



**HAL**  
open science

# Pharmacocinétique, surveillance biologique et méthodes de neutralisation des nouveaux anticoagulants: analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU de Nancy, de fiches synthétiques

Marie Toussaint-Hacquard

## ► To cite this version:

Marie Toussaint-Hacquard. Pharmacocinétique, surveillance biologique et méthodes de neutralisation des nouveaux anticoagulants: analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU de Nancy, de fiches synthétiques. Sciences pharmaceutiques. 2003. hal-01733653

**HAL Id: hal-01733653**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733653>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2003

FACULTÉ DE PHARMACIE



**PHARMACOCINÉTIQUE, SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET  
MÉTHODES DE NEUTRALISATION DES NOUVEAUX  
ANTICOAGULANTS.**

**Analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU  
de Nancy, de fiches synthétiques.**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 septembre 2003

par **Marie TOUSSAINT-HACQUARD**

Née le 02 novembre 1974

En vue d'obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

Db 30032

**Membres du jury**

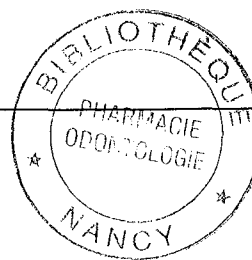
**Président :** M. Claude VIGNERON, Professeur, Faculté de Pharmacie, Nancy

**Juges :** Mme Annie PERRIN, Pharmacien, Hôpital adultes Nancy Brabois  
M. Thomas LECOMPTE, Professeur, Faculté de Médecine, Nancy  
M. Denis WAHL, Professeur, Faculté de Médecine, Nancy

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2003

FACULTÉ DE PHARMACIE



**PHARMACOCINÉTIQUE, SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET  
MÉTHODES DE NEUTRALISATION DES NOUVEAUX  
ANTICOAGULANTS.**

**Analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU  
de Nancy, de fiches synthétiques.**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 septembre 2003

par **Marie TOUSSAINT-HACQUARD**

Née le 02 novembre 1974

En vue d'obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

DS 3032

**Membres du jury**

**Président :** M. Claude VIGNERON, Professeur, Faculté de Pharmacie, Nancy

**Juges :** Mme Annie PERRIN, Pharmacien, Hôpital adultes Nancy Brabois

M. Thomas LECOMPTE, Professeur, Faculté de Médecine, Nancy

M. Denis WAHL, Professeur, Faculté de Médecine, Nancy

BU PHARMA-ODONTOL



104 065868 3

## Membres du personnel enseignant 2002/2003

**Doyen**

Chantal FINANCE

**Vice Doyen**

Anne ROVEL

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Responsable de la Filière officine**

Gérald CATAU

**Responsable de la Filière industrie**

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

**PROFESSEURS EMERITES**

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

**PROFESSEURS**

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève Pratique officinale

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme BANAS Sandrine	Parasitologie
M. BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M. BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M. CATAU Gérald	Pharmacologie
M. CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M. CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M. CLAROT Igor	Chimie analytique
M. COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M. COULON Joël	Biochimie
M. DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M. DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M. FERRARI Luc	Toxicologie
Mlle FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M. GANTZER Christophe	Virologie
M. GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mlle HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M. HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mlle IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M. JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mlle LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M. MENU Patrick	Physiologie
M. MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M. NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme PAULUS Francine	Informatique
Mme PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme PICHON Virginie	Biophysique
Mme POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M. VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe Anglais

## ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme PAVIS Annie	Bactériologie

A Célestine et au petit crapouillou à venir,  
Mes petits rayons de soleil

A Stéphane,  
Mon coach préféré

A mes parents et Nicolas  
Pour leur confiance et leur soutien

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

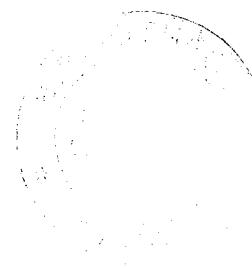
**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS



A mes juges,

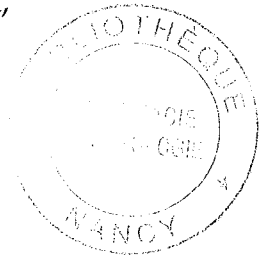
J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Claude Vigneron pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse et d'en être le président.

Je tiens à remercier le Professeur Thomas Lecompte, directeur de thèse attentif, à l'initiative de ce projet, pour ses précieux conseils et le grand intérêt qu'il a porté à ce travail, mais aussi pour ses encouragements et son soutien.

Je voudrais remercier vivement Madame Annie Perrin, Pharmacien Hospitalier au CHU de Nancy, pour sa grande disponibilité et ses conseils. Je lui suis reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

J'adresse également mes sincères remerciements au Professeur Denis Wahl, pour m'avoir accueilli dans son service et permis de me rendre compte en pratique des difficultés que peut présenter la gestion d'un traitement anticoagulant chez les patients. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger parmi ce jury de thèse.

Je voudrais adresser également mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont entourées lors de la réalisation de ce travail et plus particulièrement,



Le Dr Véronique Regnault , pour ces conseils avisés et sa grande disponibilité

Le Dr Emmanuel de Maistre, pour tout le temps qu'il m'a accordé, ses judicieux conseils et son aide précieuse

Mme Labrude, Pharmacien hospitalier au CHU Nancy pour le temps qu'elle m'a accordé et toute la documentation fournie

Mme Géraldine Reppel, pour son aide technique et sa grande patience

Les différents laboratoires pharmaceutiques pour avoir répondu à mes questions et m'avoir fait parvenir des documents.

Et tout les gens qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.



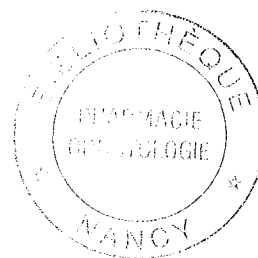
# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>DÉTERMINATION DES INFORMATIONS NÉCESSAIRES À L'ÉLABORATION DES FICHES</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>7</b>
<b><u>A/ RAPPELS DE PHARMACOCINÉTIQUE</u></b>	<b>9</b>
<b>I- Définitions</b>	<b>9</b>
1) Absorption	9
2) Biodisponibilité	9
3) Distribution	10
4) Elimination	12
4.1- Paramètres	12
4.2- Excrétion rénale	14
<b>II- Situations particulières modifiant la pharmacocinétique des médicaments</b>	<b>15</b>
1) Modifications physiologiques	15
1.1- Age	15
1.1.1- Absorption	16
1.1.2- Distribution	16
1.1.3- Elimination	17
1.2- Grossesse	18
1.2.1- Modifications physiologiques	18
1.2.2- Absorption	20
1.2.3- Distribution	20
1.2.4- Elimination rénale	21
2) Situations pathologiques	22
2.1- Insuffisance rénale	22
2.1.1- Absorption	22
2.1.2- Distribution	22
2.1.3- Elimination rénale	22

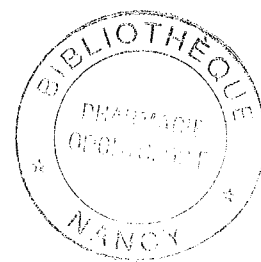
2.2- Obésité	23
2.2.1- Absorption	23
2.2.2- Distribution	23
2.2.3- Elimination rénale	24
<b><u>B/ RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION</u></b>	<b>25</b>
<b>I- Les différentes étapes de la coagulation</b>	<b>26</b>
<b>II- La thrombine, enzyme clé de la coagulation et cible des anticoagulants</b>	<b>26</b>
<b>III- Régulation de la coagulation par les inhibiteurs physiologiques</b>	<b>27</b>
1) L'antithrombine (AT)	28
2) Système de la Protéine C	29
3) L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)	29
<b>IV- Principaux tests d'exploration de la coagulation</b>	<b>30</b>
1) Temps de céphaline activateur (TCA)	30
2) Temps de Quick (TQ)	31
3) Temps de thrombine	32
4) Temps d'écarine	32
<b>ANALYSE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE</b>	<b>34</b>
<b>I- Héparines de bas poids moléculaire</b>	<b>36</b>
1) Structure et mécanisme d'action	36
2) Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	39
2.1- Caractéristiques générales	39
2.2- Populations particulières	43
2.2.1- Sujet âgé	43
2.2.2- Insuffisance rénale	43
2.2.3- Poids extrêmes	44
2.2.4- Grossesse	46
2.2.5- Enfants	47
3) Retentissement biologique (tests les plus étudiés)	48
4) Méthodes de neutralisation	50
<b>II- Danaparoïde (Orgaran®)</b>	<b>52</b>
1) Structure et mécanisme d'action	52
2) Pharmacocinétique	52

2.1- Caractéristiques Générales	52
2.2- Populations particulières	53
2.2.1- Sujet âgé	53
2.2.2- Insuffisance rénale	54
2.2.3- Poids extrêmes	54
2.2.4- Grossesse	54
2.2.5- Enfants	55
3) Retentissement biologique	55
4) Méthode de neutralisation	56
<b>III- Inhibiteur spécifique du facteur Xa : Fondaparinux de sodium</b>	<b>56</b>
1) Structure et mécanisme d'action	56
2) Pharmacocinétique	57
2.1- Caractéristiques générales	57
2.2- Populations particulières	58
2.2.1- Sujet âgé	58
2.2.2- Insuffisance rénale	59
2.2.3- Poids extrêmes	59
2.2.4- Grossesse	59
3) Retentissement biologique	60
4) Méthodes de neutralisation	60
<b>IV- Inhibiteurs directs de la thrombine</b>	<b>61</b>
1) Hirudine et dérivés	61
1.1- Structure et mécanisme d'action	61
1.2- Pharmacocinétique	63
1.2.1- Caractéristiques générales	63
a) désirudine	63
b) lépirudine	64
1.2.2. Populations particulières	66
a) Sujet âgé	66
b) Obèses	67
c) Insuffisance rénale	67
d) Grossesse	68
e) Mentions particulières	69
1.3- Retentissement biologique et surveillance	69

1.4- Méthodes de neutralisation	72
2) Inhibiteurs peptidiques synthétiques : Mélagatran et Ximélagatran	73
2.1- Structure et mécanisme d'action	73
2.2-Pharmacocinétique	74
2.2.1- Caractéristiques générales	74
2.2.2- Populations particulières	76
a) Sujet âgé	76
b) Poids extrêmes	77
2.3- Retentissement biologique	78
2.4- Méthodes de neutralisation	79
<b>ÉLABORATION DES FICHES</b>	<b>80</b>
<b>Fiche daltéparine</b>	<b>82</b>
<b>Fiche enoxaparine</b>	<b>83</b>
<b>Fiche nadroparine</b>	<b>84</b>
<b>Fiche tinzaparine</b>	<b>85</b>
<b>Fiche danaparoïde</b>	<b>86</b>
<b>Fiche fondaparinux</b>	<b>87</b>
<b>Fiche désirudine</b>	<b>88</b>
<b>Fiche lépirudine</b>	<b>89</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>90</b>



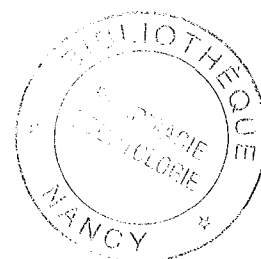
# LISTE DES FIGURES



<b>Figure 1 : Sites d'actions des différents agents antithrombotiques</b>	<b>8</b>
<b>Figure 2: Modèle simplifié de la distribution à l'équilibre d'un médicament dans l'organisme</b>	<b>11</b>
<b>Figure 3: Diminution des fonctions physiologiques en fonction de l'âge chez l'homme</b>	<b>15</b>
<b>Figure 4: Effet de l'âge sur la composition corporelle en pourcentage de poids corporel</b>	<b>17</b>
<b>Figure 5 : Différence de répartition de l'eau corporelle chez la femme enceinte et non enceinte</b>	<b>21</b>
<b>Figure 6 : Représentation schématique de la coagulation</b>	<b>25</b>
<b>Figure 7 : Mécanismes d'amplification de l'hémostase par la thrombine</b>	<b>27</b>
<b>Figure 8 : Systèmes physiologiques d'inhibition de la coagulation</b>	<b>28</b>
<b>Figure 9 : Facteurs et réactions évalués par le temps de céphaline activé</b>	<b>30</b>
<b>Figure 10 : Facteurs et réactions évalués par le Temps de Quick</b>	<b>31</b>
<b>Figure 11: Mécanismes d'action des différents anticoagulants abordés dans ce travail.</b>	<b>35</b>
<b>Figure 12: Séquence pentasaccharidique (DEFGH) responsable de la liaison de la nadroparine à l'AT</b>	<b>37</b>
<b>Figure 13: Mécanisme supposé de l'activation de l'AT par le pentasaccharide DEFGH</b>	<b>37</b>
<b>Figure 14: Influence de la taille des molécules d'héparine et d'HBPM sur l'activation de l'AT expliquant la différence d'activité biologique entre l'héparine et les HBPM</b>	<b>38</b>
<b>Figure 15 : Activité anti-Xa plasmatique (UI.mL<sup>-1</sup>) après injection de différentes doses d'énoxaparine chez l'individu sain déterminée par méthode amidolytique</b>	<b>41</b>
<b>Figure 16 : Activité anti-Xa plasmatique (UI.mL<sup>-1</sup>) après injection sous-cutanée de différentes doses de tinzaparine chez l'individu sain</b>	<b>41</b>
<b>Figure 17 : Evolution des activités plasmatiques anti-Xa et anti-IIa au cours du temps après injection sous-cutanée de 90 anti-Xa UI.kg<sup>-1</sup> ou de 180 anti-Xa UI.kg<sup>-1</sup> de nadroparine.</b>	<b>42</b>
<b>Figure 18 : Activité plasmatique anti-Xa après injection sous-cutanée de différentes doses de daltéparine chez l'individu sain</b>	<b>42</b>
<b>Figure 19 : Activités plasmatiques moyennes anti-Xa et anti-IIa en fonction du temps chez 24 volontaires sains obèses et 24 volontaires sains non obèses après injections sous-cutanées de 150 UI.kg<sup>-1</sup> d'énoxaparine une fois par jour à J1 (A) et J4 (B).</b>	<b>45</b>
<b>Figure 20 : Activité anti-Xa plasmatique après injection sous-cutanée d'énoxaparine à la dose de 100 UI.kg<sup>-1</sup> chez l'enfant ou 164 UI.kg<sup>-1</sup> chez le nouveau-né</b>	<b>48</b>
<b>Figure 21: Courbe d'étalonnage pour la mesure par méthode chromogénique de l'activité anti-Xa plasmatique lors d'un traitement par HBPM obtenue avec le kit Stachrom (Diagnostica Stago)</b>	<b>49</b>

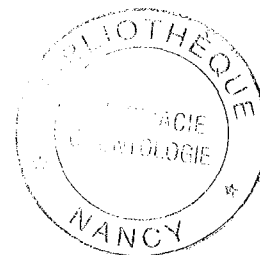


<b>Figure 22 : Neutralisation de l'activité anti-Xa (A) et de l'activité anti-IIa (B) de différentes HBPM par la protamine</b>	<b>51</b>
<b>Figure 23 : Exemple de courbe d'étalonnage du danaparoïde</b>	<b>55</b>
<b>Figure 24 : Structure du fondaparinux</b>	<b>56</b>
<b>Figure 25 : Mécanisme d'action du fondaparinux</b>	<b>57</b>
<b>Figure 26 : Evolution de la concentration plasmatique de fondaparinux sodium au cours du temps après injection unique sous-cutanée de 2,5 mg chez l'individu sain</b>	<b>58</b>
<b>Figure 27 : Sites de liaison de l'hirudine à la thrombine</b>	<b>61</b>
<b>Figure 28 : Evolution du TCA après injection unique sous-cutanée de désirudine chez l'individu sain</b>	<b>63</b>
<b>Figure 29: Evolution de la concentration de désirudine au cours du temps après administration de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de désirudine par voie SC chez le sujet âgé (65-78 ans) et chez le sujet jeune (20-24 ans)</b>	<b>66</b>
<b>Figure 30 : Etude <i>in vitro</i> de l'allongement du TCA et du temps d'écarine en fonction de la concentration en lépirudine plasmatique</b>	<b>69</b>
<b>Figure 31: Exemple de courbe de calibration du temps d'écarine</b>	<b>70</b>
<b>Figure 32 : Différences de mécanisme d'action entre l'héparine (A), et les antithrombines directes, mélagatran et hirudines (B)</b>	<b>73</b>
<b>Figure 33: Structure chimique du Mélagatran et de sa pro-drogue le ximélagatran</b>	<b>74</b>
<b>Figure 34: Etude comparative de l'évolution de la concentration plasmatique de Ximélagatran et de Mélagatran après administration orale de 60 mg à l'individu sain</b>	<b>75</b>
<b>Figure 35 : Evolution de la concentration plasmatique en ximélagatran et en ces métabolites au cours du temps après administration orale de 20 mg ximélagatran chez l'individu sain après prise de déjeuner (a) ou a jeun (b)</b>	<b>76</b>
<b>Figure 36: Evolution de la concentration plasmatique de ximélagatran, mélagatran, ethylmélagatran et mélagatran hydroxyamidine en fonction du temps après administration par voie orale de 20 mg de ximélagatran à des sujets sains jeunes (a) ou âgés (b)</b>	<b>77</b>
<b>Figure 37: Evolution de la concentration plasmatique en mélagatran au cours du temps après administration par voie orale d'une dose unique de 24 mg de ximélagatran chez des personnes obèses (n=12) ou non obèses (n=12)</b>	<b>78</b>
<b>Figure 38 : Evolution au cours du temps de la concentration plasmatique en mélagatran (µM) et du TCA après administration de 60 mg de ximélagatran chez l'individu sain et pour comparaison, évolution de l'activité anti-Xa après administration sous-cutanée de 120 UI.kg<sup>-1</sup> de daltéparine</b>	<b>78</b>



## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I : Changements physiologiques pendant la grossesse</b>	<b>19</b>
<b>Tableau II : Différentes héparines de bas poids moléculaire disponibles en France</b>	<b>36</b>
<b>Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques des différentes héparines de bas poids moléculaire disponibles en France d'après le RCP.</b>	<b>39</b>
<b>Tableau IV : Posologie des différentes héparines de bas poids moléculaires lors d'une utilisation dans le traitement des thromboses veineuses profondes et valeurs de l'activité anti Xa plasmatique attendues au pic d'activité</b>	<b>40</b>
<b>Tableau V: Valeurs d'activité anti-Xa plasmatique mesurées par méthode amidolytique après injection de différentes doses de danaparoïde par voie</b>	<b>53</b>
<b>Tableau VI: Caractéristiques des différents types d'hirudine actuellement disponibles en France</b>	<b>65</b>
<b>Tableau VII : Variation de la clairance systémique et du volume de distribution de la lépirudine en fonction du type de population étudié</b>	<b>67</b>
<b>Tableau VIII: Ajustement de la posologie de la lépirudine en fonction du degré d'insuffisance rénale selon le RCP</b>	<b>68</b>



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AUC** : Aire sous la courbe (area under the curve)

**AT**: Antithrombine

**C<sub>max</sub>** : Concentration plasmatique maximale

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HNF** : Héparine non fractionnée

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**TCA** : Temps de céphaline activateur

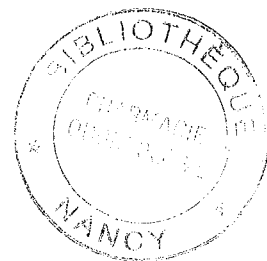
**TQ** : Temps de Quick

**TFPI** : Tissue Factor Pathway Inhibitor (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)

**T<sub>max</sub>** : Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

**TQ** : Temps de Quick

**V** : Volume de distribution



# **INTRODUCTION**



L'utilisation d'agents anticoagulants induit chez les patients, un état « d'hypocoagulabilité » qui peut être responsable d'accidents hémorragiques en cas de surdosage. Ainsi, la question de la réversion de l'anticoagulation pharmacologique se pose en cas de survenue de tels accidents mais aussi lorsqu'un patient reçoit un traitement anticoagulant de longue durée et doit subir de façon imprévue, une opération qui nécessite l'arrêt de l'anticoagulation. Il existe des antidotes « spécifiques » pour les anticoagulants classiques que sont l'héparine non fractionnée (sulfate de protamine) et les antagonistes de la vitamine K (vitamine K) qui facilitent la gestion de ces situations, même si le délai d'action peut paraître long (6h) pour la vitamine K. En revanche, cette question est plus délicate à résoudre avec les anticoagulants plus récents (que l'on qualifiera « nouveaux » anticoagulants) qui, pour la plupart, ne possèdent pas d'antidote « spécifique ».

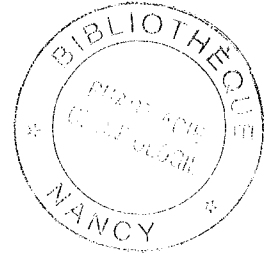
Afin de faciliter la gestion de l'état d'hypocoagulabilité en situation d'urgence, des recommandations ont été suggérées lors de la session « Gestion de l'hypocoagulabilité lors des accidents hémorragiques spontanés des médicaments de l'hémostase » lors du 41ème congrès de la SFAR (1999). Ainsi, il est stipulé qu' *« il est de bonne pratique clinique que les institutions d'hospitalisation aient établi de manière multidisciplinaire et coordonnée entre les différentes équipes d'anesthésie réanimation, des démarches pratiques, qui soient en accord avec les positions des principaux groupes professionnels nationaux et internationaux, avec formation adaptée des plus jeunes praticiens, et formation continue, et processus d'adaptation régulière des recommandations »*.

Dans cette optique, l'objectif de notre travail de thèse est de participer, en collaboration avec les médecins et les pharmaciens praticiens hospitaliers, à la mise en place au CHU Nancy de fiches synthétiques présentant la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique des traitements anticoagulants, basées sur le modèle d'une fiche concernant les antagonistes de la vitamine K qui a déjà été rédigée et validée par le CMDMS du CHU de Nancy (annexe 1).

Ces fiches seront établies sur la base des documents publiés qui font référence pour les praticiens actuellement à savoir :

- le guide d'utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante<sup>1</sup> et la mise à jour de mars 2003 concernant les héparines<sup>2</sup> pour les documents français.

- les recommandations établies lors de la 6ème conférence de consensus d'experts nord américains <sup>3</sup> et lors de la 31ème conférence du collège des biologistes américains sur la surveillance biologique des traitements anticoagulants <sup>4</sup> pour les documents internationaux.



**DÉTERMINATION DES INFORMATIONS  
NÉCESSAIRES À L'ÉLABORATION DES  
FICHES**

Le CHU de Nancy est actuellement en phase d'accréditation. Selon les instructions du manuel d'accréditation édité par la direction de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) en février 1999, cette accréditation passe par une réduction de la iatrogénie médicamenteuse au sein de l'hôpital. Dans cette optique, le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (CMDMS), comité institutionnalisé par le Journal Officiel du 30 décembre 2000, a un rôle important à jouer. Ce comité est constitué de médecins, de pharmaciens mais aussi de représentants de la commission des soins infirmiers, des centres de matériovigilance et de pharmacovigilance et du comité de lutte contre les infections nosocomiales. Il a pour missions de participer, par ses avis, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de chaque établissement de santé en établissant notamment des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments. Pour ce faire, différents groupes de travail sont constitués au sein de ce comité, auxquels peuvent être conviés des membres extérieurs. Notre travail s'inscrit donc dans ce cadre, puisqu'il doit permettre d'aboutir à l'élaboration de fiches de conduite pratique face à un surdosage en anticoagulants.

La première étape dans l'élaboration de ces fiches consiste à déterminer les questions auxquelles elles doivent permettre de répondre. Pour ce faire, une réflexion a été menée lors d'une première réunion du groupe de travail « Médicaments hémostatiques, antithrombotiques et Médicaments dérivés du sang » du CMDMS du CHU de Nancy, le 23 juin 2003. Au cours de cette réunion, nous avons essayé de définir plus précisément à quel genre de situations les futures fiches devraient permettre d'aider à faire face.

• **Pour quelles situations cliniques ?**

Les principales situations cliniques concernées par la gestion de l'hypocoagulabilité des patients sous traitement anticoagulant sont représentées par :

- les situations de surdosage biologique
- les actes à risques d'hémorragie
- les thrombopénies

• **Pour quels traitements anticoagulants ?**

Le CMDMS a déjà mis au point une fiche de conduite à tenir en cas de surdosage et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K (présentée en annexe). Cette fiche servira de modèle pour l'élaboration des fiches portant sur les autres anticoagulants. Les





situations à risque concernent essentiellement les patients sous traitement à dose « curative » des épisodes thromboemboliques veineux, les traitements à dose « préventive » impliquant des doses plus faibles et étant donc peu associés à un risque de surdosage. Parmi les nouveaux anticoagulants, utilisés en traitements curatifs, et hors antivitamine K, les plus fréquemment utilisés sont les héparines de bas poids moléculaire. Nous avons donc choisi de travailler essentiellement sur ce type de médicament.

Dans le contexte d'un acte à risque d'hémorragie, il est important de disposer également d'informations sur les médicaments utilisés en prévention chez les personnes ayant subi une chirurgie, tels que le fondaparinux de sodium et la désirudine.

#### • Pour quel type de population ?

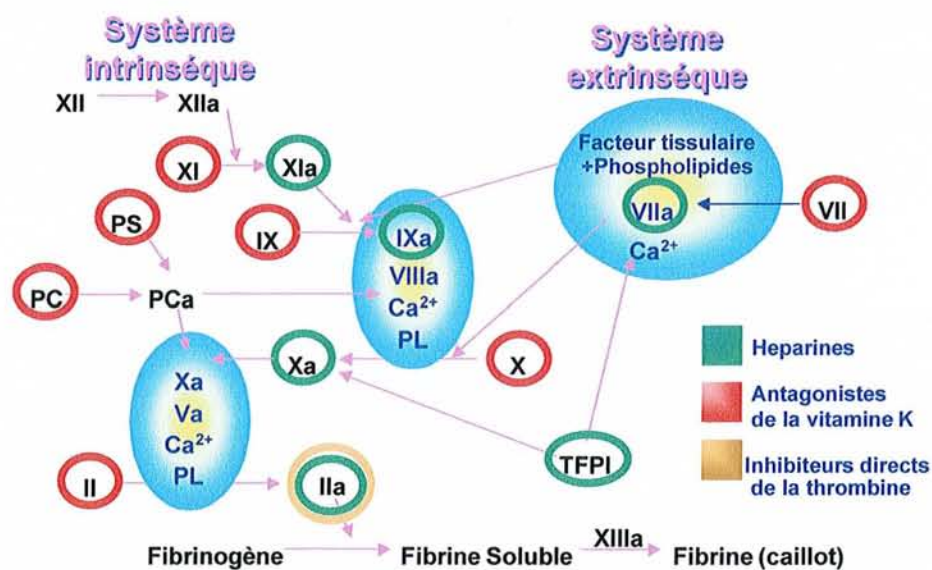
Les recommandations disponibles sur les fiches doivent tout d'abord être établies pour la population « générale ». Il est important de pouvoir disposer d'informations sur la pharmacocinétique et les possibilités de neutralisation. Cependant, les risques hémorragiques concernent plus particulièrement certaines populations particulières chez qui leur fréquence est plus élevée et il est donc important de mentionner les précautions particulières à recommander chez les patients « à risque » que représentent essentiellement les patients atteints d'insuffisance rénale, les sujets âgés, les sujets obèses et les femmes enceintes, les enfants n'étant que très peu concernés par ce genre de traitement.

Le but de mon travail de thèse est donc de fournir les informations choisies lors de cette réunion. Mon travail peut ainsi se diviser en deux parties :

- L'une d'analyse systématique des données disponibles dans la littérature permettant de rassembler les informations nécessaires à l'élaboration des fiches, qui abordera la pharmacocinétique, la surveillance biologique et les possibilités (ou non) de neutralisation des nouveaux anticoagulants.
- l'autre consistant à une première mise en forme de fiches synthétiques à partir de réflexions faites avec les praticiens hospitaliers sur les informations qu'elles doivent comporter et les questions auxquelles elles doivent permettre de répondre.

**INTRODUCTION**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

Depuis plusieurs décennies, les traitements anticoagulants sont largement utilisés, notamment dans de nombreuses affections cardiovasculaires. Les limites du traitement conventionnel par héparine non fractionnée (HNF) (surveillance, résistance à l'héparine, thrombopénie induite par l'héparine...) ont orienté la recherche vers d'autres molécules aux propriétés antithrombotiques, qui progressivement remplacent les anciennes molécules. Parmi ces nouveaux anticoagulants se trouvent des inhibiteurs indirects de la thrombine, qui agissent par l'intermédiaire de l'Antithrombine (AT) caractérisés par une importante activité relative anti-Xa (héparines de bas poids moléculaire, danaparotide, fondaparinux), et les inhibiteurs directs de la thrombine représentés par les hirudines recombinantes, l'argatroban et prochainement par le mélagatran et sa pro-drogue utilisable par voie orale, le ximélagatran (figure 1).



**Figure 1 : Sites d'actions des différents agents antithrombotiques actuels**

(d'après Boneu et al, 1998).

Avec PL = phospholipides, PC= protéine C, PS= protéine S, TFPI= Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Dans cette partie bibliographique, après quelques rappels sur la physiologie de la coagulation d'une part et sur les notions de base de pharmacocinétique d'autre part dans la partie introductive, nous détaillerons pour chaque anticoagulant cité précédemment les paramètres pharmacocinétiques, les méthodes de surveillance biologique et les méthodes de neutralisation.

## **A/ RAPPELS DE PHARMACOCINÉTIQUE**

La pharmacocinétique d'un médicament consiste en l'étude en fonction du temps, des différents aspects (absorption, biodisponibilité, distribution et élimination) du devenir du principe actif dans l'organisme <sup>5</sup>. La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action. La connaissance des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament ainsi que le monitoring de ces données chez le patient sont utiles à la détermination des doses efficaces et toxiques d'un médicament et les conditions dans lesquelles peut se produire un surdosage. L'établissement de la conduite à tenir face à une situation de surdosage et/ou d'apparition d'effet indésirable majeur (hémorragie grave dans le cas des traitements anticoagulants) devra se faire en tenant compte de ces données.

Différents paramètres permettent de définir la pharmacocinétique d'un médicament. L'objet de ce chapitre est de définir quelques uns de ces paramètres puis quelques situations physiologiques (âge, grossesse) ou pathologiques (insuffisance rénale, obésité) dans lesquelles ils sont susceptibles d'être modifiés.

### **I- Définitions**

#### **1) Absorption**

L'absorption d'un médicament est l'ensemble des phénomènes qui conduisent à l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine après administration extravasculaire. Dans le cas d'un médicament administré par voie sous-cutanée (SC), la vitesse d'absorption est fonction du type de tissu dans lequel est réalisée l'injection, du volume d'injection mais aussi des propriétés physico-chimiques du médicament (nature de l'excipient, concentration en principe actif, cinétique de libération du principe actif...). L'absorption se fait le plus souvent par diffusion passive, elle est donc généralement plus lente après administration par voie SC que par voie intramusculaire (IM) car la circulation sanguine y est plus faible <sup>6</sup>.

#### **2) Biodisponibilité**

La biodisponibilité est une caractéristique d'un médicament administré à un système biologique intact. Elle rend compte de la manière dont le principe actif est mis à disposition

de l'organisme, sans préjuger de son action pharmacologique <sup>6</sup>. La biodisponibilité est définie à la fois par *la quantité* de principe actif absorbée à partir d'une forme pharmaceutique, qui arrive dans la circulation générale et par *la vitesse* à laquelle se produit le phénomène. La biodisponibilité absolue (F) correspond à la biodisponibilité d'un médicament administré par une voie extravasculaire comparée à celle administrée par voie intraveineuse. Il est également possible de calculer une biodisponibilité relative lorsqu'il s'agit d'une comparaison de deux formes galéniques différentes mais administrées par la même voie ou par des voies différentes de la voie intraveineuse.

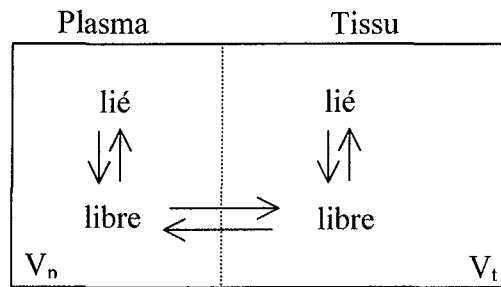
La biodisponibilité peut être déterminée en évaluant les concentrations de principe actif dans le sang total, le plasma, l'urine ou tout autre liquide biologique. On obtient alors une courbe des concentrations de principe actif en fonction du temps dont les caractéristiques, comme la concentration maximale ( $C_{max}$ ), le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $T_{max}$ ), ou l'aire sous la courbe (Area Under the Curve, AUC) correspondant à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini, serviront à déterminer la biodisponibilité.

La fraction F de principe actif absorbée, ou biodisponibilité absolue est déterminée soit à partir des aires sous la courbe soit à partir de la quantité de principe actif éliminée dans l'urines sous forme inchangée mais cette modalité n'est pas recommandée car la fraction de la dose éliminée sous forme inchangée dans les urines peut varier dans le temps et d'un individu à l'autre en fonction du pH, du débit urinaire et de la biotransformation extrarénale.

$$\text{Biodisponibilité absolue (F)} = \frac{\text{AUC}_{\text{voie extravasc}}}{\text{AUC}_{\text{voie IV}}}$$

### 3) Distribution

Après avoir franchi les étapes de mise à disposition et d'absorption dans le cas d'une administration extravasculaire, le médicament se trouve dans la circulation systémique. Il peut alors diffuser dans les érythrocytes et les autres cellules sanguines ou se fixer plus ou moins fortement aux protéines plasmatiques (albumine et  $\alpha$ -glycoprotéine acide essentiellement). Le médicament sous forme libre peut quitter l'espace vasculaire pour diffuser dans l'espace extravasculaire et être distribué dans les différents organes et compartiments liquidiens de l'organisme (figure 2).



**Figure 2: Modèle simplifié de la distribution à l'équilibre d'un médicament dans l'organisme** (adapté d'après Houin G, 1990).

$V_p$  = volume plasmatique ;  $V_t$  = volume d'eau extraplasmatique dans lequel se distribue le médicament

Le volume apparent de distribution d'un médicament est un paramètre pharmacocinétique qui reflète de façon quantitative l'ampleur de sa distribution dans l'organisme. Chez l'homme, la quantité totale de médicament dans le corps ne peut jamais être mesurée directement. Généralement, ce sont les concentrations plasmatiques ou sanguines du médicament qui sont mesurées. L'importance de la distribution peut être appréciée en mettant en relation la concentration plasmatique obtenue à un temps donné et la quantité connue de médicament dans le corps au même temps. Le volume apparent de distribution ( $V$ ) représente un volume fictif dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma<sup>5,6</sup>.

$$V = \frac{\text{Quantité dans le corps à l'équilibre}}{\text{Concentration plasmatique totale (C)}}$$

Une estimation du volume plasmatique  $V_p$  et du volume apparent de distribution  $V$ , permet alors d'évaluer la fraction de la quantité totale de médicament dans le plasma :

$$\left. \begin{array}{l} - \text{ quantité dans le plasma} = V_p \times C \\ - \text{ quantité dans le corps} = V \times C \end{array} \right\} \Rightarrow \text{Fraction du médicament dans le plasma} = \frac{V_p}{V}$$

D'après cette relation, plus le volume apparent de distribution est élevé, plus la fraction plasmatique sera faible.

La distribution est également caractérisée par la vitesse à laquelle le médicament diffuse dans les tissus et retourne dans le sang.

La distribution d'un médicament est influencée par différents facteurs, essentiellement :

- la liaison aux protéines plasmatiques dépendante de l'affinité de liaison, de la concentration en protéines qui peut varier dans certaines situations (insuffisance rénale, personne âgée), des interactions médicamenteuses...
- la liaison aux protéines tissulaires
- la perfusion sanguine
- les volumes liquidiens de l'organisme qui peuvent être modifiés dans certaines circonstances (fièvre, personne âgée...).

#### 4) Elimination

L'élimination d'un médicament de l'organisme se fait soit par biotransformation (ayant surtout lieu au niveau hépatique), soit par excrétion rénale sous forme inchangée, soit par les deux à la fois. Le métabolisme des médicaments par voie hépatique ne sera pas abordé dans ce travail, la plupart des anticoagulants traités (mis à part le ximélagatran) étant éliminée par voie rénale sous forme inchangée.

##### 4.1- Paramètres

L'élimination d'un médicament est quantifiée à l'aide de paramètres pharmacocinétiques tels que la constante de vitesse d'élimination, la demi-vie d'élimination, la clairance et le coefficient d'extraction<sup>5,6</sup>.

- *la constante de vitesse d'élimination ( $k_e$ )* est le rapport de la vitesse d'élimination sur la quantité présente à éliminer.

- *la période de demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ )* se définit comme le temps nécessaire pour éliminer la moitié de la quantité de principe actif dans l'organisme. Elle est obtenue par la formule suivante :

$$t_{1/2} \text{ (h)} = \frac{\ln 2}{k_e \text{ (h}^{-1}\text{)}}$$

- *la clairance (Cl)* se définit comme le volume de liquide (sang ou plasma) complètement épuré du principe actif par unité de temps. Il existe différentes clairances selon le fluide épuré (sang ou plasma) et l'organe épurateur (foie, rein, poumon voire l'organisme entier).

$$\text{Clairance (L.h}^{-1} \text{ ou mL.min}^{-1}) = \frac{\text{vitesse d'excrétion}}{\text{concentration à l'équilibre}}$$

Pour un organe donné, on peut calculer la clairance en fonction du coefficient d'extraction (E) et du débit sanguin (Q) au niveau de cet organe. Le coefficient d'extraction correspond à la capacité de l'organe à capter le produit à partir du fluide qui le perfuse et correspond au rapport :

$$E = \frac{C_A - C_v}{C_A}$$

avec  $C_A$  = concentration de la substance à l'entrée de l'organe

$C_v$  = concentration de la substance à la sortie de l'organe

La clairance pour cet organe correspond alors à :

$$Cl = Q \times E$$

Il est important de noter que les valeurs de clairance soit rénale, soit hépatique, ne peuvent dépasser certaines valeurs correspondant au débit sanguin rénal ou hépatique à savoir respectivement  $1,1\text{L.min}^{-1}$  et  $1,35\text{L.min}^{-1}$ .

La clairance totale est la somme des diverses clairances des organes d'excrétion. Elle peut s'exprimer par la relation suivante :

$$Cl = \frac{F \times D}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

Avec F = facteur de biodisponibilité

D = dose administrée

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$  = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps.

La clairance totale ainsi calculée permettra, combinée à la valeur du volume de distribution, de prévoir le temps nécessaire à l'épuration totale de la substance par l'organisme, par l'intermédiaire de la période de demi-vie qui s'exprime alors :

$$t'_{1/2} \text{ (h)} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{\ln 2 \times V}{Cl}$$



#### *4.2- Excrétion rénale*

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments anticoagulants étudiés dans notre travail. La présence du principe actif dans les urines s'explique par la contribution de la filtration glomérulaire et parfois de la sécrétion tubulaire, laquelle permet le passage du principe actif du sang vers la lumière des tubules. Une partie plus ou moins importante retourne dans le plasma par le phénomène de réabsorption tubulaire <sup>5</sup>.

La filtration glomérulaire est un processus de diffusion passive dépendant d'un gradient de pression. Seul le médicament sous forme libre non liée aux protéines plasmatiques est filtré. La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif ayant une spécificité spatiale et structurelle. La réabsorption tubulaire se fait par diffusion passive et dépend du pH de l'urine, du degré d'ionisation du médicament et de sa liposolubilité.

L'intégrité de la fonction rénale peut être évaluée au moyen d'une substance endogène, la créatinine, qui est une substance non métabolisée et exclusivement éliminée par le rein, sa clairance totale étant donc égale à la clairance rénale. Elle est presque exclusivement filtrée au niveau du rein sans sécrétion ni réabsorption, sa clairance reflète donc la capacité de filtration. La clairance de la créatinine est estimée en moyenne à  $125 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  <sup>6</sup>.

## II- Situations particulières modifiant la pharmacocinétique des médicaments

L'intensité de l'effet pharmacologique d'un médicament chez une population spéciale (enfant, personne âgée, insuffisant rénal...) est souvent différente de celle observée chez un adulte jeune à la suite de l'administration d'une même dose de ce médicament. Cette différence peut s'expliquer par des différences d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique (modification de la sensibilité d'un récepteur par exemple).

### 1) Modifications physiologiques

#### 1.1- Age

Le début et la fin de la vie sont des périodes où les systèmes physiologiques mis en jeu dans l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments ne sont pas encore matures ou se trouvent altérés. L'utilisation des nouveaux anticoagulants chez les jeunes enfants étant très restreinte, nous n'aborderons que les modifications de pharmacocinétique chez le sujet âgé.

Le vieillissement s'accompagne d'une série de transformations entraînant l'affaiblissement et le ralentissement de la plupart des fonctions de l'organisme (figure 3). Cependant, le vieillissement se fait de façon progressive et il existe une grande variabilité interindividuelle qui augmente dans les classes d'âge les plus élevées <sup>7</sup>.

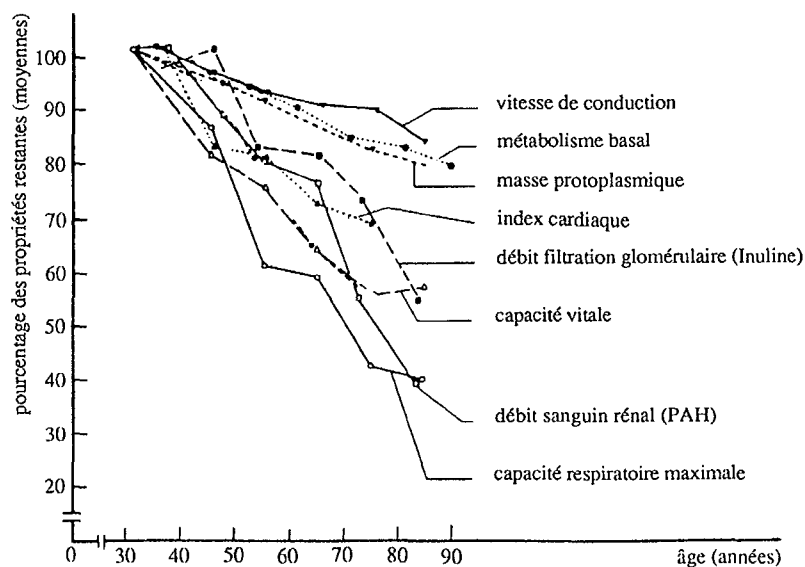


Figure 3: Diminution des fonctions physiologiques en fonction de l'âge chez l'homme  
(d'après Houin, 1990).

### *1.1.1- Absorption*

La vitesse d'absorption après une administration sous-cutanée peut être réduite chez la personne âgée du fait de la diminution du débit sanguin local et du remplacement des tissus bien irrigués par du tissu conjonctif et du tissu adipeux <sup>8</sup>.

Après administration par voie orale, la vitesse d'absorption peut être modifiée par l'augmentation du pH au niveau gastrique, la diminution de la surface d'absorption intestinale associée à une réduction de la vidange gastrique et de la motilité intestinale et une réduction du débit sanguin de l'ordre de 40%. Cependant, la biodisponibilité est quantitativement peu modifiée sauf pour les médicaments à haute extraction hépatique.

### *1.1.2- Distribution*

La phase de distribution est influencée directement par la liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires, le débit sanguin de perfusion des organes et tissus et la composition corporelle, trois facteurs modifiés chez la personne âgée.

La liaison aux protéines plasmatiques est modifiée du fait d'une variation de la répartition des protéines plasmatiques chez la personne âgée et non pas de la concentration totale en protéines dans le plasma. Ainsi il existe généralement une diminution de la concentration en albumine et une augmentation de l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide, ce qui conduit selon les propriétés physico-chimiques du médicament à une fixation plus ou moins importante du médicament <sup>8</sup>. Toutefois, ces variations n'influencent que peu la pharmacocinétique des anticoagulants étudiés dans ce travail, ces molécules ne présentant qu'un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques.

Les proportions des divers constituants corporels varient selon le sexe et selon l'âge. Ainsi, avec l'âge, il se produit une augmentation de la proportion des graisses ( $\approx$  50%) et une diminution ( $\approx$  30%) de celle des autres tissus (organes vitaux et muscles). La proportion d'eau intracellulaire est également diminuée alors que celle de l'eau extracellulaire demeure inchangée (figure 4).

15	graisses	30
23	masse maigre	17
42	eau intra-cellulaire	33
20	eau extra-cellulaire	20
20 ans		75 ans

**Figure 4: Effet de l'âge sur la composition corporelle en pourcentage de poids corporel**

(d'après Rossman, 1979)<sup>9</sup>

Enfin, le débit sanguin de perfusion se trouve diminué de façon plus ou moins importante selon les organes. L'ensemble de ces modifications peut conduire à des variations du volume de distribution du médicament qui peuvent induire une certaine toxicité du médicament chez ce type de population <sup>7</sup>.

### 1.1.3- Elimination

Les effets du processus du vieillissement sur la fonction rénale ont abondamment été étudiés. Ainsi, il a été mis en évidence des changements anatomiques et physiologiques, en particulier une diminution de la masse rénale et une réduction du nombre et de la taille des néphrons. Bien qu'il existe des variations considérables entre les sujets de même âge, tous les aspects de la fonction rénale (filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption) semblent diminuer avec l'âge <sup>7</sup>. La diminution de l'excrétion rénale des médicaments est généralement fonction de la gravité de cette altération de la fonction rénale. La clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) est l'index le plus souvent utilisé pour mesurer la filtration glomérulaire. Elle peut être mesurée expérimentalement à l'aide d'un recueil urinaire sur 24h ou estimée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault <sup>10</sup>:

$$Cl_{cr} = \frac{140 - \text{âge (ans)} \times \text{masse corporelle (kg)}}{\text{créatininémie (mg/L)} \times 7,2}$$

ou

$$Cl_{cr} = \frac{140 - \text{âge (ans)} \times \text{masse corporelle (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L)} \times 0,814}$$

} Valeur à multiplier par  
0,85 chez la femme

La posologie doit être alors ajustée en fonction de cet index car la diminution de la fonction rénale peut provoquer un ralentissement de l'élimination du médicament (surtout si ce dernier est éliminé principalement par cette voie) qui se traduit par un allongement de la période de demi-vie, et conduire après administration répétée du médicament à un phénomène d'accumulation pouvant être à l'origine d'un surdosage médicamenteux<sup>8</sup>.

## ***1.2- Grossesse***

La complexité d'un traitement est augmentée par les conditions physiologiques de la grossesse. Les changements physiologiques et métaboliques spécifiques influencent l'absorption, la distribution, l'élimination et la durée d'action des médicaments et par conséquent, leur efficacité et leur toxicité.

### ***1.2.1- Modifications physiologiques***

Les principales modifications susceptibles d'influer de manière significative sur la disposition des médicaments pendant la grossesse sont présentées dans le tableau suivant :

Systèmes	Paramètres	Modifications	Période
Gastro-intestinal	Motilité Sécrétion acide Sécrétion de mucus	↓ ↓ ↑	
Respiratoire	Ventilation alvéolaire Volume courant Volume résiduel Débit sanguin	↑ ↑ ↓ ↑	
Cardiovasculaire	Débit cardiaque Rythme Volume d'éjection Débit sanguin périphérique Résistance périphérique Irrigation : peau, muqueuse	↑ (30-40%) ↑ (0-20%) ↑ ↑ ↓ ↑	À partir 6 <sup>ème</sup> semaine. Maxi 2 <sup>nd</sup> trimestre Fin 1 <sup>er</sup> trimestre
Rénal	Irrigation Filtration glomérulaire	↑ ↑	
Métabolisme	Consommation d'oxygène Température corporelle Métabolisme hépatique Métabolisme placentaire et foetal	↑ ↑ (0,5°C) ↔ ou ↑ présent	
Sanguin	Volume sanguin total Volume plasmatique Eau corporelle totale Masse érythrocytaire Hémoglobine Phospholipides Cholestérol Acides gras libres  Protéines : - albumine - globulines  Créatinine Urée Réserves lipidiques	↑ (35-40%) ↑ (50%) ↑ (7-8L) ↑ (18%) ↓ ↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑  ↓ (55%) ↓ (40%) ↑	} Fin 1 <sup>er</sup> trimestre. Maxi entre 30 et 34 <sup>ème</sup> semaine  Diminution tout au long de la grossesse. Maxi en fin de grossesse

**Tableau I : Changements physiologiques pendant la grossesse**

(d'après Krauer B., 1987)<sup>11</sup>

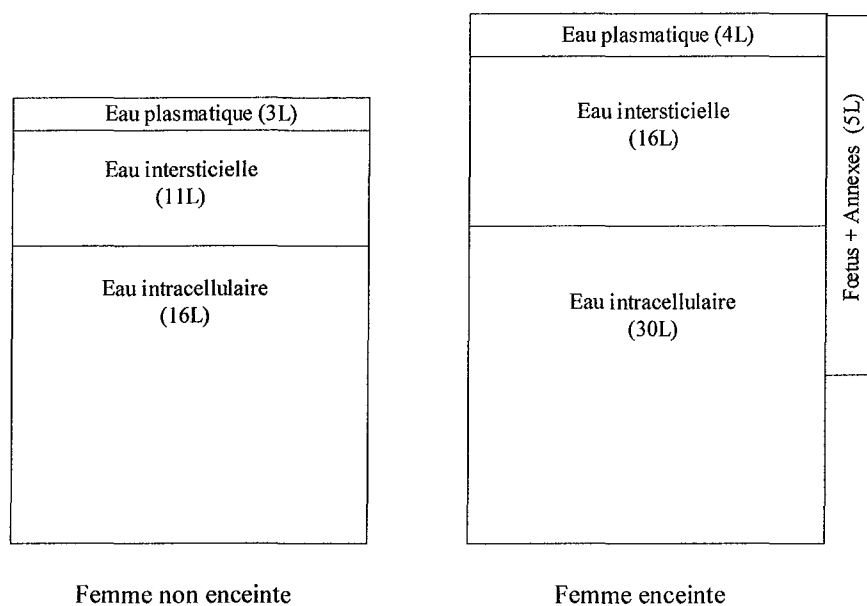
### 1.2.2- Absorption

L'absorption des médicaments se trouve essentiellement modifiée après administration par voie orale du fait de l'augmentation du pH gastrique et de l'augmentation du temps de vidange gastrique associé à un ralentissement de la motricité intestinale. Quelques modifications de l'absorption des médicaments peuvent être observées après administration par voie intramusculaire (meilleure irrigation des tissus liée aux changements des paramètres cardiovasculaires mais aussi diminution du retour veineux) ou par voie pulmonaire (absorption favorisée par l'hyperventilation et les modifications hémodynamiques)<sup>12</sup>.

### 1.2.3- Distribution

La distribution du médicament va être différente chez la femme enceinte du fait :

- des modifications de débit sanguin (au niveau cardiaque et rénal essentiellement)
- des modifications de liaison du médicament aux protéines plasmatiques : la diminution de la concentration en albumine plasmatique et de son affinité pour les médicaments augmente la fraction libre du médicament. Cet effet est apparent de la quinzième semaine de grossesse jusqu'au cinquième jour du post-partum. Toutefois, les substances basiques qui se lient aux bêtaglobulines garderont le même taux de liaison aux protéines plasmatiques<sup>12,13</sup>.
- d'une modification des compartiments liquidiens et de la proportions des différents tissus (figure 5) : le volume plasmatique augmente de presque 50% entraînant une dilution des globules rouges ainsi qu'une hypoalbuminémie. L'eau totale du corps est fortement augmentée : 40% de cette augmentation correspondent aux produits de conception (fœtus, placenta, liquide amniotique) et 60% touchent l'organisme maternel. Cette expansion des volumes liquidiens modifie la distribution des médicaments hydrosolubles en particulier. En outre, la composition corporelle se modifie : il se produit une accumulation de graisse (3 à 4 kg et jusqu'à 10 kg en fin de grossesse) sous forme de dépôts sous-cutanés<sup>13</sup>.



**Figure 5 : Différence de répartition de l'eau corporelle chez la femme enceinte et non enceinte (d'après Houin G, 1990).**

- de la présence du fœtus et de la barrière placentaire. Les médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques franchissent de façon plus ou moins importante la barrière placentaire et peuvent avoir une activité au niveau de l'unité foeto-placentaire<sup>12,13</sup>. Dans le contexte de notre étude, les HBPM ne franchissent pas la barrière placentaire de par leur poids moléculaire et les autres anticoagulants étudiés ne sont pas utilisés pendant la grossesse, aussi nous ne détaillerons donc pas cet aspect.

#### 1.2.4- Elimination rénale

Le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse et double au bout de la 26<sup>ème</sup> semaine de gestation. La filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine se trouvent aussi fortement augmentées mais la sécrétion tubulaire reste inchangée. L'élimination rénale des médicaments se trouve donc augmentée chez la femme enceinte, d'autant plus que la liaison aux protéines plasmatiques et l'expansion liquidienne contribuent à une excrétion rénale accrue<sup>12,13</sup>.



## **2) Situations pathologiques**

### ***2.1- Insuffisance rénale***

La présence d'une insuffisance rénale est associée à des changements physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur la pharmacocinétique de certains médicaments.

#### **2.1.1- Absorption**

La biodisponibilité des médicaments est généralement peu modifiée par le contexte d'insuffisance rénale. Cependant, la diminution des débits sanguins périphériques et du retour veineux et la présence d'œdème fréquente chez ce type de patients, peuvent modifier la résorption des médicaments administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire <sup>6</sup>. Après administration par voie orale, ce sont les symptômes gastro-intestinaux de type nausée vomissement et la quantité d'urée non éliminée qui peuvent influencer la résorption médicamenteuse <sup>14</sup>.

#### **2.1.2- Distribution**

La distribution des médicaments peut être modifiée par altération de la liaison aux protéines plasmatiques du fait des variations des concentrations en albumine plasmatique (diminuée) et en  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide ainsi qu'en lipoprotéines (augmentées) mais aussi de la compétition sur les sites de fixations avec les substances endogènes accumulées chez ces patients (urée, créatinine, acides gras libres...) et de la diminution de l'avidité de l'albumine pour les médicaments, induite par un changement structural qualitatif provoqué par les substances urémiques <sup>14</sup>. Cependant les médicaments étudiés dans notre travail présente un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques.

Un autre paramètre susceptible de faire varier le volume de distribution du médicament chez l'insuffisant rénal est la modification des compartiments liquidiens mais cette variation est difficilement prévisible <sup>14</sup>.

#### **2.1.3- Elimination rénale**

Les anticoagulants étudiés sont essentiellement éliminés par voie rénale. Dans le contexte d'une insuffisance rénale, leur clairance sera donc diminuée et par conséquent le temps de demi-vie d'élimination sera allongé. Ce ralentissement de l'élimination peut conduire à des phénomènes d'accumulation lors d'administrations répétées pouvant entraîner un surdosage. C'est pourquoi une adaptation de la posologie est souvent nécessaire chez ce type de patient, en tenant compte du degré d'insuffisance rénal atteint <sup>14</sup>.

## ***2.2- Obésité***

L'obésité est une pathologie qui induit de nombreux changements physiopathologiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments par rapport à l'individu sain. Parmi ces changements, il existe en particulier une modification de la masse corporelle avec augmentation de la masse de tissu adipeux, mais aussi de la masse maigre, et des variations hémodynamiques relatives à l'augmentation de la taille du cœur et du volume sanguin total. L'excès de poids des patients est évalué grâce à un index appelé index de masse corporelle (IMC ou Body Mass Index BMI).

$$\text{IMC} = \frac{\text{masse (kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (m)}}$$

Le terme de surpoids correspond à un IMC compris entre 25 et 30 et celui d'obésité à un IMC > 30.

### ***2.2.1- Absorption***

L'impact de l'obésité sur l'absorption des médicaments et leur biodisponibilité est peu connu mais les différentes études conduites sur ce sujet semblent indiquer qu'il n'existe pas de modifications majeures de l'absorption des médicaments entre l'obèse et le non-obèse<sup>15-17</sup>.

### ***2.2.2- Distribution***

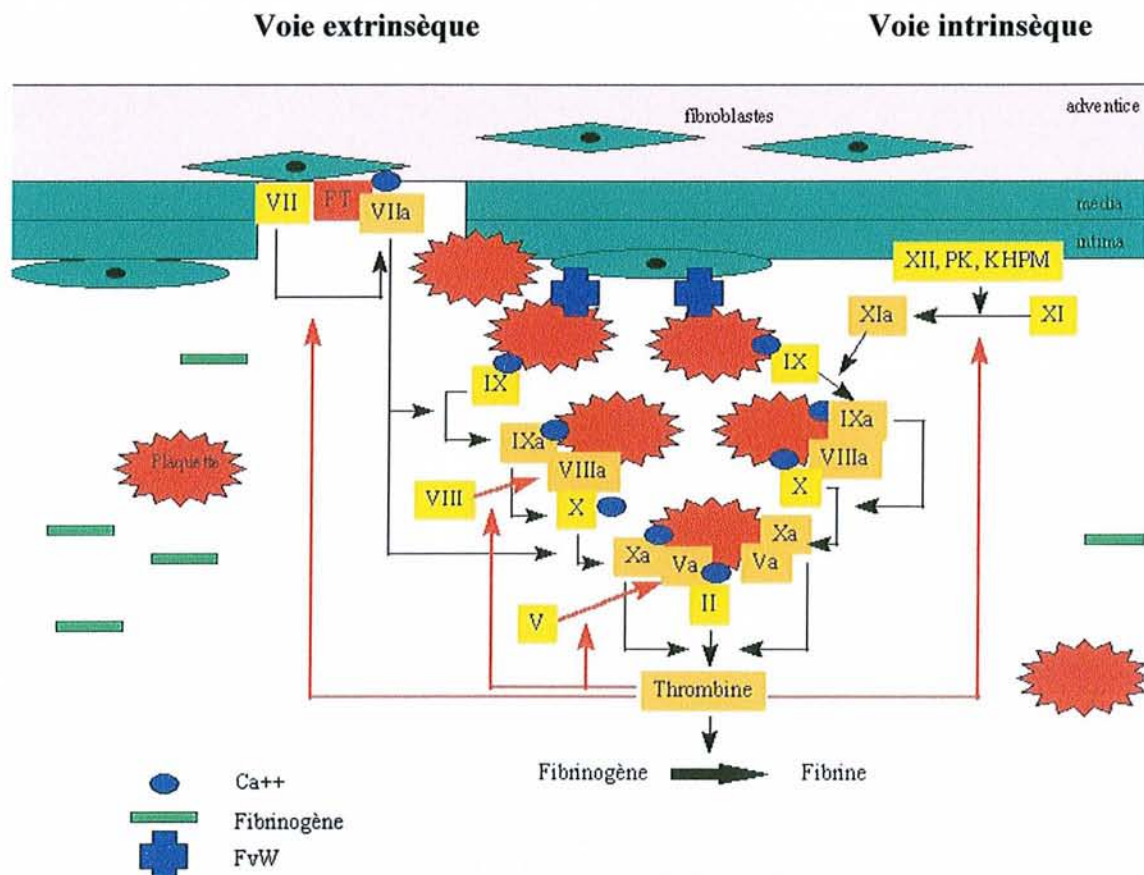
Le volume de distribution des médicaments est généralement modifié dans ce type de population de par les changements de la composition corporelle essentiellement. Il varie en fonction des propriétés physico-chimique du médicament : ainsi il aura tendance à augmenter pour les principes actifs lipophiles et à diminuer pour les principes actifs polaires<sup>15</sup>. Cependant, il existe des exceptions et il est donc difficile de généraliser et donc d'estimer les modifications inhérentes à chaque médicament. Elles doivent être déterminées au cas par cas. La distribution des médicaments peut également être modifiée de par l'altération de l'affinité des protéines plasmatiques (en particulier l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide) mais encore une fois, cela concerne peu les médicaments étudiés dans ce travail.

### 2.2.3- Elimination rénale

Les données concernant les modifications de la fonction rénale chez l'obèse sont assez contradictoires. Certains auteurs ont mis en évidence une augmentation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine chez ce type de patients<sup>15 17</sup> alors que d'autres n'ont pas observé de différence par rapport à des sujets de poids normal, certains ayant même observé une tendance à une diminution de la filtration glomérulaire<sup>15</sup>. Ces résultats contradictoires seraient liés à des différences dans le degré d'obésité des patients étudiés et à l'existence de pathologie rénale sous-jacente.

## B/ RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

La coagulation du sang est l'un des deux éléments du mécanisme de défense qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire. La lésion d'un vaisseau provoque en effet dans un premier temps une vasoconstriction accompagnée d'une adhérence des plaquettes au site même de la lésion, suivie de l'activation et de l'agrégation des plaquettes : ces réactions sont regroupées sous le terme « d'hémostase primaire ». L'amas plaquettaire va ensuite très rapidement être consolidé par un réseau de fibrine insoluble. La coagulation du sang est l'aboutissement d'une cascade de réactions d'une dizaine de protéines plasmatiques qui interagissent entre elles et avec des surfaces cellulaires procoagulantes à l'aide d'ions calciques (figure 6). C'est un processus hémostatique très efficace qui conduit à la production de thrombine, enzyme pivot de l'hémostase qui permet la formation du caillot de fibrine<sup>18</sup>.



**Figure 6 : Représentation schématique de la coagulation (D'après Guillin et Bezeaud, 1995). Avec**

*FT= facteur tissulaire, PK= prékallicréine, KHPM = kinogène de haut poids moléculaire.*

## **I- Les différentes étapes de la coagulation**

Un enchaînement de réactions enzymatiques transforme des pro-enzymes inactives en enzymes actives en présence de cofacteurs protéiques. La vitesse est optimale lorsque les facteurs de coagulation sont fixés sur les phospholipides anioniques de la membrane des plaquettes activées. L'événement initial est l'exposition de facteur tissulaire qui déclenche la voie extrinsèque. Plus accessoirement, la coagulation peut être initiée par le contact du facteur XII, du facteur XI, de la prékallicréine et du kininogène de haut poids moléculaire avec le sous-endothélium, déclenchant la voie intrinsèque. Les deux voies se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X. Le facteur Xa forme alors un complexe équimoléculaire (appelé « prothrombinase ») avec le facteur Va en présence d'ions calcium et des phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes, complexe qui va permettre l'activation de la prothrombine en thrombine et ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine<sup>18</sup>.

## **II- La thrombine, enzyme clé de la coagulation et cible des anticoagulants**

La thrombine joue un rôle central dans les mécanismes de l'hémostase dont elle est à la fois l'effecteur final et le régulateur<sup>19</sup>. D'une part, elle amplifie sa propre formation en activant les facteurs V et VIII et aussi le facteur XI (figure 7). En outre, cette enzyme est l'agoniste physiologique plaquettaire le plus puissant. Les plaquettes possèdent plus de 1500 récepteurs de haute ou moyenne affinité pour la thrombine, dont la stimulation active des phospholipases A et C<sup>20</sup>. Ainsi des traces de thrombine incapables de produire de la fibrine peuvent activer les plaquettes. D'autre part, elle possède également une activité de régulation de l'hémostase en déclenchant des mécanismes endothéliaux, en particulier l'activation du système de la protéine C et la production de prostacycline par l'endothélium. Enfin, l'activité de la thrombine ne se limite pas à l'hémostase puisqu'elle joue un rôle dans l'inflammation, le chimiotactisme des cellules sanguines, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse<sup>18</sup>.

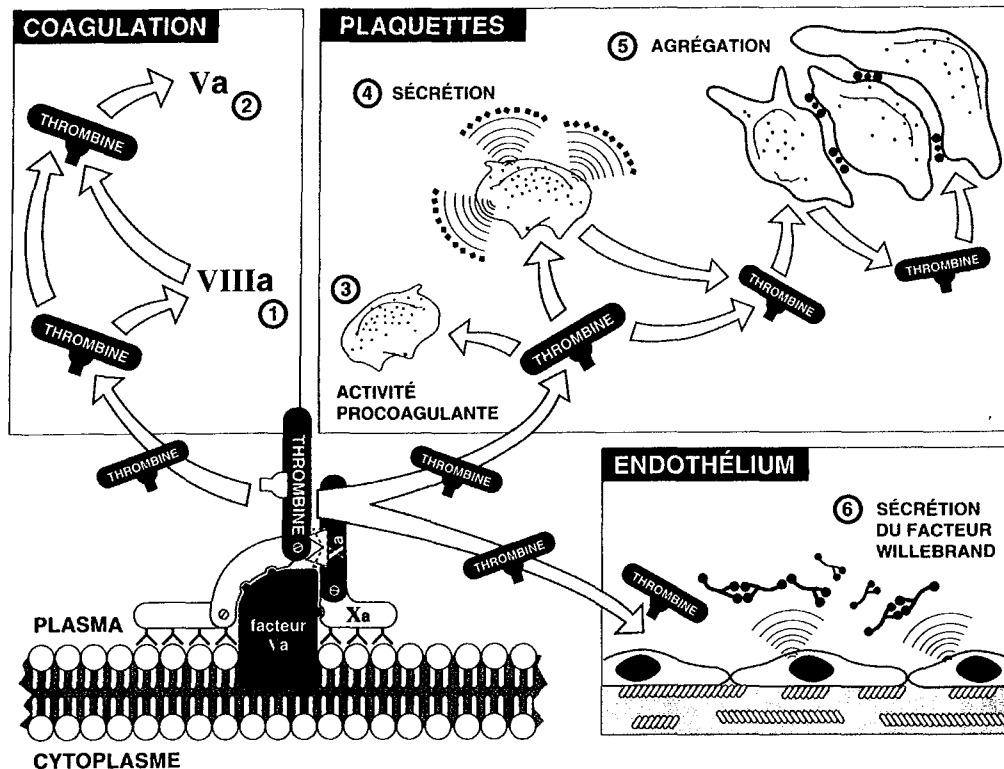
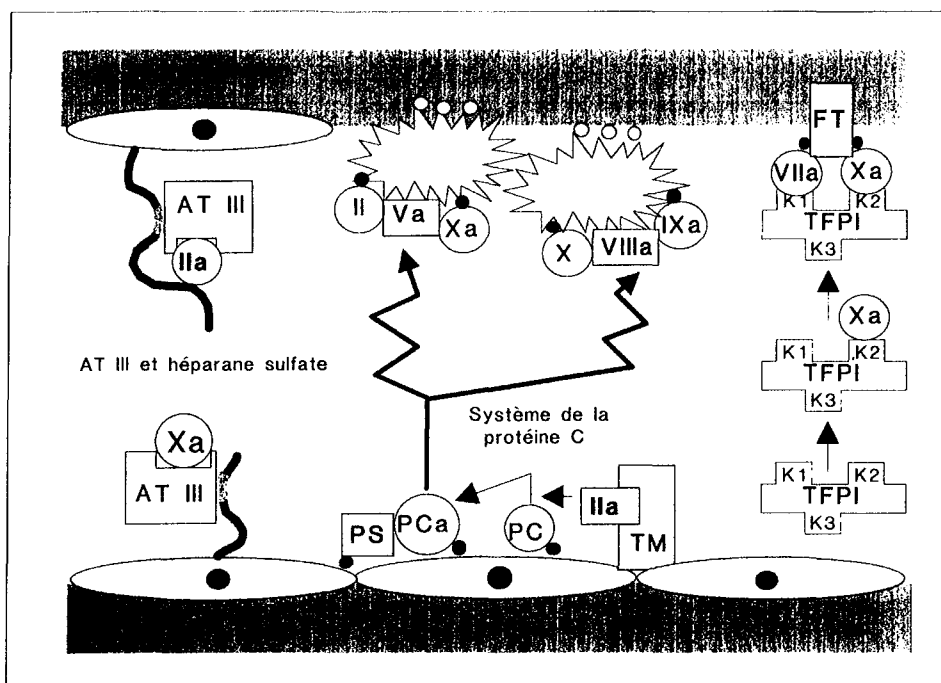


Figure 7 : Mécanismes d'amplification de l'hémostase par la thrombine (d'après Jobin, 1995)

### III- Régulation de la coagulation par les inhibiteurs physiologiques

La protection contre l'extension du processus de coagulation à distance du point d'appel est assurée par plusieurs mécanismes. Les facteurs de coagulation activés localement sont rapidement dilués dans la circulation où ils vont être inactivés par des inhibiteurs physiologiques, plasmatiques ou cellulaires.

Cette régulation de la coagulation est assurée par trois systèmes principaux (figure 8) : un glycosaminoglycane de la membrane endothéliale (héparane sulfate) fixe l'**antithrombine (AT)** par l'intermédiaire d'un site de reconnaissance spécifique et potentialise son action. Une protéine de la membrane endothéliale, la **thrombomoduline**, fixe la thrombine et lui permet d'activer la **protéine C**, qui à son tour, en présence de **protéine S**, dégrade les facteurs Va et VIIIa. Enfin, la cellule endothéliale produit un inhibiteur plasmatique, l'**inhibiteur de la voie du facteur tissulaire** ou **Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)**, qui après avoir fixé et inhibé le facteur Xa, se fixe sur le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa inhibant la voie extrinsèque de la coagulation <sup>18</sup>.



**Figure 8 : Systèmes physiologiques d'inhibition de la coagulation.**

*(d'après Guillin et Bezeaud, 1995)*

### 1) L'antithrombine (AT)

L'AT est une serpine à large spectre qui inactive la thrombine, les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa, la kallikréine, la plasmine, l'urokinase et la trypsine en formant avec chacune de ces enzymes un complexe équimoléculaire qui implique le site actif de l'enzyme et le site réactif de l'AT. Le complexe formé, irréversible et inactif, est rapidement éliminé de la circulation. L'interaction entre l'AT et ces composés est lente mais est accélérée considérablement en présence d'héparine ou de ses dérivés et notamment son analogue présent naturellement à la surface de la paroi vasculaire, l'héparane-sulfate<sup>18</sup>.

Cette enzyme est donc la cible des certains anticoagulants en particulier l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire et le fondaparinux de sodium, qui agissent en augmentant l'affinité de l'AT sur la thrombine et/ou sur le facteur Xa essentiellement.

## **2) Système de la Protéine C**

La protéine C circule dans le plasma sous forme de précurseur inactif. Elle n'est activée que lorsque la thrombine a été produite. La thrombine se lie alors à la thrombomoduline de la membrane endothéliale, formant un complexe équimoléculaire réversible mais de très haute affinité. La formation de ce complexe conduit à un changement de spécificité de la thrombine qui devient alors capable d'activer la protéine C et qui perd sa capacité à transformer le fibrinogène en fibrine mais aussi à activer les plaquettes et les facteurs V et VIII. L'activation de la protéine C se fait par scission d'une liaison peptidique <sup>18</sup>.

La protéine C activée peut alors, après fixation sur les phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes activées et en présence d'ions calcium et d'un cofacteur, la protéine S, exercer une action protéolytique sur les facteurs Va et VIIIa conduisant à leur inactivation <sup>20</sup>.

## **3) L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)**

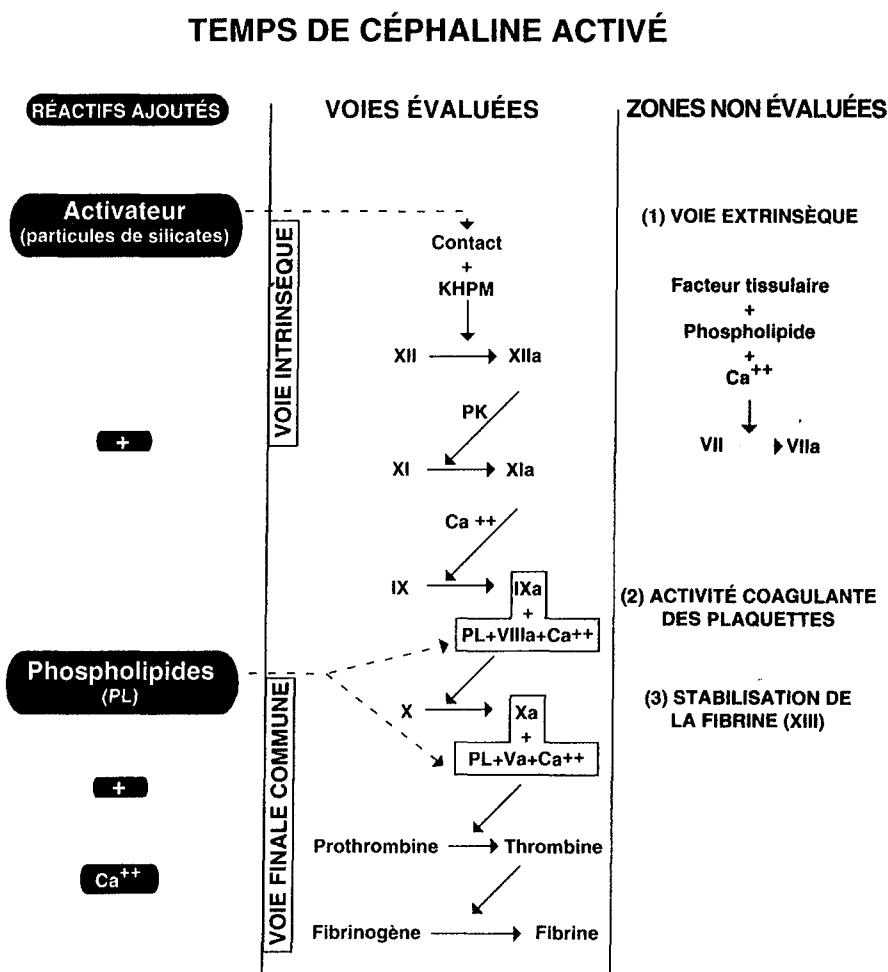
Cet inhibiteur permet l'inactivation du complexe facteur VIIa-facteur tissulaire en deux étapes. Pour pouvoir se déclencher, ce système nécessite que le facteur Xa ait été produit. La première étape consiste donc en la fixation du facteur Xa sur le TFPI qui conduit à l'inactivation du facteur Xa. Ce complexe TFPI-Xa va ensuite pouvoir se lier au complexe facteur tissulaire-facteur VIIa pour former un nouveau complexe quaternaire où les facteurs Xa, VIIA et le facteur tissulaire n'ont plus d'activité <sup>18</sup>.

L'héparine et les HBPM sont capables de potentialiser l'action du TFPI en favorisant la libération du TFPI fixé à la paroi vasculaire dans le plasma et en augmentant l'affinité de celui-ci pour le facteur Xa.



## IV- Principaux tests d'exploration de la coagulation

### 1) Temps de céphaline activateur (TCA)



**Figure 9 : Facteurs et réactions évalués par le temps de céphaline activateur (d'après Jobin, 1995)**  
avec KHBPM= kininogène de haut poids moléculaire, PK= prékallitréine, Ca<sup>2+</sup> = ions calciques

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquette, après (figure 9) :

- addition de céphaline, qui joue le rôle de substitut des phospholipides procoagulants des plaquettes activées
- activation du système contact de la coagulation par des particules ou microparticules solides (célite, kaolin, silice) ou soluble (acide éllagique)
- recalcification.

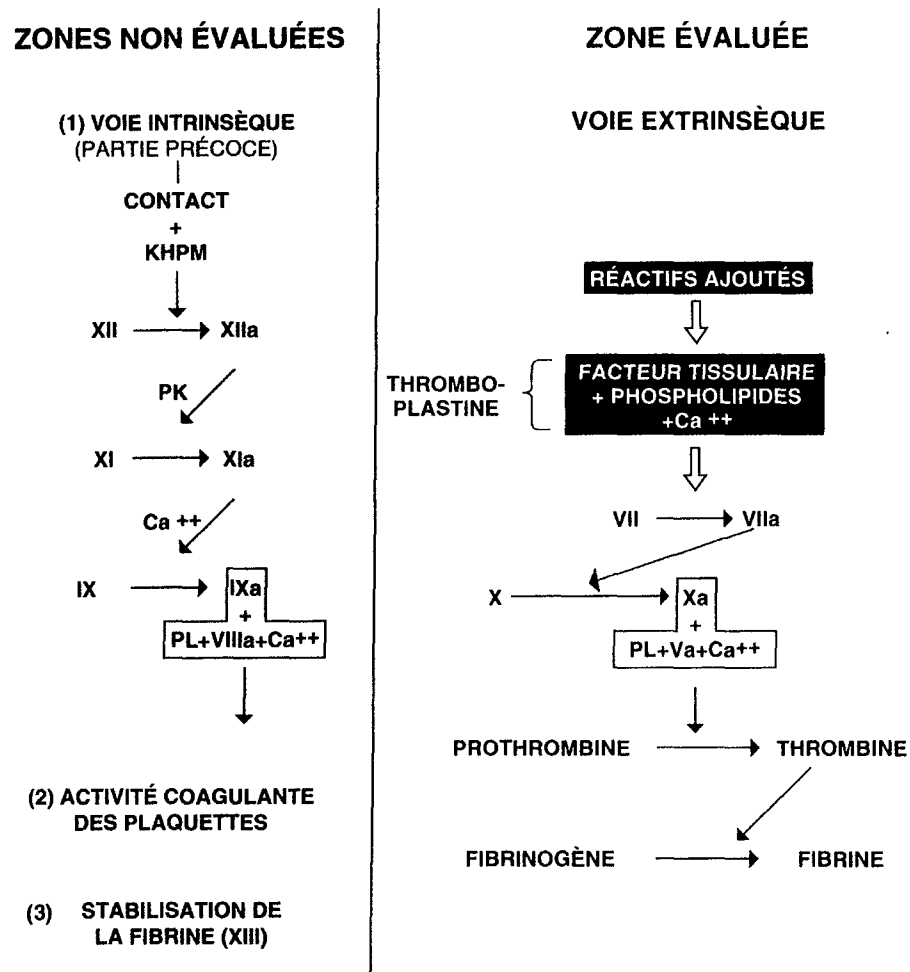
Cette épreuve englobe les voies intrinsèque et finale commune : seuls les facteurs tissulaires, VII et XIII et l'activité coagulante des plaquettes ne sont pas évalués. Le tout début des voies intermédiaire et extrinsèque n'est donc pas analysé par ce test<sup>20</sup>.

Les valeurs normales du TCA varient en fonction du réactif et de l'instrumentation. Les médianes sont généralement comprises entre 20 et 40 s<sup>21</sup>.

L'héparine non fractionnée et à un degré bien moindre les héparines de bas poids moléculaire, qui interrompent la boucle d'activation des facteurs V et VIII par les premières traces de thrombine formée, retardent la mise en place des complexes multimoléculaire et prolongent le TCA. Les dérivés de l'hirudine agissent de même. La sensibilité du TCA à l'héparine et aux hirudines varie en fonction des réactifs utilisés<sup>21</sup>.

## 2) Temps de Quick (TQ)

### TEMPS DE QUICK



**Figure 10 : Facteurs et réactions évalués par le Temps de Quick (d'après Jobin)**  
avec KHPM= kininogène de haut poids moléculaire, PK= prékallitréine, PL= phospholipides  
et Ca<sup>2+</sup> = ions calciques

Le TQ est le temps de coagulation d'un plasma citraté après recalcification et addition de d'un excès d'une préparation de facteur tissulaire et de phospholipides appelée thromboplastine (figure 10). Cette puissante thromboplastine active rapidement le facteur VII et la voie extrinsèque : la coagulation se produit alors rapidement (9 à 12 s normalement). Cependant les résultats sont généralement donnés sous forme de pourcentage d'activité (sauf dans le cas de la surveillance d'un traitement anticoagulant par voie orale) improprment appelé « taux de prothrombine ». Ce pourcentage d'activité est calculé en convertissant le temps du patient par comparaison à une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) obtenue en mesurant le temps de coagulation d'un pool de plasmas normaux dilués. Ainsi une activité de 100% correspond à celle d'un plasma normal pur et à 50% à celle d'un plasma dilué au demi<sup>21</sup>.

### 3) Temps de thrombine

Le temps de thrombine est un test simple qui explore la phase finale de la coagulation. Une faible quantité d'une solution de thrombine est ajoutée au plasma citraté et on mesure ensuite le temps d'apparition du caillot de fibrine, qui se situe normalement aux alentours de 15 à 20 s<sup>20</sup>. Ce test permet d'explorer les deux premières étapes de la fibrinoformation soit la protéolyse des fibrinopeptides A et B par la thrombine et la polymérisation des monomères qui aboutit à des multimères insolubles dans l'eau.

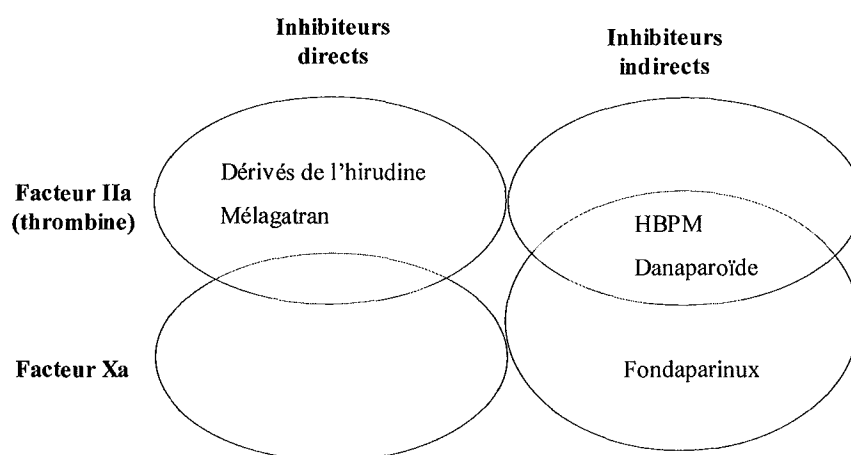
### 4) Temps d'écarine

Les tests de coagulation sont essentiellement utilisés pour permettre le dépistage et le diagnostic biologique des troubles de la coagulation mais ils permettent également la surveillance biologique des traitements anticoagulants. Le temps d'écarine est un test qui a été adapté en 1993 pour surveiller les traitements par les inhibiteurs directs de la thrombine, le TCA n'étant plus adapté pour des fortes doses de ce type d'anticoagulant. Ce test est pratiqué à partir de sang total ou de plasma en utilisant comme réactif l'écarine, qui est une protéase purifiée, extraite du venin de la vipère *Echis carinatus*<sup>22</sup>. L'écarine transforme la prothrombine en meizothrombine et autres produits intermédiaires, en l'absence de phospholipides et d'ions calcium. La meizothrombine, qui s'autocatalyse en  $\alpha$ -thrombine, possède une activité coagulante moins puissante que l' $\alpha$ -thrombine. Les inhibiteurs directs de la thrombine sont capables d'inhiber la meizothrombine alors que l'antithrombine et l'héparine sont dépourvues d'effet sur celle-ci.

Des études *in vitro* ont mis en évidence des corrélations appropriées entre les valeurs du temps d'écarine et les concentrations croissantes de plusieurs inhibiteurs directs de la thrombine<sup>22</sup>. En outre, le temps d'écarine présente l'avantage de ne pas être modifié par l'aspirine, les HBPM et l'HNF.

**ANALYSE SYSTÉMATIQUE DE LA  
LITTÉRATURE**

Cette partie consiste en une analyse systématique de la littérature concernant la pharmacocinétique, les méthodes de neutralisation et la surveillance biologique des anticoagulants ne possédant pas d'antidotes, que nous avons qualifiés de « nouveaux » (figure 11). Ainsi, pour chaque type de médicament, après un rappel de la structure et du mécanisme d'action des molécules, nous détaillerons les caractéristiques pharmacocinétiques observées dans la population générale mais aussi dans les différentes catégories de populations « à risque » que représentent respectivement les personnes âgées, les personnes avec un poids extrême, les sujets atteints d'insuffisance rénale, les femmes enceintes et les enfants. Nous aborderons ensuite les méthodes biologiques de surveillance utilisables pour chaque classe de médicament ainsi que les valeurs attendues puis nous feront le point sur les méthodes possibles de neutralisation et la conduite à tenir en cas de surdosage.



**Figure 11: Mécanismes d'action des différents anticoagulants abordés dans ce travail.**

Cette analyse a été réalisée à partir de publications françaises et internationales recherchées par interrogation des bases de données bibliographiques Medline et Current Contents avec croisement des mots clés suivants : anticoagulant - pharmacocinétique - neutralisation - antidote - monitoring- surveillance biologique - héparine de bas poids moléculaire - daltéparine- énoxaparine-nadroparine - tinzaparine - inhibiteur direct de la thrombine - hirudine - désirudine - lépirudine - mélagatran - ximélagatran. D'autres documents comme des publications citées en référence dans des articles, mais aussi les dossiers cliniques et/ou pharmacologiques des différents médicaments et le résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament ont également été consultés. Les informations ont alors été sélectionnées dans ces documents à l'aide d'une grille d'évaluation. Les références que j'ai choisi de faire apparaître dans ce travail ne sont donc que celles qui sont apparues comme les plus pertinentes.

## I- Héparines de bas poids moléculaire

### 1) Structure et mécanisme d'action

L'héparine standard (non fractionnée) est un mélange naturel de chaînes de mucopolysaccharides de longueurs variées appartenant à la famille des glycosaminoglycanes. La masse moléculaire de ces chaînes linéaires s'étend de 2 000 à 40 000 daltons avec une masse moyenne de 16 000 daltons <sup>23</sup>. Les chaînes mucopolysaccharidiques consistent en une répétition de séquences d'unités saccharidiques, chacune contenant un résidu d'acide uronique, constitué par l'acide glucuronique ou l'acide iduronique, ainsi qu'un résidu glucosamine. Les différentes unités comportent des radicaux sulfatés dans une proportion variable. Ces groupements sont porteurs de charges négatives qui leur permettent de réagir avec d'autres molécules présentes dans le plasma, en particulier les protéines mais aussi avec les cellules et la paroi vasculaire. Ces interactions sont régies à la fois par la structure chimique fine des molécules et par d'autres paramètres physico-chimiques dont le plus important est la taille moléculaire.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des préparations d'héparine de muqueuse intestinale de porc, dépolymérisée par des méthodes de digestion enzymatiques ou chimiques afin d'obtenir des chaînes de masse moléculaire comprise entre 4 et 8 kDa. (tableau II).

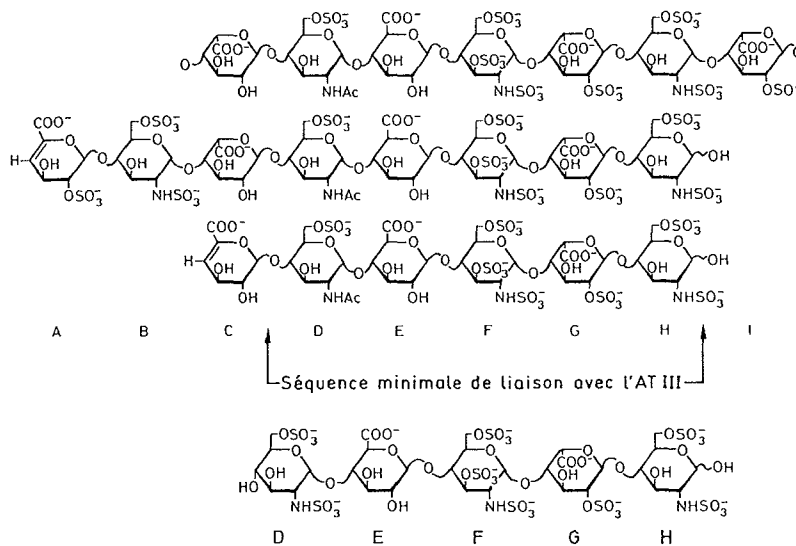
HBPM	Mode de préparation	Masse moléculaire moyenne (Da)
daltéparine	Dépolymérisation par acide nitreux	5600 à 6400 <b>6000</b>
enoxaparine	Benzylation puis hydrolyse alcaline	3500 à 5500 <b>4500</b>
nadroparine	Dépolymérisation par acide nitreux	3600 à 5000 <b>4300</b>
tinzaparine	Digestion par héparinase de <i>Flavobacterium heparinum</i>	5500 à 7500 <b>6500</b>

**Tableau II : Différentes héparines de bas poids moléculaire disponibles en France**

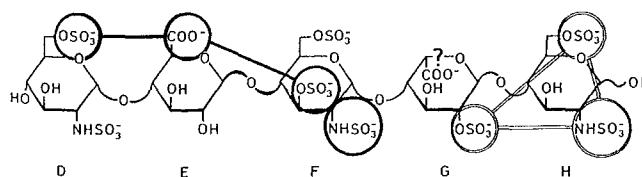
La dénomination héparine de bas « poids » moléculaire est impropre et il serait plus convenable de parler d'héparine de basse masse moléculaire mais l'appellation « héparine de bas poids moléculaire » étant celle universellement utilisée, c'est cette terminologie qui sera employée dans l'ensemble de ce travail.

Les HBPM diffèrent les unes des autres par leur masse moléculaire moyenne, la distribution de leur masse moléculaire et leurs activités biologiques *in vitro* et *in vivo*. Elles ont progressivement pris une place de plus en plus importante dans le traitement préventif et de l'épisode constitué de la maladie thrombotique veineuse et certaines ont même des indications dans le traitement de l'embolie pulmonaire, de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q.

L'héparine agit en inhibant la formation de thrombine par l'intermédiaire de l'antithrombine (AT). En effet elle augmente l'activité anticoagulante de cette enzyme en se liant à celle-ci par l'intermédiaire d'une séquence spécifique de 5 saccharides. Cette interaction se ferait en 2 étapes : Une liaison initiale faible au niveau de 3 monosaccharides renforcée par une interaction avec les 2 groupements restants (figures 12 et 13).



**Figure 12: Séquence pentasaccharidique (DEFGH) responsable de la liaison de la nadroparine à l'AT (d'après M. Petitou, 1989)<sup>24</sup>**

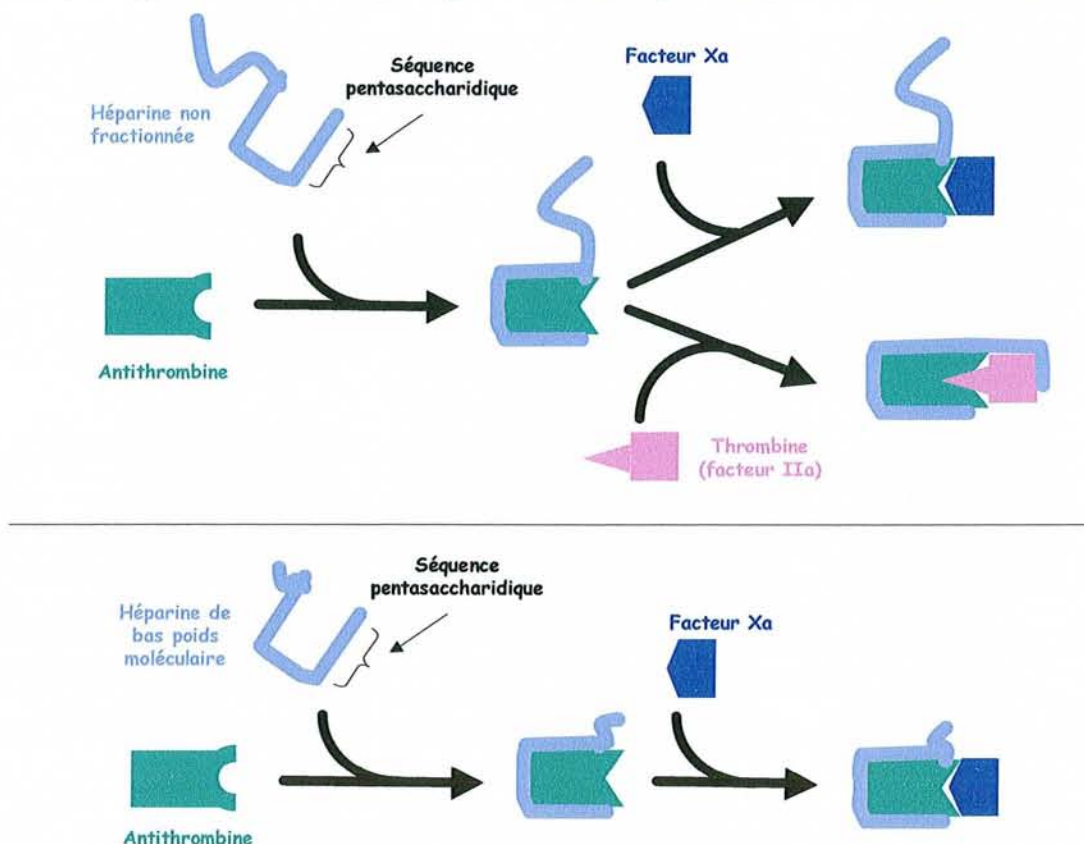


**Figure 13: Mécanisme supposé de l'activation de l'AT par le pentasaccharide DEFGH (d'après M. Petitou, 1989)<sup>24</sup>**



Cette liaison conduit à un changement de conformation de l'AT qui permet la fixation et l'inhibition du facteur Xa intervenant comme cofacteur dans la formation de la thrombine. En outre, les chaînes d'héparine de plus de 5,4 kDa (18 oligosaccharides) sont capables d'exercer une inhibition du facteur IIa. La dépolymérisation des chaînes d'héparine pour obtenir des fragments de taille inférieure à 5,4 kDa conduit donc à la formation de médicaments ayant une activité anti Xa prédominante (figure 14).

Les HBPM posséderaient également la propriété de favoriser la libération de TFPI (tissue factor pathway inhibitor) par l'endothélium conduisant à une diminution de la concentration de facteur tissulaire. Ce phénomène semble prolonger l'activité anticoagulante de ces molécules par rapport à l'activité anticoagulante obtenue par inhibition de l'activité anti-Xa<sup>25</sup>.



**Figure 14: Influence de la taille des molécules d'héparine et d'HBPM sur l'activation de l'AT expliquant la différence d'activité biologique entre l'héparine et les HBPM.**

*(adapté d'après Choussat R, 1999)<sup>26</sup>*

## 2) Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

### 2.1- Caractéristiques générales

Après injection sous-cutanée, les héparines de bas poids moléculaire présentent une biodisponibilité nettement supérieure à celle de l'héparine non fractionnée (de 90 à 100 %). Cela résulte de leur faible liaison aux protéines plasmatiques mais aussi de leur mode d'élimination différent de celui de l'HNF. En effet, toutes les HBPM sont éliminées sous forme peu ou pas métabolisée par voie rénale et non pas par le système réticulo-endothélial, système saturable intervenant en premier lieu dans l'élimination d'HNF.

**Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques des différentes héparines de bas poids moléculaire disponibles en France d'après le RCP. (NC = non communiqué)**

	Daltéparine (Fragmine®)	Enoxaparine (Lovenox®)	Nadroparine (Fraxiparine® Fraxodi®)		Tinzaparine (Innohep®)
Activité anti Xa (UI.mL <sup>-1</sup> )	148	100	97	95 à 130	90
anti IIa (UI.mL <sup>-1</sup> )	60	28	30	NC	50
Rapport	2,5	3,6	2,5 à 4		1,8
<b>Données Pharmacocinétiques</b>			<b>Fraxiparine</b>	<b>Fraxodi</b>	
<b>Biodisponibilité</b>					
Résorption après injection SC	90%	92 %	100%	100%	90%
Pic Activité plasmatique anti Xa		3 à 4 h	3 h	4 à 6 h	4 h
<b>Distribution</b>					
½ vie élimination activité anti Xa	4 h	4,5 h	3,5 h	8 à 10h	3,5 h
<b>Élimination</b>	rénale	rénale	rénale	rénale	rénale
<b>Neutralisation</b> Modalités usuelles	<b>Protamine (sulfate)</b> En injection IV lente de 10 minutes 100 UAH (1 mg) pour 100 UI anti Xa sans excéder 5 000 UAH possibilité de fractionner dose sur 2 à 4 heures				

Le suivi biologique de l'héparinémie est réalisé par mesure de l'activité anti Xa plasmatique. Le pic d'activité se situe 3 à 4 heures après l'injection, selon le type d'HBPM, et la demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 4,5 heures (Tableau III et figures 15 à 18)). Ces paramètres sont constants quelle que soit la dose utilisée étant donnée l'absence de saturation du système d'élimination. Les différences structurales et fonctionnelles existant entre les HBPM disponibles (liées au mode de préparation de chaque type d'HBPM ainsi qu'aux propriétés du produit final, en particulier le ratio d'activité anti Xa/anti IIa), sont à l'origine des variations d'héparinémies moyennes attendues au pic d'activité. Ainsi l'injection de daltéparine à la dose de 100 UI.kg<sup>-1</sup> chez le volontaire sain conduit à une activité plasmatique maximale de 0,6 UI.mL<sup>-1</sup> alors que l'injection d'une même dose d'énoxaparine conduit à une activité de 1,2 UI.mL<sup>-1</sup> (Tableau IV).

HBPM	<i>Dose</i> <b>traitement épisode constitué</b> <i>[traitement angor instable ou infarctus myocarde]</i>	<i>Héparinémie au pic d'activité</i> <i>(U anti-Xa.mL<sup>-1</sup>)</i>	<i>Allongement du TCA<sup>e,f</sup></i>
Daltéparine <i>Fragmine</i>	<b>100 UI.kg<sup>-1</sup>.12h</b> <i>[120 UI.kg<sup>-1</sup>.12h (10 000 UI/injection maxi)]</i>	0,6 ± 0,25 <sup>a</sup>	++
Enoxaparine <i>Lovenox</i>	<b>100 UI.kg<sup>-1</sup>.12h</b> <i>[100 UI.kg<sup>-1</sup>.12h]</i>	1,20 ± 0,17	+
Nadroparine <i>Fraxiparine</i>	<b>85 UI.kg<sup>-1</sup>.12h</b> <i>[86 UI.kg<sup>-1</sup>.12h]</i>	1,01 ± 0,18	+
<i>Fraxodi</i>	<b>171 UI.kg<sup>-1</sup>.24h</b>	1,34 ± 0,15 <sup>c</sup> méthode chromogénique Stachrom (Diagnostica Stago)	++
Tinzaparine <i>Innohep</i>	<b>175 UI.kg<sup>-1</sup>.24h</b>	0,87 ± 0,15 <sup>d,f</sup> méthode chromogénique Stachrom (Diagnostica Stago) + automate Combas-Mira (Roche)	+++

**Tableau IV : Posologie des différentes héparines de bas poids moléculaires lors d'une utilisation dans le traitement des thromboses veineuses profondes et valeurs de l'activité anti Xa plasmatique attendues au pic d'activité**

(+ allongement du TCA 1,2 fois témoin, ++ 1,5 fois, +++ 2 à 3 fois)

<sup>a</sup> Ahlenc-Gelas et al, 1994<sup>27</sup>

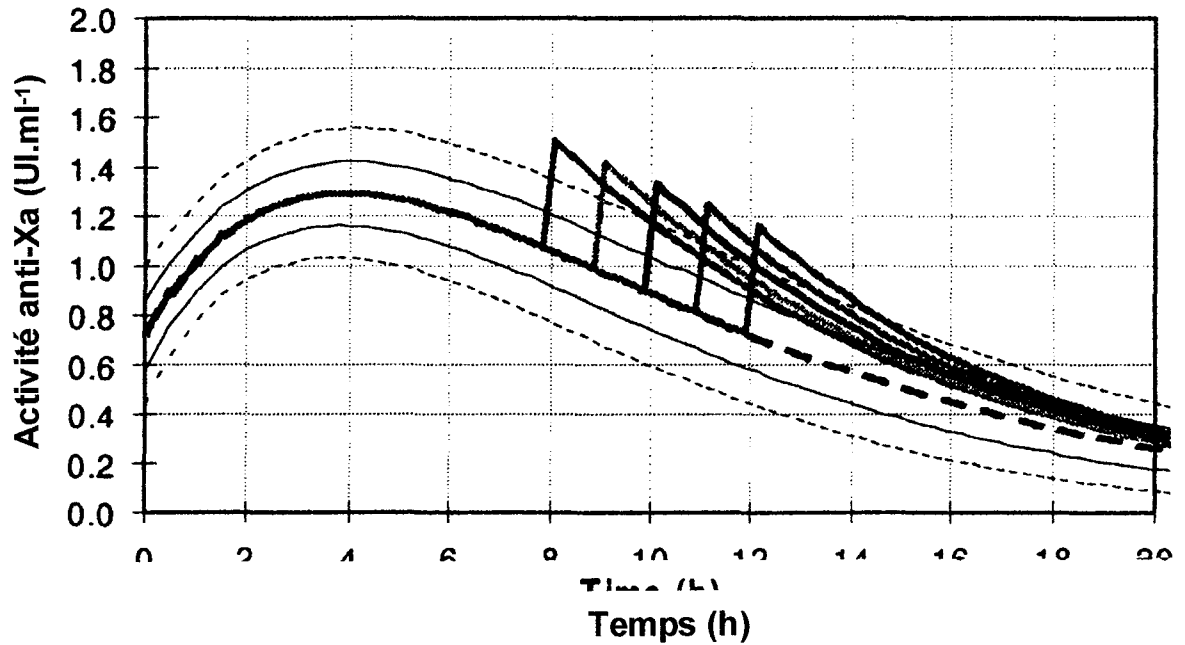
<sup>b</sup> The DVTENOX Study Group, 1993<sup>28</sup>

<sup>c</sup> Mismetti et al, 1998<sup>29</sup>

<sup>d</sup> Fabricant

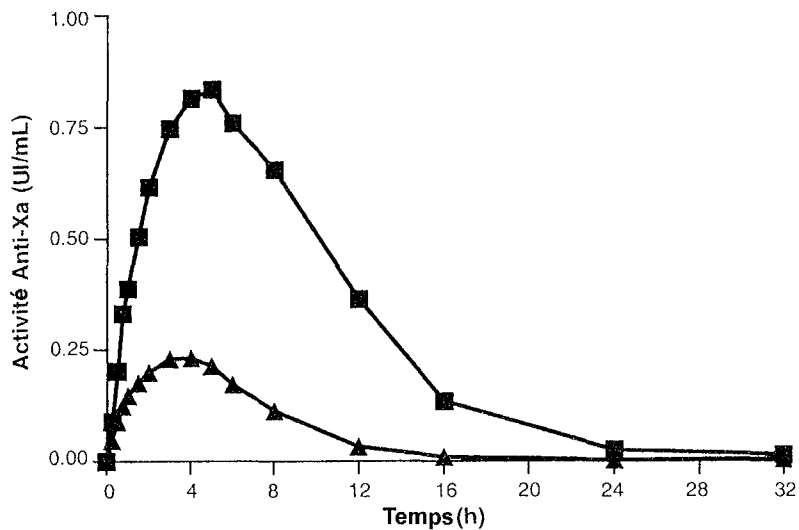
<sup>e</sup> Boneu et al, 2000<sup>30</sup>

<sup>f</sup> Cambus et al, 2001<sup>31</sup>



**Figure 15 : Courbe simulée de l'évolution de l'activité anti-Xa plasmatique ( $\text{UI.mL}^{-1}$ ) après injection de  $100 \text{ UI.kg}^{-1}$  par voie SC suivie de  $300 \text{ UI.kg}^{-1}$  par voie IV d'énoxaparine chez l'individu sain**

*(d'après le dossier clinique Lovenox®, étude phase I K91006 chez l'individu sain).*



**Figure 16 : Activité anti-Xa plasmatique ( $\text{UI.mL}^{-1}$ ) après injection sous-cutanée de différentes doses (■  $12250 \text{ UI}$  anti-Xa ; ▲  $4500 \text{ UI}$  anti-Xa) de tinzaparine chez l'individu sain déterminée par méthode amidolytique utilisant un analyseur Corona**

*(d'après Fossler et al, 2001).*

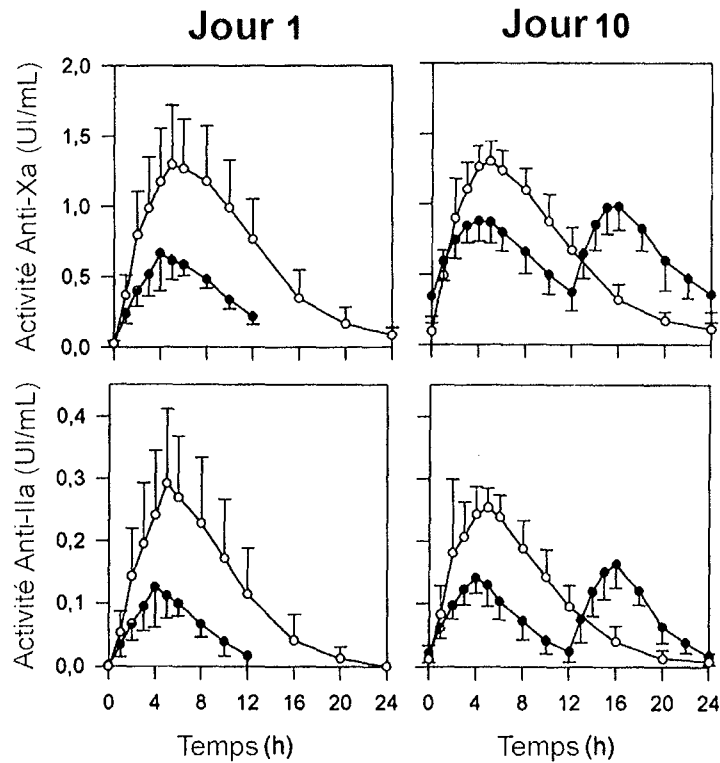


Figure 17 : Evolution des activités plasmatiques anti-Xa (Méthode amidolytique Stachrom) et anti-IIa (Méthode chromogénique substrat S2238, Kabi-Pharmacia) au cours du temps après injection sous-cutanée de 90 anti-Xa UI.kg<sup>-1</sup> biquotidienne (●) ou de 180 anti-Xa UI.kg<sup>-1</sup> une fois par jour (○) pendant 10 jours de nadroparine. Ces doses correspondent à 27,2 et 54,5 anti-IIa.kg<sup>-1</sup>. (D'après Boneu et al, 1998).

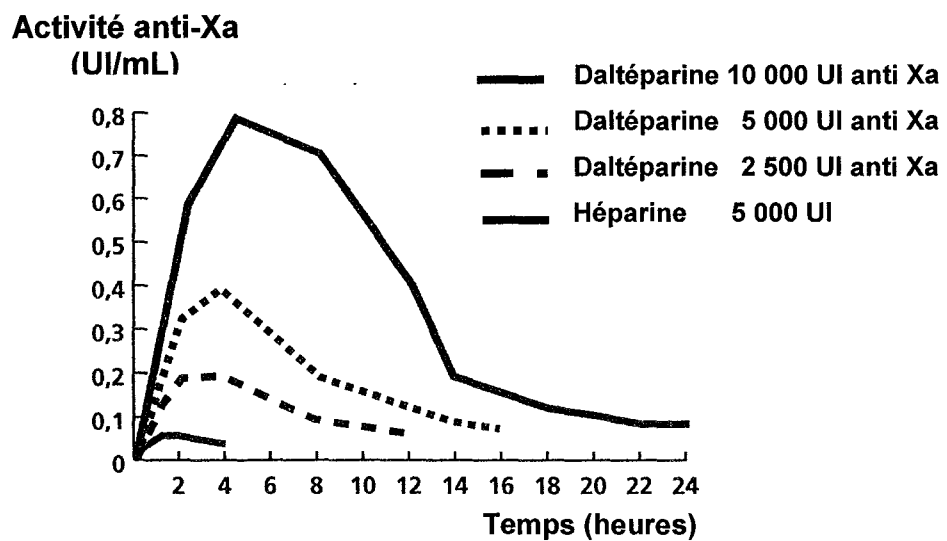


Figure 18 : Activité plasmatique anti-Xa après injection sous-cutanée de différentes doses de daltéparine chez l'individu sain (d'après Bergqvist et al, 1983)<sup>32</sup>.

Il apparaît donc indispensable de considérer chaque HBPM de façon indépendante et d'adapter l'utilisation de chacune en fonction de leurs propriétés.

## ***2.2- Populations particulières***

Les HBPM étant éliminées presque exclusivement par voie rénale, les paramètres pharmacocinétiques peuvent être modifiés en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé, exposant ainsi ces sujets à un risque d'accumulation du produit et donc à une majoration du risque hémorragique.

### ***2.2.1- Sujet âgé***

Peu d'études ont exploré la possible accumulation des HBPM chez le sujet âgé. Deux études réalisées avec de la nadroparine calcique à dose curative en 2 injections SC par jour ont mis en évidence une accumulation de l'activité anti-Xa au bout de 10 jours : l'une de ces études a montré une accumulation uniquement chez le sujet de plus de 65 ans mais qui ne se produisait pas chez le sujet jeune<sup>29</sup>, la deuxième ayant au contraire mis en évidence ce phénomène chez de jeunes volontaires de 20 à 33 ans<sup>33</sup>. Cependant, aucune accumulation n'a été mise en évidence après administration pendant 10 jours en dose unique de nadroparine ( $180 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) chez le sujet jeune ou de tinzaparine ( $175 \text{ UI.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) chez le sujet âgé<sup>34</sup>. Enfin, aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée après injection SC de daltéparine (10 000 UI) chez le sujet âgé sain par rapport aux paramètres mesurés chez le sujet jeune sain<sup>35</sup>. L'ensemble de ces études mettent en évidence que chaque HBPM est à considérer de façon indépendante et que la surveillance de l'activité anti-Xa permettant l'ajustement de la posologie si nécessaire peut être recommandée, en particulier pour la nadroparine.

### ***2.2.2- Insuffisance rénale***

L'élimination des HBPM étant essentiellement rénale, une altération de cette fonction peut conduire à un ralentissement de cette élimination conduisant à une accumulation de l'HBPM et à une activité anti-Xa supérieure à celle attendue chez le sujet normal, augmentant chez ces patients le risque hémorragique. Becker et al<sup>36</sup> ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'activité anti-Xa résiduelle entre 2 injections et une augmentation du pic d'activité

plasmatique après injection d'énoxaparine (100 à 125 UI.kg<sup>-1</sup>.12h) chez des patients souffrant de syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST. Ces résultats suggèrent donc que chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 40 mL.min<sup>-1</sup>), une adaptation de la dose (diminution de la posologie) et/ou une surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique peuvent être requises afin de limiter le risque hémorragique lié à un éventuel surdosage<sup>37</sup>. Cependant, si l'on se réfère aux recommandations données par chaque laboratoire, l'utilisation des HBPM est contre-indiquée de façon absolue chez les patients avec une fonction rénale très abaissée (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL.min<sup>-1</sup> après calcul selon la formule de Cockcroft-Gault<sup>10</sup>).

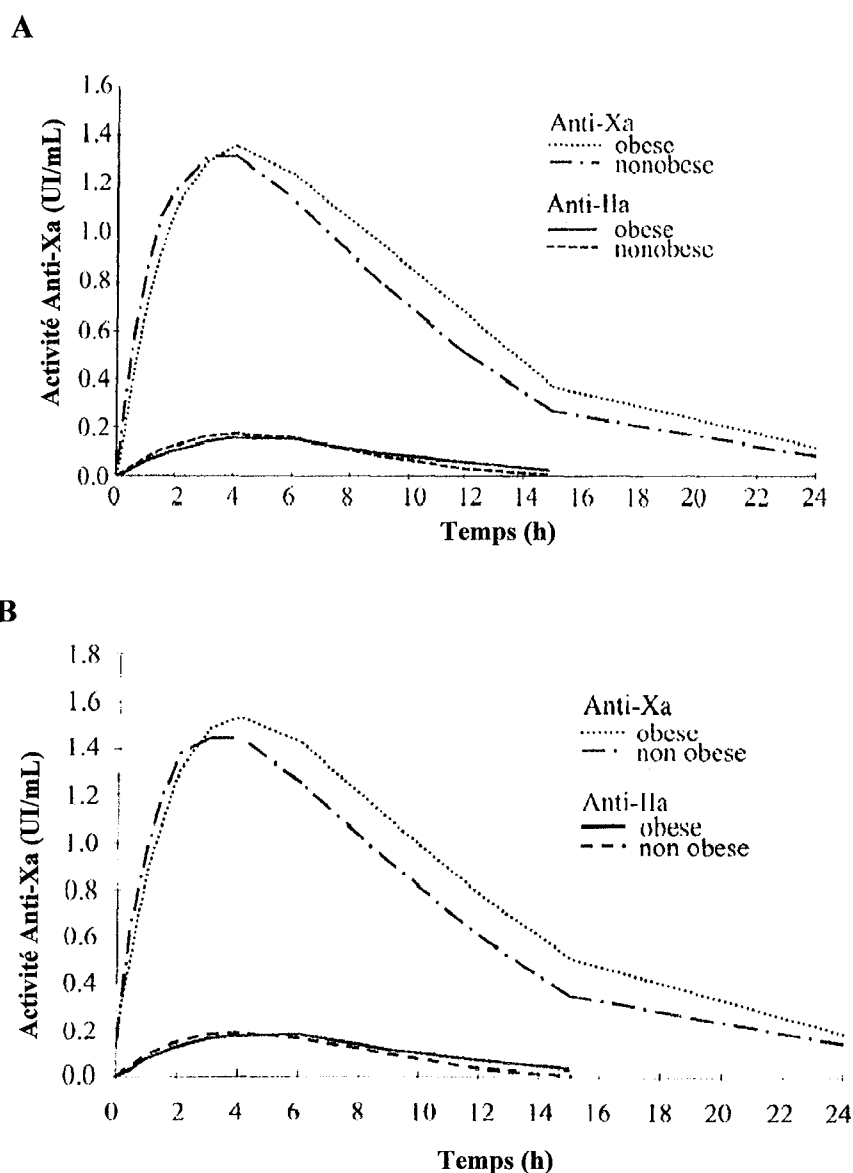
### 2.2.3- Poids extrêmes

L'augmentation de l'index de masse corporelle semble associée à une augmentation du volume de distribution (Vd) des HBPM. Ainsi, Yee et al<sup>38</sup> ont montré que l'injection de daltéparine à dose thérapeutique (200 UI.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour le traitement de thrombose veineuse profonde ou 120 UI.kg<sup>-1</sup> en 2 injections en traitement d'embolie pulmonaire ou d'angor instable) chez le sujet obèse (indice de masse corporelle > 30%) conduisait à un volume de distribution moyen et une clairance augmentés par rapport au sujet non obèse (20 < IMC < 29,9). Ces paramètres semblent directement corrélés à la masse corporelle totale, paramètre qui doit donc être pris en compte pour le calcul de l'ajustement de la posologie chez ces patients. Une autre étude a permis de montrer que le pic d'activité anti Xa restait cependant inchangé quelque soit l'indice de masse corporelle après injection de 200 UI.kg<sup>-1</sup><sup>39</sup>.

En ce qui concerne l'énoxaparine, une étude réalisée chez des volontaires sains<sup>40</sup> a mis en évidence une légère augmentation de l'aire sous la courbe de l'activité anti-Xa chez l'obèse par rapport au non-obèse après injection sous-cutanée de 150 UI.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et un décalage d'environ 1 h du pic d'activité anti Xa alors que la ½ vie d'élimination reste inchangée (figure 19). Ces différences ne semblent pas toutefois avoir de conséquences sur le risque de saignement<sup>41</sup> mais une étude récente modélisant la pharmacocinétique de l'énoxaparine dans le cadre de traitement de thrombose veineuse profonde ou de syndrome coronaire aigu chez des patients obèses recommande une adaptation du schéma thérapeutique basée sur 100 UI.kg<sup>-1</sup> de masse maigre en 3 injections par jour<sup>42</sup>.

Enfin, aucune variation de l'activité maximale anti-Xa, et de la clairance n'ont été observées en fonction du poids suite à l'injection de tinzaparine à la dose de 175 UI.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup><sup>43</sup>.

Pour la tinzaparine, Hainer *et al* recommandent donc une posologie calculée en fonction du poids quelquesoit l'index de masse corporelle, sans limite supérieure, leur étude chez l'obèse de 100 à 160 kg ayant montré l'absence de corrélation entre l'activité anti-Xa et la masse corporelle après une injection unique de 175 UI.kg<sup>-1</sup> de tinzaparine chez le volontaire sain <sup>44</sup>. En outre, une étude de toxicité menée par la compagnie n'a pas mis en évidence d'altération de l'efficacité ni de risque majoré de saignement chez les sujets avec un IMC > 30kg.m<sup>-2</sup>.



**Figure 19 : Activités plasmatiques moyennes anti-Xa et anti-IIa en fonction du temps chez 24 volontaires sains obèses et 24 volontaires sains non obèses après injections sous-cutanées de 150 UI.kg<sup>-1</sup> d'énoxaparine une fois par jour à J1 (A) et J4 (B).**

(d'après Sanderink *et al*, 2002)<sup>40</sup>

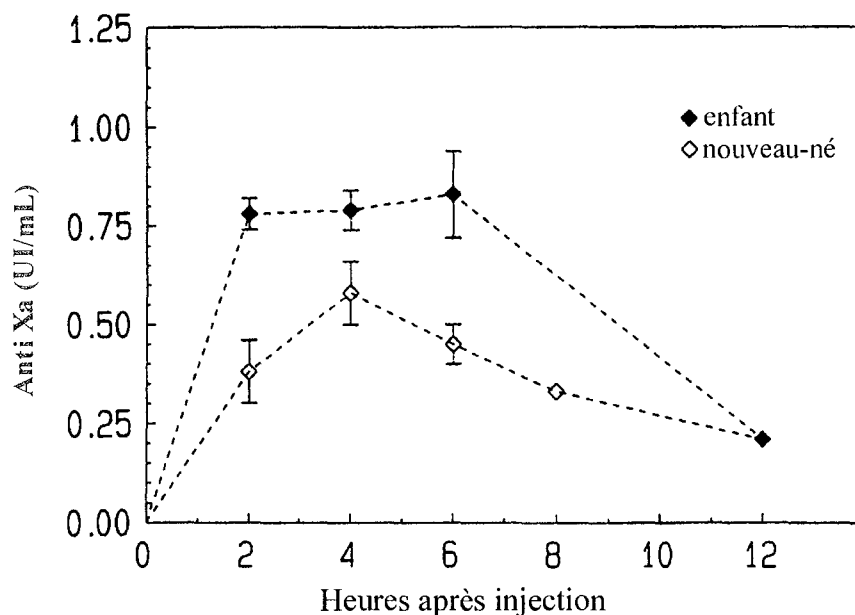


#### 2.2.4- Grossesse

Les HBPM ne franchissant pas la barrière placentaire et n'ayant pas d'effets tératogènes, il peut être envisageable de les utiliser chez la femme enceinte<sup>45,46</sup>. Cependant, au cours de la grossesse, il est nécessaire d'ajuster la posologie à utiliser du fait de la prise de poids et du changement du volume de distribution. Durant la grossesse, l'augmentation moyenne du poids est de 12 kg. Cette prise de poids se répartit ainsi : 0,65 kg à 10 semaines, 4 kg à 20 semaines, 8,5 kg à 30 et 12,5kg à terme. Plusieurs études ont en effet mis en évidence avec des doses prophylactiques, une modification de la pharmacocinétique de l'énoxaparine<sup>47</sup>, de la daltéparine<sup>48</sup> ou de la réviparine<sup>49</sup> au cours des différents stades de la gestation, impliquant une adaptation de la dose à utiliser pour atteindre l'objectif thérapeutique. Une étude récente a montré la possibilité d'utilisation de daltéparine pour le traitement de l'épisode constitué de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse en ajustant la dose en fonction de l'évolution du poids<sup>50</sup>. Les recommandations de la 6ème Conférence de Consensus d'experts<sup>45</sup> suggèrent ainsi un ajustement de la dose en fonction du poids au cours du temps ou en fonction de l'activité anti-Xa afin d'obtenir une concentration plasmatique comprise entre 0,5 et 1,2 UI.mL<sup>-1</sup> (dans le cadre du traitement d'un épisode de thrombose constitué). La période la plus délicate correspond au péripartum durant laquelle la patiente doit toujours être protégée contre le risque de thrombose et de complication pulmonaire mais où le risque d'hémorragie lié à la délivrance doit être minimisé<sup>51</sup>. Chez ces patientes, il est donc recommandé de programmer l'accouchement et d'arrêter l'administration d'HBPM 24 heures avant l'intervention. En outre, il est important de signaler la contre-indication absolue avec toutes les HBPM de réaliser une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie. Dans la perspective d'un tel geste, il est recommandé d'arrêter les injections au moins 24 heures au préalable<sup>52</sup>. Dans tous les cas, il est recommandé de mesurer l'activité anti-Xa résiduelle avant d'entamer la procédure épidurale. Le traitement par HBPM pourra ensuite être repris 8 heures après le retrait du cathéter épidural<sup>51</sup>. Si le travail se déclenche de façon spontanée, avant la date programmée ou si une césarienne s'avère nécessaire alors que la patiente est encore sous traitement par HBPM (dernière dose reçue moins de 24 heures auparavant), il est possible d'utiliser le sulfate de protamine par voie intraveineuse (selon les modalités usuelles)<sup>51</sup>. Enfin, le faible passage des HBPM dans le lait maternel<sup>53</sup> et l'absence de résorption digestive des HBPM chez le nouveau-né, rendent possible l'utilisation de ce type d'anticoagulant pendant l'allaitement.

### 2.2.5- Enfants

Quelques études ont été menées chez les enfants. Ces études ont mis en évidence que la dose d'HBPM nécessaire pour atteindre les niveaux d'anti-Xa thérapeutiques similaires à ceux obtenus chez l'adulte est supérieure à celle utilisée chez l'adulte. Ainsi, il apparaît dans les recommandations de la 6ème Conférence de Consensus d'experts sur les thérapies antithrombotiques<sup>54</sup>, que les doses initiales curatives (toutes les 12 heures) sont respectivement de 150 UI.kg<sup>-1</sup> chez l'enfant de moins de 5 kg et de 100 UI.kg<sup>-1</sup> pour l'enfant de plus de 5 kg pour la reviparine et de 150 UI.kg<sup>-1</sup> chez les enfants âgés de moins de 2 mois puis de 100 UI.kg<sup>-1</sup> pour l'énoxaparine. Les doses recommandées en prophylaxie sont de 50 UI.kg<sup>-1</sup> chez l'enfant de moins de 5 kg et de 30 UI.kg<sup>-1</sup> chez l'enfant de plus de 5 kg pour la réviparine et de 75 UI.kg<sup>-1</sup> avant l'âge de 2 mois puis de 50 UI.kg<sup>-1</sup> pour l'énoxaparine. Une étude de dose réalisée par Massicote et al<sup>55</sup> a permis d'établir le profil pharmacocinétique de l'énoxaparine administrée à dose curative chez des enfants (figure 20). Les différences de volume de distribution mais aussi d'expression de l'activité anticoagulante de l'héparine entre les enfants et les adultes semblent être à l'origine de cette nécessité d'adaptation de la posologie. L'ajustement de la dose se fait ensuite en fonction d'un nomogramme établi pour l'énoxaparine et la réviparine<sup>54</sup>. Il faut toutefois noter que l'utilisation de la spécialité « Lovenox™ » chez l'enfant de moins de 3 ans est formellement contre-indiquée du fait de la présence d'alcool benzylique dans la formulation. D'autres études réalisées avec de la daltéparine à dose prophylactique et/ou thérapeutique<sup>56</sup> et avec de la nadroparine à dose prophylactique<sup>57</sup> ont également mis en évidence la nécessité d'une adaptation de la dose en fonction du poids et de l'âge et de l'enfant. La surveillance régulière de l'activité anti-Xa plasmatique est donc recommandée dans ce type de population<sup>37</sup>. Il est à noter que l'utilisation des HBPM chez les nourrissons est toutefois très peu pratiquée, l'abord sous-cutané étant difficile dans ce cas.



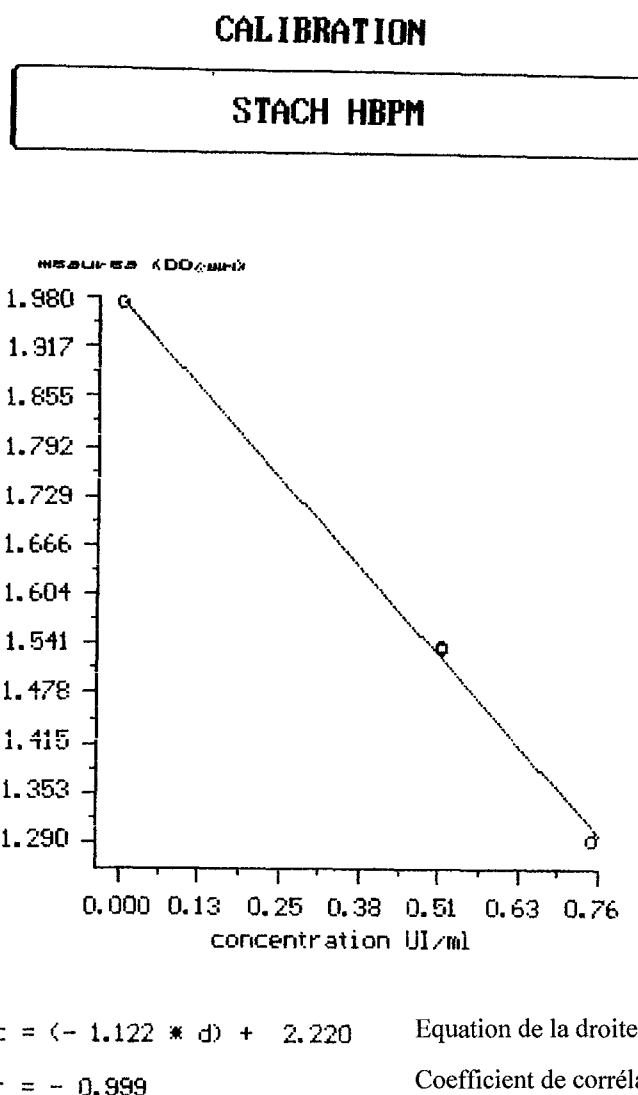
**Figure 20 : Activité anti-Xa plasmatique après injection sous-cutanée d'énoxaparine à la dose de 100 UI.kg<sup>-1</sup> chez l'enfant ou 164 UI.kg<sup>-1</sup> chez le nouveau-né.**

*(d'après Massicote et al, 1996)<sup>55</sup>*

### 3) Retentissement biologique (tests les plus étudiés)

La surveillance biologique d'un traitement par HBPM se fait par détermination de l'activité anti-Xa circulante par des techniques chromogéniques ou chromométriques<sup>58</sup>. Les techniques les plus utilisées et recommandées sont celles qui utilisent une méthode chromogénique (amidolytique) étalonnée avec l'étalon international d'HBPM (étalon de daltéparine)<sup>4</sup>. Les méthodes chromométriques (« Heptest ») apparaissent moins spécifiques, du fait de la possible influence de l'activité antithrombine résiduelle. L'activité anti Xa maximale attendue est fonction de la dose et de la nature de l'HBPM. Ces valeurs sont données dans le tableau III. Il est cependant très important de noter que les méthodes chromogéniques commercialisées ne sont pas équivalentes<sup>59</sup> et qu'il importe à chaque laboratoire d'établir son propre référentiel en fonction de la méthode utilisée. En outre, il est important de noter que l'étalonnage présente certaines limitations, du moins en ce qui concerne la méthode Stachrom (Diagnostica Stago) utilisée au CHU de Nancy, le kit ne permettant d'établir une courbe qu'à partir de 3 points dont une mesure en l'absence d'HBPM, et les deux autres très rapprochées et surtout pour une concentration maximale de 0,75 UI.mL<sup>-1</sup>, une extrapolation étant donc nécessaire pour des

valeurs d'activité anti-Xa supérieure, sachant que la fourchette thérapeutique s'étale jusqu'à 1,4 UI.mL<sup>-1</sup> (figure 21).



**Figure 21: Courbe d'étalonnage pour la mesure par méthode chromogénique de l'activité anti-Xa plasmatique lors d'un traitement par HBPM obtenue avec le kit Stachrom (Diagnostica Stago) réalisée au service d'Hématologie Biologique du CHU de Nancy le 18/11/2002**

La surveillance biologique est surtout recommandée pour les patients âgés, les insuffisants rénaux et les patients à risque élevé d'hémorragie afin d'éviter un surdosage. Dans cette optique, il est recommandé de mesurer l'activité anti-Xa au moment du pic d'activité plasmatique c'est à dire aux alentours de la 4ème heure après l'injection. De plus, du fait qu'un surdosage chez ces patients résulterait d'un possible phénomène d'accumulation, la

mesure d'activité anti-Xa ne doit pas être réalisée sur des échantillons prélevés avant la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> injection pour un schéma thérapeutique à 2 injections ou avant la 2<sup>nde</sup> ou la 3<sup>ème</sup> injection dans le cas d'un schéma thérapeutique à une seule injection par jour<sup>58</sup>. Les valeurs attendues dépendent de chaque type d'HBPM (cf. tableau III).

Il est cependant très important de noter que même si l'activité anti-Xa a été choisie comme marqueur biologique pour le monitoring thérapeutique, la corrélation de sa valeur avec l'efficacité clinique des HBPM n'est pas clairement établie.

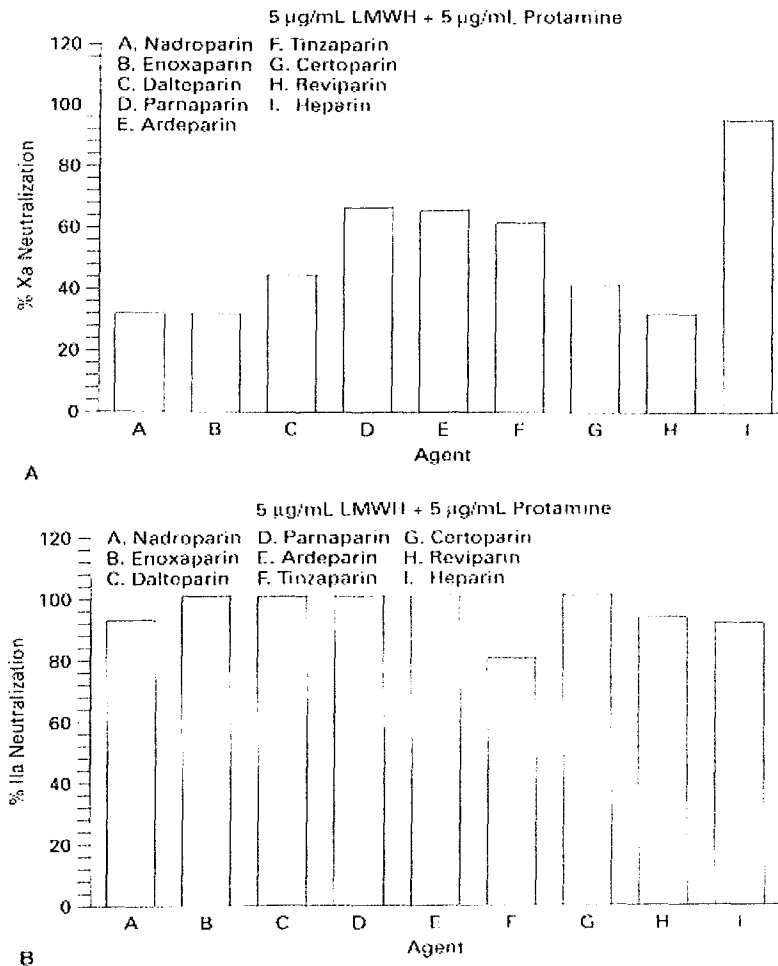
Le TCA n'est pas utilisé pour la surveillance d'un traitement par HBPM. Il est toutefois intéressant de noter que certaines HBPM (tinzaparine et daltéparine en particulier), sont capables d'induire un allongement du TCA significatif (jusqu'à 2 à 3 fois le témoin pour la tinzaparine).

Par ailleurs, les HBPM peuvent être à l'origine de thrombopénies induites par l'héparine<sup>60</sup>, ou à l'inverse de thrombocytose<sup>61</sup> et il apparaît donc indispensable de surveiller la numération plaquettaire tout au long du traitement par HBPM.

#### **4) Méthodes de neutralisation**

La protamine, substance fortement basique extraite du poisson, agit en neutralisant les fonctions acides de l'héparine et permet ainsi la formation d'un complexe biologiquement inerte avec l'héparine. En outre, elle favorise la dissociation du complexe héparine-antithrombine. Le sulfate de protamine peut être utilisé comme antidote en cas de surdosage des HBPM mais son activité de neutralisation n'est que partielle, l'activité anti Xa n'étant inhibée qu'à 60% au maximum (figure 22)<sup>62</sup>. Ce caractère incomplet de la neutralisation de l'activité anticoagulante des HBPM serait non seulement du à la différence de masse moléculaire mais aussi à la diminution du contenu des molécules en groupements sulfate par rapport à l'héparine non fractionnée<sup>63</sup>.

Les doses recommandées sont données dans le tableau III. En outre, de par les caractéristiques pharmacocinétiques propres aux HBPM (T<sub>max</sub> de l'activité anti Xa de 3 à 4 heures), il peut être nécessaire de fractionner la dose de protamine à utiliser et de procéder à plusieurs injections espacées de 2 à 4 heures<sup>64</sup>. Le calcul de la dose de neutralisation doit tenir compte du nombre d'unités d'HBPM injectées mais aussi du temps



**Figure 22 : Neutralisation *in vitro* de l'activité anti-Xa (A) et de l'activité anti-IIa (B) de différentes HBPM par la protamine (d'après Fareed et al, 1998).**

écoulé depuis l'injection. En effet, il est important de souligner que l'injection d'une dose excessive de protamine peut être à l'origine d'une hémorragie, la protamine possédant également des propriétés anticoagulantes par inhibition de la formation et de l'activité de la thromboplastine. En outre, il apparaît que la demi-vie d'élimination de l'activité anti IIa est plus courte que celle de l'activité anti-Xa (notamment de par l'interaction existant avec le PF4), le calcul de la dose de protamine doit donc tenir compte de l'activité résiduelle anti-IIa de l'HBPM concernée au moment où la neutralisation par la protamine est nécessaire.

L'utilisation de sulfate de protamine doit être cependant réalisée avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité au poisson ainsi que chez les patients ayant déjà reçu de la protamine ou de l'insuline contenant de la protamine.

## II- Danaparoïde (Orgaran®)

### 1) Structure et mécanisme d'action

Ce produit est apparenté chimiquement et pharmacologiquement aux héparines. Il s'agit d'un mélange de glycosaminoglycanes sulfates de faible masse moléculaire (masse moléculaire moyenne de 5 500 daltons) extraits de la muqueuse intestinale de porc. Ce mélange est constitué d'héparane-sulfate (84%) de dermatane-sulfate (12%) et de chondroïtine-sulfate (4%). Le danaparoïde exerce une activité anticoagulante en catalysant l'inactivation du facteur anti Xa par l'antithrombine. Il possède une activité anti-Xa d'environ  $14 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$  <sup>65</sup>. Il a cependant peu d'effet sur l'activité IIa (ratio d'activité anti Xa/anti IIa = 20/1) et sur l'agrégation des plaquettes<sup>66</sup>.

Cet anticoagulant n'est utilisé que chez des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH, en prophylaxie ou dans le cadre du traitement d'un épisode constitué de la maladie thromboembolique. Dans ce dernier cas, la posologie conseillée, calculée en fonction du poids du patient <sup>67</sup> est la suivante :

- dose de charge (en bolus IV) :
  - 1250 U pour une masse corporelle  $\leq 55 \text{ kg}$
  - 2500 U pour  $55 \text{ kg} \leq$  une masse corporelle  $\leq 90 \text{ kg}$
  - 3750 U au-delà de 90 kg

-puis dose d'entretien :

- *Schéma IV* : 400  $\text{U} \cdot \text{h}^{-1}$  pendant 4 h puis 300  $\text{U} \cdot \text{h}^{-1}$  pendant 4 h, puis perfusion d'entretien de 150 à 200  $\text{U} \cdot \text{h}^{-1}$  pendant 5 à 7 jours. Ce schéma est particulièrement recommandé chez les patients présentant un risque élevé d'extension de la thrombose, ainsi que chez les patients de plus de 90 kg.

- *Schéma SC* :
  - 1500 U 2 x/j pendant 5 à 7 j lorsque la masse corporelle  $\leq 55 \text{ kg}$
  - 2000 U 2x/j pendant 5 à 7 j pour  $55 \text{ kg} \leq$  une masse corporelle  $\leq 90 \text{ kg}$
  - 1750 U 3x/j pendant 5 à 7 j pour une masse  $\geq 90 \text{ kg}$  lorsque la voie IV est impossible

### 2) Pharmacocinétique

#### 2.1- *Caractéristiques Générales*

Après injection sous-cutanée, la biodisponibilité du danaparoïde est proche de 100% <sup>68</sup>. Le pic d'activité anticoagulante est atteint 2 à 5 heures après l'administration. Après injection

unique par voie SC, les valeurs mesurées au pic d'activité anti-Xa plasmatique selon la dose injectée d'après la monographie du produit, sont données dans le tableau ci-dessous. D'après le RCP, pour un traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez le patient atteint de TIH, l'activité plasmatique anti-Xa attendue dans un schéma thérapeutique par voie IV, doit être comprise entre 0,5 et 0,7 U.mL<sup>-1</sup> 5 à 10 minutes après le bolus, inférieure à 1 U.mL<sup>-1</sup> pendant la phase d'ajustement puis comprise entre 0,5 et 0,8 U.mL<sup>-1</sup> pendant la phase d'entretien soit au bout de 3 à 5 jours de traitement. Pour un schéma thérapeutique par voie SC, l'activité plasmatique anti-Xa mesurée entre 2 injections, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 U.mL<sup>-1</sup> au 3<sup>ème</sup> jour de traitement.

Dose injectée SC (UI)	Activité plasmatique anti-Xa attendue (UI. mL <sup>-1</sup> )
750	0,102 / 0,150*
1500	0,206
2250	0,283
3250	0,403

**Tableau V: Valeurs d'activité anti-Xa plasmatique mesurées par méthode amidolytique après injection de différentes doses de danaparoiide par voie SC**  
(d'après la Monographie Orgaran, 1997)<sup>65</sup>.

\* valeur trouvée lors d'une autre étude (Kroon et al, 1993)<sup>69</sup>.

Comme pour les HBPM, l'élimination se fait principalement par voie rénale<sup>66</sup>, sous forme inchangée; il n'y a pas de métabolisme hépatique. La ½ vie d'élimination de l'activité anti Xa plasmatique est comprise entre 19 et 24h, celle de l'activité anti-IIa, entre 2 et 3,5h. Il est important de noter que ces différentes données pharmacocinétiques ont été mesurées chez le volontaire sain et qu'à notre connaissance il n'y a pas de données mesurées chez des patients atteints de TIH, disponibles.

## 2.2- Populations particulières

### 2.2.1- Sujet âgé

Deux études analysant l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique du danaparoiide ont mis en évidence l'absence de variation des paramètres pharmacocinétiques du danaparoiide entre des individus sains jeunes et âgés<sup>68,70</sup>. Un ajustement de la posologie n'apparaît donc



pas nécessaire d'emblée. Cependant, il convient toujours d'évaluer la fonction rénale du patient avant de débiter le traitement pour adapter la dose en fonction de la mesure de la clairance de la créatinine, si besoin <sup>67</sup>.

### 2.2.2- Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance rénale du danaparoïde est réduite et la demi-vie d'élimination se trouve alors allongée<sup>65,68</sup>. C'est pourquoi, une surveillance biologique étroite du traitement est recommandée chez ce type de patients afin de pouvoir ajuster la posologie et éviter les risques de surdosage. L'emploi du danaparoïde est en outre contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique <sup>67</sup>.

### 2.2.3- Poids extrêmes

Aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée lors d'une étude comparative entre le patient obèse et le patient de masse corporelle normale, après administration de doses prophylactiques<sup>65</sup>. Cependant, d'après la monographie du produit, la clairance du produit augmente proportionnellement avec la surface corporelle<sup>65</sup> et en conséquence une surveillance biologique et un ajustement de la dose si besoin sont recommandés chez les personnes cachexiques et chez les personnes de plus de 90 kg <sup>67</sup>. En outre, chez les patients avec une masse corporelle élevée, le schéma thérapeutique par voie IV est recommandé<sup>67</sup>.

### 2.2.4- Grossesse

Les études réalisées chez l'animal (1600 UI anti-Xa. kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de danaparoïde en IV chez des rattes et jusqu'à 780 UI anti-Xa. kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez des lapines ), n'ont pas mis en évidence de risque tératogène ni de passage transplacentaire. Bien que le danaparoïde ait pu être utilisé avec succès dans un petit nombre de grossesses, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour en recommander l'utilisation<sup>67</sup>. Cependant, selon le RCP, si aucun traitement antithrombotique de substitution n'est envisageable, il est possible d'utiliser le danaparoïde<sup>67</sup>. Aucune activité anti-Xa n'a été mise en évidence au niveau du sang de cordon ombilical de 4 nouveaux-nés, nés de mères ayant reçu du danaparoïde au cours de leur grossesse<sup>71</sup>.

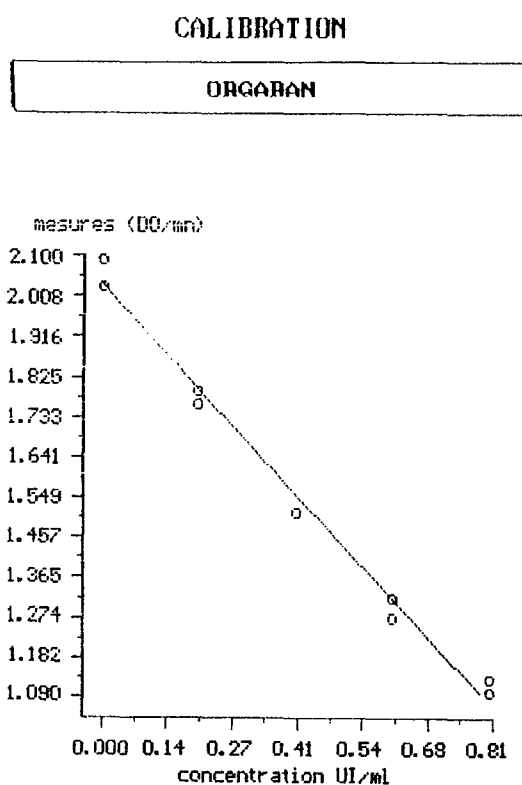
En ce qui concerne la période d'allaitement, aucune donnée concernant l'excrétion du danaparoïde dans le lait maternel n'étant disponible, l'utilisation de ce produit pendant cette période est déconseillée<sup>67</sup>.

### 2.2.5- Enfants

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patients, il a été proposé un protocole d'utilisation du danaparoiïde à dose curative en pédiatrie (pour les patients en dessous de 17 ans, pesant moins de 55 kg) <sup>67</sup>. Ce protocole consiste en l'injection d'un bolus IV de 30 UI.kg<sup>-1</sup> suivi d'une perfusion de 1,2 à 2,0 UI.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> selon la sévérité de la thrombose <sup>67</sup>.

### **3) Retentissement biologique**

Il n'existe pas de méthode spécifique de dosage de la concentration plasmatique en danaparoiïde. L'étude pharmacocinétique repose sur la cinétique de l'activité anticoagulante (activité anti-Xa) mesurée par méthode chromogénique en utilisant le danaparoiïde comme étalon (figure 23).



**Figure 23 : Exemple de courbe d'étalonnage du danaparoiïde réalisée le par le service d'Hématologie Biologique du CHU de Nancy**

La surveillance de l'activité anti-Xa n'est généralement pas nécessaire sauf pour les patients «   risque » que représentent les insuffisants rénaux, les personnes avec des poids extrêmes (cachexie, obésité) et les personnes à risque hémorragique élevé.

Du fait de sa faible activité anti-IIa, le danaparoiïde influence peu le TCA et le TQ.

Cependant, comme ce traitement est réservé aux personnes atteintes de TIH et qu'il existe un risque de réaction croisée entre le danaparoiïde et le plasma de ces patients, une numération plaquettaire quotidienne est recommandée.

#### 4) Méthode de neutralisation

Le sulfate de protamine ne permet pas de neutraliser l'activité anticoagulante du danaparoiïde. En cas d'hémorragie ou de surdosage, le traitement doit être suspendu et la transfusion de produits sanguins doit être envisagée<sup>67</sup>.

### III- Inhibiteur spécifique du facteur Xa : Fondaparinux de sodium

#### 1) Structure et mécanisme d'action

Le fondaparinux est un pentasaccharide sulfaté totalement synthétique (figure 24) qui inhibe la génération de thrombine en inactivant de façon spécifique l'activité du facteur Xa par l'intermédiaire de l'antithrombine<sup>72</sup>. Il ne possède aucune activité anti-IIa. Il catalyse l'action de l'AT (environ 300 fois) en se fixant sur cette enzyme, provoquant un changement conformationnel responsable d'une forte augmentation de l'affinité de l'AT pour le facteur Xa. Lorsque l'AT s'est liée au facteur Xa, une nouvelle modification de la conformation de l'AT se produit, permettant au fondaparinux de se détacher et d'aller se fixer sur une nouvelle molécule d'AT (figure 25).

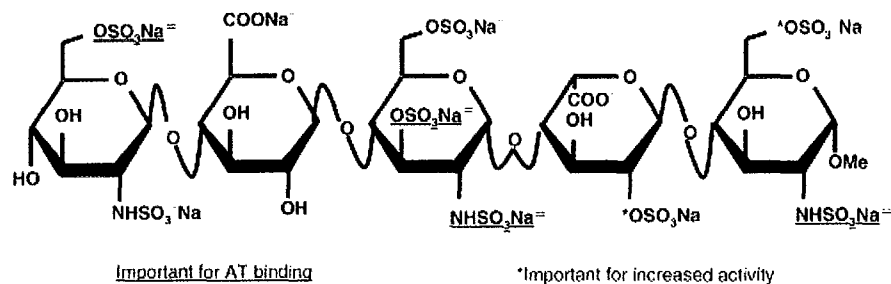
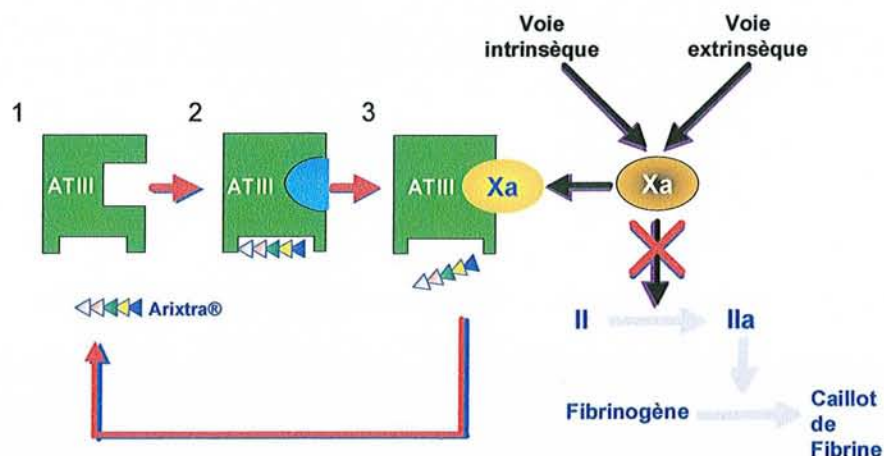


Figure 24 : Structure du fondaparinux



**Figure 25 : Mécanisme d'action du fondaparinux**

(d'après Olson et al, 1992)<sup>73</sup>

L'activité anti-Xa du fondaparinux s'effectue de manière linéaire et dose-dépendante. Elle atteint un plateau lorsque la concentration rejoint celle de l'AT ( $\cong 2,5\mu\text{M}$ ). Son activité maximale dépend donc de la concentration plasmatique en AT<sup>74</sup>. Par ailleurs, contrairement aux héparines, le fondaparinux n'a aucun effet sur la libération du TFPI par les cellules endothéliales<sup>74</sup>. Le fondaparinux est indiqué dans la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur à la dose de  $2,5 \text{ mg.j}^{-1}$ .

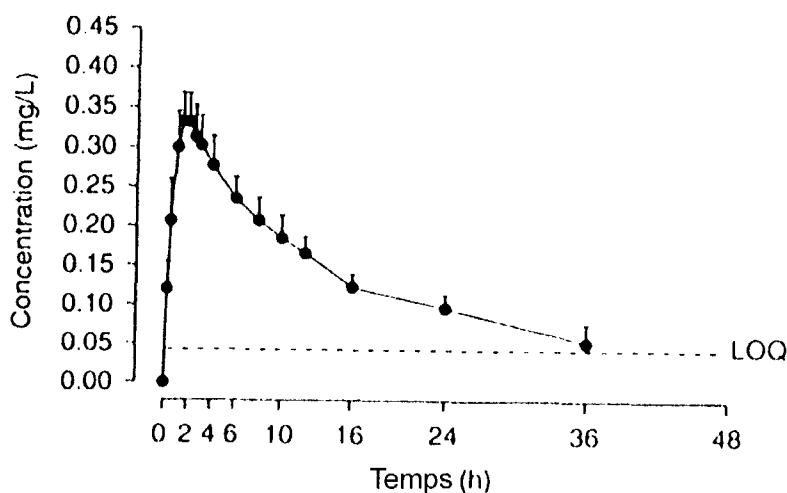
## 2) Pharmacocinétique

### 2.1- Caractéristiques générales

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est rapidement absorbé : sa biodisponibilité absolue est de 100%. La concentration plasmatique maximale ( $0,34 \text{ mg.L}^{-1}$ ) est obtenue 2 heures après l'injection SC de 2,5 mg (figure 26). Le volume de distribution correspond approximativement au volume plasmatique (7 à 11 L). Le fondaparinux est éliminé essentiellement sous forme inchangée (64 à 77%), au niveau du rein. La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination est dose-indépendante : elle est d'environ 17 h chez le sujet sain jeune et de 21 h chez le sujet sain âgé<sup>75</sup>. Cette longue  $\frac{1}{2}$  vie permet de l'utiliser en une administration en une seule injection quotidienne. En fonction de ces données, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est donc atteint au bout de 2 à 3 jours de traitement. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques mesurées chez des patients bénéficiant d'une intervention orthopédique majeure du membre inférieur sont concordantes avec celles mesurées chez

l'individu sain. Ainsi, les valeurs moyennes des paramètres du fondaparinux à l'état d'équilibre chez des patients bénéficiant d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux par voie SC, correspondent à  $C_{\max} = 0,39 \text{ mg.L}^{-1}$  et  $T_{\max} = 2,8 \text{ h}$  <sup>67</sup>.

Le fondaparinux possède un faible potentiel d'interaction médicamenteuse : il se lie peu aux protéines plasmatiques autres que l'AT (albumine,  $\alpha_1$  glycoprotéine acide ...), aucune interaction médicamenteuse par déplacement de la liaison protéique n'est donc attendue <sup>76</sup>. En outre, il n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP) *in vitro*, suggérant donc l'absence d'interaction par inhibition du métabolisme lié au CYP <sup>77</sup>.



**Figure 26 : Evolution de la concentration plasmatique de fondaparinux sodium au cours du temps après injection unique sous-cutanée de 2,5 mg chez l'individu sain.**

*(d'après Donat et al, 2002)<sup>75</sup>*

## 2.2- Populations particulières

### 2.2.1- Sujet âgé

La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination et la clairance plasmatique du fondaparinux se trouvent respectivement allongée et diminuée chez le sujet âgé par rapport au sujet sain, du fait de la diminution de la clairance de la créatinine, reflétant une dégradation de la fonction rénale liée à l'âge <sup>78</sup>. Après injection de doses répétées, l'état d'équilibre est atteint au bout de 3 à 4 jours.

Du fait du ralentissement de l'élimination par l'altération de la fonction rénale, la  $C_{\max}$  à l'équilibre est légèrement augmentée ( $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ )<sup>67</sup>.

### 2.2.2- Insuffisance rénale

L'élimination du fondaparinux se faisant principalement par voie rénale, l'altération de cette fonction entraîne un ralentissement de l'élimination du produit caractérisé par une augmentation de la  $\frac{1}{2}$  vie : de 17 h chez le sujet sain, elle passe à 29 h lors d'une insuffisance rénale modérée ( $50 \text{ mL.min}^{-1} > \text{Cl}_{\text{cr}} > 30 \text{ mL.min}^{-1}$ ) et à 72 h en cas d'insuffisance rénale sévère ( $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL.min}^{-1}$ ). C'est pourquoi, l'utilisation de fondaparinux est contre-indiquée de façon absolue chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère.

### 2.2.3- Poids extrêmes

La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9% par 10 kg de poids). Ainsi, réciproquement l'élimination du fondaparinux décroît lorsque le poids diminue. Une surveillance particulière est donc recommandée chez les sujets de faible masse et l'utilisation de fondaparinux est même déconseillée chez les personnes de masse  $< 50 \text{ kg}$  (recommandations du fabricant). En outre, l'horaire de la 1<sup>ère</sup> injection (c'est-à-dire au moins 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale après vérification de l'absence de saignement actif) doit être scrupuleusement respecté chez ces sujets.

### 2.2.4- Grossesse

Très peu d'études ont abordé la possibilité d'utilisation du fondaparinux chez la femme enceinte. Les études réalisées chez le lapin ont mis en évidence un passage du fondaparinux dans le placenta après injection de dose forte (2 et  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) mais pas avec des doses faibles ( $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Chez l'homme, Lagrange et al, ont mis en évidence *in vitro* avec un modèle de perfusion de cotyledon humain, l'absence de passage de la barrière placentaire, après perfusion d'une dose élevée de fondaparinux (10 mg)<sup>79</sup>.

En outre, des études réalisées chez les rattes et les lapines gestantes n'ont pas mis en évidence de tératogénicité du fondaparinux mais aucune donnée n'est disponible pour l'espèce humaine. Par ailleurs, un passage du fondaparinux dans le lait a été mis en évidence chez le rat mais aucune donnée n'est actuellement disponible sur un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel chez l'homme.

### 3) Retentissement biologique

A la dose de 2,5 mg (dose recommandée par jour en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur), le fondaparinux ne modifie ni les tests de coagulations tels que le TCA et le temps de Quick, ni le temps de saignement <sup>78</sup>.

L'activité anti Xa peut être mesurée pour le fondaparinux, mais à condition d'utiliser le fondaparinux pour étalonner le test, les étalons d'héparine et d'HBPM n'étant pas appropriés. En conséquence, l'activité du fondaparinux est exprimée en milligrammes de fondaparinux, mesurée par l'appareil d'étalonnage et ne peut pas être comparée à l'activité anti-Xa de l'héparine ou des HBPM <sup>80</sup>.

Le fondaparinux ne semble pas altérer les fonctions plaquettaires, de par sa faible capacité de fixation à la membrane plaquettaire et surtout sa faible concentration sous forme non liée à l'antithrombine dans le plasma <sup>81</sup>. Inversement, il n'est pas neutralisé par le facteur 4 plaquettaire ni par d'autres protéines d'origine plaquettaire neutralisant l'héparine <sup>82</sup>. Toutefois, en l'absence de données supplémentaires, une surveillance de la numération plaquettaire est recommandée par le fabricant à l'instauration et à l'arrêt du traitement, en particulier si un relais par héparine ou HBPM est envisagé <sup>67</sup>.

De plus, le fondaparinux ne semble pas présenter de réaction croisée avec les sérums de patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) <sup>83</sup> ; cependant il n'existe pas d'expérience clinique de l'utilisation de fondaparinux chez des patients ayant une TIH, et celui-ci ne doit donc pas être utilisé chez ces patients <sup>67</sup>.

### 4) Méthodes de neutralisation

Il n'existe pas d'antidote permettant de neutraliser l'activité du fondaparinux. En effet, des études réalisées *in vitro* avec du plasma humain mis en présence de fondaparinux et de sulfate de protamine ont permis de montrer l'absence de neutralisation de l'activité du fondaparinux par une concentration de sulfate de protamine équivalente à 30 fois celle du fondaparinux <sup>84</sup>. Des études sont toutefois en cours pour une possible utilisation du facteur VIIa recombinant afin de normaliser les temps de coagulation et la génération de thrombine en cas de surdosage <sup>85</sup>. En cas de surdosage associé à un accident hémorragique, la conduite à tenir est de suspendre le traitement et d'avoir recours selon l'ampleur et l'origine du saignement à l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais ou la plasmaphèrese <sup>67</sup>.

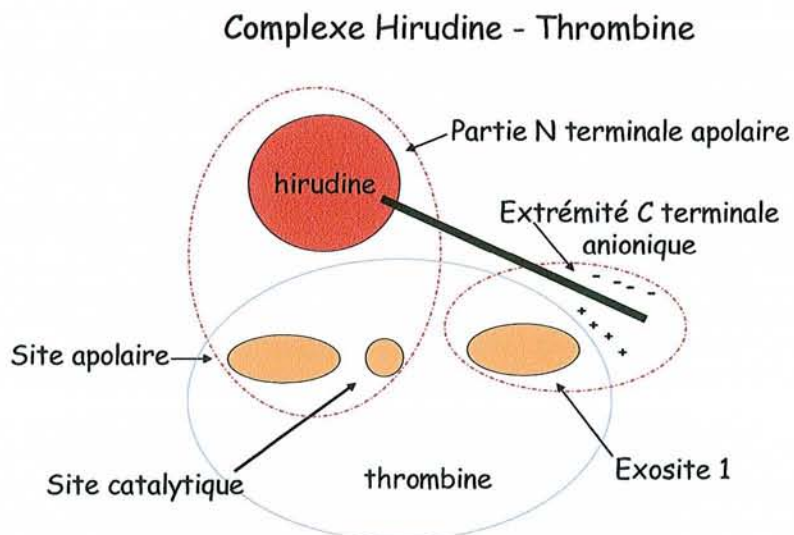
## IV- Inhibiteurs directs de la thrombine

Certaines molécules ont directement pour cible la thrombine. Ces molécules ont en commun de ne pas dépendre d'un cofacteur pour exercer leur activité antithrombine, de ne pas être neutralisées par le facteur plaquettaire 4 et de ne pas être influencées par les protéines de l'inflammation.

### 1 ) Hirudine et dérivés

#### 1.1- Structure et mécanisme d'action

L'hirudine est une protéine naturelle composée de 65 acides aminés caractérisée par l'existence de 3 ponts dissulfures, qui a été isolée à partir des glandes salivaires de la sangsue médicinale à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Cette molécule possède une très forte affinité pour la thrombine avec laquelle elle forme un complexe irréversible. Elle neutralise la thrombine en se fixant à deux des trois domaines de l'enzyme : la partie amino-terminale de l'hirudine interagit avec le site actif de la thrombine et la partie carboxy-terminale avec l'exosite 1 (figure 27).



**Figure 27 : Sites de liaison de l'hirudine à la thrombine**



Après formation du complexe hirudine-thrombine toutes les fonctions biologiques de la thrombine sont bloquées. L'activité anticoagulante de l'hirudine résulte du blocage du site actif de la thrombine et de la neutralisation de son activité enzymatique. Les dérivés de l'hirudine sont, contrairement à l'héparine, également capables d'inactiver la thrombine incorporée dans le thrombus en formation.

L'hirudine utilisée aujourd'hui en thérapeutique est de l'hirudine recombinante. Deux hirudines sont actuellement commercialisées :

- la désirudine (Revasc®) est un produit recombinant obtenu par expression et sécrétion à partir d'une lignée de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) dans laquelle a été introduit un plasmide contenant un gène d'hirudine. Elle consiste en une chaîne polypeptidique de 65 AA de structure et de séquence pratiquement identique à l'hirudine naturelle mais qui ne contient de groupement sulfate sur le résidu tyrosine en position 63. Son affinité pour la thrombine est moins élevée que celle de l'hirudine native.
- la lépirudine (Refludan®) est également un produit recombinant produit par des levures. Elle consiste en une chaîne polypeptidique de 65 AA qui diffère de l'hirudine naturelle par l'absence de groupement sulfate sur la tyrosine en position 63 ainsi que par la substitution de la leucine de l'extrémité N-terminale par une isoleucine.

La désirudine est utilisée dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou du genou) à la dose de 15 mg, deux fois par jour par voie sous-cutanée. La lépirudine est utilisée par voie intraveineuse chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Il existe une autre hirudine, appelée bivalirudine commercialisée aux Etats-Unis mais qui n'a pas d'AMM en France et qui ne sera donc pas abordée dans cette étude.

L'ensemble de ces molécules peut neutraliser la thrombine fixée à la fibrine. Comme elles ne nécessitent aucun cofacteur, leur activité coagulante est donc directement dépendante de leur concentration.

## 1.2- Pharmacocinétique

### 1.2.1- Caractéristiques générales

#### a) désirudine

La dose de 15 mg est équivalente à  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  pour un adulte de 75 kg de poids corporel ou à  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  pour un adulte de 50 kg. Après injection sous-cutanée, la désirudine est rapidement absorbée (temps d'absorption moyen = 4,5 h après injection d'une dose de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Cette absorption est complète et la biodisponibilité absolue est de 100%<sup>86</sup>. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1 et 3 heures (tableau VI). Aucun phénomène d'accumulation de la désirudine n'a été mis en évidence après administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mg, 3 fois par jour pendant 3 jours ou 2 fois par jour pendant 6 jours, que l'on considère l'allongement du TCA ou les concentrations plasmatiques de désirudine<sup>87</sup>. L'injection de désirudine par voie sous-cutanée chez des adultes sains induit un allongement du TCA dose-dépendant. L'allongement est maximal au bout de 30 minutes, quelle que soit la dose, et ce maximum persiste pendant 4 heures. Le TCA retourne ensuite progressivement à sa valeur initiale sur 12 à 24 h (figure 28)<sup>86</sup>.

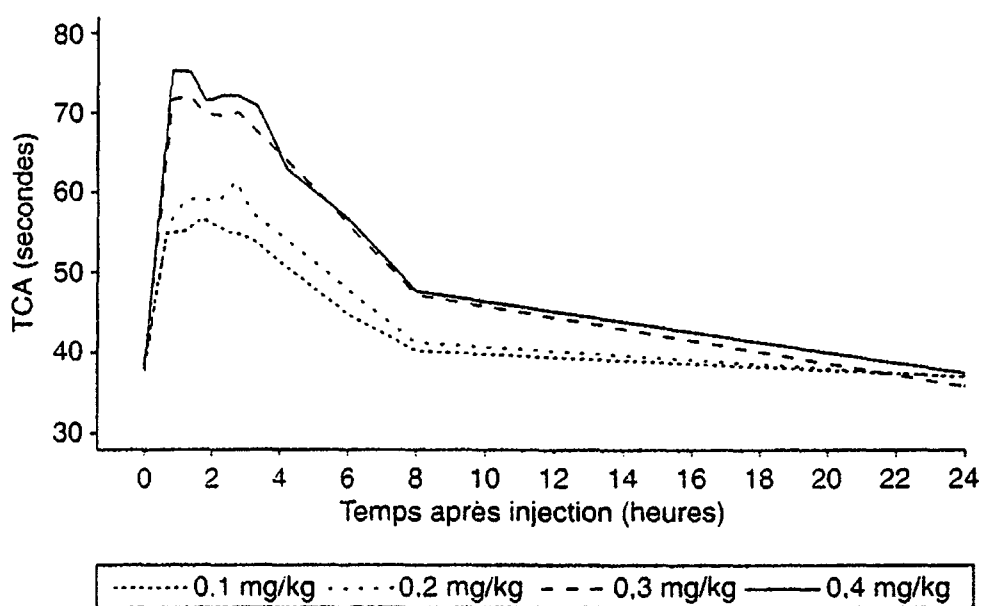


Figure 28 : Evolution du TCA après injection unique sous-cutanée de désirudine chez l'individu sain (d'après Verstraete et al, 1993)<sup>86</sup>

La désirudine n'est que très faiblement liée aux protéines plasmatiques. La principale voie d'élimination de la désirudine est la voie rénale ; l'excrétion urinaire totale de la désirudine sous forme inchangée représente 40 à 50% de la dose administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. La  $\frac{1}{2}$  vie apparente terminale d'élimination est de 2 à 3 heures après injection sous-cutanée ou intraveineuse. Elle est indépendante de la dose administrée.

### *b) lépirudine*

Les paramètres pharmacocinétiques de la lépirudine évoluent de façon linéaire en fonction de la dose (Cmax, AUC). La lépirudine a une  $\frac{1}{2}$  vie de 1 à 2 h, indépendante de la dose et est éliminée par voie rénale (tableau VI). La concentration plasmatique retourne à son état basal au bout de 5 heures après l'administration de doses uniques.

L'injection de lépirudine conduit à un allongement du TCA dose-dépendant. L'effet maximum sur le TCA a été détecté 0,17 h après l'injection IV en bolus et 2 h après injection en SC ou en perfusion IV continue. L'allongement du TCA reste ensuite élevé pendant au moins 2 heures après la fin de l'injection et retrouve sa valeur de base 24 heures après le début de l'injection.

La lépirudine a un potentiel antigénique : ainsi 45% des patients développent des anticorps dirigés contre la lépirudine dans les 5 jours suivant l'administration de lépirudine. Chez 2 à 3 % de ces patients, il se produit une potentialisation de l'effet anticoagulant induit par le développement de complexes lépirudine-antilépirudine qui possèdent aussi des propriétés anticoagulantes mais qui sont éliminés plus lentement que la lépirudine seule <sup>88</sup>. Afin d'éviter un risque accru d'hémorragie, la posologie doit être diminuée chez ce type de patients <sup>89</sup>.

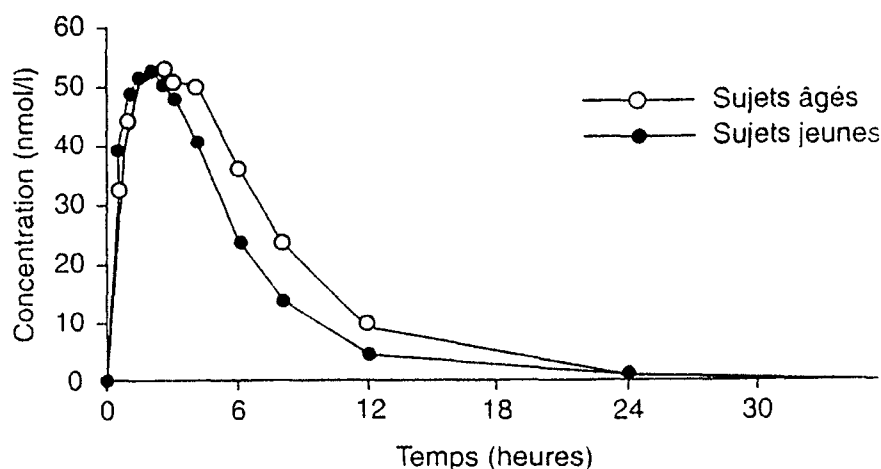
	<b>Désirudine (Revasc®)</b>	<b>Lépirudine (Refludan®)</b>
Structure chimique	Peptide de 65 AA	Peptide de 65 AA
Indication	Prévention des TVP après chirurgie orthopédique programmée  15 mg 2x/j (voie SC)	« Inhibition de la coagulation chez des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement par voie parentérale »  0,4 mg.kg <sup>-1</sup> de poids corporel en bolus IV puis 0,15 mg.kg poids corporel <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> en perfusion IV continue
Masse moléculaire (Da)	6963	6980
Pharmacocinétique		
Absorption		
<i>Biodisponibilité</i>	100%	-
<i>T<sub>max</sub></i>	1-3 h	-
½ vie élimination	2-3 h	1-2 h
voie élimination	rénale	rénale
Surveillance biologique	TCA Temps d'écarine	TCA Temps d'écarine

**Tableau VI: Caractéristiques des différents types d'hirudine actuellement disponibles en France.  
( TVP = thrombose veineuse profonde)**

### 1.2.2. Populations particulières

#### a) Sujet âgé

Une étude réalisée avec de la désirudine chez 12 patients âgés présentant une insuffisance rénale légère à modérée a mis en évidence une légère augmentation de  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  et de l'aire sous la courbe mais la forme de la courbe de l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (figure 29) est similaire à celle obtenue chez des sujets jeunes<sup>90</sup>. Une autre étude réalisée chez des patients âgés opérés pour la mise en place d'une prothèse totale de hanche a mis en évidence une diminution des clairances rénales et totales chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune mais sans traduction clinique<sup>91</sup>. D'après ces résultats, le fabricant déclare qu'il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez le sujet âgé même lorsqu'il existe une insuffisance rénale légère à modérée<sup>87</sup>.



**Figure 29: Evolution de la concentration de désirudine au cours du temps après administration de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de désirudine par voie SC chez le sujet âgé (65-78 ans) et chez le sujet jeune (20-24 ans) (d'après Close P, 1995)<sup>90</sup>.**

En ce qui concerne la lépirudine, l'AUC et la demi-vie d'élimination se trouvent augmentées et la clairance systémique diminuée d'environ 20% chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune (tableau VII) mais cette modification semble essentiellement liée à l'altération rénale physiologique de cette population. Ainsi il n'apparaît pas nécessaire de modifier d'emblée la posologie chez les sujets âgés, sans avoir évalué leur fonction rénale au préalable

	Clairance systémique moyenne (mL.min <sup>-1</sup> )	Volume de distribution moyen (L)
Individus sains jeunes (âge 18-60 ans)	164	12,2
Sujets âgés sains (âge 65-80 ans)	139	18,7
Insuffisants rénaux (Cl <sub>cr</sub> < 80 mL.min <sup>-1</sup> )	61	18,0
Patients avec TIH	114	32,1

**Tableau VII : Variation de la clairance systémique et du volume de distribution de la lépirudine en fonction du type de population étudié (d'après le RCP).**

*b) Obèses*

Chez les patients pesant plus de 110 kg, la posologie de lépirudine ne doit pas dépasser celle calculée pour les patients de 110 kg<sup>67</sup>. Aucune donnée spécifique pour la désirudine n'a été trouvée pour ce type de population.

*c) Insuffisance rénale*

L'élimination des hirudines se faisant essentiellement par voie rénale, l'altération de la fonction rénale prolonge la demi-vie de ces produits et induit de cette façon un risque de surdosage par phénomène d'accumulation. Ainsi, une étude a mis en évidence une accumulation et une forte augmentation de la ½ vie d'élimination de la désirudine administrée par voie intraveineuse chez des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale par rapport à des individus sains et que ces variations des paramètres pharmacocinétiques étaient fonction du degré d'insuffisance rénale<sup>92</sup>. La désirudine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL.min<sup>-1</sup>). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (30 < Cl<sub>cr</sub> < 90 mL.min<sup>-1</sup>), une surveillance du TCA devra être réalisée.

En ce qui concerne la lépirudine, le fabricant recommande d'ajuster la posologie ainsi que le débit de perfusion en fonction du degré d'atteinte de la fonction rénale (tableau VIII). Cependant, ces recommandations ne doivent être considérées que comme un guide permettant d'ajuster la posologie à l'initiation du traitement mais il est nécessaire d'ajuster ensuite la dose à chaque patient en fonction du TCA (surveillé régulièrement) et d'une autre méthode de surveillance en parallèle telle que le temps d'écarine ou le dosage de l'hirudine par méthode chromogénique<sup>93</sup>.

Clairance de la créatinine (mL.min <sup>-1</sup> )	Créatininémie		Dose du bolus d'attaque (mg.kg poids <sup>-1</sup> )	Débit de perfusion ajusté (mg.kg poids <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )
	(mg.dL <sup>-1</sup> )	(µmol.L <sup>-1</sup> )		
>60	<1,6		0,4	0,15
45-60	1,6-2,0	141-177	0,2	0,075
30-44	2,1-3,0	178-265	0,2	0,045
15-29	3,1-6,0	266-530	0,2	0,0225
<15	>6,0	>530	0,2	Éviter ou ARRETER la perfusion*

**Tableau VIII: Ajustement de la posologie de la lépirudine en fonction du degré d'insuffisance rénale selon le RCP.** \* Si le TCA retrouve une valeur  $\leq 1,5$  x témoin, et seulement dans ce cas, il est envisageable d'injecter des bolus IV supplémentaires de 0,1 mg par kg de poids corporel tous les 2 jours.

En outre, dans le tableau VIII ci-dessus, il est important de noter qu'il est plus fiable de se baser sur la clairance de la créatinine que sur les valeurs de créatininémie (qui peut varier selon d'autres paramètres que la fonction rénale) pour ajuster les doses.

#### d) Grossesse

La désirudine est contre-indiquée de façon formelle pendant la grossesse du fait de sa tératogénicité. En effet, les études précliniques menées chez la lapine et chez la ratte ont mis en évidence des malformations fœtales de type spina bifida et omphalocèles suite à l'administration de doses comparables ou supérieures à la fourchette thérapeutique utilisée chez l'homme <sup>94</sup>. Il en va de même pour la lépirudine, les études de toxicité ayant mis en évidence un effet embryotoxique chez la lapine recevant des doses de 30 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, et chez la ratte il a été observé une diminution de la survie des ratons, une augmentation de l'incidence des malformations rénales et une augmentation de la mortalité maternelle après injection IV de 30 mg.kg<sup>-1</sup>.

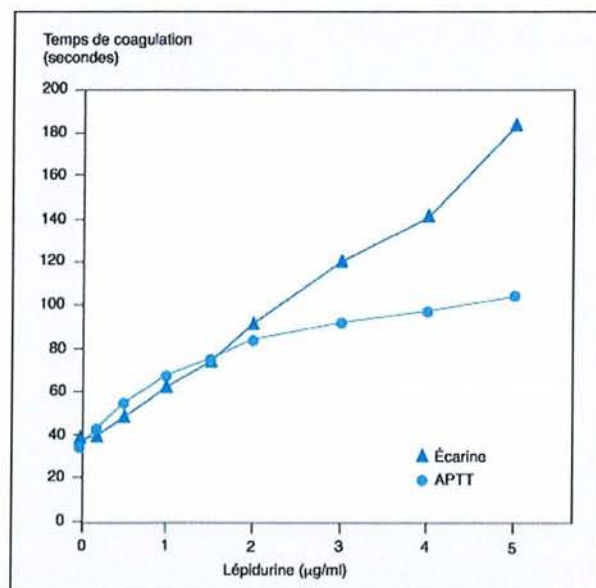
L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par désirudine ou par lépirudine, du fait de l'absence de données quant au passage de ces médicaments dans le lait maternel.

### e) Mentions particulières

- Insuffisance hépatique : Bien qu'elle ne soit pas métabolisée au niveau hépatique, la désirudine est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques sévères. Lorsque l'insuffisance hépatique est légère à modérée, la désirudine peut être utilisée mais une surveillance par le TCA est recommandée.
- Patients chez qui un relais par traitement anticoagulant oral est envisagé : Le RCP de la lépirudine recommandent d'adapter la posologie chez ces patients de manière à ce que la dose administrée induisent un allongement du TCA proche de 1,5 fois le témoin au moment de commencer le traitement par antagoniste de la vitamine K. Le traitement par lépirudine doit être arrêté lorsque l'INR atteint 2<sup>67</sup>.

### 1.3- *Retentissement biologique et surveillance*

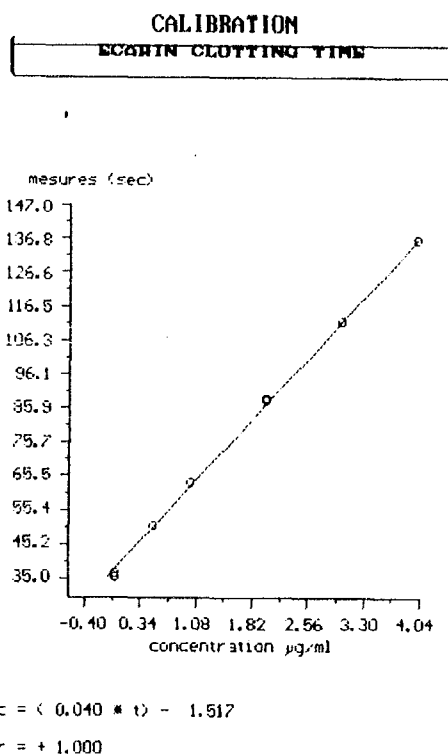
L'hirudine à doses croissantes allonge le TCA mais cet allongement ne se fait plus de manière linéaire pour les doses élevées. Ainsi, le TCA se révèle être un test utile pour surveiller un traitement par l'hirudine à faible dose (car linéaire dans sa réponse pour les concentrations plasmatiques atteintes). En revanche, à dose forte, le TCA n'est plus adapté et il serait recommandé d'utiliser le temps d'écarine, qui conserve une réponse linéaire<sup>22</sup> (figure 30).



**Figure 30 : Etude *in vitro* de l'allongement du TCA (APTT)(mesuré sur automate STA, Diagnostica Stago) et du temps d'écarine (mesuré manuellement avec l'écarine Diagnostica Stago) en fonction de la concentration en lépirudine plasmatique (d'après Kher et al, 2000).<sup>22</sup>**



La détermination du temps d'écarine se fait à partir d'une courbe d'étalonnage établie au laboratoire pour chaque lot d'écarine utilisé (figure 31). Il est intéressant de noter la grande reproductibilité de cet étalonnage entre les différents lots d'écarine utilisés.



**Figure 31: Exemple de courbe de calibration du temps d'écarine établie pour un lot d'écarine au service d'Hématologie Biologique du CHU Nancy le**

Cependant, selon les recommandations d'experts, c'est le TCA qui fait référence<sup>4</sup>. Il est toutefois important de souligner que les allongements du TCA par l'hirudine sont fonction du type de réactif utilisé<sup>95</sup>, et qu'à ce titre, chaque laboratoire doit établir sa propre courbe d'étalonnage.

Après injection sous-cutanée de désirudine à la dose de 15 mg deux fois par jour, le TCA s'allonge en moyenne d'un facteur 1,4 par rapport au témoin. Le TCA au pic ne devra pas être supérieur à deux fois la valeur du témoin. Si nécessaire, le traitement par la désirudine doit alors être interrompu jusqu'à ce que le TCA revienne à une valeur inférieure à deux fois la valeur du témoin, moment auquel le traitement pourra alors être repris mais à doses plus faibles.

En ce qui concerne la lépirudine, le fabricant recommande de mesurer le TCA 4h après l'initiation du traitement puis au moins une fois par jour. Les valeurs attendues sont comprises entre 1,5 et 3 fois le témoin pour une mesure faite avec les réactifs « Actin FS » ou « Neothromtin » sur des automates, ou seulement jusqu'à 2,5 fois le contrôle si un autre réactif est utilisé. De manière générale, il est recommandé à chaque laboratoire d'établir des limites de TCA spécifique des réactifs et de l'automate utilisé en réalisant un étalonnage en analysant un échantillon de plasma humain standardisé additionné de 0,15  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  de lépirudine (limite inférieure) et 1,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  de lépirudine (limite supérieure).

- Si le patient a un TCA allongé au-delà de ces limites, et après vérification de cet allongement, le traitement doit être suspendu pendant 2 heures, puis lorsque l'administration reprend, il ne faut pas réadministrer de bolus mais directement une perfusion dont le débit doit être diminué de 50% par rapport au débit initial. Le TCA doit être ensuite recontrôlé au bout de 4 heures.
- Si le patient a un TCA inférieur à la valeur attendue, la vitesse de perfusion peut être augmentée de 20% mais sans dépasser 0,21  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , sinon il est nécessaire de rechercher des anomalies de la coagulation qui pourraient empêcher d'obtenir une réponse du TCA appropriée. Un nouveau contrôle devra également être effectué 4 heures après<sup>67</sup>.

Le temps de thrombine s'allonge de façon dose-dépendante à partir de 30 minutes après injection sous-cutanée de désirudine, atteint un maximum au bout de 2 à 3 heures puis retrouve sa valeur de base vers la 4<sup>ème</sup> heure. Le temps de Quick reste inchangé, quelle que soit la dose testée.

L'action inhibitrice de la désirudine est très sélective pour la thrombine. Ainsi, la désirudine n'a pas d'effet significatif sur les autres enzymes impliquées dans le processus de l'hémostase (plasmine, facteur Xa, kallikréine). Cette sélectivité se traduit également par une inhibition par la désirudine de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine alors que l'agrégation induite par l'ADP ou le collagène n'est pas altérée.

#### ***1.4- Méthodes de neutralisation***

Il n'existe pas à ce jour d'antidote des hirudines.

En cas de survenue d'accidents hémorragiques, les mesures suivantes sont recommandées par le fabricant :

- arrêter immédiatement l'administration du produit
- déterminer le TCA et éventuellement les autres paramètres de la coagulation
- doser l'hémoglobine et mettre en place une transfusion sanguine si besoin
- adopter les mesures préconisées en cas de choc.

Différentes études ont cependant évalué différentes stratégies de neutralisation de l'anticoagulation pharmacologique induite par les hirudines. Ainsi, après administration de désirudine, le TCA peut être raccourci par utilisation de desmopressine par voie intraveineuse<sup>96,97</sup>. Des comptes-rendus de cas et des données *in vitro* suggèrent par ailleurs que l'hémofiltration ou l'hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux et ayant une limite de filtration de 50 000 daltons, de type « Polysulfon 60S », « Polyamid/Polyflux 11 » ou « AN/69 HF ») peut être utile afin d'éliminer plus rapidement la lépirudine de la circulation sanguine<sup>98</sup>. Le fabricant mentionne qu'en cas de surdosage, la bivalirudine peut être éliminée par dialyse, mais il n'existe pas de données publiées à propos de cette pratique.

Le fabricant mentionne en outre que les résultats d'études menées chez le porc ont montré que l'administration de facteur von Willebrand ( $66 \text{ UI.kg}^{-1}$ ) permettait de réduire significativement le temps de saignement, pour la lépirudine<sup>67</sup>. Enfin l'utilisation de concentrés de complexe prothrombinique activé en bolus intraveineux a permis de normaliser la coagulation chez le lapin ayant reçu une dose excessive d'hirudine recombinante<sup>99</sup> mais également chez l'homme à la dose de 25 à 30  $\text{UI.kg}^{-1}$ <sup>100</sup>.

## 2) Inhibiteurs peptidiques synthétiques : Mélagatran et Ximélagatran

### 2.1- Structure et mécanisme d'action

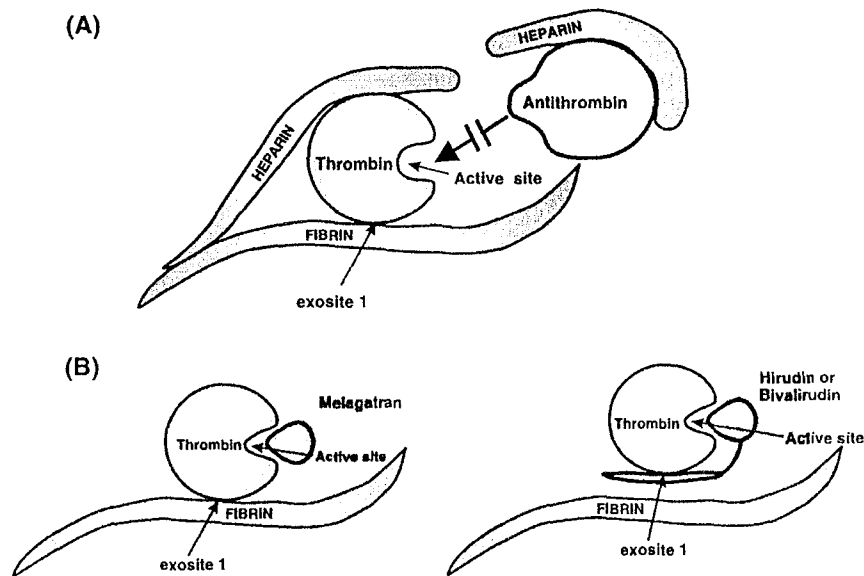
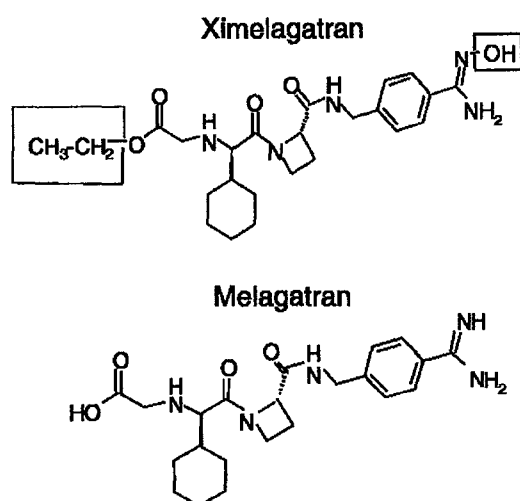


Figure 32 : Différences de mécanisme d'action entre l'héparine (A), et les antithrombines directes, mélagatran et hirudines (B) (d'après Weitz J, 2003).

Le mélagatran est un dipeptide de 429 Da, mimétique de la portion du fibrinopeptide A, qui inhibe la thrombine de façon directe en se fixant rapidement et de façon réversible et compétitive au niveau du site actif de la thrombine. Ce composé est capable d'inactiver la thrombine même lorsque celle-ci est liée à la thrombomoduline et ainsi inhibe l'activation de la protéine C (figure 32). Cependant, à des concentrations plasmatiques  $< 0,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , le mélagatran n'a pas d'effet inhibiteur sur les autres sérines-protéases que la thrombine et n'a donc pas d'action sur les enzymes de la fibrinolyse<sup>101</sup>.

Le ximélagatran est un dérivé du mélagatran modifié par éthylation du groupement carboxylique et hydroxylation du groupement amidine (figure 33).



**Figure 33: Structure chimique du mélagatran et de sa pro-drogue le ximélagatran**  
(d'après Gustafsson et al, 2003)<sup>102</sup>

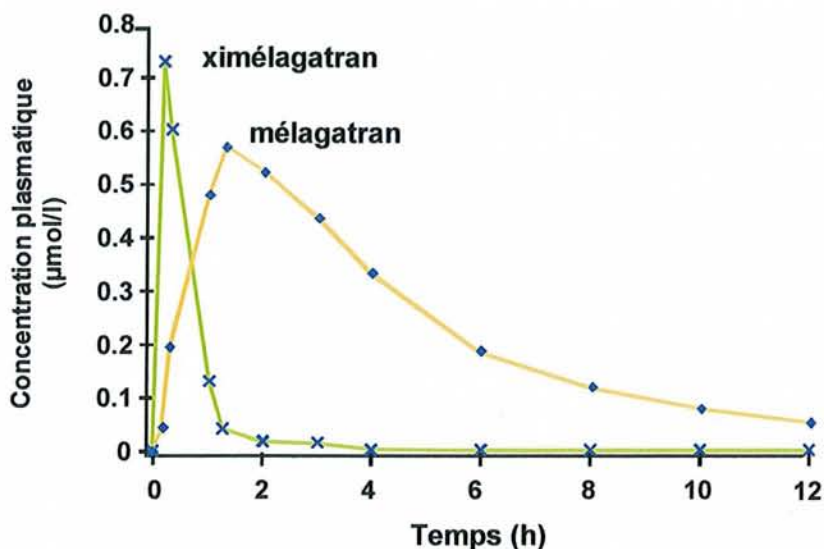
Ces modifications chimiques permettent la formation de groupements protecteurs qui rendent la molécule très lipophile et beaucoup moins chargée que le mélagatran à pH intestinal, et donc utilisable par voie orale. Après absorption intestinale le ximélagatran est rapidement métabolisé en mélagatran, forme active. Deux intermédiaires, l'éthylmélagatran et le mélagatran hydroxyamidine sont également retrouvés dans le plasma mais à des concentrations beaucoup plus faible que le mélagatran composé prédominant. Comme le ximélagatran, le mélagatran hydroxyamidine a une très faible affinité pour la thrombine humaine, alors que l'éthylmélagatran a environ la même affinité que le mélagatran, mais la concentration en ces métabolites est si faible que cela n'a pas de répercussions sur l'activité anticoagulante totale <sup>103</sup>.

## ***2.2-Pharmacocinétique***

### ***2.2.1- Caractéristiques générales***

Après injection sous-cutanée, la résorption du mélagatran est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale (dose-dépendante) est observée au bout de 30 minutes. Sa  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination moyenne est de 1,7 heures chez le sujet sain <sup>104</sup>. Il se lie faiblement aux protéines plasmatiques (10%) et est éliminé principalement par le rein sous forme non métabolisée. Après administration par voie orale, la biodisponibilité du mélagatran est de 5, 8% (pour des doses comprises entre 0,7 et 3,3 mg.kg<sup>-1</sup>) et est réduite à 1% en présence de

nourriture <sup>103</sup>. Cette faible biodisponibilité résulte d'une mauvaise absorption intestinale. Le ximélagatran, pro-drogue du mélagatran présente une meilleure biodisponibilité par voie orale (18 à 24%) qui contrairement au mélagatran n'apparaît pas influencée par la présence d'aliments <sup>105</sup>. Après administration de ximélagatran, la concentration plasmatique maximale en mélagatran est atteinte au bout de 1,5 à 2 h et la  $t_{1/2}$  vie d'élimination est comprise entre 2,5 et 3,5h (figure 34).

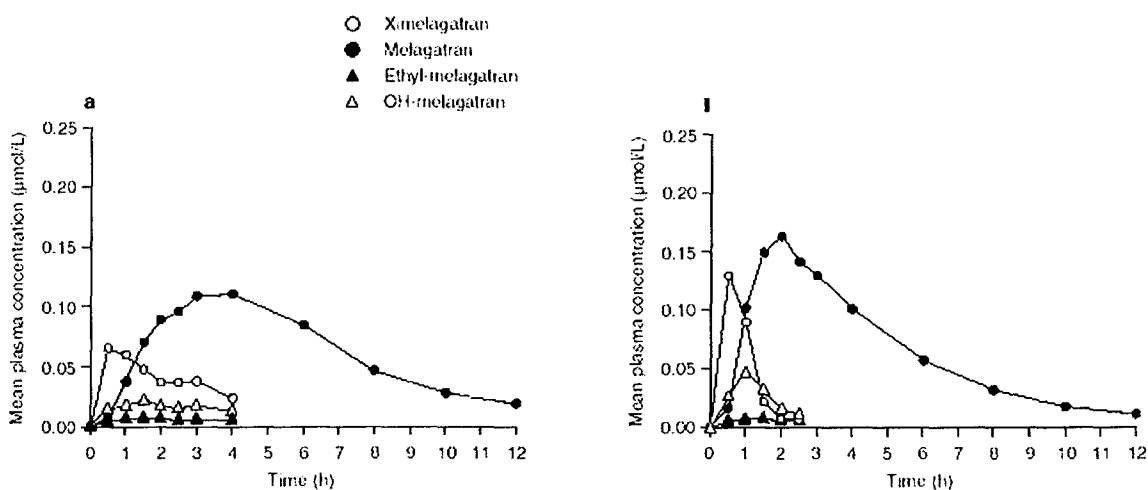


**Figure 34: Etude comparative de l'évolution de la concentration plasmatique de Ximélagatran et de Mélagatran après administration orale de 60 mg de ximélagatran à l'individu sain.**

*(d'après Eriksson et al, 1994).<sup>103</sup>*

La pharmacocinétique du ximélagatran montre une remarquable linéarité dans une large gamme de dose (5 à 98 mg en prise unique), une absence d'accumulation après doses répétées sur 5 jours en deux prises quotidiennes, et de faibles variabilités inter et intra-individuelles <sup>103</sup>.

Bien que la présence d'aliments ne semble pas modifier la biodisponibilité ni l'aire sous la courbe du mélagatran après administration de ximélagatran, il est tout de même important de noter que lorsque le ximélagatran est administré pendant un repas, la concentration plasmatique maximale en mélagatran est diminuée par rapport à une prise à jeun et que cette concentration maximale est différée d'environ une heure (3,3h au lieu de 2,3h) <sup>105</sup>(figure 35).



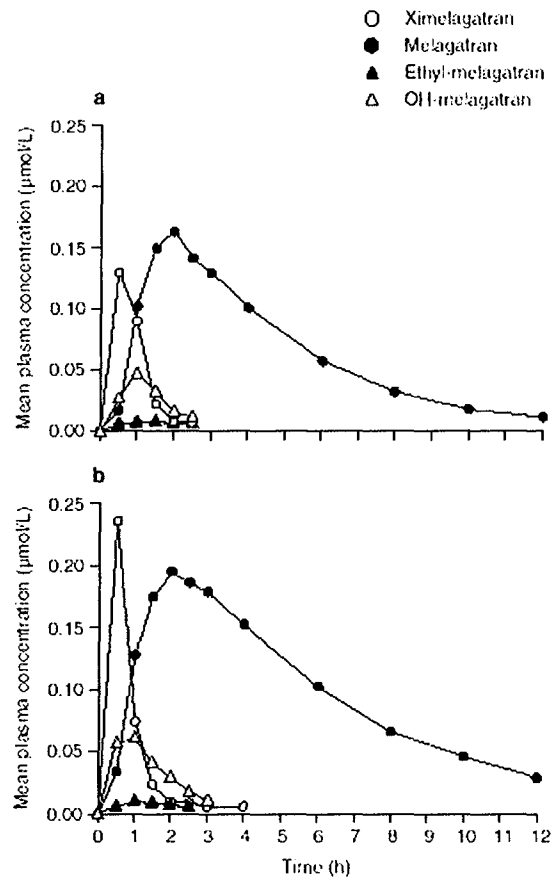
**Figure 35 : Evolution de la concentration plasmatique en ximélagatran et en ces métabolites au cours du temps après administration orale de 20 mg ximélagatran chez l'individu sain après prise de déjeuner (a) ou à jeun (b) (d'après Johansson et al, 2003)<sup>102</sup>**

### 2.2.2- Populations particulières

#### a) Sujet âgé

Une seule étude récente a abordé l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique du ximélagatran <sup>106</sup>.

Cette étude a mis en évidence une augmentation chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune, de l'aire sous la courbe et de la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination terminale du mélagatran après administration par voie orale ou sous-cutanée de ximélagatran, qui semble liée à une diminution de la fonction rénale dans cette population. Cependant l'absorption et la biodisponibilité du mélagatran sont identiques dans les deux populations (figure 36). Par ailleurs, le TCA varie dans les mêmes proportions après administration de ximélagatran chez le sujet jeune et chez le sujet âgé. Au cours de cette étude, aucun accident hémorragique n'a été signalé. L'ensemble de ces résultats suggère donc qu'il existe une surexposition au mélagatran chez les personnes âgées essentiellement liée à la dégradation de la fonction rénale, et qu'il est donc important d'évaluer l'état de cette fonction (en calculant la clairance de la créatine) à l'initiation du traitement afin d'ajuster la posologie. En outre une surveillance par mesure de TCA peut permettre de détecter une éventuelle accumulation.



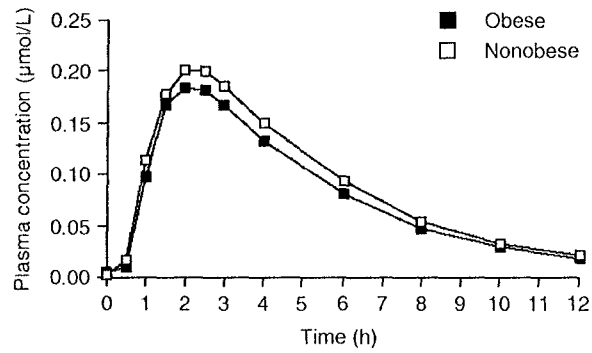
**Figure 36: Evolution de la concentration plasmatique de ximélagatran, mélagatran, ethylmélagatran et mélagatran hydroxyamidine en fonction du temps après administration par voie orale de 20 mg de ximélagatran à des sujets sains jeunes (a) ou âgés (b)**

*(d'après Johansson et al, 2003) <sup>106</sup>.*

*b) Poids extrêmes*

L'influence de la masse corporelle sur la pharmacocinétique du mélagatran vient également de faire l'objet d'une étude <sup>107</sup>. Ce travail a montré que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (variation du TCA) du mélagatran après administration d'une dose unique de 24 mg de ximélagatran par voie orale, chez des individus sains obèses ( $32 \leq \text{BMI} \leq 39 \text{ kg.m}^{-2}$ ) étaient identiques à celles mesurées chez des sujets non obèses ( $21 \leq \text{BMI} \leq 26 \text{ kg.m}^{-2}$ ) (figure 37).

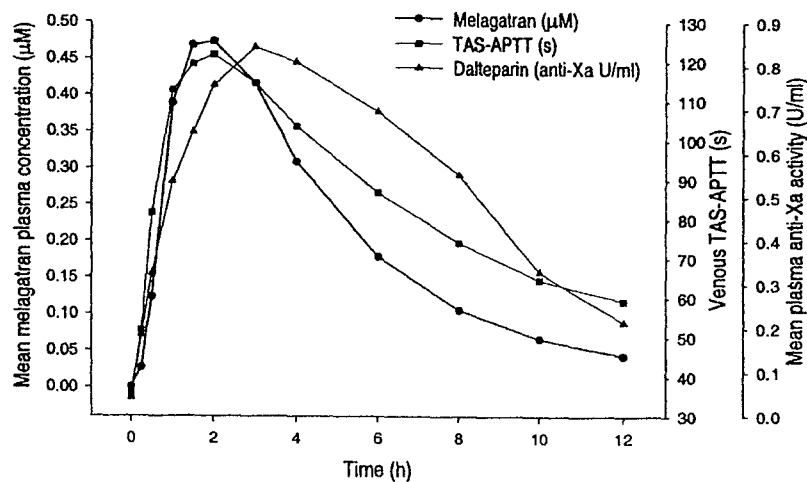




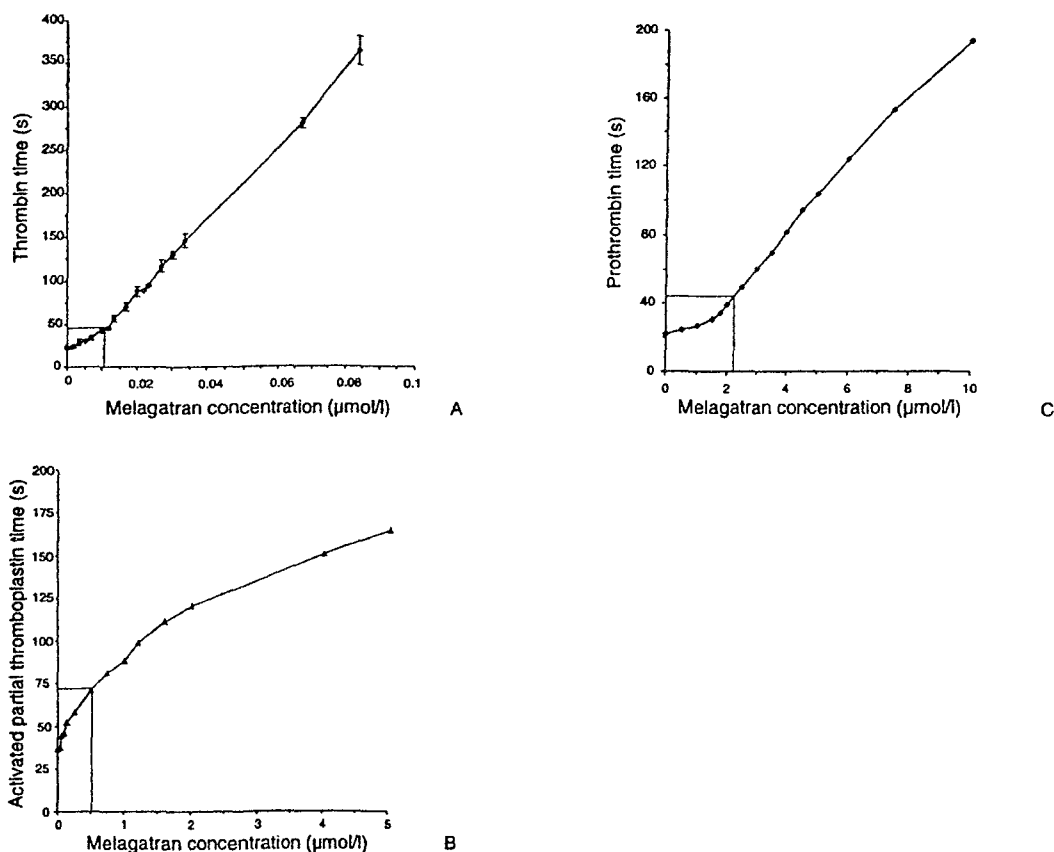
**Figure 37: Evolution de la concentration plasmatique en mélagatran au cours du temps après administration par voie orale d'une dose unique de 24 mg de ximélagatran chez des personnes obèses (n=12) ou non obèses (n=12) (d'après Sarich et al, 2003)<sup>107</sup>.**

### 2.3- Retentissement biologique

L'activité d'inhibition de la thrombine du mélagatran se traduit par un allongement des différents tests de coagulation, en particulier TCA, le TQ et le temps de thrombine<sup>101</sup> (figure 38 et 39). Parmi ces tests, le temps de thrombine est celui qui est le plus sensible à l'inhibition directe de la thrombine. Le TCA est également approprié pour suivre l'effet des inhibiteurs directs de la thrombine mais il est moins spécifique car il reflète le temps de coagulation global. Par contre, le TQ n'est pas adapté du fait de sa trop faible sensibilité et de sa grande variabilité inter-essais<sup>108</sup>.



**Figure 38 : Evolution au cours du temps de la concentration plasmatique en mélagatran (µM) et du TCA après administration de 60 mg de ximélagatran chez l'individu sain et pour comparaison, évolution de l'activité anti-Xa après administration sous-cutanée de 120 UI.kg<sup>-1</sup> de daltéparine (d'après Sarich et al, 2002)<sup>107</sup>.**



**Figure 39: Etude in vitro de l'évolution du temps de thrombine (A), du TCA (B) et du temps de Quick (C) en fonction de la concentration de mélagatran présente dans du plasma humain pauvre en plaquettes. ( d'après Gustafsson et al, 1998)<sup>101</sup>.**

Le ximélagatran et le mélagatran n'inhibent pas l'activité enzymatique des isozymes du cytochrome P450 suggérant l'absence d'interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par cette voie <sup>109</sup>.

#### **2.4- Méthodes de neutralisation**

Il n'existe pas d'antidote spécifique des antithrombines directes. Deux études de Elg et al ont cependant mis en évidence à l'aide de modèles animaux (rats et lapins), la possibilité d'utilisation de concentrés prothrombiniques activés (Feiba®) ou de facteur VIIa recombinant (Novoseven®) pour neutraliser le prolongement du temps de saignement expérimental induit par la présence de fortes doses de Mélagatran<sup>110,111</sup>. Il apparaît que les concentrés prothrombiniques activés semblent réduire de manière plus efficace que le facteur VIIa recombinant le temps de saignement et la perte sanguine totale induite par un surdosage en mélagatran<sup>110</sup>.

# **ÉLABORATION DES FICHES**

A l'issue de ce travail d'analyses des données de la littérature, nous avons réalisé une première mise en forme de fiches (présentées ci-après) regroupant de manière synthétique, les différents renseignements collectés. Ces « prototypes » de fiches devraient pouvoir servir de base pour l'élaboration de fiches définitives par le CMDMS nécessitant la participation des praticiens hospitaliers auxquels elles seront destinées.

Il est important de souligner que selon le type de produit qu'elles concernent, les fiches seront de diffusion plus ou moins restreinte : en effet, les fiches traitant des HBPM concerneront un public plus large que celles portant sur les autres produits du fait des indications très spécialisées de ces derniers. De ce fait, le contenu de chacune sera adapté au public concerné afin de trouver un équilibre permettant l'apport suffisant d'informations sans risque de « mésusage » du médicament par trop de renseignements qui pourraient être mal interprétés.

Lors de notre étude, nous avons souligné l'importance de considérer chaque produit (en particulier les différentes HBPM) de façon indépendante car leurs propriétés sont différentes et il n'existe pas de bioéquivalence entre ces médicaments. C'est pourquoi, nous avons établi une fiche par médicament, ce qui implique que certains renseignements (méthode de neutralisation en particulier) soient identiques sur plusieurs fiches.

## Daltéparine (Fragmine®)

- **Classe :** Héparine de bas poids moléculaire

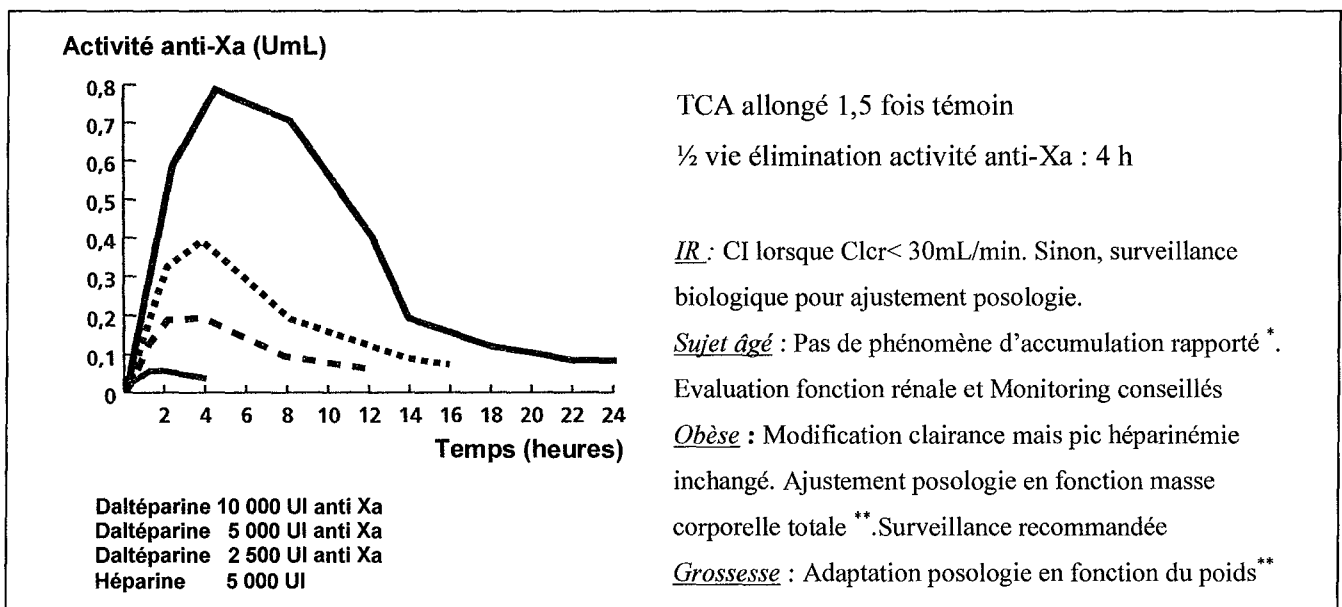
anti-Xa 148 UI.mL<sup>-1</sup>

anti-IIa 60 UI.mL<sup>-1</sup>

- **Indications :** traitement de l'épisode constitué de thrombose veineuse profonde 100 UI.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> SC  
traitement angor instable ou infarctus du myocarde 120 UI.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> SC

- **Suivi thérapeutique pharmacologique :** Pas nécessaire sauf population particulière.

→ Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique : Héparinémie attendue à 4h après injection 100 UI/kg : 0,6 ± 0,25 U anti-Xa.mL<sup>-1</sup> Fourchette thérapeutique 0,5-1 U.mL<sup>-1</sup>



- **Méthode de neutralisation**

### Neutralisation PARTIELLE par le sulfate de protamine (40% activité anti-Xa)

⇒ injection IV lente de 10 min

100 UAH pour 100 UI anti Xa (en fonction du temps écoulé!)

(ne pas dépasser 5 000 UI/ injection)

possibilité de fractionner dose sur 2 à 4 heures

- **Situation clinique : Accouchement \*\*\*\***

Anesthésie Péridurale et Rachianesthésie CI

**Conduite à tenir :** ① Arrêter HBPM 12 h avant accouchement programmé

② Si déclenchement spontané , possibilité de Neutralisation PARTIELLE par la protamine (cf surdosage)

③ Reprise du traitement possible 8h après retrait cathéter péridural

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

\* Simonneau et al, Thromb Res, 1992 ; \*\* Yee et al, Br J Clin Pharmacol, 2000 ; \*\*\* Jacobsen et al, Br J Obstet Gyn, 2003 ;

\*\*\*\* Ginsberg et al, Chest, 2001.

## Enoxaparine (Lovenox®)

- **Classe** : Héparine de bas poids moléculaire

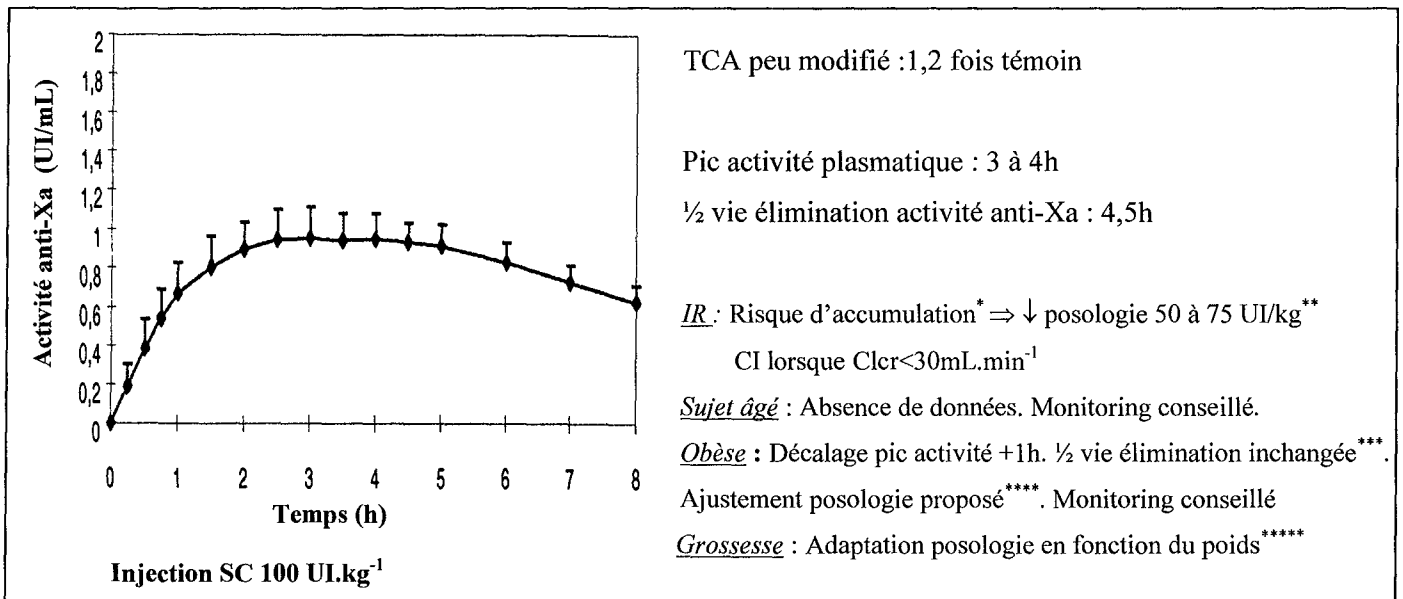
anti-Xa 100 UI.mL<sup>-1</sup>

anti-IIa 28 UI.mL<sup>-1</sup>

- **Indication** : traitement de l'épisode constitué de thrombose veineuse profonde 100 UI.kg<sup>-1</sup>SC toutes les 12h  
traitement angor instable ou infarctus du myocarde 100 UI.kg<sup>-1</sup>SC toutes les 12h

- **Surveillance biologique** : Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique.

Héparinémie attendue à 4h après injection 100 UI/kg (1 mg/kg) : 1,20 ± 0,17 U anti-Xa.mL<sup>-1</sup>



- **Méthode de neutralisation**

**Neutralisation PARTIELLE par le sulfate de protamine (40% activité anti-Xa)**

⇒ injection IV lente de 10 min

100 UAH pour 100 UI anti Xa (en fonction du temps écoulé!)

(ne pas dépasser 5 000 UI/ injection)

possibilité de fractionner dose sur 2 à 4 heures

- **Situation clinique : Accouchement \*\*\*\*\***

Anesthésie Péridurale et Rachianesthésie CI

**Conduite à tenir :**

① Arrêter HBPM 24 h avant accouchement programmé

② Si déclenchement spontané , possibilité de neutralisation PARTIELLE par la protamine (cf surdosage)

③ Reprise du traitement possible 8h après retrait cathéter péridural

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

\* Becker et al, Am Heart J, 2002 ; \*\* Duplaga et al, Pharmacotherapy, 2001, \*\*\* Sanderink et al, Clin Pharmacol Therap, 2002; \*\*\*\* Green et al, Br J Pharmacol, 2003; \*\*\*\*\* Laurent et al, Drugs, 2002, \*\*\*\*\* Ginsberg et al, Chest, 2001.

## Nadroparine (Fraxiparine® et Fraxodi®)

• **Classe** : Héparine de bas poids moléculaire. Rapport anti Xa/anti IIa = 2,5 à 4

• **Indications** : traitement de l'épisode constitué de thrombose veineuse profonde

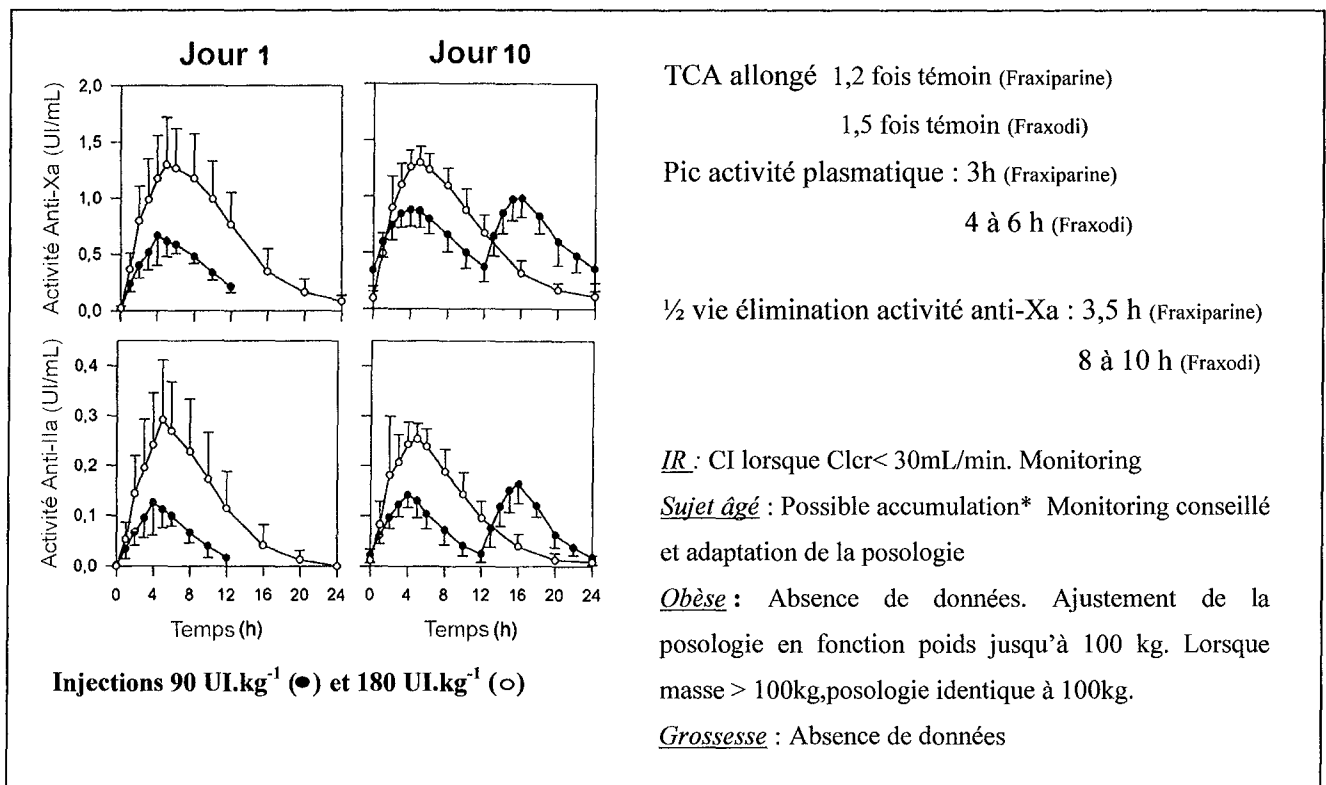
85 UI.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> SC (Fraxiparine) et 171 UI.kg<sup>-1</sup>.24h<sup>-1</sup> SC (Fraxodi)

traitement angor instable ou infarctus du myocarde 86 UI.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> SC (Fraxiparine)

• **Suivi pharmacologique** : Facultatif sauf pour population particulière. Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique :

Héparinémie attendue à 4h après injection 85 UI.kg<sup>-1</sup>: 1,01 ± 0,18 U anti-Xa.mL<sup>-1</sup> (Fraxiparine)

171 UI.kg<sup>-1</sup> 1,34 ± 0,15 U anti-Xa.mL<sup>-1</sup> (Fraxodi)



### • Méthode de neutralisation

Surdosage : valeur anti-Xa à 4h > 1,8 U.mL<sup>-1</sup> pour Fraxodi

#### Neutralisation PARTIELLE par le sulfate de protamine (40% activité anti-Xa)

⇒ injection IV lente de 10 min

100 UAH pour 100 UI anti Xa (en fonction du temps écoulé!)

(ne pas dépasser 5 000 UI/ injection)

possibilité de fractionner dose sur 2 à 4 heures

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

\* Mismetti et al, Thromb Haemost, 1998

## Tinzaparine (Innohep®)

- **Classe** : Héparine de bas poids moléculaire

anti-Xa 90 UI.mL<sup>-1</sup>

anti-IIa 50 UI.mL<sup>-1</sup>

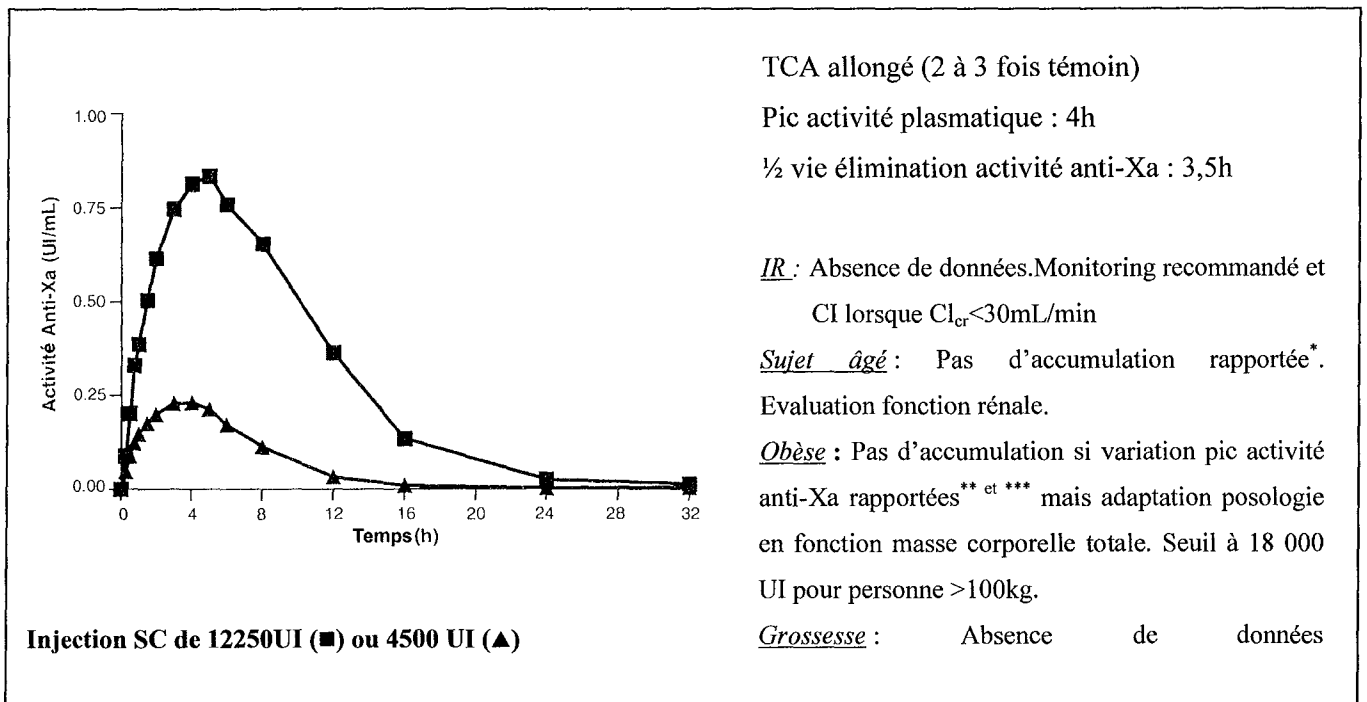
- **Indication** : traitement de l'épisode constitué de thrombose veineuse profonde 175 UI.kg<sup>-1</sup>.24h<sup>-1</sup> SC

- **Suivi pharmacologique** : Facultatif sauf pour population particulière.

Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique.

Héparinémie attendue à 4h après injection 175 UI.kg<sup>-1</sup> : 0,87 ± 0,15 U anti-Xa.mL<sup>-1</sup>

Surdosage si valeur > 1,5 U anti-Xa.mL



- **Méthode de neutralisation**

**Neutralisation PARTIELLE par le sulfate de protamine (40% activité anti-Xa)**

⇒ injection IV lente de 10 min

100 UAH pour 100 UI anti Xa (en fonction du temps écoulé!)

(ne pas dépasser 5 000 UI/ injection)

possibilité de fractionner dose sur 2 à 4 heures

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

\* Siguret et al, *Thromb Haemost*, 2000 ; \*\* Barrett et al, *Int J Clin Pharmacol Therap*, 2001 ; Hainer, *Thromb Haemost*, 2002.



## Danaparoïde (Orgaran®)

- **Classe** : Héparinoïde de faible masse moléculaire

ratio anti-IIa/anti-Xa = 1/20

• **Indication** : traitement d'un épisode constitué de la maladie thromboembolique chez des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH.

- dose de charge (en bolus IV) :
- 1250 U pour une masse corporelle  $\leq 55$  kg
  - 2500 U pour  $55 \text{ kg} \leq$  une masse corporelle  $\leq 90$  kg
  - 3750 U au-delà de 90kg

- puis dose d'entretien :

- *Schéma IV* : 400 U.h<sup>-1</sup> pendant 4 h puis 300 U.h<sup>-1</sup> pendant 4 h, puis perfusion d'entretien de 150 à 200 U.h<sup>-1</sup> pendant 5 à 7 jours.
- OU
- *Schéma SC* :
  - 1500 U 2 x/j pendant 5 à 7 j lorsque la masse corporelle  $\leq 55$  kg
  - 2000 U 2x/j pendant 5 à 7 j pour  $55 \text{ kg} \leq$  une masse corporelle  $\leq 90$  kg
  - 1750 U 3x/j pendant 5 à 7 j pour une masse  $\geq 90$  kg lorsque la voie IV est impossible

- **Suivi pharmacologique** : Facultatif sauf pour les populations particulières.

Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique en utilisant le danaparoïde comme étalon.

→ Activité plasmatique anti-Xa attendue dans un schéma thérapeutique par voie IV, doit être comprise entre 0,5 et 0,7 U.mL<sup>-1</sup> 5 à 10 minutes après le bolus,  $\leq 1$  U.mL<sup>-1</sup> pendant la phase d'ajustement puis comprise entre 0,5 et 0,8 U.mL<sup>-1</sup>

→ Pour un schéma thérapeutique par voie SC, l'activité plasmatique anti-Xa mesurée entre 2 injections, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 U.mL<sup>-1</sup> au 3<sup>ème</sup> jour de traitement.

TCA non modifié	<i>IR</i> : $\uparrow$ $\frac{1}{2}$ vie élimination * $\Rightarrow$ Monitoring recommandé CI lorsque Clcr < 30mL/min.
Pic activité plasmatique : 2 à 5h	<i>Sujet âgé</i> : Pas de modifications*et**. Evaluer la fonction rénale.
$\frac{1}{2}$ vie élimination : 19 à 24 h	<i>Poids</i> : $\uparrow$ clairance en fonction surface corporelle * $\Rightarrow$ Monitoring recommandé et ajustement posologie. Schéma IV recommandé pour personnes > 90kg
	<i>Grossesse</i> : Absence de données
	<i>Enfants</i> : protocole spécial consistant en l'injection d'un bolus IV de 30 UI.kg <sup>-1</sup> suivi d'une perfusion de 1,2 à 2,0 UI.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> selon la sévérité de la thrombose

- **Situation clinique** : Surdosage

Pas d'antidote.

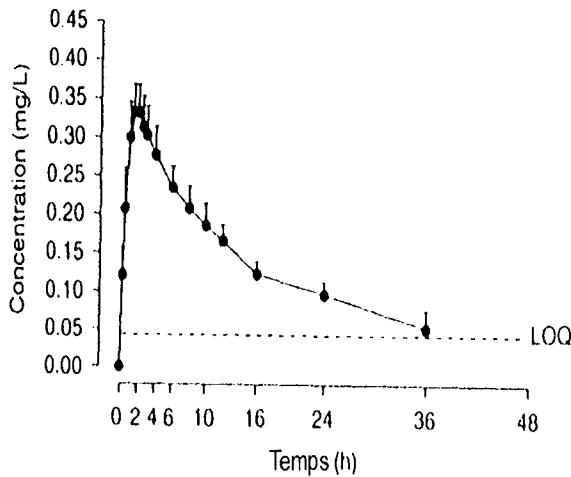
**Conduite à tenir** :

- ① **Suspendre le traitement**
- ② **transfusion de sang total ou de plasma frais si besoin**

## Fondaparinux (Arixtra®)

- **Classe** : Pentasaccharide synthétique inhibiteur facteur Xa
- **Indication** : prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur à la dose de 2,5 mg.j<sup>-1</sup> par voie SC
- **Suivi pharmacologique** : Facultatif sauf pour les populations particulières.

Mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique en utilisant le fondaparinux comme étalon et résultat en milligrammes de fondaparinux/L. → Concentration maximale attendue à 2h après injection SC d'une dose de 2,5 mg : 0,34 mg/L. Fourchette thérapeutique : 0,39-0,5 mg/L.



Evolution après injection SC d'une dose de 2,5 mg

TCA non modifié

Pic activité plasmatique : 2h

½ vie élimination : 17 h

IR : ↑ ½ vie élimination à 29h lorsque 30 < Clcr < 50 mL/min  
CI lorsque Clcr < 30 mL/min. Respect délai 6h après chirurgie.

Sujet âgé : ↑ ½ vie élimination à 21h et ↓ clairance\*.

↑ Cmax (0,5 mg/L) ⇒ Monitoring recommandé et respect du délai / chirurgie.

Poids : ↑ clairance avec poids (9% par 10kg poids).  
Monitoring et respect délai / chirurgie pour personnes faible masse. Déconseillé si masse < 50kg.

Grossesse : Absence de données

### • Situation clinique : Surdosage

Conduite à tenir :

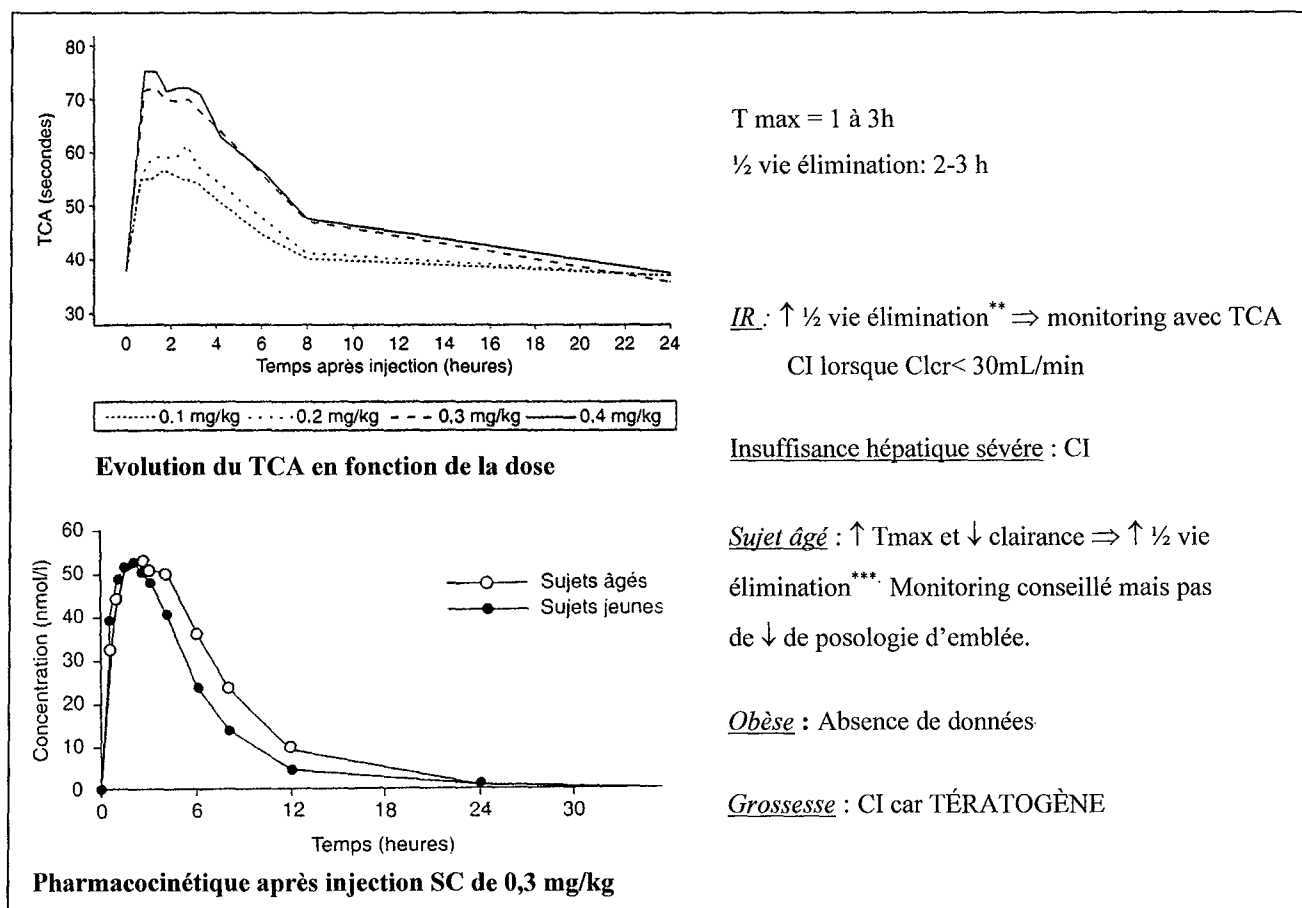
- ① Suspender le traitement
- ② Selon l'ampleur du saignement :
  - hémostase chirurgicale
  - ou → plasmaphérèse
  - ou → transfusion de sang total ou de plasma frais

Etudes en cours pour une possible utilisation de rVIIa \*\*

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires  
\* Boneu et al, *Thromb Haemost*, 1995 ; \*\* Bijsterveldt, *Circulation*, 2002.

## Désirudine (Revasc®)

- **Classe** : Inhibiteur direct de la thrombine. Produit recombinant dérivé de l'hirudine.
- **Indication** : prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou du genou) : 15 mg, 2x/j SC
- **Suivi pharmacologique**: Facultatif sauf population particulière. Mesure du TCA (et à forte concentration, du temps d'écarine\*). Allongement du TCA de 1,4 fois /témoin, au bout de 30 min après injection SC de 15 mg.



### • Situation clinique : Surdosage

→ TCA > 2 fois témoin sans hémorragie :

- ① interrompre le traitement jusqu'à ↓ TCA en dessous de ce seuil
- ② reprise du traitement possible avec doses plus faibles dès que TCA < 2 fois témoin

→ Accident hémorragique : Pas d'antidote

- ① arrêter immédiatement l'administration du produit
- ② déterminer le TCA et éventuellement les autres paramètres de la coagulation
- ③ doser l'hémoglobine et mettre en place une transfusion sanguine si besoin
- ④ adopter les mesures préconisées en cas de choc

### Méthodes de neutralisation envisageables :

- administration IV de desmopressine \*\*\*\*
- administration de concentré de complexe de prothrombine activé \*\*\*\*\*

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

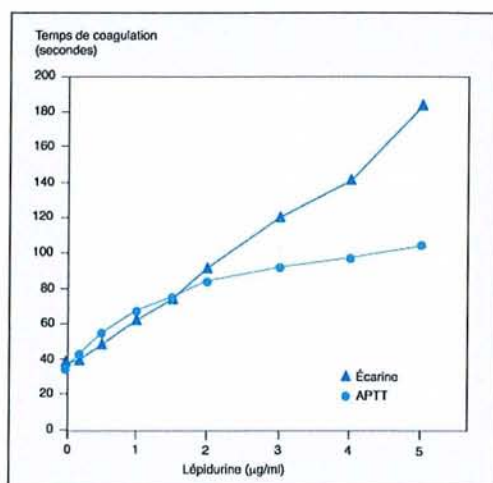
\* Kher et al, Ann Biol Clin, 2000 ; \*\* Lefevre et al, Clin Pharmacol Ther, 1997 ; \*\*\* Close, Revasc® Expert Report, 1995 ; \*\*\*\* Amin et al, Thromb Haemost, 1997 ; \*\*\*\*\* Irani et al, Am J Cardiol, 1995.

## Lépirudine (Refludan®)

• **Classe** : Inhibiteur direct de la thrombine. Produit recombinant dérivé de l'hirudine.

• **Indication** traitement IV des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale : 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel en bolus IV puis 0,15 mg.kg poids corporel<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> en perfusion IV continue.

• **Suivi pharmacologique** : Mesure du TCA (et à forte concentration, du temps d'écarine\*), 4 h après le début de la perfusion. Allongement du TCA de 2,5 fois /témoin, après injection de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> en bolus IV suivi d'une perfusion à 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>



### Evolution du TCA et du temps d'écarine en fonction de la concentration en lépirudine

½ vie élimination: 1-2 h

IR : ↑ ½ vie élimination ⇒ Adaptation de la posologie selon tableau indispensable puis monitoring avec TCA pour ajustement\*\*.

CI lorsque Clcr < 30mL/min

>60	0,4	0,15
45-60	0,2	0,075
30-44	0,2	0,045
15-29	0,2	0,0225
<15	0,2	Éviter ou ARRETER la perfusion*

Sujet âgé : ↓ clairance ⇒ ↑ ½ vie élimination.

Monitoring conseillé mais pas de ↓ de posologie d'emblée. Evaluation de la fonction rénale.

Poids : Patients > 110kg : dose limitée à celle calculée pour une personne de 110 kg

Grossesse : CI car TÉRATOGENE

### • Situation clinique : Surdosage

→ TCA > 2,5 fois témoin sans hémorragie :

- ① interrompre le traitement pendant 2h
- ② reprise du traitement possible dès que TCA < 2,5 fois témoin mais perfusion IV directement et débit < 50% débit initial

→ Accident hémorragique :

- ① arrêter immédiatement l'administration du produit
- ② déterminer le TCA et éventuellement les autres paramètres de la coagulation
- ③ doser l'hémoglobine et mettre en place une transfusion sanguine si besoin
- ④ adopter les mesures préconisées en cas de choc

### Méthodes de neutralisation envisageables :

- hémofiltration avec une membrane de dialyse à haut flux et ayant une limite de filtration de 50 000 daltons de type « Polysulfon 60S », « Polyamid/Polyflux 11 » ou « AN/69 HF »\*\*\*

Les informations sont issues du RCP sauf annotations contraires

\* Kher et al, Ann Biol Clin, 2000 ; \*\* Fisher, Semin Thromb Haemost, 2002 ; \*\*\* Franck et al, Kidney Int, 1999.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Boneu B, Potron G, Gruel Y, Nguyen P, Aiach M. Utilisation des héparines en pratique médicale courante. *Sang Thrombose et Vaisseaux* 2000;12:12-25.
2. Boneu B, Nguyen F, Cambus J. Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par héparine. *Sang Thrombose et Vaisseaux* 2003;15:131-134.
3. Hirsh J, Warkentin T, Shaughnessy S, Anand S, Halperin J, Raschke R, Granger C, Ohman E, Dalen J. Heparin and low molecular weight heparin : Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Sixth ACCP conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001;2001:64S-94S.
4. Laposata M, Green D, Cott EV, Barrowcliffe T, Goodnight S, Sosolik R. College of american pathologists conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. The clinical use and laboratory monitoring of low-molecular weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:799-807.
5. Leblanc P, Aiache J, Besner J, Buri P, Lesne M. *Traité de Biopharmacie et pharmacocinétique*, 3ème édition. Paris: Les Presses de l'Université de Montréal, 1997:396.
6. Houin G. *Pharmacocinétique*. Paris: Edition Marketing, 1990:352 pp.
7. Saux M. Modifications de la pharmacocinétique en fonction de l'âge. In: G H, ed. *Pharmacocinétique*. Paris: Edition Marketing, 1990:164-184.
8. Varin F. Age et insuffisance hépatique. In: Leblanc P, Aiache J, Besner G, Buri P, Lesne M, eds. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*, 3è édition. Montreal: Les Presses de l'Université de Montréal, 1997:325-341.
9. Rossman I. *Clinical Geriatrics*, 2è édition. Philadelphie: JB Lippincott, 1979:23-52.
10. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-34.
11. Krauer B. Physiological changes and drug disposition during pregnancy. In: Nau H, WJ S, eds. *Pharmacokinetics in teratogenesis*: CRC Press, 1987:3-13.
12. Beaulac-Baillargeon L. Grossesse et lactation. In: Leblanc P, Aiache J, Besner G, Buri P, Lesne M, eds. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*, 3è édition. Montreal: Les presses de l'Université de Montréal, 1997:299-311.
13. Saux M. Modifications de la pharmacocinétique chez la femme enceinte. In: Houin G, ed. *Pharmacocinétique*. Paris: Edition Marketing, 1990:156-163.

14. Robert S. Insuffisance rénale et hémodyalise. In: Leblanc P, Aiache J, Besner G, Buri P, Lesne M, eds. *Traité de Biopharmacie et pharmacocinétique*, 3<sup>e</sup> édition. Montréal: Les presse de l'Université de Montréal, 1997:313-323.
15. Blouin R, Warren G. Pharmacokinetic considerations in obesity. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999;88:1-7.
16. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;39:215-231.
17. Girardin E, Brugerolle B. Pharmacokinetic changes in obesity. *Therapie* 1993;48:397-402.
18. Guillin M, A B. Physiologie de la coagulation. In: Sampol J, Arnoux D, Boutiere B, eds. *Manuel d'hémostase*. Paris: Elsevier, 1995:37-55.
19. Polack B. La thrombine, enzyme multifonctionnelle. *Annales de Biologie Clinique* 2003;61:23-31.
20. Jobin F. *L'Hémostase*. Paris: Edition Maloine, 1995:487pp.
21. Sié P. Exploration de la coagulation. In: Sampol J, Arnoux D, Boutiere B, eds. *Manuel d'hémostase*. Paris: Elsevier, 1995:147-163.
22. Kher A, Gouin I, Samama M. Surveillance du traitement par les inhibiteurs directs de la thrombine : temps de céphaline activateur ou temps d'écarine. *Annales de Biologie Clinique* 2000;58:575-579.
23. Choay J. Structure and activity of heparin and its fragments : an overview. *Semin Thromb Haemost.* 1989;15:359-363.
24. Petitou M. Bases moléculaires de l'activité du CY216. Dossier d'information Sanofi-Synthélabo, 1989.
25. Alban S, Gastpar R. Plasma levels of total and free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as individual pharmacological parameters of various heparins. *Thrombosis Haemostasis* 2001;85:824-829.
26. Choussat R, Montalescot G. Nouveaux médicaments anticoagulants. *Revue des Maladies Respiratoires* 1999;16:985-995.
27. Ahlenc-Gelas M, Guernic JL, Vitoux J, Kher A, Aiach M, Fiessinger J, for the Fragmin Study group. Adjusted versus fixed doses of the low molecular-weight heparin Fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thrombosis Haemostasis* 1994;71:698-702.
28. The DVTENOX study Group. Markers of hemostatic system activation in acute deep venous thrombosis evolution during the first days of heparin treatment. *Thrombosis Haemostasis* 1993;70:909-914.

29. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, Sie P, d'Azemar P, Necciari J, Duret JP, Gaud C, Decousus H, Boneu B. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thrombosis Haemostasis* 1998;79:1162-1165.
30. Boneu B. Low molecular weight heparins : are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis ? *Thrombosis Research* 2000;100:V113-V120.
31. Cambus JP, Saivin S, Heilmann JJ, Caplain H, Boneu B, Houin G. The pharmacodynamics of tinzaparin in healthy volunteers. *British Journal of Haematology* 2001;116:649-652.
32. Bergqvist D, Hedner U, Sjörin E, Holmer E. Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thrombosis Research* 1983;32:381-391.
33. Boneu B, Navarro C, Cambus J, Caplain H, d'Azemar P, Necciari J, Duret J, Gaud C, Sié P. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparine formulations (10250 and 20 500 anti Xa IU/ml) delivered for 10 days at therapeutic dose. *Thrombosis Haemostasis* 1998;79:338-341.
34. Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselin B, Laurent M, Andreux J, d'Urso M, Gaussem P. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep®) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thrombosis Haemostasis* 2000;84:800-804.
35. Simoneau G, Bergman J, Kher A, Soria C, Tobelem G. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fragmin) in young and elderly subjects. *Thrombosis Research* 1992;66:603-607.
36. Becker R, Spencer F, Gibson M, Rush J, Sanderink G, Murphy S, Ball S, Antman E. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2002;143:753-759.
37. Duplaga B, Rivers C, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001;21:218-234.
38. Yee J, Duffull S. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *European Journal of Pharmacology* 2000;56:293-297.
39. Wilson S, Wilbur K, Burton E, Anderson D. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31:42-48.



40. Sanderink G, Liboux AL, Jariwala N, Harding N, Ozoux M, Shukla U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002;72:308-318.
41. Inverso S, Cohen M, Antman E, Spinler S, for the ESSENCE and TMI 11B Investigators. Safety and efficacy of unfractionated heparin (UH) versus enoxaparin (E) in obese patients and patients with renal impairment : Analysis from ESSENCE and TIMI 11B studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:365A.
42. Green B, Duffull S. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *British Journal of Pharmacology* 2003;56:96-103.
43. Barrett J, Gibiansky E, Hull R, Planes A, Pentikis H, Hainer J, Hua T, Gastonguay M. Population pharmacodynamics in patients receiving tinzaparin for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001;39:431-446.
44. Hainer J, Barrett J, Assaid C, Fossler M, Cox D, Leather T, Leese P. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin : a pharmacodynamic study. *Thrombosis Haemostasis* 2002;87:817-823.
45. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. 6th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:122S-131S.
46. Sanson B, Lensing A, Prins M, Ginsberg J, Barkagan Z, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen J, Boda Z, Turi S, Gillavry MM, Hamulyak K, Theunissen I, Hunt B, Buller H. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis Haemostasis* 1999;81:668-672.
47. Casele H, Laifer S, Woelkers D, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:1113-1117.
48. Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1998;9:343-350.
49. Crowther M, Spitzer K, Julian J, Ginsberg J, Johnston M, Crowther R, Laskin C. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (reviparin) in pregnant patients : a prospective cohort study. *Thrombosis Research* 2000;98:133-138.
50. Jacobsen A, E Q, PM S. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:139-144.

51. Laurent P, Dussarat G, Bonal J, Jeco C, Talard P, Bouchat C, Cellarier G. Low molecular weight heparins. A guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62:463-477.
52. Eldor A. The use of low-molecular-weight heparin for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;104:3-13.
53. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;52:708-710.
54. Monagle P, Michelson A, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Six ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:344S-370S.
55. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker L, Andrew M. Low-molecular weight heparin in patients with thrombotic disease : a dose finding study. *Journal of Pediatrics* 1996;128:313-318.
56. Nohe N, Flemmer A, Rumler R, Praun M, Auburger K. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood : a report on 48 cases. *European Journal of Pediatrics* 1999;158:S134-S139.
57. Laporte S, Mismetti P, Piquet P, Doubine S, Touchot A, Decousus H. Population pharmacokinetic of nadroparin calcium (Fraxiparine®) in children hospitalised for open heart surgery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999;8:119-125.
58. Boneu B, Moerloose Pd. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Seminar in Thrombosis and Haemostasis* 2001;27:519-522.
59. Kovacs M, Keeney M, Mackinnon K, Boyle E. Three different chromogenic methods do not give equivalent anti-Xa levels for patients on therapeutic low molecular weight heparin (dalteparin) or unfractionated heparin. *Clin Lab Haematol* 1999;21:55-60.
60. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, Borg J, Derlon A, Juhan-Vague I, Regnault V, Samama M, The French Heparin-induced Thrombocytopenia Group. Biological and clinical features of low-molecular-weight-heparin-induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 2003;121:786-792.
61. Liautard C, Nunes A, Vial T, Chatillon F, Guy C, Ollagnier M, Descotes J. Low-molecular-weight heparins and thrombocytosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1351-1354.
62. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga J. Low-molecular weight heparins : pharmacologic profile and product differentiation. *American Journal of Cardiology* 1998;82:3L-10L.

63. Crowther MA, Berry L, Monagle P, Chan A. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *British Journal of Haematology* 2002;116:178-186.
64. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, Ostergaard P. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994;5:795-803.
65. Product monograph and Bibliography. Orgaran (danaparoid sodium) injection. West Orange: Organon Inc, 1997:46pp.
66. Ibbotson J, Perry C. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs* 2002;62:2283-2314.
67. Résumé des Caractéristiques du Produit.
68. Danhof M, De Boer A, Magnani H, Stiekema J. Pharmacokinetic considerations on Orgaran (Org 10172) therapy. *Haemostasis* 1992;22:73-84.
69. Kroon C, De Boer A, Kroon J, al e. Comparison of the bioavailability of heparin and low molecular weight heparin(oids) after subcutaneous administration in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993;35:535.
70. Stiekema J, Wijnand H, Van Dinther T, Moelker H, Dawes J, Vincenzo A, Toeberich H. Safety and Pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid Org 10172 administered to healthy elderly volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989;1989:39-48.
71. Greinacher A, Eckhardt T, Mussman J. Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia : management by a prospectively in vitro selected heparinoid (ORG 10172). *Thrombosis Research* 1993;71:123-126.
72. Bauer K, Hawkins D, Peters P, Petitou M, Herbert J, Boeckel Cv, Meuleman D. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide : the first in a new class of antithrombotic agents. The selective factor Xa inhibitors. *Cardiovascular Drug Reviews* 2002;20:37-52.
73. Olson S, Bjork I, Sheffer R, Craig P, Shore J, Choay J. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *Journal of Biological Chemistry* 1992;267:12528-12538.
74. Lormeau J, Herault J. The effect of synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation ex vivo is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thrombosis Haemostasis* 1995;74:1474-1477.

75. Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, Greef Rd. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41:1-9.
76. Paolucci F, Clavies M, Donat F, Necciari J. Fondaparinux sodium mechanism of action. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41:11-18.
77. Lieu C, Shi J, Donat F, Horn RV, Brian W, Newton J, Delbressine L, Vos R. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41:19-26.
78. Boneu B, Necciari J, Cariou R, Sié P, Gabaig A, Kieffer G, Dickinson J, Lamond G, Moelker H, Mant T, Magnani H. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thrombosis Haemostasis* 1995;74:1468-1473.
79. Lagrange F, Brun J, Vergnes M, Paolucci F, Nadal T, Leng J, Saux M, Bannwarth B. Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier. Study using the in-vitro human dually perfused cotyledon model. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41:47-49.
80. Monographie Scientifique Arixtra®, Fondaparinux sodium, Sanofi Synthelabo 2002.
81. Herbert J, Petitou M, Lormeau J, Cariou R, Necciari J, Magnani H, Zandberg P, Amsterdam Rv, Boeckel Cv, Meuleman D. SR90107A/ORG31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent. *Cardiovascular Drug Reviews* 1997;15:1-26.
82. Beguin S, Choay J, Hemker H. The action of a synthetic pentasaccharide on thrombin generation in whole plasma. *Thrombosis Haemostasis* 1989;61:397-401.
83. Amiral J, Lormeau J, Marfaing-Koka A, Vissac A, Wolf M, Boyer-Neumann C, Tardy B, Herbert J, Meyer D. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1997;8:114-117.
84. Walenga J, Jeske W, Bara L, Samama M, Fareed J. Biochemical and pharmaceutical rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Thrombosis Research* 1997;86:1-36.
85. Bijsterveld N, Moons A, Boekholdt A, Van Haken B, Fennema H, Peters R, Meijers J, Buller H, Levi M. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-2554.
86. Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, Hoet B, Bichler J, Close P. Biologic effects of recombinant hirudin (CGP 39393) in human

- volunteers. European Hirudin in Thrombosis Group. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:1080-1088.
- 87.** Revasc® (désirudine). Dossier d'information Laboratoire Rhône Poulenc Rorer. 1998.
- 88.** Eichler P, Friesen H, Lubenow N, Jaeger B, Greinacher A. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 2000;96:2373-2378.
- 89.** Sciulli T, Mauro V. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:1028-1041.
- 90.** Close P. Revasc®. Expert Report on the clinical documentation. Part IC, Summary of the dossier. Ciba-Geigy Limited. 1995;3.
- 91.** Eriksson B, Ekman S, Kälebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement : direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996;347:635-639.
- 92.** Lefevre G, Duval M, Gauron S, Brookman L, Rolan P, Morris T, Piraino A, Morgan J, Palmisano M, Close P. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desirudin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;62:50-59.
- 93.** Fischer KG. Hirudin in renal insufficiency. *Seminar in Thrombosis and Haemostasis* 2002;28.
- 94.** Sketon-Stroud P. Revasc®. Expert Report on the toxicological and pharmacological documentation. Part IC, Summary of the dossier. Ciba Geigy limited. 1995;3.
- 95.** Tripodi A, Chantarangkul V, Arbini A, Moia M, Mannucci P. Effects of hirudin on activated partial thromboplastin time determined with ten different reagents. *Thrombosis Haemostasis* 1993;70:286-288.
- 96.** Ibbotson S, Grant P, Kerry R, Findlay V, Prentice C. The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thrombosis Haemostasis* 1991;65:64-66.
- 97.** Amin D, Mant T, Walker S, Kerry R, Lloyd P, Lefevre G, Close P. Effect of a 15-minute infusion of DDAVP on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of REVASC during a four-hour intravenous infusion in healthy male volunteers. *Thrombosis Haemostasis* 1997;77:127-132.
- 98.** Franck R, Farber H, Stefanidis I, Lanzmich R, Kierdorf H. Hirudin elimination by hemofiltration: a comparative in vitro study of different membranes. *Kidney International* 1999;56:S41-S45.

99. Diehl K, Romisch J, Hein B, Jessel A, Ronnenberger H, Paques E. Investigation of activated prothrombin complex concentrate as potential hirudin antidote in animal models. *Haemostasis* 1995;25:182-192.
100. Irani M, White H, Sexon R. Reversal of hirudin-induced bleeding diathesis by prothrombin complex concentrate. *American Journal of Cardiology* 1995;75:422-423.
101. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, Eriksson U, Gyzander E, Nillson I, Elg M, Mattson C, Deinum J, Pehrsson S, Karlsson O, Nillson A, Sörensen H. Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thrombosis Haemostasis* 1998;79:110-118.
102. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran : a mini-review. *Thrombosis Research* 2003;109:S9-S15.
103. Eriksson U, Bredberg U, Gislen K, Johansson L, Frison L, Ahnoff M, Gustafsson D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subject. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003;59:35-43.
104. Bredberg U, Eriksson U, Taure K, Johansson L, Frison L, Gustafsson D. Effects of melagatran, a novel direct thrombin inhibitor, in healthy volunteers following intravenous, subcutaneous and oral administration. *Blood* 1999;94:28A.
105. Johansson L, Frison L, Logren U, Fager G, Gustafsson D, Eriksson U. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:381-392.
106. Johansson L, Frison L, Logren U, Fager G, Gustafsson D, Eriksson U. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:381-392.
107. Sarich T, Teng R, Peters G, Wollbratt M, Homolka R, Svensson M, Eriksson U. No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:485-492.
108. Mattsson C, Menschick-Lundin A, Wahlander K, Lindhal T. Effect of melagatran on prothrombin time assays depends on the sensitivity of the thromboplastin and the final dilution of the plasma sample. *Thrombosis Haemostasis* 2001;86:611-615.
109. Anderson T. Activation of ximelagatran, melagatrans prodrug. *Drug Metabolism Review* 2001;33:8 (abstract n°14).

110. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thrombosis Research* 2001;101:145-157.
111. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effects of agents, used to treat bleeding disorders, on bleeding time prolonged by a very high dose of a direct thrombin inhibitor in anesthetized rats and rabbits. *Thrombosis Research* 2001;101:159-170.

# **ANNEXES**



CMDMS

*Conduite pratique en cas de Surdosage biologique et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K (AVK)*

**Objectifs**

- en cas de saignement majeur, obtenir rapidement une isocoagulabilité (INR=1)
- dans les autres cas, amener l'INR dans la zone thérapeutique (INR entre 2 et 3 le plus souvent) et ne pas exposer à une résistance biologique lors de la reprise des AVK

**Conduite à tenir**

En dehors des patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque mécanique pour lesquels un avis spécialisé s'impose

<b>INR &lt; 5</b> pas de saignement	<b>INR entre 5 et 9</b> pas de saignement, ou saignement minime	<b>INR entre 9 et 20</b> pas de saignement, ou saignement minime	<b>INR &gt; 20</b> pas de saignement ou saignement minime
<ul style="list-style-type: none"><li>• éventuellement suspendre une prise</li><li>• réduire la posologie (de l'ordre de 25%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• suspendre le traitement</li><li>• 1 à 2 mg de vitamine K1 par voie orale si facteur de risque hémorragique* (cf. verso), ou saignement minime</li><li>• INR quotidien</li><li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• suspendre le traitement</li><li>• prescrire 5 mg de vitamine K1 par voie orale ou 1 mg en perfusion IV lente (30 minutes) si facteur de risque hémorragique* (cf. verso), ou saignement minime</li><li>• INR à 24 heures (voie orale), ou 6 heures (voie IV), puis quotidien</li><li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• suspendre le traitement</li><li>• prescrire 10 mg de vitamine K1 en perfusion IV lente (30 minutes). Vitamine K1 à renouveler si nécessaire (en fonction des INR)</li><li>• INR à 6 heures, puis quotidien</li><li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li></ul>

**Saignement majeur\*\***

(cf. verso)

quel que soit l'INR

- administrer 10 mg de vitamine K1 en perfusion IV lente (30 minutes), à renouveler si nécessaire en fonction des contrôles INR ;
- objectif = isocoagulabilité (INR=1)
- discuter (après avis spécialisé, par exemple d'un réanimateur) l'administration de :
  - Kaskadil® (PPSB) : posologie calculée sur l'apport de facteur IX, en fonction de l'INR obtenu en urgence (pour repère 20 à 30 UI facteur IX / kg dans le RCP)
  - plasma frais congelé (PFC) : 15 ml/kg (correction partielle du surdosage, volume de remplissage à prendre en compte)
- délai avant la reprise des AVK (en fonction du tableau clinique) : utilisation de l'héparine si besoin

## Définitions

### \*Facteurs de risque hémorragique

- âge > 65 ans
- sexe féminin
- 1<sup>ère</sup> année de traitement
- HTA
- ATCD d'hémorragie gastro-intestinale

### \*\*Saignement majeur au moins un de ces quatre critères

- saignement de localisation intracrânienne, oculaire, rétropéritonéale, articulaire
- entraînant une diminution de l'Hb > 2 g/dL, PAS < 90 mm Hg, oligurie
- nécessitant une transfusion sanguine
- nécessitant une intervention chirurgicale

## Produits

### Vitamine K1<sup>®</sup> Roche

solution à la fois buvable et injectable, disponible sous 2 présentations :

- o ampoules à 2 mg / 0,2 mL, avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 1 et 2 mg
- o ampoules à 10 mg / 1 mL, avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 5 et 10 mg

### Kaskadil<sup>®</sup> LFB (« PPSB »)

- médicament dérivé du sang (MDS)
- délivrance par la Pharmacie des Hôpitaux
- nombre d'unités de facteur IX mentionné sur le flacon (contient aussi facteurs II, VII, X)
- administration en IV lente (4 mL/minute)

## Consignes à passer au service d'hospitalisation, médecin traitant

- rechercher la cause du surdosage biologique (notamment interactions médicamenteuses), le mécanisme du saignement, si besoin, site internet : <http://afssaps.sante.fr>
- réévaluer l'indication du traitement AVK
- reprise du médicament en réduisant la posologie de 25% en général

## Références

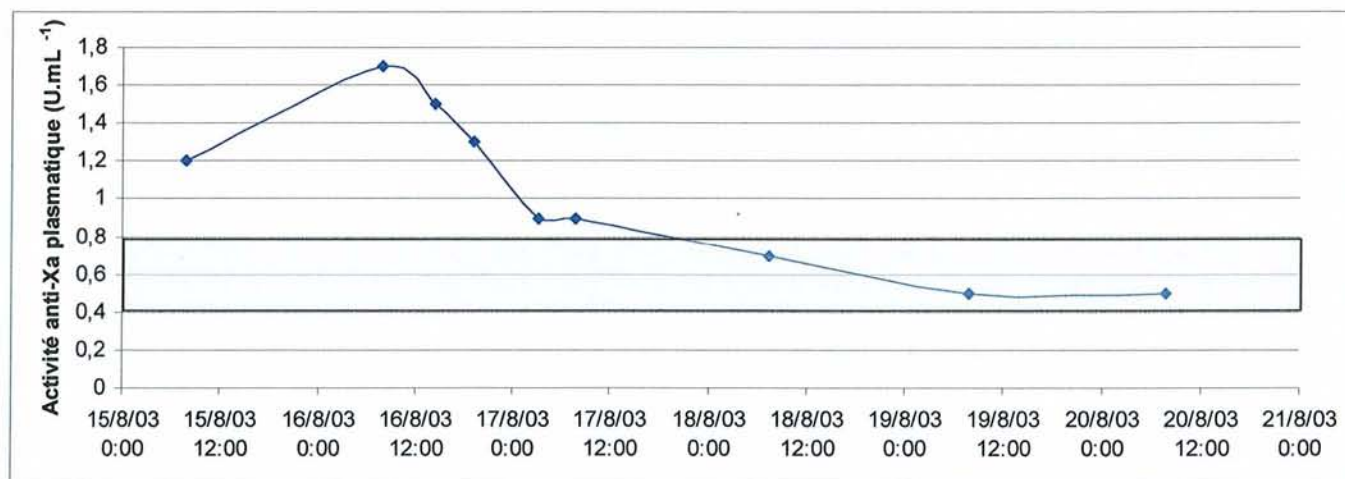
- AFSSAPS : site internet : <http://afssaps.sante.fr>
- Recommandations françaises (Groupe d'Etude en Hémostase et Thrombose) *STV, n° spécial octobre 2000*
- Recommandations italiennes (Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati) *Traduction française dans la revue STV 1998, 5 : 291-313 et 6 : 360-373*
- Recommandations nord-américaines (American College of Chest Physicians) *Chest, n° spécial janvier 2001*
- Recommandations anglo-saxonnes (British Society of Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force) *J. Clin. Pathol. 1990, 43 : 177-183*

Information CME le 16 décembre 2002

Validée par le CMDMS le 18 novembre 2002

## Cas clinique 1 : Surdosage en danaparoïde

Mme E., 82 ans, initialement sous traitement par HNF, développe une thrombopénie induite par l'héparine. Elle est alors anticoagulée le 14/08/03 avec du danaparoïde à la dose de 9600 UI pour 24h par voie IV. Le premier test de surveillance biologique est alors réalisé par mesure de l'activité anti-Xa plasmatique mais avec la gamme d'étalonnage des HBPM, cette valeur n'a donc aucune signification. Le traitement est alors poursuivi, à la dose de 14 400 UI pour 24h en IV. L'activité anti-Xa plasmatique est déjà supérieure à la fourchette thérapeutique qui se situe entre 0,4 et 0,8 U.mL<sup>-1</sup>. Le traitement est tout de même poursuivi en diminuant la dose à 12500 UI/24h. Le contrôle suivant révélant une activité anti-Xa de 1,7 U.mL<sup>-1</sup>, la décision est prise de suspendre le traitement. La patiente ne présentant pas de signes hémorragiques, la conduite choisie est d'attendre une diminution de cette activité relative à l'élimination du produit. On constate sur le graphique ci-dessous que cette décroissance se fait bien de façon proportionnelle à la demi-vie du produit qui est de 24 h environ. La reprise du traitement à une posologie beaucoup plus faible (3600 UI/24h) est alors décidée lorsque l'activité anti-Xa est revenue dans la fourchette thérapeutique. L'activité anti-Xa s'étant normalisée à cette dose, le traitement est alors poursuivi à cette posologie.



↑  
11h Arrêt traitement

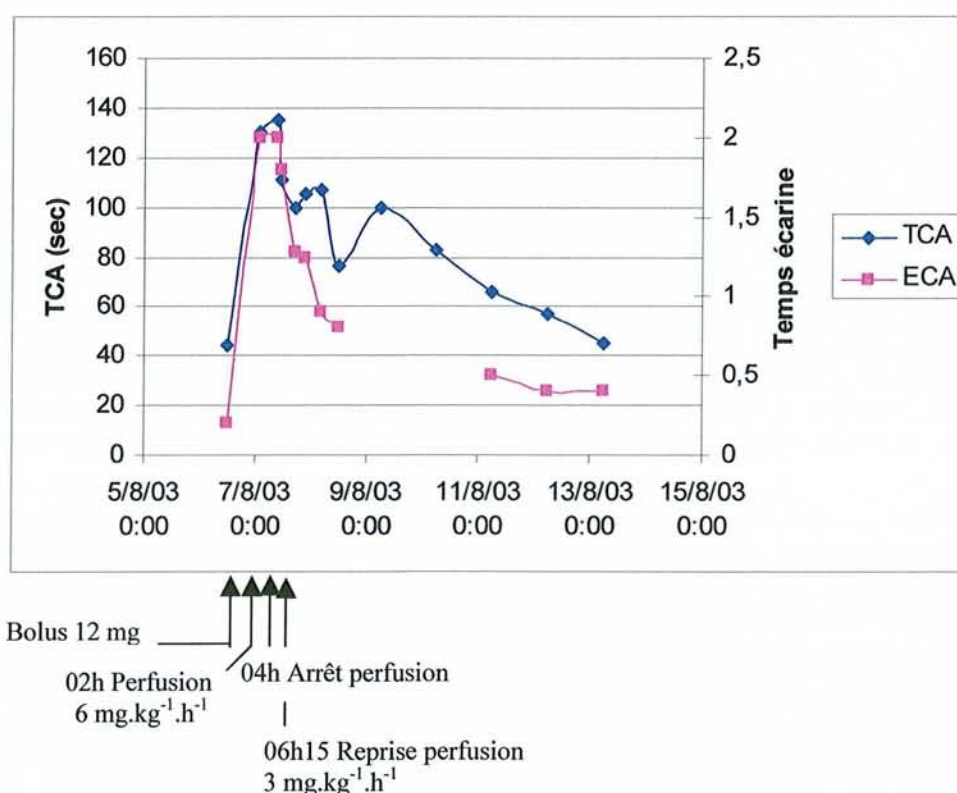
↑  
05h Reprise traitement  
(3600 UI/24h)

**Evolution de l'activité anti-Xa plasmatique chez une patiente sous traitement par danaparoïde IV**



## Cas clinique 2: Surdosage en lépirudine

Un traitement par lépirudine est initié chez M. M., 69 ans, atteint d'insuffisance rénale sévère ( $\text{Clcr} = 20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) suite à un acte chirurgical. Etant donné le niveau d'altération de sa fonction rénale, la posologie doit donc être ajustée, selon le RCP à un bolus de  $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  suivi d'une perfusion à  $0,025 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . Ce patient reçoit donc un bolus de 12 mg puis une perfusion de  $6 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  (dose trop élevée par rapport aux recommandations du RCP) malgré l'avis défavorable du spécialiste en hémostase. Cela conduit à un surdosage détecté par allongement du TCA et du temps d'écarine. Ces résultats biologiques conduisent à la suspension du traitement. Le traitement est ensuite repris avec une dose plus faible mais l'allongement du TCA et du temps d'écarine reflètent une nouvelle fois une situation de surdosage. Le traitement est alors arrêté et l'on attend une normalisation des paramètres biologiques. On constate, que la demi-vie d'élimination, qui est normalement comprise entre 1 et 2 heures, est très augmentée du fait de l'insuffisance rénale si l'on se réfère à la normalisation des tests de coagulation. Ce cas illustre la difficulté de gestion des traitements anticoagulants chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave.



Evolution du TCA et du temps d'écarine lors d'un traitement par lépirudine

## DEMANDE D'IMPRIMATUR


**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

 Présenté par **Marie TOUSSAINT-HACQUARD**
**Sujet : Pharmacocinétique, surveillance biologique et méthodes de neutralisation des nouveaux anticoagulants.**
**Analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU de Nancy, de fiches synthétiques.**
**Jury :**

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

 Juges : Mme Annie PERRIN, Pharmacien  
 M. Thomas LECOMPTE, Professeur  
 M. Denis WAHL, Professeur

Vu,

Nancy, le 13 août 2003,

Le Président du jury

Le directeur de Thèse

 M. Claude VIGNERON  
 Professeur

 M. Thomas LECOMPTE  
 Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le 18 août 2003

 Doyen de la Faculté de Pharmacie  
 de l'Université Henri Poincaré-Nancy 1,

  
 Chantal FINANCE


n° 1710

Vu,

Nancy, le 21 août 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré Nancy 1,



Claude BURLET



N° d'identification : PH Nancy 03 n°49

**TITRE**

PHARMACOCINÉTIQUE, SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET MÉTHODES DE NEUTRALISATION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS. Analyse bibliographique en vue de l'élaboration avec le CMDMS du CHU de Nancy, de fiches synthétiques.

**Thèse soutenue le 16 septembre 2003**

**Par Marie TOUSSAINT-HACQUARD**

**RÉSUMÉ**

La question de la réversion de l'anticoagulation pharmacologique se pose en cas de survenue d'accident hémorragique lié à un surdosage mais aussi lorsqu'un patient reçoit un traitement anticoagulant de longue durée et doit subir une opération qui nécessite l'arrêt de l'anticoagulation. Il existe des antidotes « spécifiques » pour les anticoagulants classiques que sont l'héparine non fractionnée (sulfate de protamine) et les antagonistes de la vitamine K (vitamine K) qui facilitent la gestion de ces situations. En revanche, cette question est plus délicate à résoudre avec les anticoagulants plus récents (que l'on qualifiera « nouveaux » anticoagulants) qui, pour la plupart, ne possèdent pas d'antidote « spécifique ».

Dans cette optique, l'objectif de notre travail de thèse est de participer, en collaboration avec les médecins et les pharmaciens praticiens hospitaliers par l'intermédiaire du CMDMS, à la mise en place au CHU Nancy de fiches synthétiques présentant la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique des traitements anticoagulants. Ces fiches seront établies sur le modèle d'une fiche concernant les antagonistes de la vitamine K qui a déjà été mise au point par l'équipe d'hémostase. Pour ce faire, nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature concernant la pharmacocinétique, la surveillance biologique et les méthodes de neutralisation des anticoagulants ne disposant pas d'antidotes.

**MOTS CLÉS** : anticoagulant, neutralisation, surveillance biologique, pharmacocinétique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Thomas LECOMPTE	Laboratoire d'Hématologie Biologique, CHU Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

**Thèmes 1- Sciences fondamentales**

**3- Médicament**

**5- Biologie**

**2-Hygiène/Environnement**

**4- Alimentation-Nutrition**

**6- Pratique professionnelle**