efficace dans l'étude MAGELLAN, mais au prix d'une augmentation significative des hémorragies. A la dose thérapeutique de 20 mg/j, il s'est révélé non-inférieur aux AVK dans le traitement de la TVP et de l'EP (étude EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE) [11, 12] et dans la FA (étude ROCKET, âge médian 73 ans) [13] avec des taux similaires d'événements hémorragiques dans les études sur la TVP et la FA et un risque hémorragique plus faible que les AVK dans l'étude sur l'EP. A ce jour, seule la prescription concomitante d'antimycotiques azolés ou d'inhibiteurs des protéases (traitement anti-HIV) est à éviter, avec une recommandation de prudence lors de prescription d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4.

L'apixaban a des caractéristiques similaires au rivaroxaban hormis une biodisponibilité moindre et la nécessité de prise 2x/j. Il s'est révélé supérieur à l'énoxaparine en prophylaxie de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure à 2,5 mg 2x/j sans augmentation du risque hémorragique. En prophylaxie de la MTEV chez les patients médicaux hospitalisés, il est équivalent à l'énoxaparine, mais au prix d'un risque hémorragique plus élevé (à noter cependant que la durée de traitement par apixaban était de 30 jours dans cette étude versus 6-14 jours pour l'énoxaparine) [14]. A la dose thérapeutique de 5 mg 2x/j dans la FA, l'étude ARISTOTLE (âge médian 70 ans) a démontré la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine, avec un risque hémorragique moindre et même une mortalité globale plus faible [15]. L'apixaban 2,5 mg 2x/j a également été comparé à l'aspirine chez des patients avec FA jugés non éligibles pour un traitement aux AVK dans l'étude AVERROES

(âge moyen 70 ans), arrêtée prématurément en raison de la supériorité nette de l'apixaban avec un taux d'événements hémorragiques similaires à l'aspirine.

Enfin, l'édoxaban est actuellement en cours d'études de phase III dans la FA et la MTEV.

L'avantage majeur des inhibiteurs du facteur Xa par rapport aux inhibiteurs de la thrombine est leur élimination majoritairement extra-rénale. Comme les inhibiteurs de la thrombine, ils ne sont contre-indiqués qu'en cas d'IR sévère sans recommandation d'adaptation de doses chez les patients avec IR modérée à dose prophylactique [16]. Les résultats et les analyses de sous-groupes (patients >75 ans, avec IR modérée, de faible poids corporel par exemple) des études à dose thérapeutique apporteront encore des informations supplémentaires utiles dans le futur.

## Conclusions

Les deux grandes classes de nouveaux AC ont montré un profil d'efficacité et sécurité prometteur, chacune avec ses avantages et inconvénients, avec l'avantage de l'absence de monitoring thérapeutique et la dose fixe. Il convient toutefois de garder en tête que les données des grands essais cliniques récents ne sont pas directement applicables à l'ensemble de la population gériatrique, et de nombreux cas de complications hémorragiques ont déjà été décrits en ce qui concerne le dabigatran dans la population gériatrique. Une fois que les résultats des études encore en cours (et ceux d'analyses de sous-groupes de sujets âgés) seront disponibles, le choix de la/des meilleure/s molécule/s pour l'utilisation en gériatrie sera probablement plus aisé. Cependant, une vigilance aiguë sera toujours nécessaire, en particulier chez les patients très âgés, fragiles, de faible poids corporel et insuffisants rénaux, très peu représentés dans les études. Dans ce sens, l'acquisition d'une certaine expérience d'utilisation de ces médicaments au long cours après leur arrivée sur le marché sera très précieuse et permettra de répondre à certaines questions qui restent encore ouvertes.

## Résumé

L'anticoagulation joue un rôle central dans la prévention et le traitement des événements thromboemboliques, dont l'incidence augmente nettement avec l'âge. Bien qu'ils soient efficaces, les médicaments actuellement disponibles (HBPM, anti-vitamines K) ont de multiples inconvénients. L'arrivée de nouveaux anticoagulants oraux, les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur X activé, est donc attendue avec impatience. Malgré des résultats prometteurs dans les grands essais cliniques, les données concernant le profil d'efficacité et sécurité de ces médicaments dans la population gériatrique restent encore très limitées.

### Dr méd. Helia Robert-Ebadi

Service d'Angiologie et d'Hémostase

Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de médecine,

1211 Genève 14

helia.robert-ebadi@hcuge.ch

### Dr méd. Marc Righini

Service d'Angiologie et d'Hémostase

Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de médecine,

1211 Genève 14

### Prof. Dr méd. Henri Bounameaux

Service d'Angiologie et d'Hémostase

Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de médecine,

1211 Genève 14

### Références :

- 1 Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 314–27.
- 2 Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH, 3rd. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 468–70.
- 3 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011.
- 4 Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, Clemens A, Hantel S, Schnee JM, Eriksson BI. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010; 126: 175–82.
- 5 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- 6 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- 7 Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options--why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364: 1788–90.
- 8 Radecki RP. Dabigatran: uncharted waters and potential harms. *Ann Intern Med* 2012; 157: 66–8.
- 9 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
- 10 Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, Drouet L, Payen D. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1285–6.
- 11 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.

- 12 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
- 13 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- 14 Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JL. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–77.
- 15 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- 16 Harder S. Renal Profiles of Anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2011.

### Message à retenir

- ◆ Les deux grandes classes de nouveaux AC sont les inhibiteurs directs de la thrombine ou facteur IIa (dabigatran etexilate) et les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).
- ◆ Les nouveaux AC ont l'avantage d'être administrés per os, 1 ou 2x/jour selon les médicaments, à dose fixe, sans nécessité de monitoring.
- ◆ Le dabigatran etexilate a une excrétion principalement rénale, alors que les inhibiteurs du facteur Xa ont une élimination en grande partie extra-rénale.
- ◆ Le profil d'efficacité-sécurité des nouveaux AC par rapport aux AC traditionnels est globalement similaire ou meilleur dans les grands essais cliniques, mais les données dans la population gériatrique restent encore très limitées, et de nombreux cas de complications hémorragiques sévères ont été rapportés en pratique chez les sujets âgés en ce qui concerne le dabigatran etexilate.