



Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux

D'après la communication du Pr Ludovic Drouet

Hôpital Lariboisière, Paris

Deux nouveaux anticoagulants oraux sont venus renforcer notre arsenal thérapeutique [1]. Il s'agit du dabigatran et du rivaroxaban. Ces molécules ont comme caractéristiques communes une élimination non exclusivement rénale et une demi-vie d'élimination prolongée, permettant une administration en une à deux prises journalières (Tableau 1). Elles agissent à différents niveaux des systèmes de la coagulation qui sont beaucoup plus élaborés que la représentation en cascade qui prévalait jusqu'à présent. La coagulation est initiée par l'activation du facteur VII en facteur VII activé (VIIa) par sa liaison au facteur tissulaire. Il existe plusieurs sources de facteur tissulaire. Celui plus particulièrement impliqué dans les processus d'hémostase exposé par les tissus après blessure ou celui plus particulièrement impliqué dans les processus de thrombose, véhiculé par les microparticules circulantes et venant se fixer sur les plaquettes agrégées/activées. Cette étape initiale permet la génération rapide d'une faible quantité de thrombine (Fig. 1) [2]. Ce burst initial de thrombine va par rétro-activation, activer les principaux complexes de

la coagulation. Au total c'est un phénomène explosif au cours duquel à partir d'une seule molécule de facteur VII activé, des millions de molécules de thrombine vont être générées. À côté de ces étapes moléculaires/enzymatiques il faut prendre en compte la localisation de ces facteurs sur des surfaces phospholipidiques cellulaires et finalement concentrés dans et à la surface du thrombus en évolution. Pour limiter ce processus explosif, il existe de puissants systèmes d'inhibiteurs naturels : la protéine C, l'antithrombine. C'est en potentialisant l'antithrombine (un inhibiteur à activité anti-Xa et anti-IIa), qu'agissent les héparines. Les nouvelles molécules ont un effet anti-enzymatique direct et spécifique : le dabigatran est une molécule à activité anti-thrombinique directe (anti-IIa) qui va donc pouvoir inhiber la thrombine dans ses différentes implications et dans ses différentes localisations (libre et surtout liée au caillot). Le rivaroxaban a une activité inhibitrice du facteur Xa, une enzyme intermédiaire-clef de la coagulation. Ces molécules diffèrent donc non seulement par leur cible mais également par leur affinité pour celle-ci, si bien qu'il est difficile sur

Tableau 1 Caractéristiques des nouveaux anticoagulants.

Molécule Classe	Laboratoire	Demi-vie	biodisponibilité	Elimination	Rythme d'administration
Rivaroxaban <i>antiXa</i>	Bayer / J&J	7-13	>80%	33% rénal 33% biliaire	1/j
Dabigatran <i>inhibiteur direct de la thrombine</i>	Boehringer Ingelheim	14-17	6-8%	80% rénal 20% biliaire	1/j - 2/j

* Correspondance.
 Adresse e-mail : ludovic.drouet@lrb.aphp.fr

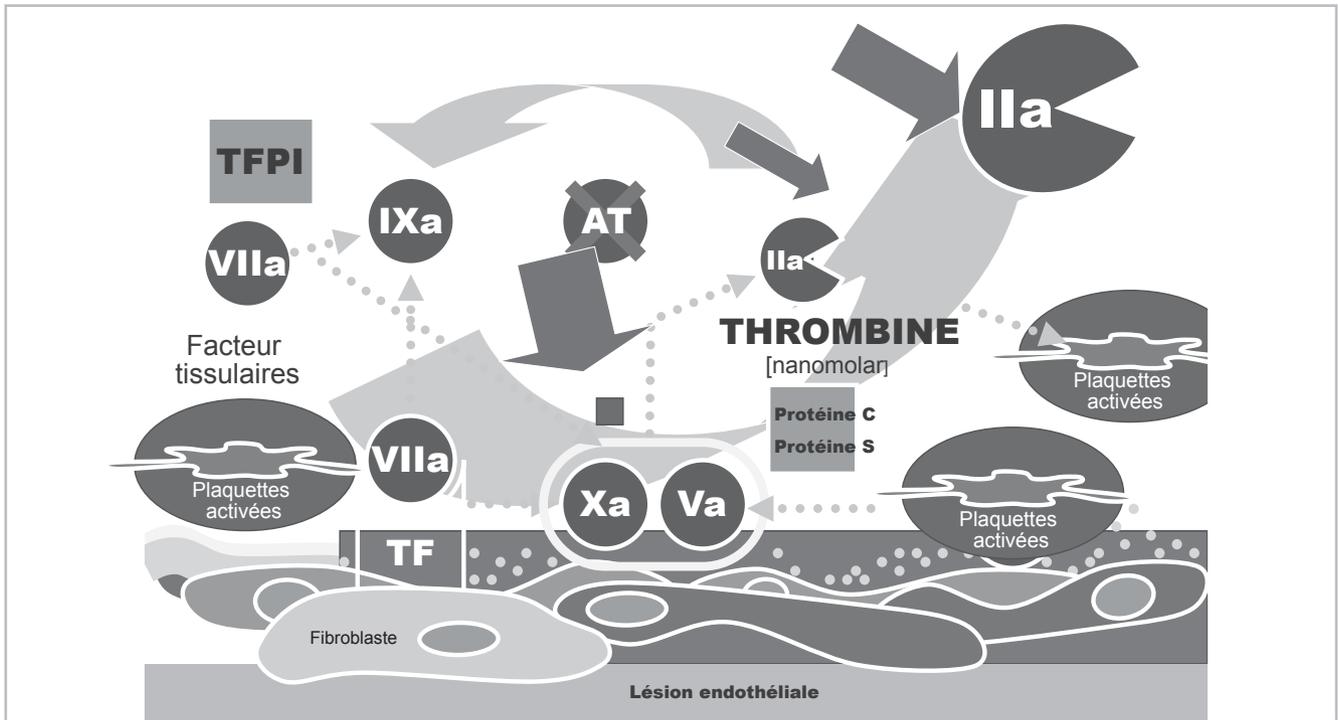


Figure 1 Schéma de la coagulation et mode d'action des nouveaux anticoagulants.

Tableau 2 Critères de saignement cliniquement significatifs utilisés dans le programme de développement du dabigatran.

Hématome cutané spontané de largeur ≥ 25 cm ²
Hématome de cicatrice ≥ 100 cm ²
Saignement nasal spontané > 5 min
Hématurie macroscopique spontanée ou durant plus de 24 h si associée à un acte chirurgical
Saignement rectal spontané (> 1 tâche sur le papier toilette)
Saignement gingival > 5 min
Saignement autre considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur

Mineurs : Tous les autres événements

des bases théoriques ou expérimentales de prédire leur rapport efficacité antithrombotique / risque hémorragique de chacune dans les différents types de pathologies thrombosantes chez les patients à réactivités thrombogènes et à risques hémorragiques différents et variables. La vérité ne peut venir que des essais cliniques

L'efficacité et la tolérance de ces nouveaux anticoagulants ont été évaluées, en premier lieu (comme souvent dans le développement des anticoagulants), par la prévention du risque thromboembolique veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique lourde (prothèse totale de hanche ou de genou...). Cette chirurgie est souvent choisie en première indication potentielle car elle s'accompagne d'un risque élevé à la fois de complications thrombotiques et hémorragiques. Des études pivots, il faut retirer bien sûr l'efficacité de ces nouveaux anticoagulants mais aussi (et peut être surtout) leur profil de tolérance, notamment le risque hémorragique, qui est devenu un critère majeur de choix. Or cette comparaison indirecte de

la sécurité d'utilisation entre ces molécules n'est pas très facile. En effet, les critères de jugement des complications hémorragiques utilisés dans les études sont identiques pour le développement de la même molécule mais différents entre les molécules, rendant difficile toute comparaison indirecte entre les molécules. Pour le développement du dabigatran, les critères de saignement ont inclus tous ceux cliniquement significatifs (Tableau 2) et analysés en intention de traiter dès la randomisation, avant la première administration de la molécule [3]. Pour le rivaroxaban, pour des raisons de difficultés de standardisation, le saignement au site opératoire a été exclu, et les complications hémorragiques n'ont été comptabilisées qu'après la première prise du traitement [4].

Comme dans tous les développements de molécules antithrombotiques, les études de phase II de choix de doses sont cruciales : les posologies de dabigatran ont été déterminées dans une étude de doses chez 341 patients ayant bénéficié d'une prothèse totale de hanche [5]. L'augmentation de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4092101>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4092101>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)