

# Actualités sur les anticoagulants oraux: Les anciens et les nouveaux

**Delphine Borgel**

Hôpital Necker - Paris

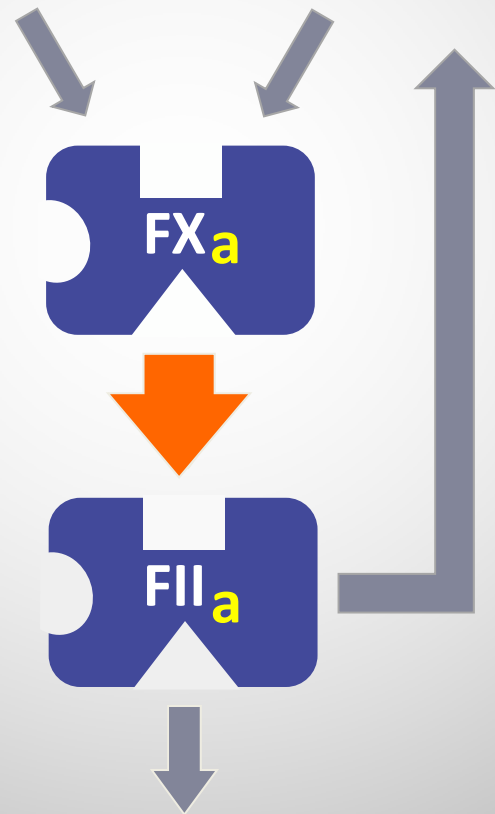
Université Paris Sud – INSERM 1176

**67<sup>ème</sup> JPIP**

**25 Décembre 2016**

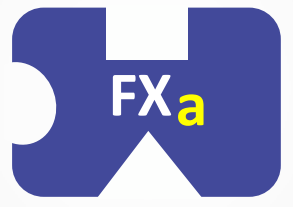
# La coagulation

Initiation      Amplification



Thrombus

# La coagulation

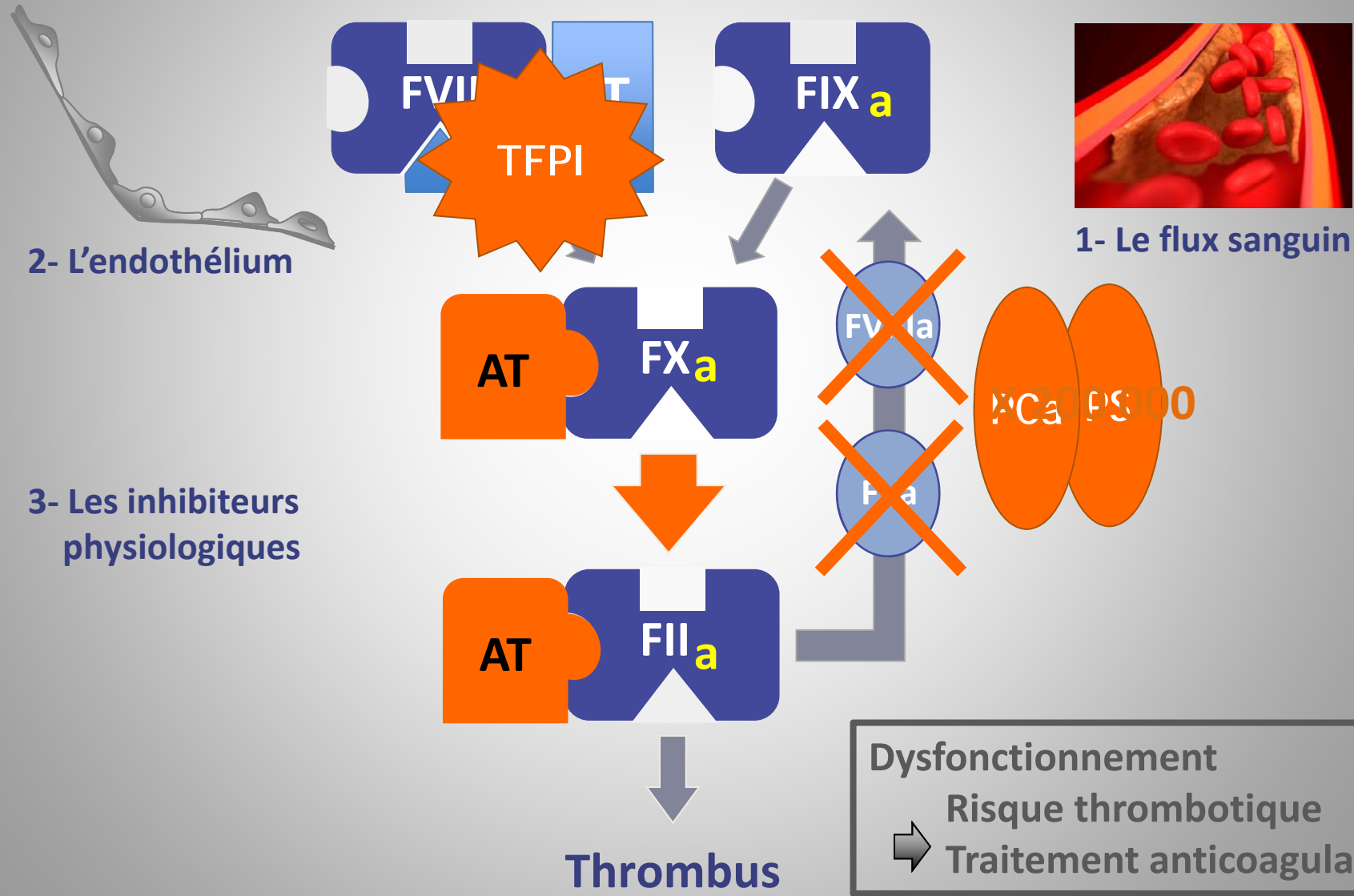


Thrombus



X 200 000

# La régulation de la coagulation

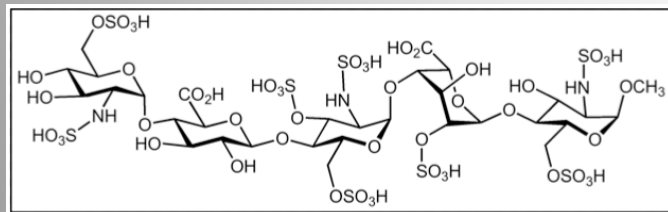


# Les Héparines



**Héparine** 1916  
(Mac Lean et Howell)

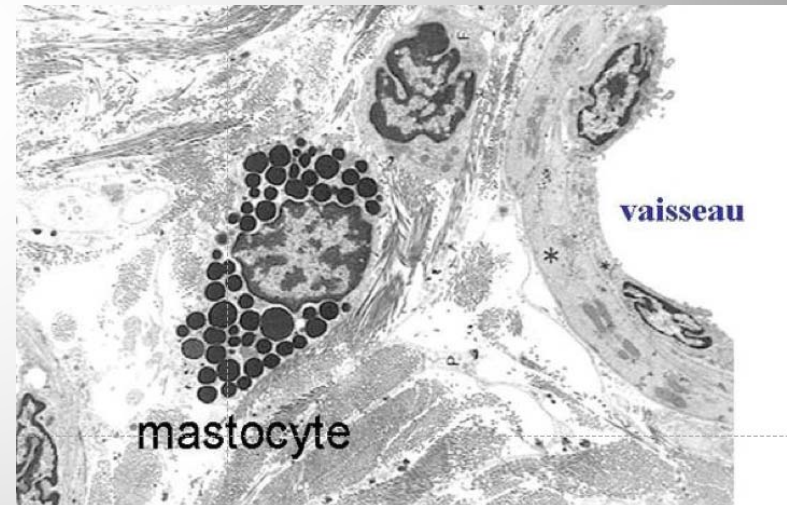
**Héparine** 1935  
en thérapeutique



1980

Polysaccharides linéaires  
sulfatés de MM élevée

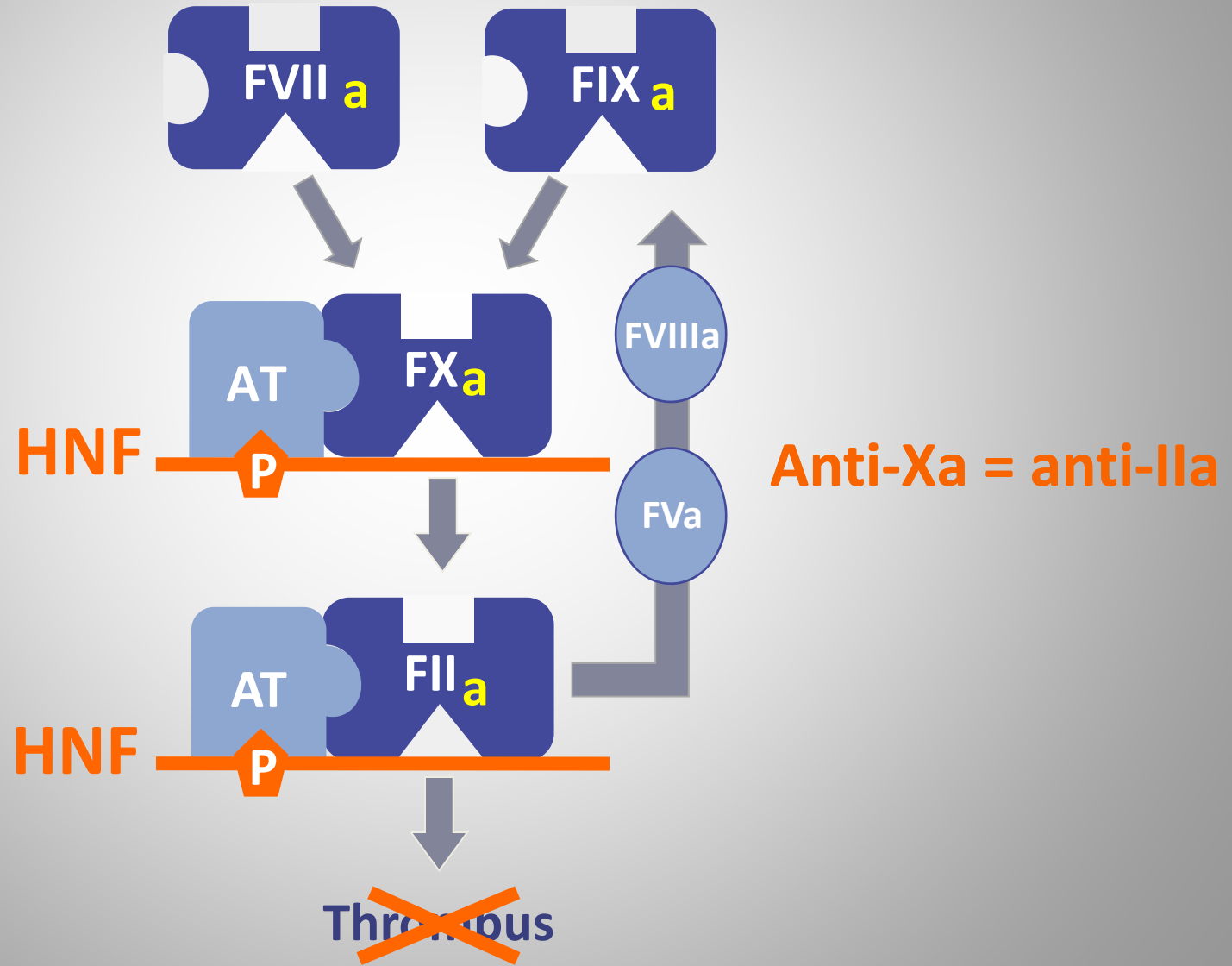
HNF



Origine animale

# Héparines, les cibles

X1000



# Les Héparines

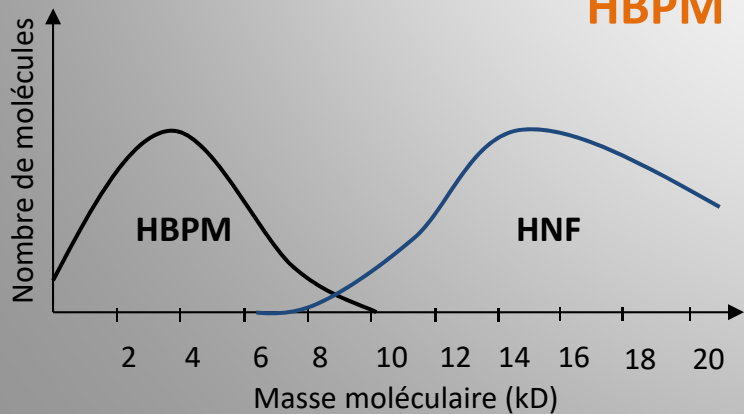


**Héparine** 1916  
*(Mac Lean et Howell)*

**Héparine** 1935  
en thérapeutique

Dépolymérisation ménagée des HNF

**HBPM** 1985



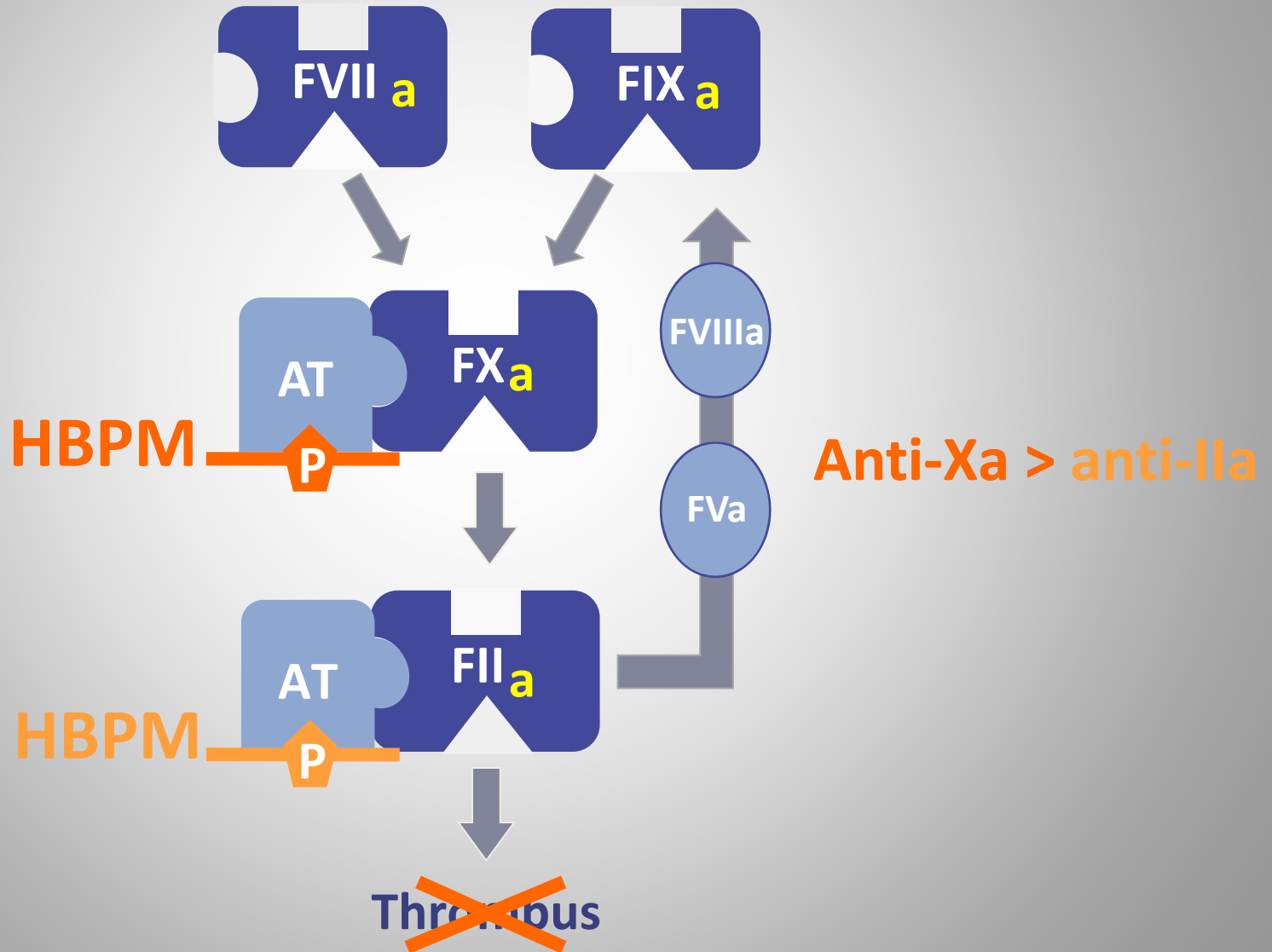
**HNF** — **P** —

**HBPM** — **P** —

Amélioration des paramètres PK

# Héparines, les cibles

X600





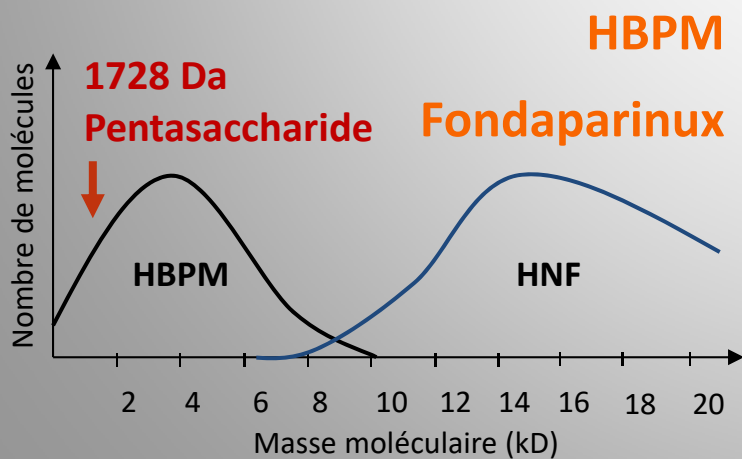
# Les Héparines



**Héparine** 1916  
(Mac Lean et Howell)

**Héparine** 1935  
en thérapeutique

Obtention par synthèse chimique



**HBPM** 1985

**Fondaparinux** 2002

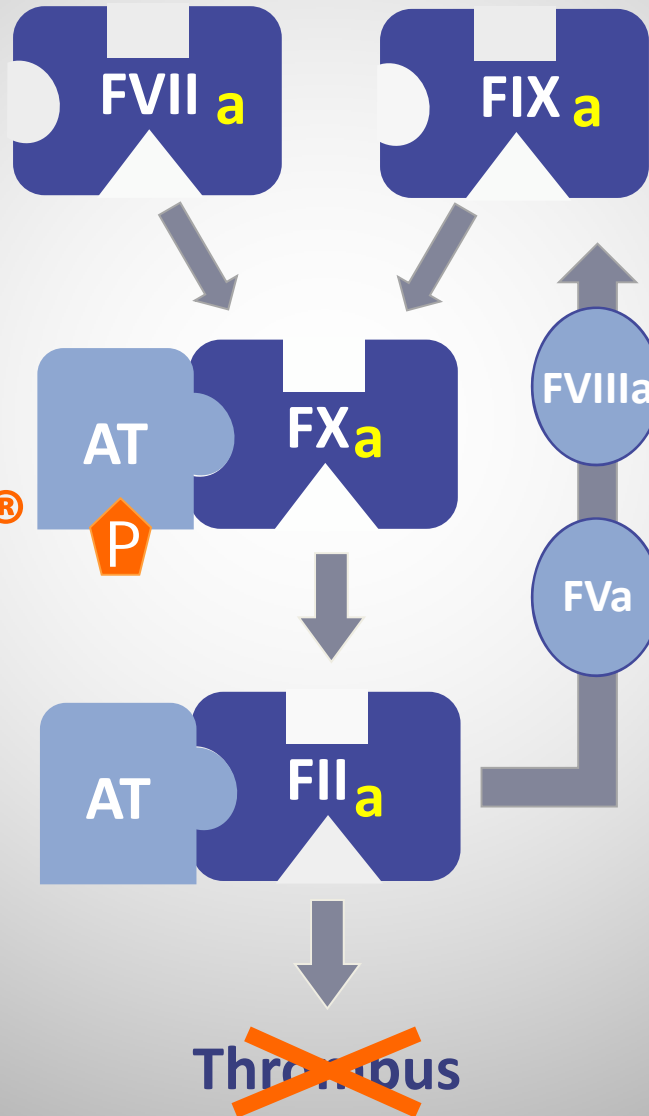
**HNF** — P —

**HBPM** — P —  
**Arixtra®** P

# Héparines, les cibles

X300

Arixtra®



Anti-Xa

~~Thrombus~~

# Héparines, les limites

## Les points forts

Efficacité

Action rapide

## Les limites

**Voie parentérale**

**Risque hémorragique**

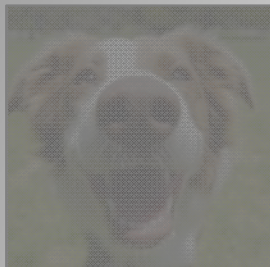
PK peu prédictible pour les HNF → Surveillance Biologique

Élimination par voie rénale pour HBPM/fondaparinux

Effet indirect (dépendant de l'AT)

Produit d'origine animale (sauf fondaparinux)

# Les Anti-Vitamine K



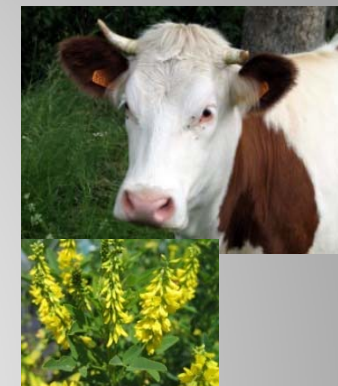
**Héparine** 1916  
*(Mac Lean et Howell)*

**Héparine** 1935  
en thérapeutique

**HBPM** 1985  
**Fondaparinux (Arixtra®)** 2002

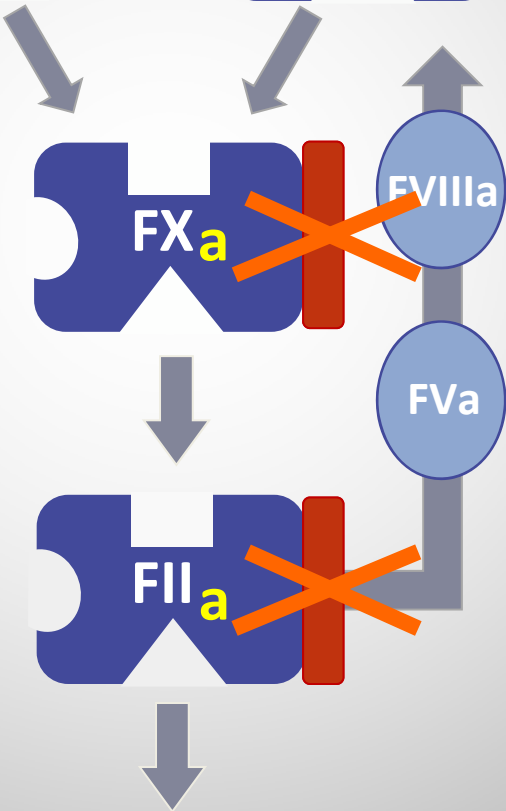
1921 **Hémorragies  
chez la vache**

1941 **AVK**  
en thérapeutique

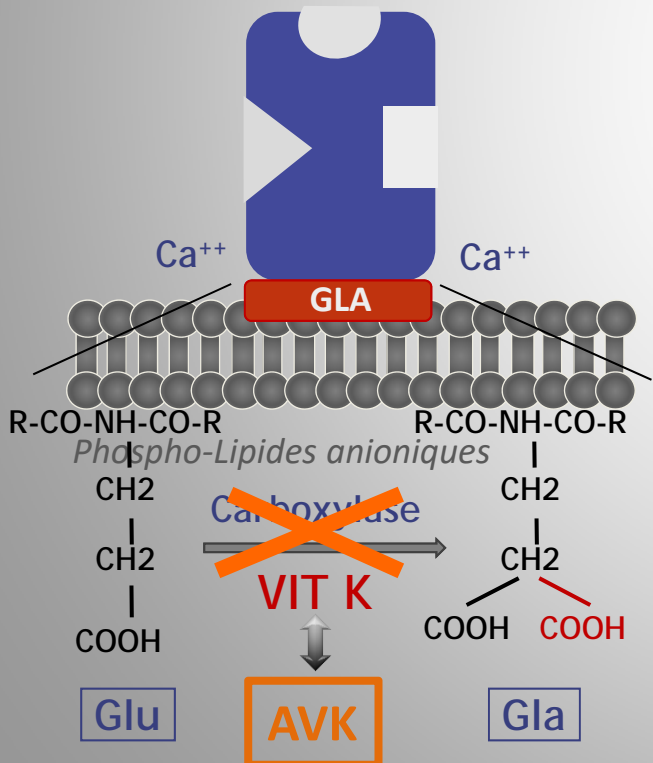
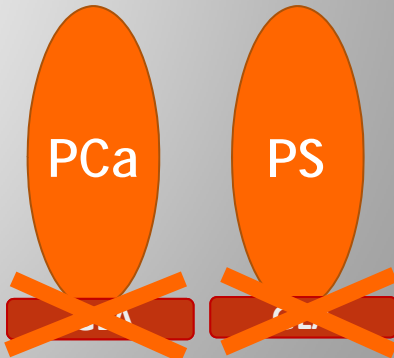


**1<sup>er</sup> Anticoagulants  
Voie Orale**

# Les AVK: les cibles



AVK



~~Thrombus~~

# Les AVK, les limites

## Les points forts

**Voie Orale**

Efficacité

## Les limites

**Risque hémorragique**

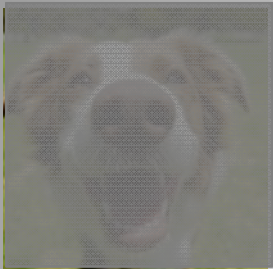
Peu prédictible → Surveillance biologique

Interférences (alimentaires, médicamenteuses)

Multiplicité des cibles (dont PC et PS)

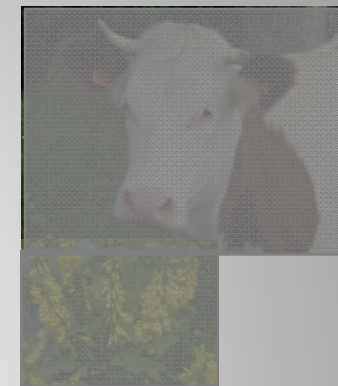
**Délai d'action**

# Les Anticoagulants oraux directs



**Héparine** 1916  
*(Mac Lean et Howell)*

1921 **Hémorragies**  
chez la vache



**Héparine** 1935  
en thérapeutique

1941 **AVK**  
en thérapeutique

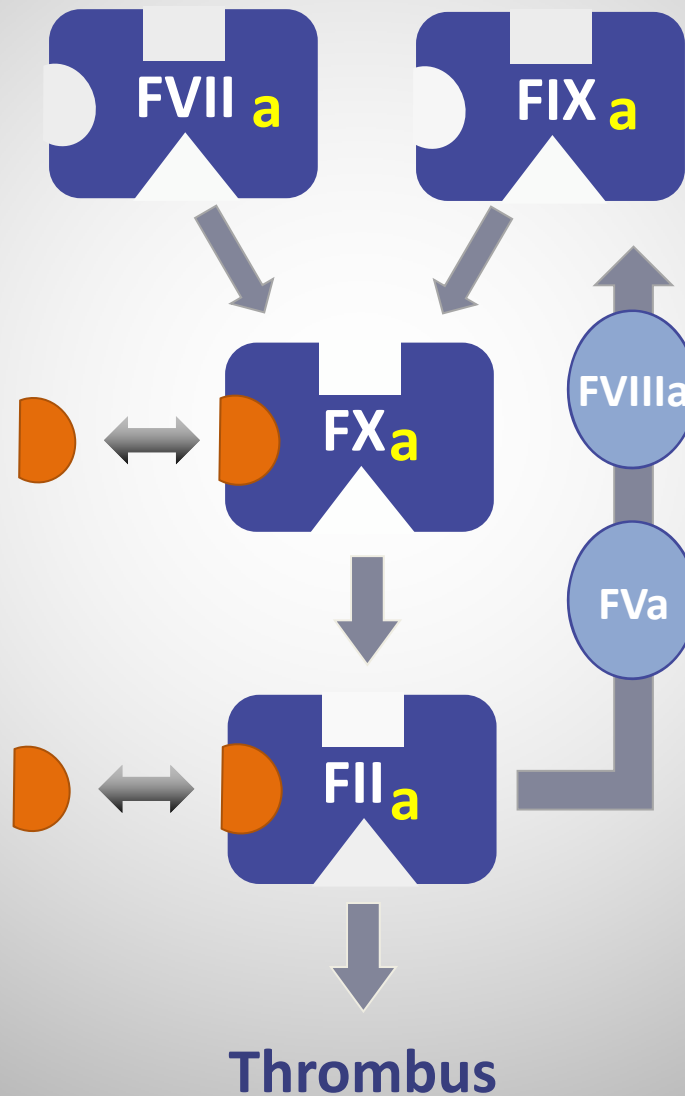
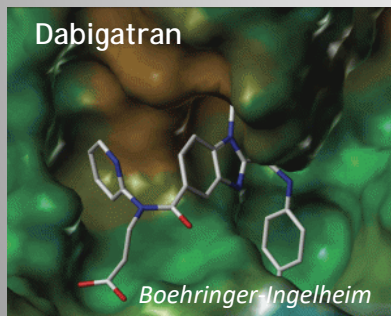
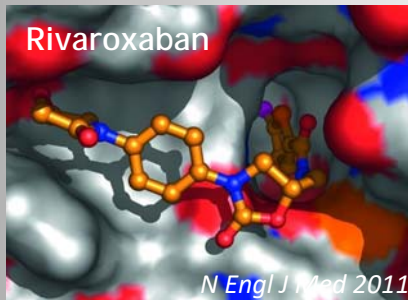
**HBPM** 1985

**Fondaparinux (Arixtra®)** 2002

## Les AOD

- 2008-2009 **Rivaroxaban-Dabigatran**
- 2013 **Apixaban**
- 2016 **Edoxaban.....**

# AOD, les cibles

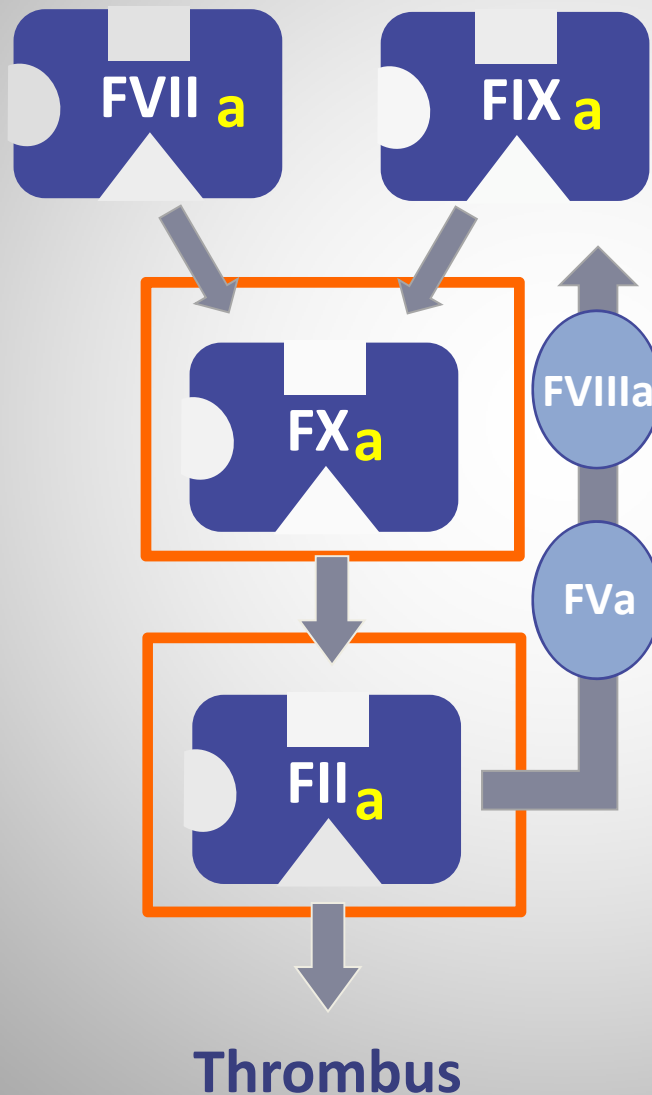


Rivaroxaban (Arixtra®)  
Apixaban (Eliquis®)  
Edoxaban (Lixiana®)

Dabigatran (Pradaxa®)



## AOD, les cibles



Y-a-t-il une meilleure cible?

1 FX<sub>a</sub> → 1000 FII<sub>a</sub>

Intervention précoce  
dans la coagulation / 2 voies

Effecteur final

Action sur les plaquettes  
Antifibrinolytique (TAFI)

# AOD, les limites

## Les points forts

**Voie Orale**

**Efficacité**

**Action rapide**

**PK prédictible** → **Pas de Surveillance biologique**

## Les limites

**Risque hémorragique**

→ **Accompagnement des patients**

## De nouvelles pistes

### Enjeu majeur: maîtriser le risque hémorragique

Trouver de nouvelles cibles

**FXI?**

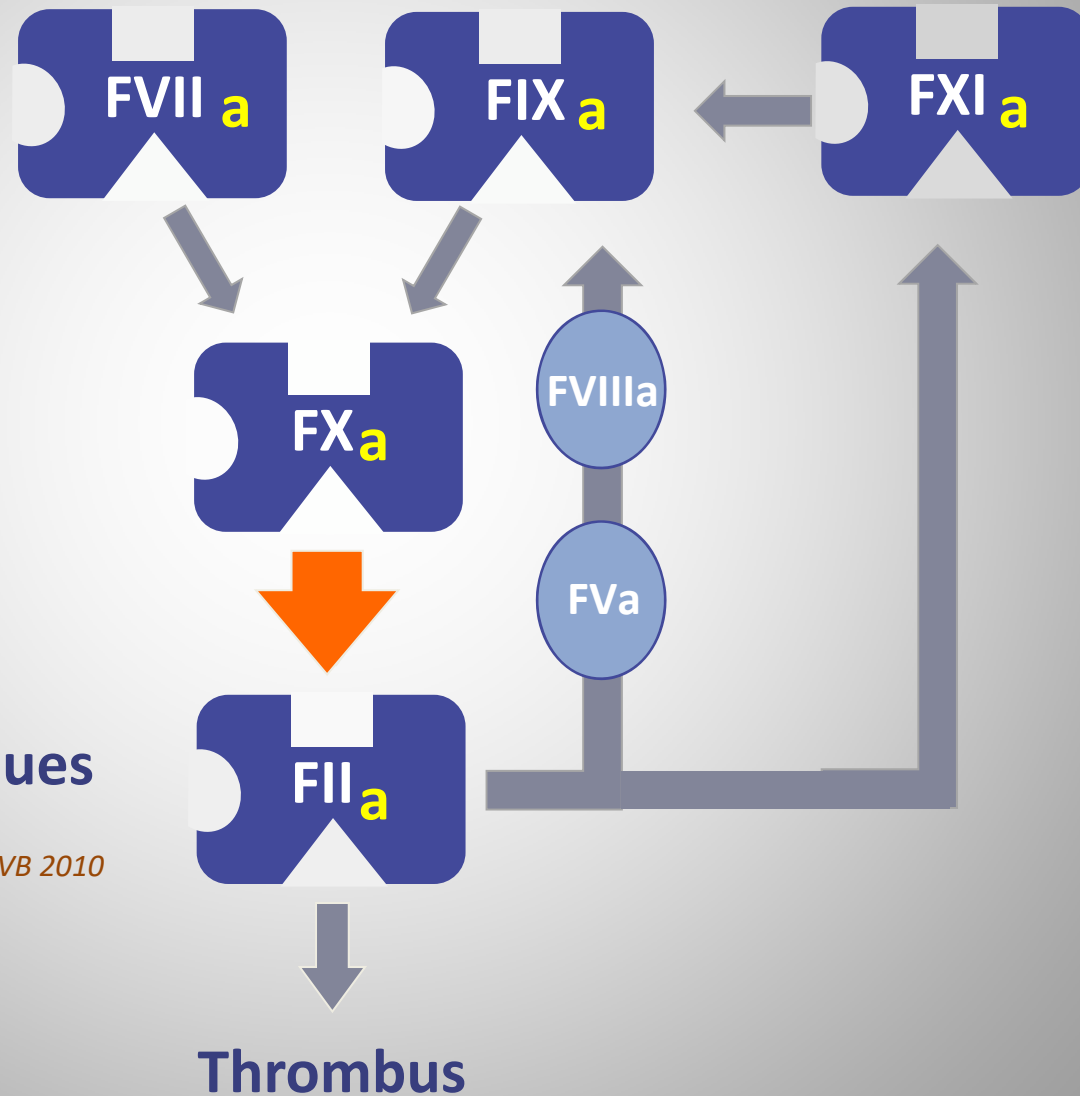
#### Chez l'homme

- Pas d'hémorragies spontanées dans les déficits en FXI
- Taux de FXI élevé = facteur de risque de thrombose

#### Chez la souris KO FXI<sup>-/-</sup>

- Temps de saignement normal
- Protection contre la thrombose

# Place du FXI dans la coagulation



## Inhibition du FXIa

- siRNA
- Ac anti-FXI
- Peptides
- Molécules chimiques

*Schumacher W et al, ATVB 2010*

## Conclusion

**HNF** → **AVK** → **HBPM** → **AOD**

**De nombreuses améliorations**

**Le risque hémorragique persiste**

**Besoin d'accompagner les patients**

**Place pour de nouvelles approches**