

## Résumé

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie plurifactorielle aux complications sévères.

**Les antithrombotiques conventionnels sont :**

- les antivitamines K, médicaments de référence utilisés depuis de nombreuses années dans la prévention de la thrombose ; le bénéfice qu'ils apportent est démontré mais leur utilisation est associée à une iatrogénie importante ;
- les héparines : héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire ;
- les héparinoïdes : Danaparoiïde sodique ;
- les inhibiteurs indirects du facteur Xa : Fondaparinux sodique et Idraparinux.

Les contraintes imposées par ces traitements conventionnels ont justifié la recherche de nouveaux antithrombotiques, **administrables par voie orale**. Les trois médicaments - **Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban** - ont récemment obtenu une AMM dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les malades adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

Le **Dabigatran** est un inhibiteur direct puissant de la thrombine libre. Il sera bientôt autorisé en prévention des accidents emboliques dans la fibrillation auriculaire.

Le **Rivaroxaban** est un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa ; il inhibe indirectement la génération de thrombine et son auto-amplification ; aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré. L'**Apixaban** est un inhibiteur direct, réversible, et hautement sélectif du site actif du facteur Xa libre et lié au caillot. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique ; il inhibe également l'activité de la prothrombinase.

**Les anticoagulants encore en développement** sont en majorité des substances anti Xa ou antithrombine.

Aucune surveillance biologique n'est recommandée chez les malades traités. Des tests de coagulation, simples et reproductibles, seront prochainement disponibles.

Les nouveaux antithrombotiques oraux présentent de nombreux avantages potentiels : voie orale, sélectifs, délai d'action rapide, pas de surveillance nécessaire en routine, pas d'interactions médicamenteuses ou alimentaires notables, demi-vie courte. Tous ces points forts devraient induire une observance très améliorée. Celle-ci cependant n'est pas garantie du fait notamment de la **nécessité d'une éducation** à ces nouveaux traitements, ainsi que de l'absence de suivi biologique qui permettait aux prescripteurs de Warfarine de contrôler, outre l'observance, l'efficacité et la sécurité du traitement. S'ils semblent donc prometteurs et plus pratiques, ils seraient cependant probablement d'efficacité et de tolérance similaires à un traitement par Warfarine bien géré. Leur coût élevé reste un problème important. En conclusion, les données d'efficacité doivent encore être consolidées et celles de tolérance à long terme (hépatique, risque de saignement) complétées. Des études comparatives et de grande envergure restent aussi à mener afin de positionner ces antithrombotiques les uns par rapport aux autres.

Mots clés : antithrombotique, antivitamine K, apixaban, dabigatran, fondaparinux, héparine, héparinoïde, idraparinux, maladie thrombo-embolique, rivaroxaban.

## Oral antithrombotics: Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban.

Venous thromboembolism is a multifactorial disease with severe complications.

**The conventional antithrombotic drugs are:**

- Oral anticoagulants, used as a reference for many years in the prevention of thrombosis, but their use is associated with an important iatrogenic;
- Heparins: unfractionated heparin and low molecular weight heparin;
- Heparinoids: danaparoid;
- The indirect factor Xa inhibitors: Fondaparinux sodium and Idraparinux.

The constraints imposed by these treatments justified the search for new antithrombotics which could be **administered orally**. The three drugs - **Dabigatran, Rivaroxaban and Api-xaban** - have recently obtained a marketing authorization in the prevention of venous thromboembolic events in adult patients receiving a programmed surgery in the hip or knee.

**Dabigatran** is a powerful direct inhibitor of thrombin. It will soon be licensed for the prevention of embolic events in atrial fibrillation. **Rivaroxaban** is a selective direct inhibitor of factor Xa; it indirectly inhibits thrombin generation and self-amplification; no effect on platelets was demonstrated. **Apixaban** is a direct inhibitor, reversible and highly selective, of factor Xa active site. It does not require antithrombin III; it also inhibits the activity of prothrombinase. No biological monitoring is recommended in treated patients.

The new oral antithrombotic drugs have many potential benefits: oral, selective, rapid onset of action, not required for routine monitoring, no interactions with drugs or food, short half-life. All of

these strengths should lead to a much improved compliance. This however is not guaranteed due in particular to the [need for education](#) in these new treatments, as well as the lack of biological monitoring that allowed prescribers to monitor efficiency and safety warfarin treatment, in addition to compliance.

If they seem so promising and convenient, they would probably, however, have efficacy and tolerance similar to treatment with Warfarin well managed. Their high cost remains a significant problem.

In conclusion, the efficacy data have yet to be consolidated with those of long-term safety (hepatic, risk of bleeding). Large comparative studies are also to be conducted to position these antithrombotic against each other.

Key words: antithrombotic, anticoagulant, apixaban, dabigatran, fondaparinux, heparin, heparinoid, idraparinux, rivaroxaban, venous thromboembolism.