

Les nouveaux antithrombotiques

Par L. Drouet (coordinateur), Y. Gruel & P. Mismetti

Introduction :

Depuis longtemps les héparines et les antagonistes de la vitamine K sont les anticoagulants de référence mais il est aujourd'hui possible d'utiliser de nouveaux antithrombotiques dont certains pourraient offrir un rapport bénéfice/risque supérieur.

La voie stratégique la plus développée a permis de produire des antithrombotiques inhibant spécifiquement les sérine-protéases de la coagulation. Ainsi, des inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa ont fait l'objet de multiples essais cliniques tant en cardiologie interventionnelle que pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Toutefois, seule l'hirudine, avec deux molécules recombinantes très voisines, la lépirudine (Refludan®) et la désirudine (Revasc®) est utilisable en France dans deux indications spécifiques : le traitement des thrombopénies et thromboses induites par l'héparine pour la lépirudine, et la prévention des thromboses en chirurgie orthopédique pour la désirudine.

D'autres inhibiteurs spécifiques de la thrombine pourraient être disponibles prochainement tels que l'argatroban, molécule de synthèse administrable par voie intraveineuse et le mélagatran, utilisable par voie orale.

Une recherche plus récente vise à développer aussi des inhibiteurs du complexe associant le facteur tissulaire et le VII activé qui déclenche la coagulation avec essentiellement deux molécules : le TFPI ou tissue factor pathway inhibitor et un facteur VIIa inactivé, ces deux protéines étant produites sous forme recombinante.

Une seconde approche pour le développement de nouveaux antithrombotiques permet la production de glycosaminoglycanes différents des héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire, tel que le danaparoiïde sulfate (ou lomoparan), le dermatan sulfate et le pentasaccharide, ce dernier étant obtenu par synthèse chimique.

Enfin une troisième voie de recherche permet désormais la production sous forme recombinante d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation tels que l'antithrombine ou la protéine C activée, mais le développement clinique de ces molécules pour le traitement des thromboses reste limité.

Les trois cibles privilégiées des nouveaux antithrombotiques sont donc la thrombine, le Xa et le complexe facteur tissulaire/VII activé. Les essais cliniques concernant les malades ayant un syndrome coronarien aigu nous ont appris qu'inhiber directement la thrombine peut être associé à un risque hémorragique, et qu'il est peut être préférable de chercher plutôt à réduire la génération de cette enzyme en neutralisant le X activé.

Le complexe facteur tissulaire/VII activé est une autre cible très séduisante d'autant plus qu'il semble exister en excès au niveau des lésions coronariennes athéromateuses.

Toutefois, la marge entre bénéfique et risque pourrait être assez réduite avec les molécules inhibant cette voie, puisqu'on sait aujourd'hui le rôle essentiel joué par le facteur tissulaire pour l'arrêt du saignement et que de faibles quantités de VIIa suffisent pour déclencher la coagulation et une hémostase satisfaisante. L'inhibition du complexe FT/VIIa avec une prévention satisfaisante de la thrombose est-elle par conséquent compatible avec une sécurité suffisante et un risque hémorragique acceptable ? Les études futures répondront sans doute à cette question.

Un nouveau type d'anticoagulant a déjà des AMM : l'hirudine.

Quelles sont ses caractéristiques et indications?

Hirudine : Quel(s) mode(s) d'action ?

L'hirudine est un peptide naturel isolé de la salive de sangsue qui inhibe directement la thrombine avec une forte affinité et une grande spécificité. Deux molécules dérivées de l'hirudine naturelle sont obtenues aujourd'hui par recombinaison génétique et utilisées en thérapeutique: la désirudine et la lépirudine. La thrombine, par ses actions moléculaires et cellulaires, joue un rôle clef au niveau des voies moléculaires et cellulaires de la thrombose, et apparaît comme «une» si ce n'est «la» cible à inhiber en pathologie thrombotique et l'hirudine est une molécule idéale pour y parvenir.

Le choix initial de la dose à administrer a été gouverné par la notion que, même à l'état de traces, la thrombine exerçait plusieurs de ses effets, et notamment activait les plaquettes. Il convenait donc, pour obtenir l'efficacité attendue, d'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. L'inhibition de toute trace de thrombine entraîne donc un risque hémorragique significatif, et la marge thérapeutique est donc très étroite.

Les fortes doses d'hirudine, initialement utilisées en pathologie coronarienne et inhibant efficacement la thrombine générée ont été associées à un taux d'accidents hémorragiques jugé inacceptable dans les essais GUSTO IIa et TIMI 9A (1,2) conduisant à diminuer ensuite les doses (GUSTO IIb et TIMI 9B) mais au dépens d'une diminution de l'efficacité. Cette efficacité réduite s'explique par la forte participation des plaquettes en pathologie coronaire et par le fait que l'effet agrégeant plaquettaire de la thrombine persiste si elle est présente à de faibles concentrations. En pathologie veineuse, des posologies plus faibles d'hirudine et donc potentiellement mieux tolérables ont été proposées avec une bonne efficacité et une excellente tolérance (3)

L'hypothèse a été portée plus avant en recherchant la dose minimale active dans la prévention de la maladie thrombo-embolique, dans le contexte le plus thrombogène connu : la prothèse totale de hanche.

Et finalement, une faible dose de désirudine (15mg, 2 fois par jour) permet une prévention excellente de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique, en faisant

un peu mieux que les HBPM (4). Les propriétés de l'hirudine peuvent expliquer cette efficacité en particulier parce que la physiopathologie de la thrombose veineuse après une chirurgie orthopédique est particulière. La thrombose dans ce contexte fait suite à la croissance locale d'un thrombus développé sur une veine directement lésée par l'acte chirurgical et aggravé par la stase provoquée par l'intervention. La croissance locale de ce thrombus fait peu intervenir les systèmes cellulaires (en particulier les plaquettes) et ne peut être stoppée que si l'on neutralise l'activité thrombogène du caillot, celle-ci étant due aux facteurs de coagulation activés et en particulier à la thrombine liée à la fibrine du thrombus. Les anticoagulants tels que l'héparine qui agissent en formant un complexe avec l'antithrombine sont peu actifs pour inhiber la thrombine liée au réseau de fibrine car ils ne peuvent pas l'atteindre. A l'opposé 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" est alors efficacement dégradé par les systèmes fibrinolytiques pariétaux endogènes (5,6). L'hirudine présente donc des avantages par rapport aux héparines: molécule de synthèse et non pas d'extraction animale, sans liaison spécifique aux protéines et aux plaquettes (donc sans risque de thrombopénie induite), et pharmacocinétique simple. Mais l'hirudine a aussi des inconvénients potentiels: anticoagulant sans antagoniste, molécule immunogène et risque hémorragique majeur quand utilisée à forte dose.

Deux indications sont actuellement reconnues pour l'hirudine. Quelle est sa place dans ces indications ?

Hirudine et thrombopénies induites par l'héparine

La lépirudine (Refludan®) est, comme le danaparoïde sulfate un antithrombotique utilisable pour le traitement curatif des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), en dépit d'une expérience clinique assez limitée avec un seul essai réalisé en Allemagne (7): dans cette étude multicentrique ayant inclus 82 patients, quatre schémas thérapeutiques différents ont été utilisés selon la situation (tableau I). L'efficacité de la lépirudine a été jugée d'une part sur l'évolution de la numération des plaquettes et d'autre part sur la fréquence de décès, d'amputation et de nouveaux accidents thrombotiques comparativement à un groupe historique contrôle très hétérogène comprenant 120 malades présentant une TIH et traités selon des modalités variables (danaparoïde sodium, antagonistes de la vitamine K, héparines de bas poids moléculaire, antiplaquettaires...). L'incidence cumulée de décès, amputations et nouveaux accidents thromboemboliques a été significativement plus faible sous hirudine (9,1% contre 32,8%) après 14 jours de suivi, mais avec un risque hémorragique plus important et des besoins transfusionnels majorés.

En pratique, la lépirudine ne peut être utilisée que dans le cas d'une TIH très probable, essentiellement afin d'éviter la récurrence d'une thrombose ou pour limiter son extension, avec la nécessité d'une confirmation biologique du diagnostic. Après un bolus initial de 0,4 mg/kg, une perfusion intraveineuse de 0,15 mg/kg/heure est initiée en adaptant la posologie ensuite à la surveillance biologique (voir plus loin)

La demi-vie de la lépirudine est assez courte (80 minutes environ) ce qui permet aisément une chirurgie en urgence ou des examens invasifs. L'élimination du médicament est rénale et les doses seront réduites en cas d'insuffisance rénale avec un bolus à 0,2 mg/kg et une vitesse de perfusion adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Près d'un malade sur deux peut développer des anticorps anti-hirudine non neutralisants mais qui diminuent l'élimination du médicament. Enfin, aux posologies préconisées, le temps de Quick est allongé et le relais par un antivitamine K est de surveillance biologique difficile.

Pourquoi et comment utiliser l'hirudine en prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique postopératoire ?

Parmi les hirudines recombinantes, la désirudine (Revasc®) est la seule à avoir l'indication pour la prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique postopératoire après PTH et PTG.

La désirudine administrée par voie sous-cutanée a une biodisponibilité de 100 % avec une pharmacocinétique linéaire, une demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures et une élimination principalement rénale. Deux injections sous-cutanées par jour sont nécessaires avec un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale

Estimation du rapport bénéfice risque (4, 8)

Le développement de la désirudine dans cette indication prophylactique de la maladie veineuse thromboembolique est exemplaire et repose principalement sur 4 études cliniques incluant plus de 3500 patients. Les patients de ces 4 études devaient avoir une mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche. Tous étaient traités pendant 8 à 10 jours avec une injection préopératoire et avaient une phlébographie bilatérale des membres inférieurs entre le 8ème et le 11ème jour postopératoire.

Sur ce critère phlébographique, la désirudine à la dose de 15 mg x 2 par jour s'avère plus efficace que l'HNF ou l'enoxaparine (tableau II) :

Ce bénéfice en terme d'efficacité ne s'accompagne pas d'un excès de complications hémorragiques sévères ni d'une augmentation des pertes sanguines péri ou postopératoires ou des besoins transfusionnels. Enfin il n'existe pas de thrombopénie induite.

Règles d'utilisation

La désirudine s'utilise dans la prévention des TVP après chirurgie orthopédique (PTH ou PTG) à la dose de 15 mg x 2 / jour, en injections sous-cutanées. La durée de traitement recommandée est de 9 à 12 jours. Il s'agit d'un traitement réservé à l'usage hospitalier.

La première injection doit être faite 5 à 15 minutes avant l'incision qu'il s'agisse d'une anesthésie loco-régionale ou d'une anesthésie générale. La deuxième injection doit être faite 12 heures après l'intervention et enfin toutes les 12 heures pendant 9 à 12 jours.

Pour ces doses faibles, la surveillance de l'hémostase n'est pas recommandée de façon systématique. En effet au pic d'activité, 2 à 3 heures après l'injection de désirudine, le TCA ne dépasse pas en moyenne 1,5 fois la valeur de base. Toutefois une surveillance est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < à 30 ml / min.) ou en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les limites de la surveillance par TCA sont évoquées plus loin. Par contre, la surveillance des plaquettes n'est pas nécessaire.

Intérêt de la désirudine

Au total la désirudine s'avère plus efficace que l'HNF ou une HBPM dans la prévention des TVP détectées de façon systématique après chirurgie orthopédique (PTH ou PTG) et ce sans surcroît de risque hémorragique ni thrombopénie induite.

Toutefois la désirudine est un traitement dont le rapport coût/efficacité par rapport aux HBPM n'a pas encore été évalué. Comme il s'agit d'un traitement relativement cher, il n'est pas logique aujourd'hui de le proposer à tous les patients et il faut encore réserver cette prescription à des patients à haut risque de TVP associant plusieurs facteurs de risque et notamment des antécédents de thrombopénie induite par héparine. Malheureusement, cette population ciblée n'est toujours pas clairement définie.

Hirudines: quelle surveillance biologique?

La désirudine est utilisée à faible dose (15mg deux fois par jour par voie sous cutanée) pour la prévention des thromboses veineuses postopératoires en chirurgie. L'utilisation de faibles doses d'hirudine n'entraîne pas d'effet anticoagulant systémique important, et ne nécessite pas de surveillance biologique obligatoire sauf si besoin (risque hémorragique particulier ou d'accumulation en particulier si insuffisance rénale). Dans ce cas, le traitement par désirudine peut simplement être surveillé avec le TCA qui est modérément allongé pour ces faibles posologies (1.5 à 2 fois le témoin) avec des concentrations plasmatiques attendues de désirudine entre 0.1 à 0.5µg/mL Un TCA égal à 2 fois le témoin constitue donc une limite supérieure facile à déterminer qui ne doit pas être dépassée dans cette indication.

La lépirudine est utilisée à forte dose en bolus intraveineux de 0.4mg/kg suivi d'une perfusion de 0.15mg/kg/heure) dans le traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Dans ces conditions, une surveillance biologique est nécessaire. Elle doit être mise précocement en œuvre.

Cette surveillance ne peut plus être faite par le TCA dont la 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). Lorsque le rapport TCA malade/TCA témoin dépasse 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 et il faut donc utiliser un autre test. Celui qui apporte la meilleure sensibilité dans ces zones de forte concentration d'hirudine est le temps de coagulation à l'écarine (ECT: ecarin clotting time) (10) qui n'est pas un test utilisé par tous les laboratoires d'hématologie.

L'hirudine à fortes doses allonge tous les tests globaux de coagulation et en particulier le temps de Quick ce qui rend difficile la surveillance d'un traitement anticoagulant oral en relais du traitement curatif par la lépirudine La surveillance de ces malades doit donc être réservée à des équipes médico-biologiques ayant l'expérience de ce type de problème.

Le Danaparoïde sodique (Orgaran ®) a aussi une AMM dans les thrombopénies induites par l'héparine : quelles sont ses spécificités, particularités, avantages et inconvénients ?

Pharmacologie

Le danaparoïde sodique est un mélange de glycosaminoglycanes extraits de la muqueuse intestinale de porc d'un poids moléculaire moyen d'environ 6000 daltons, composé essentiellement de sulfate d'héparane (85 %) et dépourvu de tout fragment héparinique.

Ce mélange présente une haute affinité pour l'antithrombine III et une activité anti-facteur Xa prépondérante avec un ratio activité anti-facteur Xa sur activité anti-facteur IIa voisin de 20, nettement plus élevé que celui des héparines de bas poids moléculaire.

La pharmacocinétique du danaparoïde est linéaire avec la dose. Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est voisine de 100 % et le pic d'activité anti-facteur Xa est obtenu 4 à 5 heures après l'injection.

L'élimination est principalement rénale avec une demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa d'environ 25 heures et de 7 heures pour l'effet inhibiteur de la génération de thrombine. Le danaparoïde est donc à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale (10)

Malgré cette demi-vie d'élimination prolongée, 2 à 3 injections SC par jour semblent nécessaire pour obtenir une efficacité clinique optimale.

Indications

Les indications reconnues du danaparoïde sont les suivantes :

- * prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique en chirurgie orthopédique et oncologique (11,12)

- * prophylaxie des manifestations thromboemboliques (13)

 - o en cas de TIH de type II aiguë sans complication thromboembolique

 - o en cas d'antécédents documentés de TIH de type II et nécessité d'un traitement prophylactique antithrombotique parentérale

- * traitement curatif des manifestations thromboemboliques (13)

 - o en cas de TIH de type II aiguë

 - o en cas d'antécédent documenté de TIH de type II et nécessité d'un traitement antithrombotique parentérale

Schémas posologiques et règles d'utilisation

pour chacune des indications ci-dessus, il existe un schéma posologique adapté (tableau III)

D'autres situations particulières comme la chirurgie cardio-vasculaire, certaines procédures interventionnelles ou l'hémodialyse peuvent être prise en charge avec le danaparoïde selon des protocoles posologiques plus spécifiques fournis dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Danaparoïde: quelle surveillance?

La surveillance de l'activité anti-Xa en cas de situation prophylactique, n'est pas nécessaire en dehors du patient insuffisant rénal ou pesant plus de 90 kg. Toutefois dans cette indication, l'activité anti-Xa si elle est mesurée, ne doit pas dépasser 0,4 unité/ml entre 2 injections (soit 6 h après l'injection SC).

En cas de traitement curatif par le danaparoïde, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas systématique mais doit être envisagé en cas de cachexie, de surpoids, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique. En cas d'administration IV, l'activité doit être comprise entre 0,5 et 0,8 U anti-Xa/ml. En cas d'administration SC, l'activité mesurée au 3ème jour entre 2 injections doit être comprise entre 0,4 à 0,8 U anti-Xa/ml. Dans tous les cas, il est essentiel pour le laboratoire d'utiliser une gamme d'étalonnage spécifique

du danaparoïde et différente de celles utilisées pour mesurer l'héparinémie lors d'un traitement par une HBPM.

La surveillance des plaquettes est impérative.

Comment faire un relais danaparoïde-AVK au cours d'une thrombopénie induite par l'héparine?

Le relais par un AVK ne doit être instauré que lorsque le risque thromboembolique est contrôlé par le danaparoïde soit préférentiellement 5 à 7 jours après le début du traitement et quand les plaquettes sont au dessus de $100 \times 10^9/l$. Ce relais doit être poursuivi pendant au moins 72 heures et interrompu lorsque 2 INR consécutifs sont à la valeur cible attendue. La détermination de l'INR au cours du relais doit être effectué avant l'injection du danaparoïde.

Au moment du relais, certains ajustements posologiques du danaparoïde doivent être effectués :

- en cas de traitement prophylactique à la dose de 1250 unités anti-Xa en 2 ou 3 injections par jour, la dose doit être ramenée à 750 unités en 2 injections SC par jour

- en cas de traitement curatif, un transfert de la voie IV vers la voie SC sera d'abord effectué si besoin. Les doses sous cutanée seront réduite avec :

* 750 U anti-Xa x 2 SC /j si < 55 kg

* 1000 U anti-Xa x 2 SC /j si 55-90 kg

* 1250 U anti-Xa x 2 SC /j si > 90 kg

Quels sont les « vrais » nouveaux antithrombotiques en développement et que peut-on en attendre ?

Pentasaccharide et produits à activité anti-Xa

Le pentasaccharide est parmi l'ensemble des produits à activité anti-Xa, la molécule la plus avancée dans son développement. C'est est une molécule obtenue par synthèse chimique qui représente le site de liaison de l'héparine à l'antithrombine. Il a une activité anti-Xa pure sans activité anti-IIa. Il ne potentialise pas l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène (14). Enfin le pentasaccharide ne semble pas présenter de réactivité croisée avec les héparines en cas de thrombopénie induite par héparine (6).

Le pentasaccharide est administrable par voie parentérale uniquement. Il s'agit d'une molécule à élimination rénale avec une demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée comprise entre 13 et 20 heures selon les sujets étudiés (volontaire sain jeune ou âgé) permettant une seule administration par jour (15).

Cette molécule présenterait donc l'intérêt d'une seule administration quotidienne sous-cutanée, une activité anti-Xa sélective parfaitement prédictible et donc sans ajustement posologique a priori et surtout l'absence de risque de thrombopénie induite par héparine.

Le pentasaccharide est actuellement développé dans le traitement prophylactique et curatif de la maladie veineuse thromboembolique et dans certaines indications en cardiologie, angioplastie notamment.

Les antithrombines directs synthétiques (argatroban, melagatran)

De nombreuses molécules à activité antithrombine directe, n'agissant pas par le biais de l'antithrombine, ont été synthétisées. L'objectif principal est la recherche d'une efficacité supérieure au traitement antithrombotique de référence actuel, mais la composition chimique de ces molécules en fait des molécules potentiellement absorbables par voie orale.

- Argatroban: jusqu'à ces dernières années, l'argatroban était la plus avancée de ces antithrombines directes en terme de développement, avec même des indications thérapeutiques reconnues au Japon. Toutefois l'argatroban était jusque là administré par voie intra-veineuse or des problèmes d'ordre galénique font que la voie sous-cutanée est difficilement utilisable. De plus, l'impossibilité d'administrer ce produit par voie orale et le développement d'autres molécules concurrentes a fait abandonner au moins pour l'instant celui de l'argatroban.

- Melagatran: parmi les nombreuses molécules à activité antithrombine directe et absorbables par voie orale, le melagatran est maintenant la molécule la plus avancée en terme de développement clinique avec déjà des essais chez le malade, notamment en prévention ou traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

Le melagatran est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Il entraîne un allongement concentration-dépendant du temps de céphaline avec activateur et du temps de thrombine sans modification du temps de saignement [1].

Les résultats des essais cliniques en cours permettront de savoir si le remplaçant des anticoagulants oraux est enfin arrivé.

Les Inhibiteurs de l'étape initiale de la coagulation

La coagulation plasmatique est in vivo essentiellement initiée par le facteur tissulaire exposé lors d'une brèche vasculaire et ce processus pourrait être essentiel au développement de thromboses en regard de plaques athéromateuses. Deux approches sont en développement pour inhiber le facteur tissulaire : une utiliserait le TFPI recombinant (tissue factor pathway inhibitor) et l'autre repose sur l'utilisation d'un facteur VIIa inactivé.

- Le TFPI n'a été étudié in vivo que sur modèles animaux et son efficacité pourrait résulter non seulement d'une inhibition du complexe facteur tissulaire/VIIa mais aussi d'une neutralisation du Xa. In vitro, il diminue très significativement la thrombogénicité des plaques athéromateuses (18).

- Le facteur VIIa inactivé (VIIai) est une protéine recombinante dont le site catalytique est irréversiblement neutralisé par un tripeptide synthétique. Ce VIIai en se fixant au facteur tissulaire inhibe la coagulation et chez le volontaire sain après injection de 10 à 400 µg/kg, allonge le temps de Quick de façon dose-dépendante sans modification du TCA et du temps de saignement. Par ailleurs un mois après l'injection aucun anticorps anti-VIIai n'est détectable (19).

L'efficacité antithrombotique du VIIai a été récemment démontré dans un modèle animal de thrombose artérielle carotidienne (20), mais le développement clinique de cette molécule reste à faire.

Le dermatan sulfate

Le dermatan sulfate (DS) appartient comme l'héparine à la famille des glycosaminoglycanes. Il est également extrait de la muqueuse intestinale de porc (21). Son poids moléculaire est plus élevé, compris entre 15 000 et 40 000 daltons. Le DS catalyse l'inactivation de la thrombine par le second cofacteur de l'héparine (heparin cofactor II ou HCII). Contrairement à l'héparine qui exerce un effet anti-IIa et anti-Xa via l'antithrombine, l'action inhibitrice du DS est limitée à la thrombine.

Après injection intraveineuse, la demi-vie du DS est d'un peu moins de 1h et indépendante de la dose administrée. Après injection sous-cutanée ou intramusculaire, le DS est résorbé complètement mais lentement, si bien que sa biodisponibilité apparente n'est que de 20 à 30% (22). Par contre après l'arrêt du traitement, plusieurs

jours sont nécessaires pour que le médicament soit totalement éliminé. Afin d'améliorer ces propriétés pharmacocinétiques, des dérivés de bas poids moléculaire ont été préparés, ce qui augmente la biodisponibilité immédiate après injection SC.

Chez l'animal, le DS est un agent antithrombotique efficace dans plusieurs modèles de prévention et de traitement de thrombose veineuse expérimentale. Il est remarquablement dénué de risque hémorragique. Plusieurs observations expérimentales suggèrent que le DS serait un meilleur inhibiteur de la thrombine liée à une surface qui ne l'est l'héparine (21).

Chez l'homme, l'efficacité du DS dans le domaine de la prévention des thromboses veineuses post-opératoires a été évaluée dans plusieurs essais cliniques. Les trois premiers essais réalisés en 1992 et 1994 (23-25) suggéraient que le DS était un médicament antithrombotique plus efficace qu'un placebo et probablement aussi efficace que l'héparine standard. Un essai clinique récent (26) a comparé l'activité antithrombotique du DS (300 mg IM une fois par jour) à celle de l'héparine standard (5 000 U, SC, 3 fois par jour) en prévention des thromboses veineuses postopératoires après chirurgie pour cancer. Cet essai réalisé chez 842 malades démontre une activité du DS supérieure à celle de l'héparine (réduction relative du risque de thrombose veineuse 32,7%), sans augmentation du risque hémorragique. Sur la base de cet essai clinique, le DS vient d'obtenir une AMM dans cette indication en Italie.

Le DS devra se comparer aux HBPM afin de savoir s'il est aussi efficace, s'il est moins hémorragique, s'il entraîne une fréquence moindre de thrombopénie immuno-allergique.

Tableau I : Modalités d'utilisation de la lépirudine dans l'essai réalisé dans les TIH (7)

Tableau II: efficacité comparée de désirudine et héparine non fractionnée (ref. 8) ou HBPM (ref.4)

Tableau III: schémas posologiques proposés pour le danaparoïde

Références :

1 The Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries (Gusto) IIa investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 90: 1631-1637.

2 Antman EM, for the Timi 9A investigators. Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9 A trial. *Circulation* 1994; 90: 1624-1630.

- 3 Parent F, Bridey F, Dreyfus M, Musset D, Grimon G, Duroux P, Meyer D, Simonneau G. Treatment of severe venous thrombo-embolism with intravenous Hirudin (HBW 023): an open pilot study. *Thromb Haemost* 1993; 70: 386-388
- 4 Eriksson B, Wille-Jorgensen P, Kalcho P, Mouret P, Rosencher N, Bch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindbratt S, Close P. A comparison of recombinant hirudin with a low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *New Engl J Med* 1997; 337: 1329-1335.
- 5 Mirshahi M, Soria J, Soria C, Faivre R, Lu H, Courtney M, Roitsch C, Tripier D, Caen J. Evaluation of the inhibition of heparine and hirudine of coagulation activation during r-tPa-induced thrombolysis. *Blood* 1989 ; 74: 1025-1030.
- 6 Weitz J, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independant inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 544-552.
- 7 Greinacher A, Völpel H, Janssens U et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
- 8 Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, Kalebo P, Close P. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 326-333
- 9 Potzsch B, Madlener K, Seelig C, Riess C, Greinscher A, Muller- Berghaus G. Monitoring of r-Hirudin anticoagulation during cardiopulmonary by pass. Assessment of the whole blood ecarin clotting time. *Thromb Res* 1997; 77: 920-925.
- 10 Danhof M, de Boer A, Magnani HN et al. Pharmacokinetic considerations on Orgaran (Org 10172) therapy. *Haemostasis* 1992; 22: 73-84.
- 11 Ten Cate J W. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by Orgaran. *Haemostasis* 1992; 22: 109-111
- 12 Cade J, Gallus A, Ockelford P et al. Org 10172 or heparin for preventing venous thrombosis after surgery for malignant disease. A double-blind multicentre comparison. *Thromb Haemost* 1989; 62: 42.
- 13 Magnani HN. Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) : an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993 ;70 :554-561.
- 14 Hobbellen P.M.J, Van Dinther T.G., Vogel G.M. et al. Pharmacological profile of the chemically synthesized Antithrombin III binding fragment of heparin (Pentasaccharide) in rats. *Thromb Haemost* 1990; 63: 265-270.
- 15 Boneu B, Necciari J, Cariou R et al. Pharmacokinetics and tolérance of the natural pentasaccharide (SR 90107/ORG 31540) with high affinity for antithrombin in man. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1468-1473.

- 16 Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F et al. Absence of in vitro cross reaction of Pentasaccharide with the plasma heparin dependant factor of twenty five patients with heparinassociated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1384-1385.
- 17 Elg M, Gustafsson D, Carlsson S. Antithrombotic effects and bleeding time of thrombin inhibitors and warfarin in the rat. *Thromb Res* 1999; 94:187-197.
- 18 Badimon JJ, Lettino M, Toschi V et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques : effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99: 1780-1787.
- 19 Golino P, Ragni M, Cirillo P et al. Antithrombotic effects of recombinant human, active site-blocked factor VIIa in a rabbit model of recurrent arterial thrombosis. *Circ Res*. 1998; 82: 39-46.
- 20 Erhardtson E, Thomsen MS, Johannesen M et al. Inactivated factor VII, a new antithrombotic treatment : results from healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 1999; Suppl: 11 (abstract).
- 21 Boneu B, Le dermatan sulphate : un nouveau médicament antithrombotique. *STV* 1993; 5: 265-270.
- 22 Dol F, Houin G, Rostin M, Montastruc JL, Dupouy D, Gianese F, Sié P, Boneu B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dermatan sulphate in humans. *Blood* 1989; 74: 1577-1582.
- 23 Prandoni P, Meduri F, Cuppini S, Toniato A, Zangrandi F, Polistena P, Gianese F, Faccioli AM. Dermatan sulphate : a safe approach to prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1992; 79: 505-509.
- 24 Agnelli G, Cosmi B, Di Fillipo P, Ranucci V, Veschi F, Longetti M, Renga C, Barzi F, Gianese F, Lupattelli L, Rinonapoli E, Nenci GG. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dermatan sulphate for prevention of deep vein thrombosis in hip fracture. *Thromb Haemost* 1992; 67: 203-208.
- 25 Cohen AT, Philips MJ, Edmondson RA, Skinner JA, Das SK, Cooper DJ, Thomas EM, Melissari E, Kakkar VV. A dose ranging study to evaluate dermatan sulphate in preventing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 1994; 72: 793-798.
- 26 Di Carlo V, Agnelli G, Prandoni P, Coccheri S, Gensini G, Gianese F, Mannucci P. Dermatan sulfate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1999, suppl. Abstracts of the XVIIth Congress of the ISTH, Washington August 1999, pp.415.