

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Rivaroxaban (Xarelto®) : nouvel anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif du facteur Xa

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Schering Pharma), couronné par le Prix Galien Belge 2008, est un nouvel anticoagulant, doté d'une bonne biodisponibilité par voie orale, agissant comme inhibiteur direct hautement sélectif du facteur de coagulation Xa. Il est actuellement indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de mise en place d'une prothèse totale de la hanche ou du genou. En effet, les quatre grandes études contrôlées du programme RECORD ont montré une supériorité en termes d'efficacité sur les événements thromboemboliques par rapport à l'énoxaparine dans cette indication, sans risque supérieur d'hémorragie. Le rivaroxaban offre divers avantages par rapport aux héparines de bas poids moléculaire et par rapport aux dérivés coumariniques. Son utilisation est aisée avec une seule prise orale de 10 mg par jour, ne nécessitant aucun contrôle sanguin ni ajustement posologique. Ce nouvel anticoagulant est actuellement en cours d'évaluation dans une série d'autres pathologies, dont le syndrome coronarien aigu et la prévention de l'embolie cérébrale secondaire à une fibrillation auriculaire.

MOTS-CLÉS : Anticoagulant - Anti-thrombotique - Chirurgie orthopédique - Facteur Xa - Rivaroxaban

INTRODUCTION

La thrombose est un processus physiopathologique responsable de nombreuses complications vasculaires (1). Elle peut survenir à différents endroits du réseau vasculaire : dans les veines, dans les artères, mais aussi dans le cœur lui-même. Lorsqu'elle est localisée sur le versant veineux, elle peut conduire à la formation de caillots susceptibles d'être largués à distance et de provoquer des embolies. L'exemple le plus commun est la formation de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire massive qui peut s'ensuivre. Lorsque la thrombose est localisée sur le versant artériel, elle est responsable d'occlusions qui aboutissent à des phénomènes ischémiques ou anoxiques pouvant conduire à la mort cellulaire. C'est le cas dans l'infarctus du myocarde ou la thrombose cérébrale, pour ne citer que les deux exemples les plus connus. Enfin, la thrombose peut également survenir, dans certaines circonstances, dans le cœur lui-même. C'est le cas lors

RIVAROXABAN (XARELTO®) :

NEW ANTICOAGULANT INHIBITOR OF FACTOR XA

SUMMARY : Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Schering Pharma) is a new anticoagulant with a good oral bioavailability, acting as a potent, selective direct inhibitor of factor Xa. It is indicated in the prevention of venous thromboembolism in adult patients after total hip replacement or total knee replacement surgery. In four large clinical trials (RECORD), oral rivaroxaban was more effective than subcutaneous enoxaparin in preventing postoperative venous thromboembolism in patients undergoing such surgery, and this superior efficacy was achieved without significant increase in the incidence of major bleeding episodes. Rivaroxaban offers several advantages as compared with low-molecular-weight heparin preparations and oral coumarinic agents. Its use is easy with only one 10 mg tablet per day and does not require coagulation blood monitoring or dose adjustment. This promising new anticoagulant is currently evaluated in several clinical trials testing other potential indications, among which acute coronary syndrome and atrial fibrillation.

KEYWORDS : Anticoagulant - Antithrombotic - Factor Xa - Orthopaedic surgery - Rivaroxaban

de la présence d'un matériel étranger (valves), d'une lésion endocardique ou d'un anévrisme pariétal secondaires à un infarctus myocardique transmural, ou encore d'une fibrillation auriculaire avec dilatation de l'oreillette gauche. Le risque secondaire est, ici aussi, un embolie dont la destination la plus classique est la circulation cérébrale. Dans tous les cas de figure, les conséquences des accidents thrombotiques peuvent être dramatiques, avec des séquelles, parfois définitives, majeures, un taux de mortalité non négligeable et un coût économique important. A titre d'exemple, l'incidence de la thromboembolie veineuse est estimée entre 5 et 12/10.000 personnes/an et on estime qu'un tiers des événements peuvent conduire à un décès. En cas de chirurgie orthopédique lourde comme la pose de prothèse totale de la hanche et du genou, près de la moitié des patients opérés sont à haut risque sans une thromboprophylaxie appropriée (2).

Il existe plusieurs moyens pharmacologiques susceptibles de contrecarrer le processus thrombotique. Ils peuvent être distingués, schématiquement, en médicaments antiagrégants plaquettaires (que nous n'envisagerons pas dans le cadre de cet article) et en médicaments anticoagulants (3). Les anticoagulants sont eux-mêmes classiquement divisés en anticoagulants directs (héparines) et en anticoagulants indirects (coumariniques ou antagonistes de la

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

vitamine K). Ces deux classes d'anticoagulants sont largement utilisées en clinique, à l'hôpital comme en ambulatoire, et ont rendu des services incommensurables dans les diverses pathologies sus-mentionnées, que ce soit à visée préventive ou curative. Elles présentent cependant, l'une et l'autre, divers inconvénients bien connus (Tableau I). Les héparines doivent obligatoirement être administrées par voie parentérale, par voie intraveineuse et, de plus en plus souvent depuis l'avènement des héparines de bas poids moléculaire, par voie sous-cutanée. Outre la contrainte des injections, la posologie peut varier selon les circonstances et certains effets indésirables, notamment une thrombopénie, peuvent être observés. Les anticoagulants coumariniques imposent un contrôle régulier du temps de prothrombine (Quick ou INR pour «International Normalized Ratio») et un ajustement posologique en conséquence pour garantir une bonne efficacité tout en limitant le risque hémorragique (4). Ces médicaments ont un index thérapeutique étroit, défini par le rapport entre la dose efficace et la dose toxique, d'autant plus difficile à gérer qu'il existe nombre d'interactions médicamenteuses ou alimentaires. Il n'y avait plus eu de progrès dans le domaine de l'anticoagulation depuis une vingtaine d'années, moment de la commercialisation de la première héparine de bas poids moléculaire. Une nouvelle génération d'anticoagulants est en train d'arriver sur le marché (5), avec une efficacité déjà démontrée dans la prévention des thromboses veineuses (6).

Le rivaroxaban (Xarelto®), développé par les laboratoires Bayer Schering Pharma, est un nouvel anticoagulant actif par voie orale récemment mis sur le marché (7). Il a reçu le Prix Galien Belge 2008 récompensant le médicament le plus innovant. Il offre, en effet, divers avantages par rapport aux héparines de bas poids moléculaire (meilleure efficacité anti-thrombotique, pas d'injections sous-cutanées, pas de thrombopénie) et aux coumariniques (meilleure sécurité d'emploi, pas de titration ni d'adaptation posologiques, pas de contrôle du temps de thrombine). Le but de cet article est de présenter brièvement les principales caractéristiques de ce nouveau médicament prometteur, les indications et conditions de remboursement actuelles en Belgique ainsi que quelques perspectives en cours d'évaluation clinique.

MÉCANISME D'ACTION

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct puissant, hautement sélectif, du facteur Xa, doté

TABLEAU I. COMPARAISON DES TROIS GRANDS MOYENS PHARMACOLOGIQUES CONDUISANT À UNE ANTICOAGULATION. HBPM : HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE; TCA : TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE; INR : INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO.

| Paramètres | Héparine (HBPM) | Coumariniques | Rivaroxaban |
|--------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| Origine | Animale | Synthétique | Synthétique |
| Administration | SC, IV | Orale | Orale |
| Action | Rapide et brève | Lente et prolongée | Rapide et assez brève |
| Contrôle de l'efficacité | TCA | Quick, INR | Non nécessaire |
| Posologie | Variable | Variable | Dose unique 10 mg/jour |
| Effets indésirables | Thrombopénie | Hémorragies | Bonne tolérance |
| Antidote | Protamine | Vitamines K | Néant (facteur VIIa ?) |
| Indications | Diverses | Diverses | Chirurgie orthopédique (*) |

(*) A ce jour, indication limitée à la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche ou de genou et remboursement en Belgique restreint actuellement à la seule prothèse totale de genou.

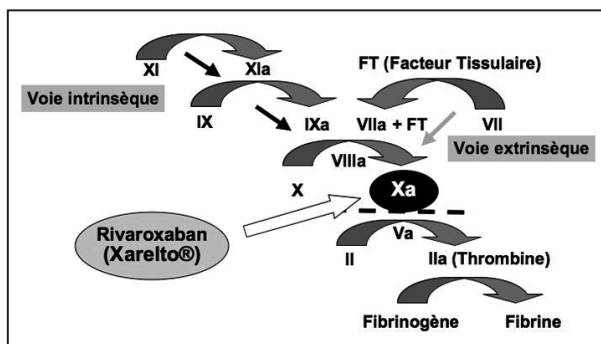


Figure 1. Illustration du mode d'action du rivaroxaban. En inhibant directement le facteur Xa, le rivaroxaban bloque la cascade de la coagulation, qu'elle soit activée par la voie intrinsèque ou par la voie extrinsèque. Par contre, ce médicament n'exerce pas d'activité inhibitrice directe de la thrombine.

d'une biodisponibilité par voie orale (7). L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus (Fig. 1). L'inhibition de l'activité du facteur Xa est dose-dépendante, de même que l'effet sur le temps de Quick qui est étroitement lié à la concentration plasmatique en rivaroxaban. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé), contrairement à d'autres nouveaux anticoagulants comme le dabigatran (3, 5, 6). Aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban est élevée (80 à 100 %) pour une dose de 10 mg. Le produit est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4

heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont approximativement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg par jour, avec une variabilité inter- et intra-individuelle relativement modérée (7). Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques est élevé, environ 92 % à 95 %, essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré, de l'ordre de 50 litres à l'équilibre.

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain et il n'existe aucun métabolite majeur ou actif présent dans la circulation. Sa clairance systémique est relativement faible, d'environ 10 l/h. Après administration par voie orale d'une dose de 10 mg, l'élimination est limitée par le taux d'absorption et la demi-vie terminale moyenne est de 7 à 11 heures.

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active. La métabolisation du rivaroxaban se déroule via les isoformes du système du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2J2, et via des mécanismes indépendants des CYP. Le rivaroxaban est également un substrat pour la P-glycoprotéine (P-gp).

Au vu de ces particularités pharmacocinétiques en ce qui concerne la métabolisation, des interactions médicamenteuses peuvent survenir. Ainsi, les médicaments agissant comme puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (antifongiques azolés sauf le fluconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH dont le ritonavir) sont susceptibles d'augmenter exagérément les concentrations de rivaroxaban et sont donc contre-indiqués (voir plus loin). Par contre, les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp mais pas les deux simultanément (clarithromycine, érythromycine), entraînent seulement une augmentation modérée des concentrations plasmatiques du rivaroxaban, jugée non cliniquement significative. A l'inverse, l'utilisation concomitante de rivaroxaban et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant.

EFFICACITÉ CLINIQUE

Le programme clinique RECORD («REGulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE») comprend 4 grands essais cliniques contrôlés *versus* énoxaparine destinés à montrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux (EDEV), c'est-à-dire des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs, à savoir la prothèse totale de hanche (8, 9 : RECORD 1 et 2) et la prothèse totale de genou (10, 11 : RECORD 3 et 4). Le critère d'évaluation primaire (EDEV totaux) combine la survenue d'événements thromboemboliques (TVP proximales et/ou distales, EP non mortelles) et la mortalité toutes causes confondues. Le critère secondaire principal (EDEV majeurs) est la survenue d'événements thromboemboliques majeurs (TVP proximales, EP non mortelles et décès dus à un événement thromboembolique). Plus de 12.500 patients (7.050 arthroplasties totales de la hanche et 5.679 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, de ce programme RECORD. Le traitement par rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne, débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne, débuté 12 heures avant l'intervention.

Lors des trois premières études de phase III reprises pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché, le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des EDEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des EDEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux TVP) (Tableau II). Par ailleurs, la fréquence des EDEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales, décès liés aux TVP) a été inférieure (sans atteindre la signification statistique) chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients sous énoxaparine (12). Ces résultats favorables ont été confirmés dans une 4^{ème} étude RECORD publiée récemment chez des patients ayant subi une arthroplastie du genou (11) (Tableau II). Toutes ces données démontrent que le rivaroxaban est capable de prévenir les EDEV asymptomatiques, mais aussi les EDEV cliniques après chirurgie orthopédique, avec une efficacité supérieure à celle de l'énoxaparine utilisée comme produit de référence.

TABLEAU II. MODIFICATION DU RISQUE ABSOLU DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES (ETEVE) ET D'HÉMORRAGIES LORS D'UN TRAITEMENT PAR RIVAROXABAN 10 MG *PER OS* PAR COMPARAISON À UN TRAITEMENT PAR ÉNOXAPARINE 40 MG PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ DES PATIENTS AYANT SUBI UNE PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE OU DE GENOU. LES RÉSULTATS DANS LES 4 ÉTUDES RECORD SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE DES DIFFÉRENCES ABSOLUES ENTRE LES DEUX TRAITEMENTS.

| Paramètres | RECORD 1 | RECORD 2 | RECORD 3 | RECORD 4 |
|----------------------|------------|------------|------------|-----------|
| Référence | (8) | (9) | (10) | (11) |
| Nbre de cas | 4.541 | 2.509 | 2.531 | 3.148 |
| Type de chirurgie | Hanche | Hanche | Genou | Genou |
| ETEVE totaux (**) | - 2,6% (*) | - 7,3% (*) | - 9,2% (*) | -2,7% (*) |
| ETEVE majeurs | - 1,7% (*) | - 4,5% (*) | - 1,6% (*) | - 0,4% |
| ETEVE symptomatiques | - 0,2% | - 1,0% (*) | - 1,3% (*) | - 0,5% |
| Décès | + 0,1% | - 0,5% | - 0,2% | - 0,1% |
| Hémorragies majeures | + 0,2% | 0% | + 0,1% | + 0,4% |
| Hémorragies mineures | 0% | + 1,0% | - 0,1% | + 1,0% |

(*) Réduction statistiquement significative du risque absolu d'ETEVE dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe énoxaparine

(**) Critère d'évaluation principal combinant la survenue d'événements thromboemboliques (thromboses veineuses profondes proximales et/ou distales, embolies pulmonaires non mortelles) et la mortalité toutes causes confondues.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre des études de phase III déjà mentionnées. Au total, 14 % environ des patients traités ont présenté des effets indésirables. Des saignements sont survenus chez 3,3 % environ des patients. Une anémie est survenue chez 1 % environ des patients. Ces chiffres ne sont pas significativement supérieurs à ceux enregistrés dans les groupes traités par énoxaparine, que ce soit pour les hémorragies majeures ou les saignements mineurs (Tableau II). Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées et une élévation des enzymes hépatiques (gamma-GT et transaminases), sans gravité cependant. Ces résultats plaident donc pour une bonne tolérance et sécurité d'emploi du rivaroxaban dans les populations étudiées.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Le rivaroxaban est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant un saignement évolutif clini-

quement significatif. Il l'est également chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Par contre, il peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie. L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère démontrée par une clairance de la créatinine <15 ml/min et la prudence est recommandée chez les patients dont la clairance est de 15 à 29 ml/min. Le rivaroxaban est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

Enfin, au vu des interactions médicamenteuses déjà mentionnées dans le chapitre consacré à la pharmacocinétique, l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, ...) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif, ce qui peut accroître le risque de saignement.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En Belgique, la spécialité Xarelto® n'est remboursée que si elle est administrée pour la prévention post-opératoire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant subi une intervention chirurgicale programmée du genou (prothèse totale). Selon la procédure du chapitre IV, le médecin clinicien doit adresser un formulaire *ad hoc* au médecin conseil, dans lequel il atteste que le patient nécessite de recevoir pendant une période de maximum 2 semaines après cette intervention de prothèse totale du genou, le remboursement de la spécialité Xarelto® (donc maximum 2 conditionnements de 10 comprimés à 10 mg). Il est important de mentionner que, malgré les résultats positifs des études RECORD 1 et 2 chez des patients opérés de prothèse totale de hanche, cette dernière indication reconnue par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) n'est pas remboursée actuellement en Belgique.

Sur un plan pratique, la posologie est très simple, un comprimé à 10 mg par jour, pouvant être absorbé avec ou en dehors d'un repas. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonc-

tion de l'âge, du poids, du sexe, de l'ethnie, ou de la fonction rénale (à condition que la clairance soit >15 ml/min) (7). Le début d'action est rapide et la demi-vie est relativement courte, qualités appréciées en anesthésiologie qui facilitent la maniabilité du produit.

La dose initiale de 10 mg doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est préconisée.

Plusieurs sous-groupes de patients, dont les caractéristiques sont bien connues, présentent un risque majoré de saignement. Une surveillance étroite des signes de complications hémorragiques doit être assurée chez ces patients une fois le traitement par rivaroxaban instauré. La surveillance peut se faire sous forme d'examen cliniques réguliers, d'une surveillance soigneuse du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement. Des conseils peuvent également être donnés concernant les modalités de l'anesthésie épidurale ou rachianesthésie de façon à réduire le risque hémorragique local. Le cathéter épidural ne doit pas être retiré moins de 18 heures après l'administration de rivaroxaban et celui-ci ne doit pas être administré moins de 6 heures après le retrait du cathéter. En cas de ponction traumatisante, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, les anti-agrégants plaquettaires ou les autres médicaments anti-thrombotiques. Néanmoins le rivaroxaban peut être administré avec ce type de médicaments, si nécessaire.

Le surdosage en rivaroxaban peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacodynamiques du produit. En cas d'hémorragie, les mesures classiques de prise en charge symptomatique seront instaurées. Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban

n'est disponible, contrairement aux moyens à la disposition des cliniciens pour contrecarrer les effets de l'héparine (injection de protamine) ou des coumariniques (administration de vitamine K à forte dose). Théoriquement, l'administration de facteur VIIa recombinant pourrait être envisagée en cas d'urgence si on ne peut se permettre d'attendre l'élimination relativement rapide du produit (demi-vie terminale de 7 à 11 heures). En cas d'intoxication au rivaroxaban, du charbon actif pourra être administré afin de limiter l'absorption digestive.

PERSPECTIVES

Le rivaroxaban est en cours d'évaluation dans une série d'essais cliniques contrôlés touchant d'autres domaines que l'orthopédie et la prévention des thromboses veineuses profondes avec risque d'embolie pulmonaire. Les domaines dans lesquels les essais cliniques sont les plus avancés concernent la prévention des thromboses veineuses profondes en milieu non chirurgical ainsi que le traitement (et non plus la simple prévention) des thromboses veineuses profondes. Par ailleurs, de nouvelles indications potentielles sont également testées en dehors de la problématique des thromboses veineuses. C'est le cas avec la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (13) et la prévention des embolies artérielles chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (14). Il est probable que ce nouvel anticoagulant verra donc ses indications s'élargir au cours des prochaines années, en fonction des résultats «efficacité-sécurité» que les essais démontreront dans les nouveaux domaines en cours d'évaluation.

CONCLUSION

Le rivaroxaban est un inhibiteur spécifique du facteur Xa actif par voie orale. A ce jour, ce nouvel anticoagulant a apporté la preuve de son efficacité, supérieure à celle de l'énoxaparine, dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients à chirurgie élective de la hanche ou du genou, avec un taux de sécurité comparable, notamment en termes de risque hémorragique. Un avantage incontestable du produit est sa maniabilité en pratique clinique. En effet, il est administré en une seule dose orale quotidienne de 10 mg et le traitement ne nécessite ni ajustement posologique ni contrôle des paramètres de coagulation, ce qui représente un avantage évident par rapport aux dérivés coumariniques. De nombreuses études sont actuellement en cours pour démontrer l'efficacité et

la bonne sécurité du rivaroxaban dans d'autres maladies où les phénomènes de thrombose veineuse ou artérielle jouent un rôle pathologique important. L'avenir proche devrait nous dire si les nouveaux anticoagulants, dont le rivaroxaban, supplanteront les anticoagulants classiques dans nombre d'indications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kulbertus H, Van Mieghem W (Eds).— Athérosclérose Athérombose. Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006 (Actualisation en 2008 : Qui de neuf?).
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.— Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, **133**, 381-453.
3. Gross PL, Weitz JI.— New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, **86**, 139-146.
4. Péters P, Gothot A.— La thrombinographie : vers une globalisation des tests de coagulation. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 199-203.
5. Lassen MR.— Recent developments in the use of oral anticoagulants. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 1769-1781.
6. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Pozzo C, Rocha E.— New anticoagulants : focus on venous thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, **7**, 309-329.
7. Duggan ST, Scott SJ, Plosker GL.— Rivaroxaban : a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs*, 2009, **69**, 1829-1851.
8. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.— Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2765-2775.
9. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.— Extended duration rivaroxaban *versus* shortterm enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, **372**, 31-39.
10. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.— Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2776-2786.
11. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al.— Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) : a randomised trial. *Lancet*, 2009, **373**, 1673-1680.
12. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al.— Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg*, 2009, **91-B**, 636-644.
13. Mega JL, Brauwald E, Mohanavelu S, et al.— Rivaroxaban *versus* placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46) : a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, **374**, 29-38.
14. Sobieraj-Teague M O'Donnell M, Eikelboom J.— New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb. Hemost*, 2009, **35**, 515-524.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.