

# ***Les nouveaux anti-thrombotiques***

***Sahnoun Z - Hakim A  
Faculté de médecine de Sfax***

***(Samedi 24 octobre 2009, Hôtel Syphax, Sfax)***

# ***Introduction***

- Actuellement: traitement des thromboses veineuses profondes (TVP)  
=>:
  - HBPM
  - relais par un anticoagulant oral (AVK) de 3 à 6 mois

Mais:

- risque hémorragique
- nécessité de contrôles de laboratoire réguliers

➔ Besoin d'étendre les indications aux anticoagulants

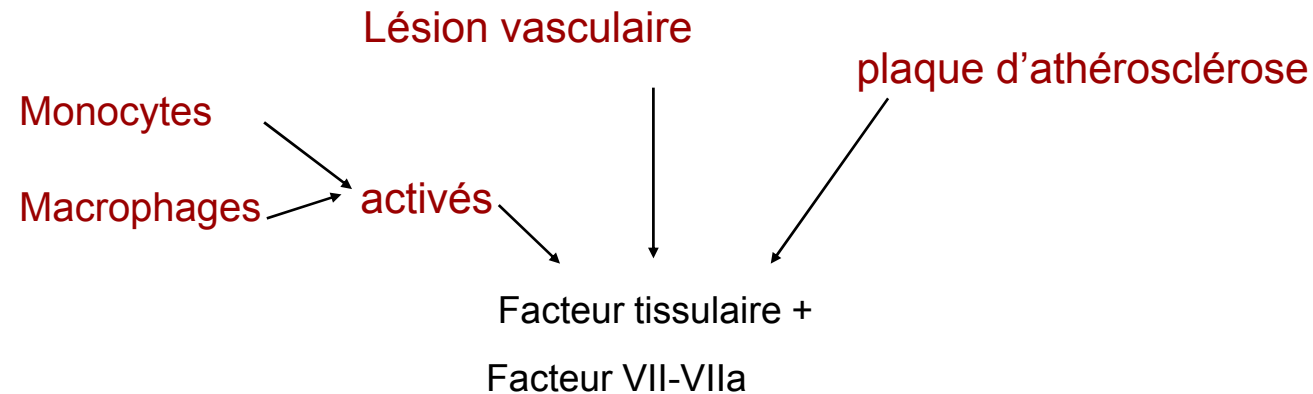
(sans exposer les patients à un risque hémorragique accru)

➔ nécessité développement de nouveaux traitements  
antithrombotiques

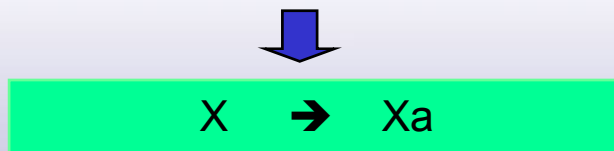
# *Historique*

- 1914: découverte héparine
- 1940: découverte dicoumarol
  - 1941: commercialisation héparine
  - 1950: utilisation AVK
  - 1966: héparine calcique s/c
- 1980: HBPM
- 1983: synthèse pentasaccharide
- 2002: fondaparinux – idraparinux – ximélagatran
- 2003: anti-Xa direct PO
- 2005: dabigatran

# Schéma de la coagulation



## Complexe activateur du F X



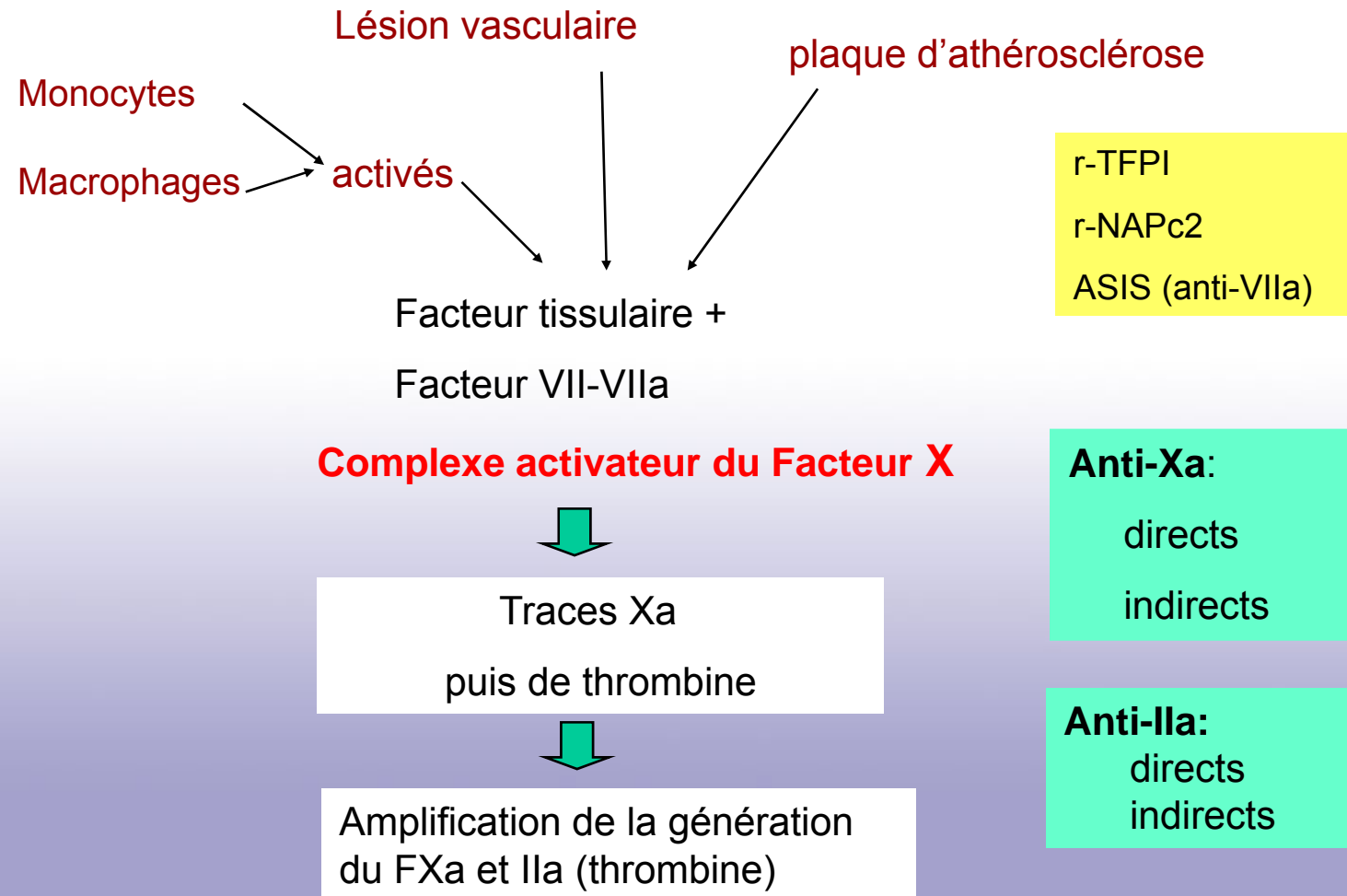
1<sup>ère</sup> étape: traces de thrombine

2<sup>ème</sup>: Activation de plusieurs facteurs: plaquettes, V=>Va,  
VIII =>

VIIIa



# Schéma de la coagulation



# Plusieurs classes d'anticoagulants

- Les Antivitamines K (AVK)
  - anticoagulants oraux
- Les HEPARINES / héparinoïdes (cofacteurs de l'antithrombine)
  - anticoagulants injectables
    - ◆ Héparine Non Fractionnée (HNF)
    - ◆ Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)
    - ◆ Danaparoïde
    - ◆ Pentasaccharide (fondaparinux, idraparinux)
  - Autres voies d'administration
- Les ANTITHROMBINES directes
  - ◆ Injectables : Hirudines / **Mélagatran**
  - ◆ Orales : **Ximélagatran, dabigatran**
- Les ANTI-Xa directes
  - ◆ Injectables :
  - ◆ Orales : **Bay 59-7939**

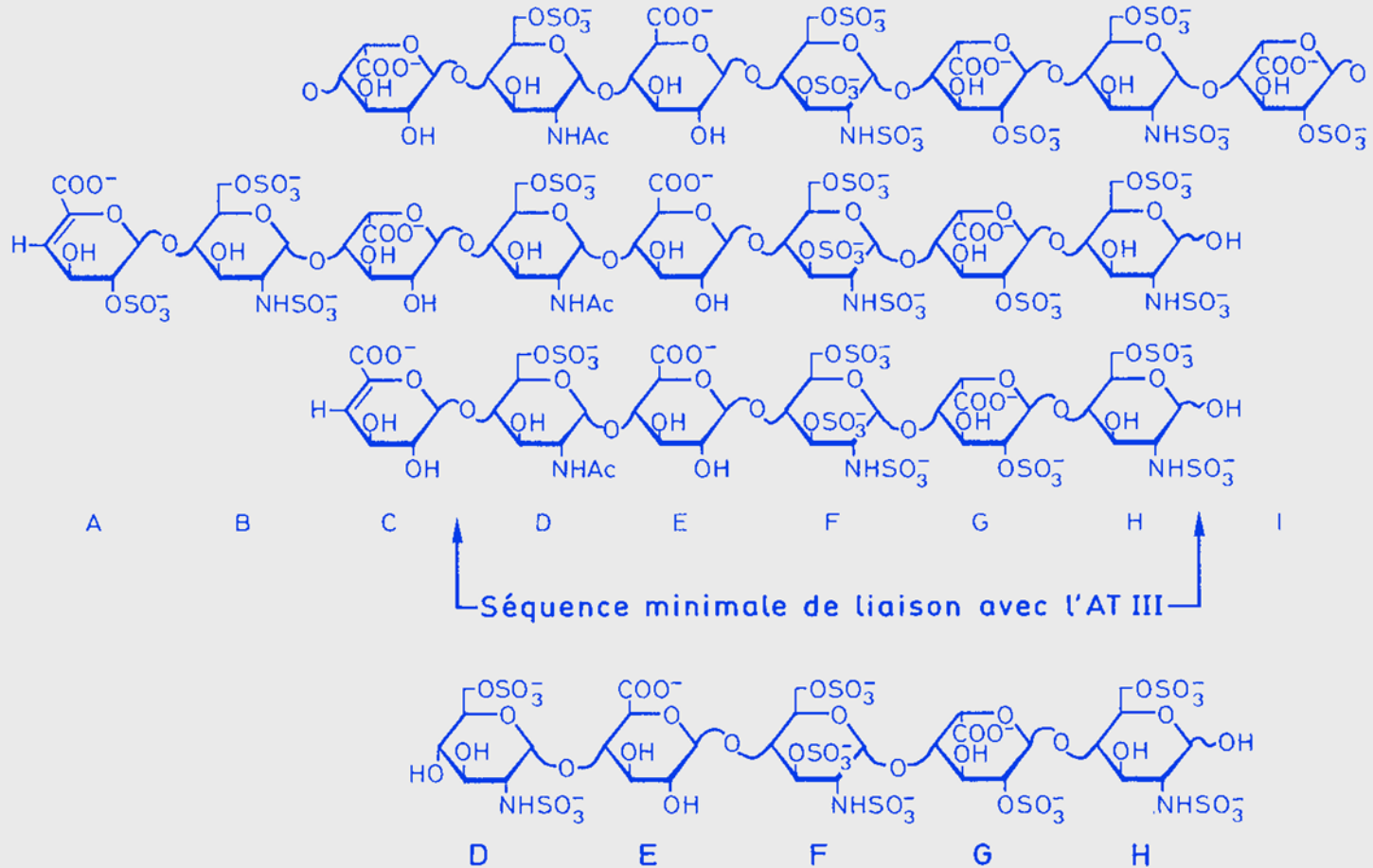
# *Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa*

- L'héparine
- et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)
- ainsi que les héparinoïdes, ou dérivés apparentés à l'héparine
  - **le danaparoïde, d'origine animale**
  - **deux produits de synthèse**
    - ◆ le fondaparinux
    - ◆ l'idraparinux.
  - **inhibent la thrombine et le facteur Xa en activant l'antithrombine III.**

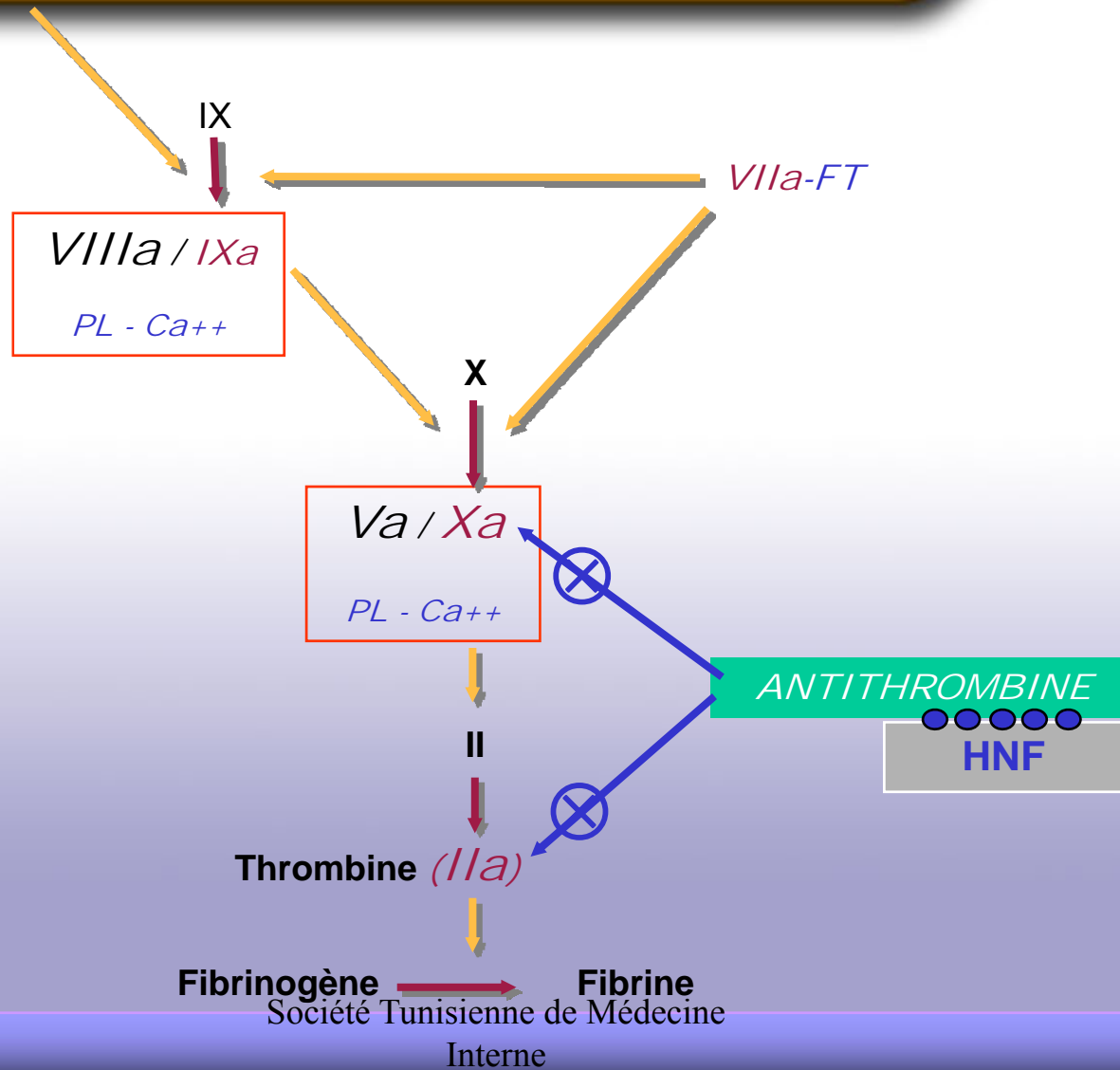
## *Qu'est que l'héparine (HNF) ?*

- Un anticoagulant injectable utilisé depuis plus de 30 ans
- polysaccharide, extrait de la muqueuse intestinale de porc
- mélange de chaînes de différentes longueurs
  - PM des chaînes de 3.000 à 30.000 daltons, soit 10 à 100 sucres.

# Structure de l'héparine



# ***HNF : action immédiate***



# *Pharmacologie de l'HNF : conséquences cliniques*

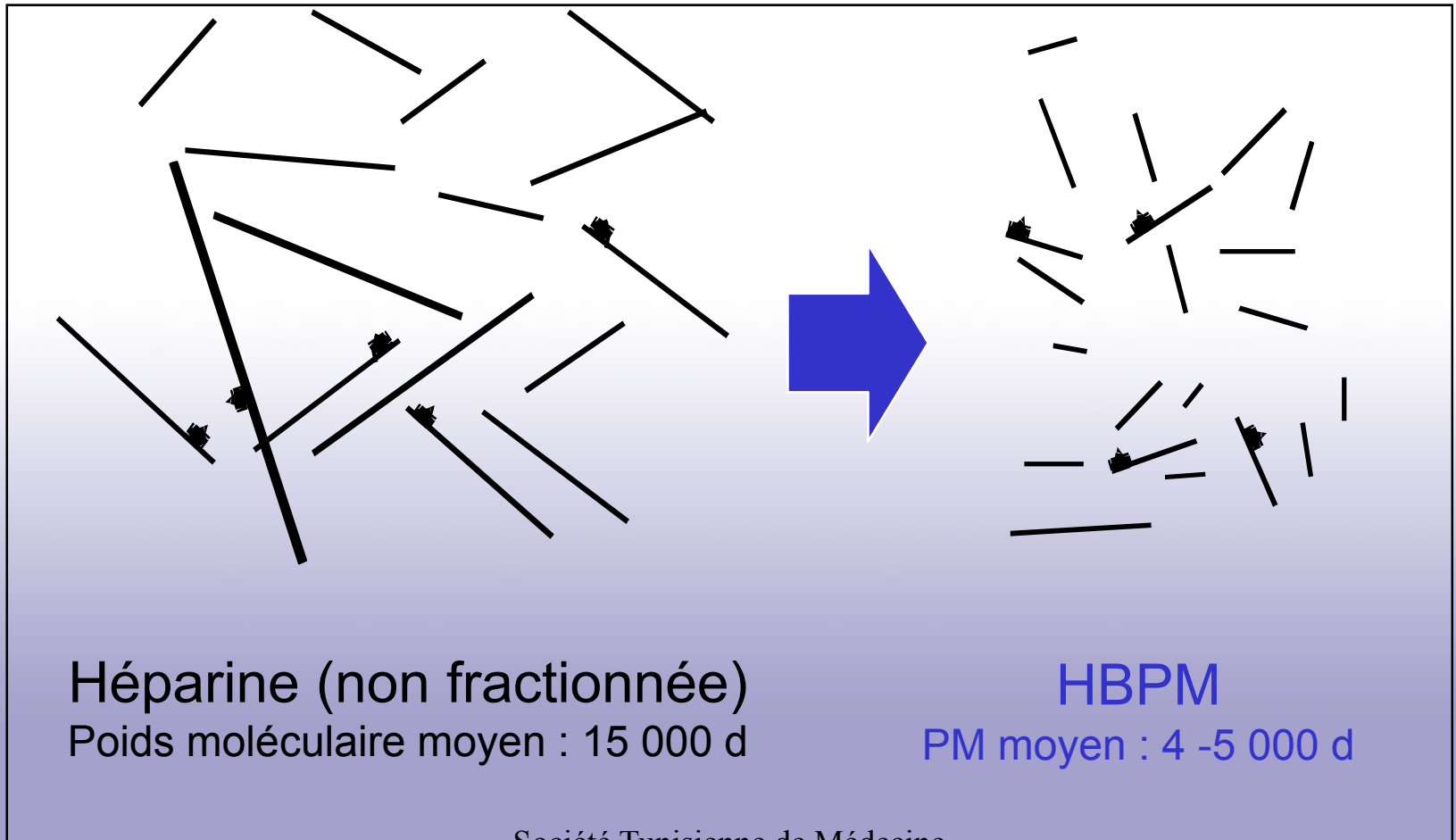
- 1/2 vie courte
  - absorption médiocre (variable)
  - liaisons diverses aux constituants sanguins
  - élimination dose dépendante
  - risque de thrombopénie ++
- 2 à 3 injections ou perfusion
  - Effet peu prévisible, peu stable
  - Contrôles biologiques fréquents
    - tests d'hémostase
    - plaquettes(2 fois/sem)
  - Peu confortable pour le patient
  - Effets indésirables

# ***HNF les effets indésirables***

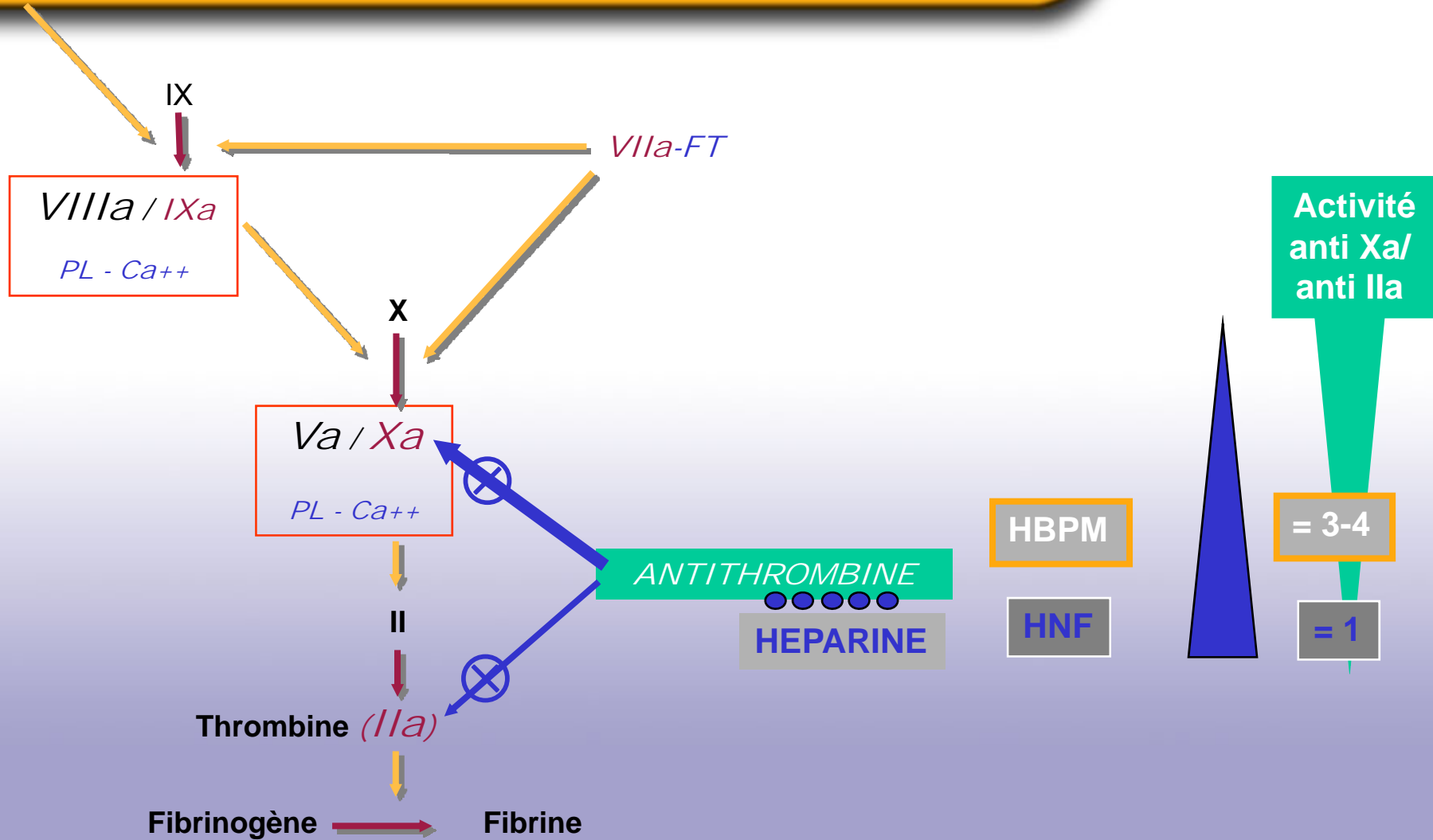
- Hémorragies
- Allergies
- Thrombopénies induites à l'héparine (1 et 2) (TIH)
- Alopécie
- Ostéoporose
- Nécroses cutanées
- Hypoadrénisme avec hyperkaliémie
- Augmentation des transaminases

*Depuis 1976, les héparines  
ont évolué ...*

Fractionnement +++



# HNF : mode d'action



# *Héparines : la longueur des chaînes est essentielle*

- Mode d'action +++
  - Chaînes longues : anti Xa et anti IIa
  - Chaînes courtes : anti Xa
- Chaînes longues vs chaînes courtes
  - biodisponibilité plus faible (après injection SC)
  - fixation plus forte aux constituants sanguins
    - ◆ cellules endothéliales
    - ◆ protéines plasmatiques
    - ◆ plaquettes
  - élimination moins dépendante du rein

# *Pharmacologie des HBPM : avantages cliniques*

- 1/2 vie plus longue
- bonne absorption SC
- peu de liaisons aux constituants sanguins
- élimination rénale stricte
- risque de thrombopénie +
  - 1 ou 2 injections SC
  - Moins de contrôles biologiques, mais :
    - plaquettes(2 fois/sem)
    - fonction rénale +++
  - Plus maniable et plus confortable pour le patient
  - Risque hémorragique +

# ***Les HBPM les points positifs***

- Ce sont les héparines à utiliser  
**dans toutes les indications =>**  
**les essais et leurs meta-analyses ont montré qu'elles étaient au moins égales le plus souvent supérieures à l'HNF**

# ***HBPM: indications***

- **Prévention des accidents thromboemboliques veineux**
  - **En milieu chirurgical**
  - **En milieu médical**
- **Traitement à la phase aiguë des accidents thrombotiques**
  - **Veineux (relais AVK)**
  - **Artériels (syndromes coronaires aigus, ischémie aiguë)**

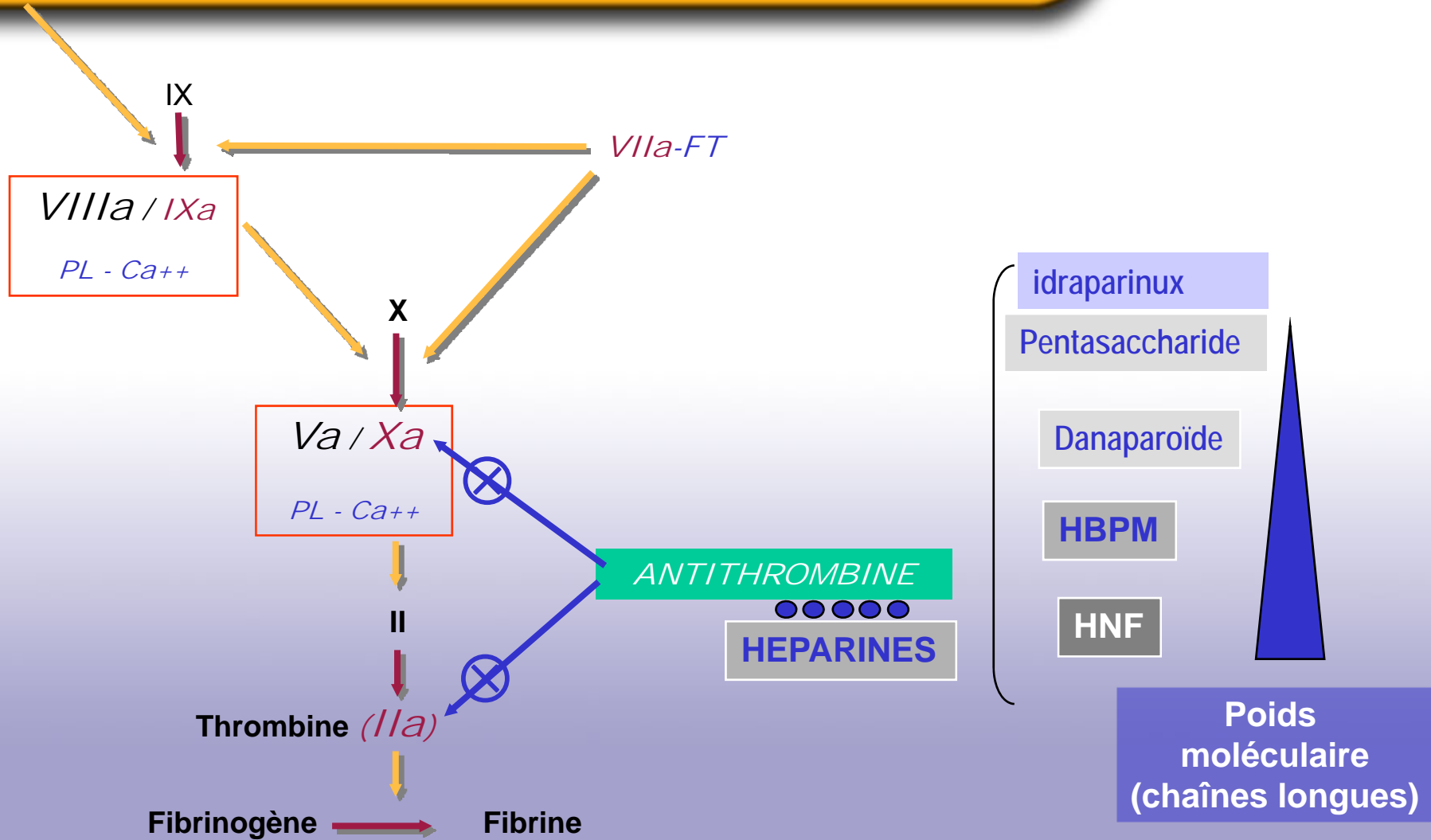
# ***Les nouvelles molécules anti-Xa indirects***

- Les nouvelles molécules anti-Xa indirects

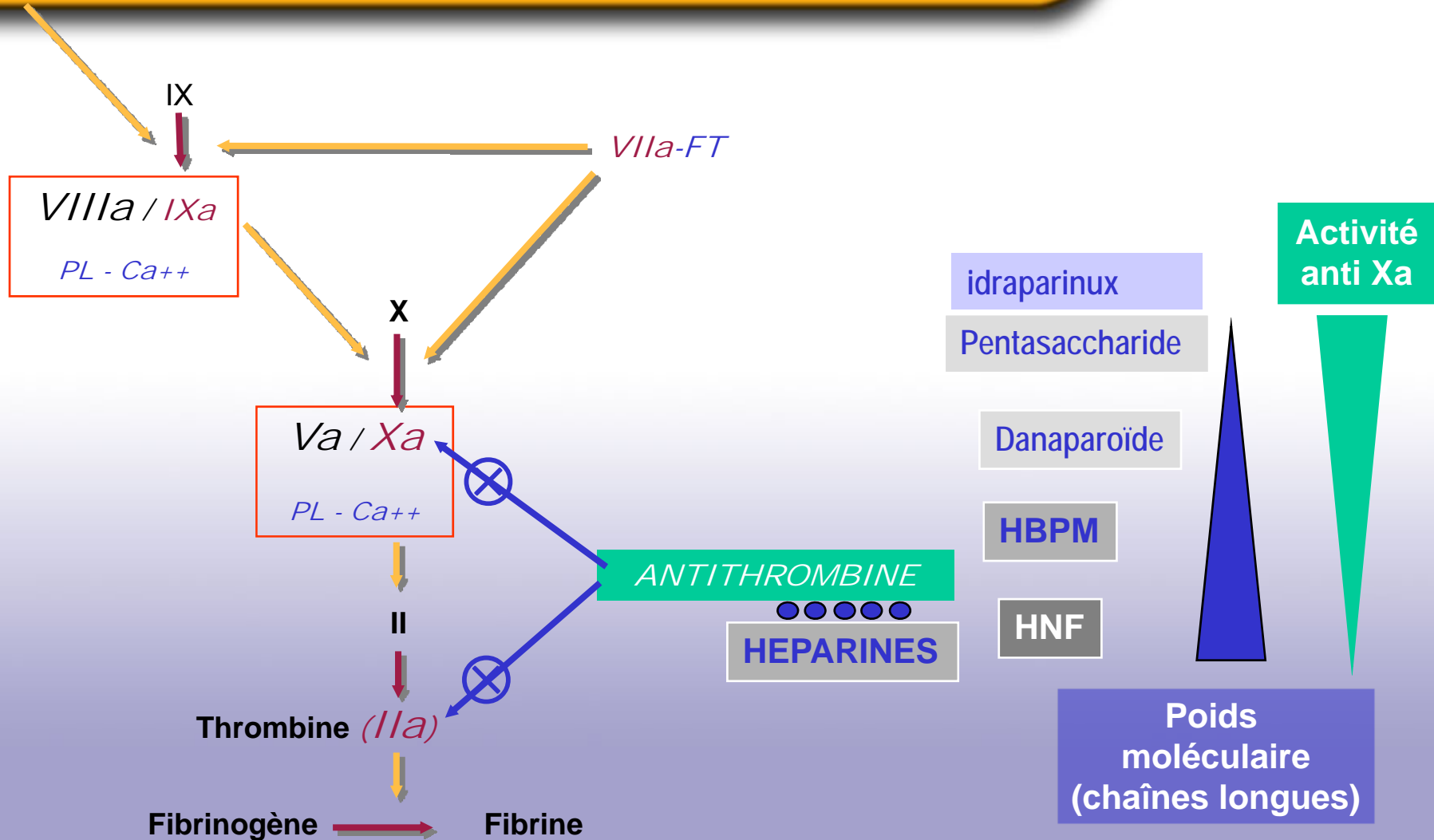
# ***Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa***

- L'héparine
- et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)
- ainsi que les héparinoïdes, ou dérivés apparentés à l'héparine
  - le **danaparoïde**, d'origine animale
  - **deux produits de synthèse**
    - ◆ le **fondaparinux**
    - ◆ **l'idraparinux.**
  - **inhibent la thrombine et le facteur Xa** en activant l'antithrombine III.

# anti-Xa indirects : mode d'action



# Héparines : mode d'action



# *Héparines : la longueur des chaînes est essentielle*

- Mode d'action +++
  - Chaînes longues : anti Xa et anti IIa
  - Chaînes courtes : anti Xa
- Chaînes courtes vs chaînes longues
  - biodisponibilité plus forte (après injection SC)
  - fixation moins forte aux constituants sanguins
    - ◆ cellules endothéliales
    - ◆ protéines plasmatiques
    - ◆ plaquettes
  - élimination plus dépendante du rein

# ***Danaparoïde (Orgaran®)***

- C'est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés : héparane, dermatane et chondroïtine,
- Origine porcine- PM (5 500) proche des HPBM
- mais différence par sa composition chimique:
  - **ne contient pas de fragments d'héparine.**
- éliminé par le rein - demi-vie plus longue (25 h)  
mais 2 à 3 injection s/c par j → efficacité clinique
- rapport d'activité anti- Xa/anti-IIa très supérieur aux héparines (= 20).
- Son intérêt:
  - **très faible interaction avec les plaquettes**  
(base de son utilisation dans le traitement des **TIH**)
  - **Prophylaxie des manifestations Thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique et oncologiques**
- **Surveillance plaquettes est impérative**

# ***Fondaparinux (Arixtra®)***

- Pentasaccharide de synthèse de structure analogue au site actif de l'héparine
- Après liaison à l'AT →  
    inhibe spécifiquement le facteur Xa
- n'interagit ni avec les plaquettes, ni avec le FP4  
=> n'induit pas de thrombopénie immunologique  
(Contrairement aux héparines)

# Fondaparinux

	<b>Pentasaccharide</b> Org 31540/Sr 90107	HBPM
Poids moléculaire (PM)	<b>1 728 Da</b>	4 000-5 000 Da (2 000 à 10 000)
Source	synthèse chimique homogène	muqueuse porcine hétérogène
Cible	<b>Xa</b>	Xa : IIa (IXa )
Expression	$\mu\text{g}$ ( $\mu\text{mol}$ )	UI (antiXa, antiIIIa)
<b>Plaquettes</b>	-	+
<b>TIH (affinité par le F4P)*</b>	-	+
Biodisponibilité	100 %	100 %
Demi-vie	15-20 h	≈ 4 h

- Son élimination exclusivement rénale
- Sa demi-vie de 18 heures => une seule injection s/c par jour
- Pas liaison aux autres protéines + excellente biodisponibilité
- Utilisation simplifiée sans surveillance biologique

# ***Idraparinux***

- dérivé méthylé du fondaparinux
- de très forte affinité pour l'AT => anti-Xa
- une demi-vie longue: 130 heures →  
une seule injection s/c par semaine
- sans contrôle biologique
- Son efficacité en cours d'évaluation
  - dans le traitement des thromboses à la phase aiguë
  - dans les traitements au long cours
  - (compte tenu de sa demi-vie longue)

# ***Idraparinux dans le traitement curatif de la MTEV.***

- Actuellement: résultats publiés de l'étude de phase II :  
Recherche de la dose optimale :
  - 639 patients atteints de TVP
    - idraparinux (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg- 1 injection s/c par semaine)
    - contre l'énoxaparine avec un relais AVK
- ↓ ↓ ↓
- efficacité similaire dans tous les groupes
  - mais les événements hémorragiques sont corrélés à la dose d'idraparinux.
    - La dose la plus faible (**2,5 mg/semaine**) a été retenue =>
    - une étude en cours dans le traitement de la MTEV:  
idraparinux pendant 3 à 6 mois /ttt de référence (héparine avec un relais AVK).

# ***Avantages fondaparinux et l'idraparinux par rapport aux HBPM***

- obtention par synthèse →  
pas de risque de contamination infectieuse
- n'induisent pas de thrombopénie immuno-allergique
- pas de contrôle biologique
- Mais (Comme les HBPM):
  - le fondaparinux est **contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère**
  - **la prudence** chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux modérés (adaptation posologique à préconisée)

# ***Inhibiteurs directs de la thrombine***

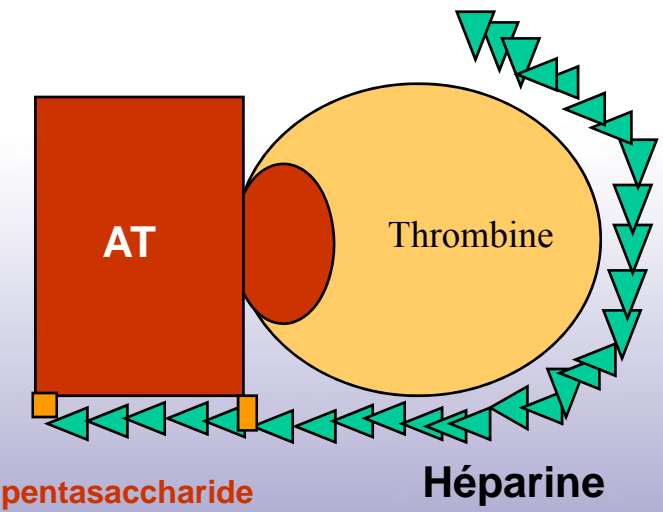
## Inhibiteurs directs de la thrombine

# ***Inhibiteurs directs de la thrombine***

- Rôle majeur de la thrombine dans la thrombogenèse
- Deux groupes de médicaments:
  - **L'hirudine (peptide naturel de la salive de sangsue)**  
**Deux molécules par recombinaison génétique:**
    - lépirudine (Refludan\*)
    - désirudine (Revasc\*)**et dérivés: - bilavirudine (Angiox\*)**
  - **Peptides de synthèse:**
    - argatroban (Novastan\*)
    - mélagatran/ximélagatran
  - **dabigatran etexilate (Pradax\*)**

# Mécanisme: anti-thrombine directs

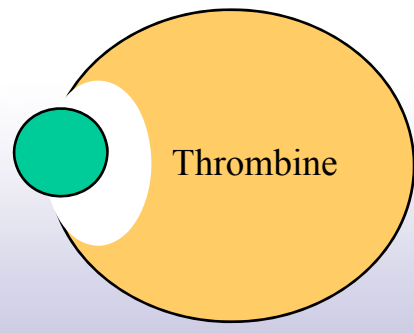
Inhibition indirecte



Mélagatran

Argatroban

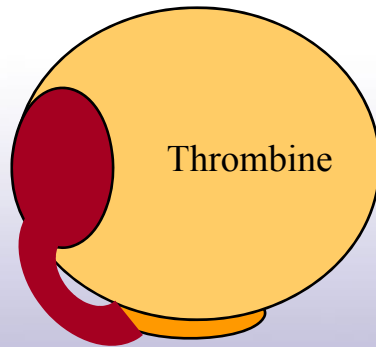
Dabidatran



Inhibition directe

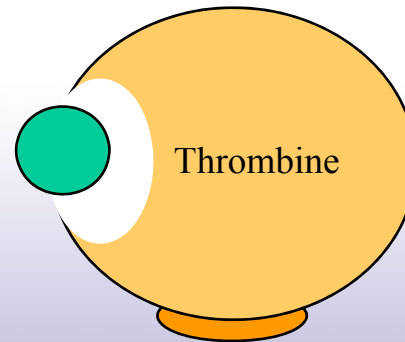
# **Mécanisme: anti-thrombine directs** **(Réversibilité de l'action)**

Hirudine



**Liaison irréversible**

Mélagatran  
Argatroban  
Dabidatran



Exosites

**Liaison réversible**

## ***Mécanisme: anti-thrombine directs*** ***(Affinité au récepteur)***

- r-hirudine:  $k_i = 10^{-13}$
- Argatroban:  $k_i = 10^{-8}$
- Melagatran:  $k_i = 2 \cdot 10^{-9}$
- Dabigatran:  $k_i = 10^{-9}$

### → Remarque:

inégale activité de prévention des thromboses artérielles (chez animal)

(probablement par la différence d'affinité pour la thrombine?)

# **Mécanisme d'action**

## **Action sur la thrombine libre et lié**

- inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine
- petite molécule qui inhibe directement la thrombine par liaison réversible à son site d'action.  
différent de celui de **l'héparine**: inhibiteur indirect de la thrombine (présence du cofacteur antithrombine III pour exercer son effet antithrombotique)
- A une grande sélectivité pour la thrombine: sa constante d'inhibition ( $K_i$ ): 5 à 39 nM.  
Aux concentrations thérapeutiques: peu ou pas d'effet sur les protéases sériques apparentées (trypsine, facteur Xa, plasmine et kallicréine).
- inhibe les réactions catalysées ou induites par **la thrombine (libre)** (formation de la fibrine, activation des facteurs de coagulation XIII, V et VIII et de la protéine C, agrégation plaquettaire, etc.).
- exerce également une action inhibitrice sur **la thrombine lié au thrombus**.  
Par opposition, le complexe **héparine-antithrombine III** est incapable d'une telle inhibition.

# ***anti-thrombine directs***

- Ximélagatran/ Dabigatran: actifs PO  
Contrairement hirudine/bilavirudine
- Hirudine: action irréversible  
Dabigatran /mélagatran/ argatroban: réaction réversible

# ***Hirudine et dérivés***

## ***Hirudine et dérivés***

# ***L'hirudine***

## ***peptide naturel de la salive de sangsue***

- polypeptide de 65 acides aminés,
- qui a une très grande affinité pour la thrombine et forme avec elle un complexe équimoléculaire (1/1) inactif.
- L'hirudine obtenue par génie génétique et appelée recombinante (non commercialisée)
  - **mais ses analogues: la lépirudine, la désirudine et bivalirudine**

# Mécanisme et choix de la dose efficace

- La thrombine: rôle clef
  - au niveau des voies moléculaires
  - et cellulaires de la thrombose

«la» cible à inhiber en pathologie thrombotique

- l'hirudine: molécule idéale pour y parvenir.

Le choix initial de la dose:

à l'état de traces, la thrombine exerçait plusieurs de ses effets, et notamment activait les plaquettes.

=> pour obtenir l'efficacité attendue → inhiber toute trace de thrombine générée ou générable.

- Mais si la thrombine est un facteur clef pour la thrombose, elle l'est aussi pour l'hémostase physiologique
- Mais en pratique: inhiber toute trace de thrombine => un risque hémorragique significatif  
(marge thérapeutique est donc très étroite)

# ***Le choix des doses pour l'hirudine***

- en pathologie coronaire
- Les fortes doses d'hirudine, utilisées initialement en pathologie coronarienne =>
  - inhibition efficace de la thrombine
  - mais un taux d'accidents hémorragiques jugé inacceptable dans les essais (GUSTO IIa et TIMI 9A)
- => la diminution des doses (GUSTO IIb et TIMI 9B)=>
  - diminution de l'efficacité.

en pathologie coronaire : effet agrégeant plaquettaire de la thrombine même à faibles concentrations.

- En pathologie veineuse, des posologies plus faibles d'hirudine => une bonne efficacité et une excellente tolérance active dans la prévention de la maladie thrombo-embolique, dans le contexte le plus thrombogène connu : la prothèse totale de hanche.

la physiopathologie de la thrombose veineuse après une chirurgie orthopédique

- Fait suite à la croissance locale d'un thrombus
  - développé sur une veine directement lésée par l'acte chirurgical
  - aggravé par la stase provoquée par l'intervention.
  - intervention limitée de cellules (plaquettes
  - intervention aux facteurs de coagulation activés (la thrombine liée à la fibrine du thrombus+++)
- l'héparine sont peu actifs
  - Par contre l'hirudine, de petite taille, de forte affinité et d'activité directe sans cofacteur, => thrombus ↓ sans risque hémorragique.  
Le thrombus puis dégradé par les systèmes fibrinolytiques pariétaux endogènes

# ***Avantages de l'huridine***

Par rapport aux héparines:

- **molécule de synthèse** et non pas d'extraction animale,
- sans liaison spécifique aux protéines et aux plaquettes  
**(sans risque de thrombopénie induite)**
- pharmacocinétique simple.

Mais les inconvénients potentiels:

- anticoagulant sans antagoniste,
- molécule immunogène
- **et risque hémorragique majeur** quand utilisée à forte dose.

# ***La lépirudine (Refludan\*)***

- Polypeptide de 65 acides aminés (obtenue par génie génétique  
(identique à l'hirudine à l'exception de deux acides aminés -la même configuration spatiale)
- T1/2 courte (90 min) → administration par voie intraveineuse  
( en bolus et en perfusion)
- Elimination en grande partie par le rein → adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale
- Les indications de la lépirudine sont:
  - la prévention immédiate et le **traitement** de la maladie thrombo-embolique survenant dans un contexte de **Thrombopénie induite par l'héparine**.
- Le principal risque du traitement par la lépirudine est **l'hémorragie**
- lépirudine étant une protéine, elle peut induire la formation **d'anticorps anti-hirudine** non neutralisants dans 50 % des cas diminuant son élimination.
- Aux doses recommandées (fortes doses):=> allongement TQ ↘ (**relais par un AVK → Scé difficile**) (équipes expérimentées)

# Surveillance lépirudine

- **Utilisée à forte dose** (en IV de 0.4mg/kg suivi d'une perfusion de 0.15mg/kg/heure)
- **Traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombocytopénie induite** par l'héparine (TIH) pour éviter la récurrence de thrombose ou pour limiter son extension.
- **une surveillance biologique nécessaire et précoce.**
  - **TCA de sensibilité est médiocre** pour des concentrations plasmatiques d'hirudine de l'ordre de 1µg/mL (facilement atteintes avec la lépirudine aux doses préconisées lors d'une TIH).

si le rapport TCA malade/TCA témoin > 2,5 sous lépirudine (80-90 secondes) →:

    - ◆ une augmentation importante de l'hirudine plasmatique n'allonge que modérément le TCA
    - ◆ avec un **risque hémorragique majoré**
  - il faut donc utiliser un autre test:
    - ◆ meilleure sensibilité dans ces zones de forte concentration d'hirudine est le **temps de coagulation à l'écarine** (ECT: ecarin clotting time)
    - ◆ test non utilisé par tous les laboratoires d'hématologie.
- **L'hirudine à fortes doses:**

=>allonge tous les tests globaux de coagulation et en particulier le TQ

=> Difficulté de la surveillance d'un traitement AVK en relais du traitement curatif par la lépirudine

=> La surveillance de ces malades doit être réservée à des équipes médico-biologiques expérimentée dans ce type de problème.

# ***Désirudine (REVASC\*) 15 mg Inj***

- Disulfatohirudine, diffère de l'hirudine naturelle par l'absence d'un groupe sulfate.
- obtenue par génie génétique (chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*)
- s'est montrée plus efficace qu'une héparine de bas poids moléculaire ou l'HNF:
  - dans la **prévention** des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique (PTH, PTG)  
(4 études → 3500patients, 1<sup>ère</sup> injection 5-15 min avt incision puis 12 après en post-op, pdt 8 -10j)
  - sans surcroît de risque hémorragique ni thrombopénie induite**
  - **mais** rapport coût/efficacité /HBPM? → surtout pour les patients avec ATCD TIH,

# Utilisation de la Désirudine

- Pour la prévention des thromboses veineuses postopératoires en chirurgie orthopédique
- T1/2 :180 min → voie sous-cutanée (15mg x2/ jour ) – durée: 9-12j
- **Élimination essentiellement rénale**  
nécessité adaptation des doses + **Surveillance fonction rénale / hépatique)**
- **Utilisation de faibles doses d'hirudine (15mg x2/ jour, s/c) =>**
  - n'entraîne pas d'effet anticoagulant systémique important,
  - => **pas de surveillance biologique systématique sauf risque:**
    - ◆ risque hémorragique particulier
    - ◆ ou accumulation en cas d'insuffisance rénale
    - ◆ Ttt surveillé avec le TCA modérément allongé pour ces faibles doses (1.5 à 2 fois le témoin)
  - Un TCA égal à 2 fois le témoin constitue une limite supérieure à ne pas dépasser dans cette indication.
- **Surveillance des plaquettes inutile**

# ***Bivalirudine (Angiox\*) Injectable IV***

- **Peptide de 20 acides aminés, analogue de l'hirudine**
- **AMM pour une indication restreinte par voie intraveineuse en bolus :**
  - l'obtention d'un effet anticoagulant chez les patients subissant une **intervention coronaire percutanée =>**
    - ◆ des résultats globalement similaires à ceux de l'association héparine et abciximab.
    - ◆ Préférée chez des malades ayant des **ATCD de TIH**
- **Inhibe réversiblement la thrombine => risque hémorragique plus faible que l'hirudine**
- **Éliminé par dégradation protéolytique**
- **Sans excrétion rénale ni biliaire => utilisation chez les insuffisants rénaux**
- **usage hospitalier.**

# ***Antithrombiniques directs de synthèses***

- Mélagatran/Ximélagatran
- Argatroban
- Dabigatran
  
- Inhibiteurs réversibles de la thrombine
  
- Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse
  
- Voie orale (**Dabigatran**)

# Antithrombiniques directs de synthèses

- synthétiques
- actifs par voie buccale +++
- Les premiers produits:  
mélagatran et le ximélagatran (prodrogue du mélagatran) :

**dipeptides mimétiques** réagissant avec le site actif de la thrombine

- Argatroban,  
**peptide** riche en arginine inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine
- Le dabigatran,
  - **inhibiteur non peptidique de la thrombine,**
  - absorbé par le tube digestif
  - AMM obtenu en 2008 ( **Pradaxa\***), gélules à 75 et 110 mg,
  - Indication: prévention des troubles thrombo-emboliques après arthroplastie de la hanche et du genou.

# ***Pharmacocinétique de l'argatroban***

- T1/2 courte
- Principale voie d'élimination: fécale  
(probablement par sécrétion biliaire)
- pas de formation d'anticorps  
(L'expérience acquise auprès d'un nombre limité de patients ayant reçu de multiples doses d'argatroban)

# *Utilisation de l'argatroban 1*

- Indication:  
traitement anticoagulant chez les patients en état de thrombocytopénie induite par l'héparine
- Contre-indications
  - patients en hémorragie
  - allergique à l'argatroban ou à l'un de ses composants.
- Doit être administré par voie IV.
- Cesser tout autre traitement anticoagulant parentéral avant d'administrer l'argatroban.

# *Utilisation de l'argatroban 2*

- **Risque d'hémorragie à suspecter devant:**
  - une chute inexplicquée de l'hématocrite,
  - Chute de la tension artérielle
  - ou tout autre symptôme inexplicqué.
- **Patients à risque:**
  - une ponction lombaire
  - une rachianesthésie
  - Une intervention chirurgicale importante (surtout au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière ou des yeux
  - hypertension grave,
  - lésions gastro-intestinales
  - trouble de l'hémostase avec risque d'hémorragie (ex: l'hémophilie)

# Mélagatran/ Ximélagatran

Mélagatran ← Ximélagatran

- Cible Ila
- Ki (contraste d'inhibition de la Ila) Forte :  $3 \cdot 10^{-9}$  M
- Source synthèse chimique synthèse chimique
- Expression mg mg
- Action directe sur les Plaquettes - -
- TIH - -
- Demi-vie 2 h(s/c) 3-5 h (PO)
- Biodisponibilité (PO) > 20 %
- Excrétion urinaire fécales

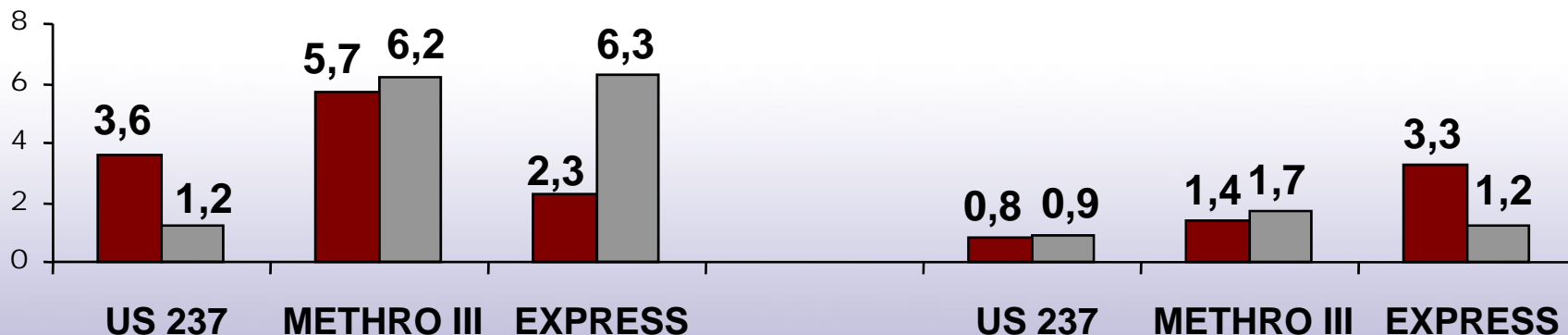
# ***Ximelagatran***

- Prise orale+++ (AVK)
- Action anticoagulante immédiate  
(adaptée au ttt de la phase aigue de la thrombose)
- Sans adaptation posologique  
(sans interaction mdc)
  - non métabolisé par le cyto P450,
  - Liaison protéique nulle
  - stabilité de l'action => dose fixe
- Sans surveillance biologique
- T1/2: 3-5 heure => deux prises/jour

# Bénéfice/Risque Antithrombine directe (Xi)Mélagatran (prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique)

**Evènements  
Thromboemboliques  
veineux majeurs (%)**

**Hémorragies  
Majeures (%)**



**■ Ximelagatran    ■ Enoxaparin**

Autres études de prévention: contre énoxaparine => enoxa > Xim (24 mg x2/j)

contre AVK => Xim (36mgx 2/j) > AVK (efficacité et tolérance)

Société Tunisienne de Médecine

Interne

# **le ximélagatran pourrait représenter l'anticoagulant idéal**

mais la découverte:

- chez 6 % des patients d'une élévation inexplicquée et retardée des transaminases
- survenant 6 semaines à 3 mois après l'initiation du traitement

=> a considérablement freiné sa diffusion.

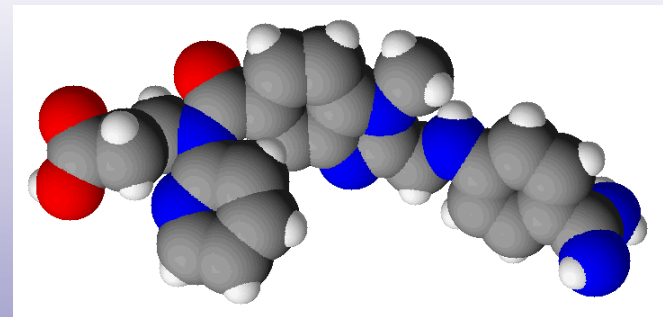
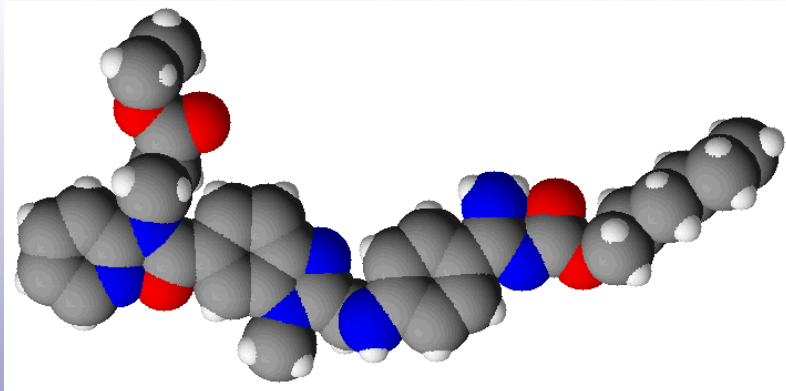
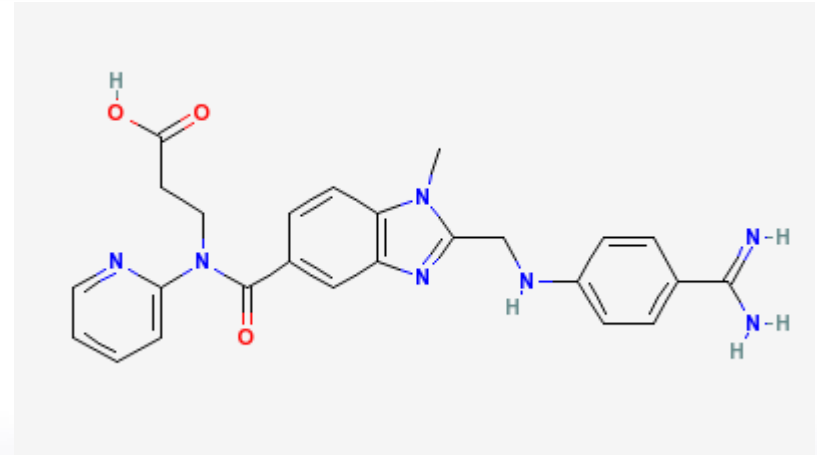
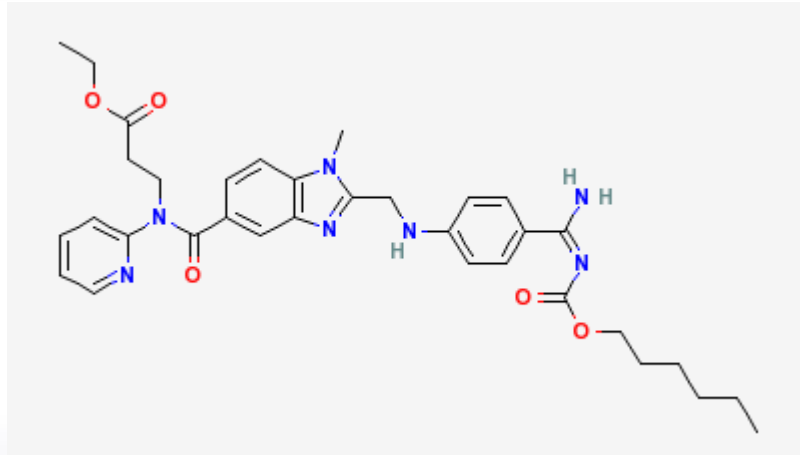
(contre 4-8 % pour l'héparine et 1% pour les AVK)

Imputabilité ??? => FDA le préconise:

pour les traitement courts dans le cadre de la prévention de la MTEV en chirurgie

# Dabigatran Etexilate (Pradax\*)

## Antithrombine directe réversible



**Dabigatran etexilate** : prodrogue → **Dabigatran** : antithrombine

# *Dabigatran Etextilate*

## *Pharmacologie (1)*

- Prodrogue hydrolysé en Dabigatran par estérases
- Délai pic  $T_{\max}$  Dabigatran < 2h
- $T_{1/2}$  : dose unique 8–10h ; dose multiple 14 –17h
- Administration 1 ou 2 prises/j
- Biodisponibilité : 6 à 7%
- Elimination rénale > 80% :  
excrétion inchangée dans les urines – dialysable

### Insuffisance rénale

FG < 50 ml/mn → élimination rénale ↓ ; exposition AUC↑

Contre-indication : FG < 30 ml/mn (Eriksson *Lancet* 2007)

# *Dabigatran Etexilate*

## *Pharmacologie (2)*

- Alimentation : retarde absorption,  
réduit variabilité interindividuelle
- Aucune implication Cytochrome P450
- Interaction médicamenteuse :

influence modérée du pantaprazole :

IPP réduit absorption : ↓ biodisponibilité -20%

# ***Dabigatran Etexilate*** ***essais cliniques***

- 1973 patients: PT hanche/genou  
Comparateur: enoxaparine 40 mg x 1/j
- Efficacité: bonne corrélation dose réponse  
phlébographique ( $P < 0,0001$ )
  - Absence de différence entre 150mgx2/j et 300 mg x1
  - Interet d'une première dose avant la 3<sup>ème</sup> heure post-op
- Sécurité: corrélation dose-saignement peu marquée

# ***Surveillance biologique***

- Indication: thromboprophylaxie lors de la chirurgie orthopédique
- **Aucun test** ne permet d'évaluer de façon fiable l'activité anticoagulante du dabigatran (TP, INR, TCA, temps de coag sous écarine)
- Mais en cas de saignement, si **TCA > 2.5** la valeur témoin =>

activité anticoagulante excessive  
du Dabigatran

- Pas d'antidote



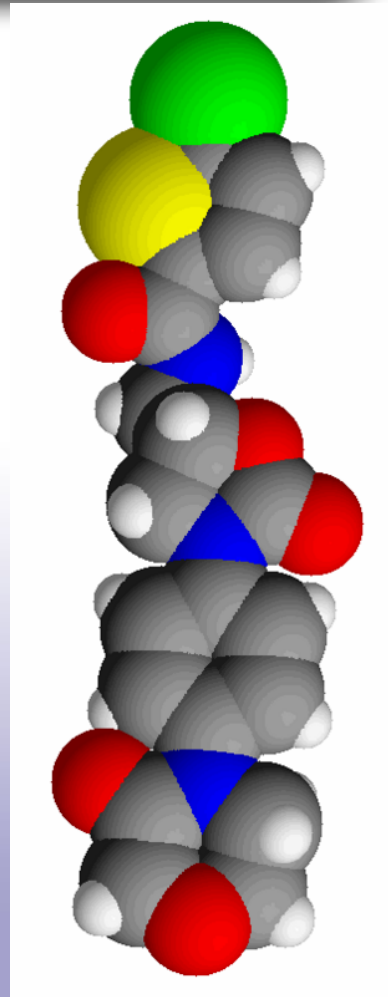
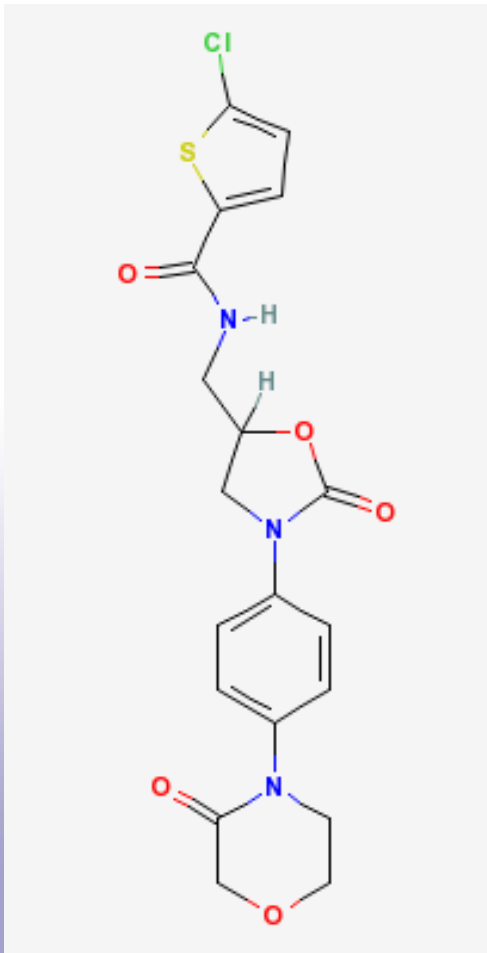
# **Inhibiteurs directs du facteur Xa**

# Rivaroxaban (*Xarelto*\*)

## Anti-Facteur Xa direct



Bayer HealthCare



# Rivaroxaban (*Xarelto\**)

- Anti-facteur Xa direct : site actif
- → Résultats (PO) comparables à ceux de l'énoxaparine (s/c)
- → Pas d'antagoniste anti-Xa ou anti- IIa

# *Rivaroxaban*

## *Pharmacologie (1)*

- Délai pic  $T_{\max}$  : 2 à 4h
- $T_{1/2}$  : 5–9h → sujet âgé : 11 –13h
- Administration 1 ou 2 prises/j
  
- Biodisponibilité orale  $\approx$  80%
  
- Excrétion rénale prédominante 66%  
excrétion inchangée dans les urines : 36% dose  
fécale/biliaire : 28%

# *Rivaroxaban*

## *Pharmacologie (2)*

- Alimentation : ↓ absorption  
↓ variabilité interindividuelle
- Interactions médicamenteuses  
Inhibiteurs Cytochrome P450 : CYP3A4  
kétokonazole, macrolides, antiprotéases VIH
- Hépatotoxicité : cytolysse hépatique  
risque faible

# Rivaroxaban

## Pharmacologie (4) : insuffisant rénal

Rivaroxaban : dose unique orale 10mg

N= 32

	FG $\geq$ 80ml/mn	50-79 ml/mn	30-49 ml/mn	FG < 30 ml/mn
$AUC_{Rp}$	100%	144%	152%	164%
			$p < 0,05$	
$AUC_{AXap}$	100%	150%	186%	200%
			$p < 0,01$	corrélation $R = -0,49$
Excrétion urinaire R (% dose) : $\downarrow$ rivaroxaban $\Leftrightarrow$ $\downarrow$ FG				
	29%	20%	13%	10%

Ajustement posologique ?

# ***Rivaroxaban: anti-Xa actif par voie orale – Phase II 1***

- **Prévention des accidents TEV et tolérance:**
  - **Prothèse totale de hanche**
  - **Prothèse totale de genou**
- **Posologie: 2,5 – 5 – 10 – 20 – 30 mgX2/j**
  - **Dose unique par jour?**

## ***Rivaroxaban: anti-Xa actif par voie orale – Phase II<sub>2</sub>***

- Patients: hanche (401 vs 132) genou (305 vs 104)
- Relation faible dose /efficacité
  - entre 2.5x2 et 30mg x2
    - ◆ p=0.93 (hanche) p=0.29 (genou)
- Relation dose tolérance (effet sur le saignement)
  - ◆ P=0.045 (hanche)
  - ◆ p<0.001 (genou)
- Remarque++: efficacité apparente de doses très faibles

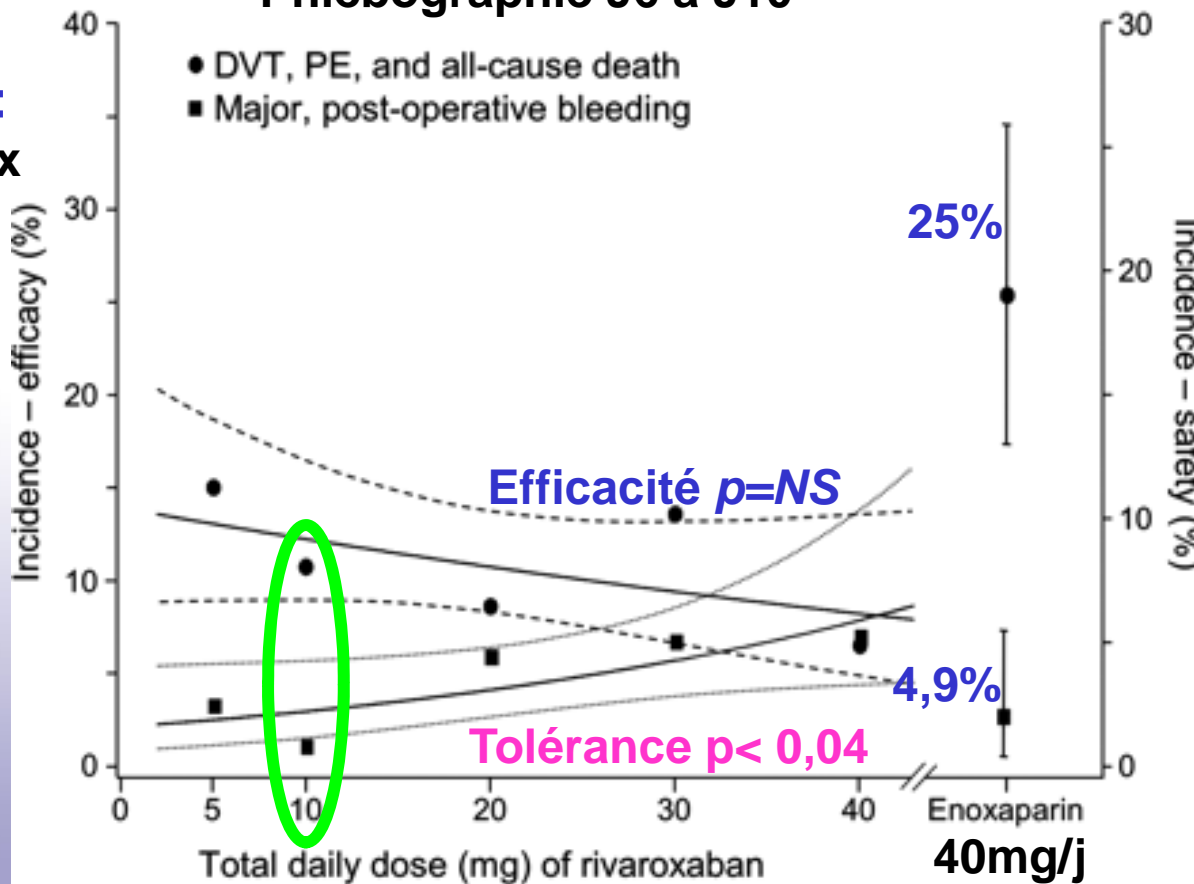
# Rivaroxaban : recherche dose phase II

1 prise/j PTH-Europe ODIXa-HIP

## Phlébographie J6 à J10

**Efficacité :**  
**ETEV totaux**  
**Mortalité**  
**N= 618**

**Tolérance :**  
**Hémorragies**  
**majeures**  
**N= 845**



**Choix 10mg 1x/j**

**1<sup>ère</sup> dose 6-8h post-op**

**1<sup>ère</sup> dose 12h pré-op**

## ***Deux études cliniques randomisées de thromboprophylaxie***

- contrôlées en double aveugle
- rivaroxaban / énoxaparine
- chez des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou.

=> L'effet de 10 mg/j per os de rivaroxaban  
supérieur  
40 mg SC d'énoxaparine  
sur les ETEV totaux

# Surveillance

- *Comme pour le fondaparinux (ARIXTRA\* 2,5 mg) et le dabigatran etexilate (PRADAXA\*)*
- *le rivaroxaban (XARELTO\*) ne nécessite pas de surveillance en routine des paramètres de la coagulation.*

# ***Conclusion et perspectives***

- Anticoagulants très nouveaux
  - Héparines de très bas poids moléculaire
  - Idraparinux modifiés
  - Odiparcil (inhibiteur indirect de IIa) (en cours d'étude)
  - Inhibiteurs de la phase d'initiation de la coagulation
  - Inhibiteurs des sélectines (sujet de controverses)
- Différence entre anti-Xa et anti-IIa???
- Anti-thrombotique idéal

# ***Anti-thrombotique idéal***

- Voie orale et action rapide
- Fenêtre thérapeutique large ( $\pm$  car dose fixe)
- Rapport bénéfice risque élevé  
Efficacité/ risque hémorragique
- Absence de surveillance biologique
- Absence d'interaction avec les médicaments et l'alimentation
- Présence d'un antidote

Merci

# ***Le choix des doses pour l'hirudine***

- Les fortes doses d'hirudine, utilisées initialement en pathologie coronarienne =>
  - **inhibition efficace de la thrombine**
  - **mais un taux d'accidents hémorragiques jugé inacceptable dans les essais (GUSTO IIa et TIMI 9A)**
- => la diminution des doses (GUSTO IIb et TIMI 9B)=>
  - **diminution de l'efficacité.**

en pathologie coronaire : effet agrégeant plaquettaire de la thrombine même à faibles concentrations.

- En pathologie veineuse, des posologies plus faibles d'hirudine => une bonne efficacité et une excellente tolérance
- Recherche de la dose minimale active dans la prévention de la maladie thrombo-embolique, dans le contexte le plus thrombogène connu : la prothèse totale de hanche.

la physiopathologie de la thrombose veineuse après une chirurgie orthopédique

- **Fait suite à la croissance locale d'un thrombus**
- **développé sur une veine directement lésée par l'acte chirurgical**
- **aggravé par la stase provoquée par l'intervention.**
- **intervention limitée de cellules (plaquettes)**
- stoppée l'activité thrombogène du caillot due aux facteurs de coagulation activés (la thrombine liée à la fibrine du thrombus+++)
- Les anticoagulants tels que l'héparine sont peu actifs (ne peuvent pas l'atteindre)
- Par contre l'hirudine, de petite taille, de forte affinité et d'activité directe sans cofacteur, => inhibe efficacement la thrombine du caillot aboutissant à une "stérilisation" de son activité thrombogène sans nécessiter une forte activité anticoagulante circulante, potentiellement hémorragipare.  
Le thrombus ainsi "stérilisé" → efficacement dégradé par les systèmes fibrinolytiques pariétaux endogènes