

# Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique : du changement !

Lille le 22 janvier 2009

Dr Michel Delecroix

# Epidémiologie

- ETEV en Europe 2004 : 500 000 cas
- EP : 300 000 cas
- Les décès liés aux ETEV et leur complication, 370 000 patients
- TVP sans prophylaxie après PTH/PTG 60%

# Recommandations Françaises 2005 PTH/PTG

- HBPM, Grade A
  - HBPM 42° jour/PTH Grade A
  - Pas plus du 14° jour/PTG si risque thrombotique normal Grade B
  - Au delà du 14° jour/PTG si risque thrombotique élevé Grade B
  - L'injection péri opératoire doit être évitée pour ALR Grade B
  
- Fondaparinux (6h après, et 12 h après 1° injection)
- Mélagatran Grade A NA
- HNF pas de première intention
- Desirudine Danaparoi AVK 2° intention

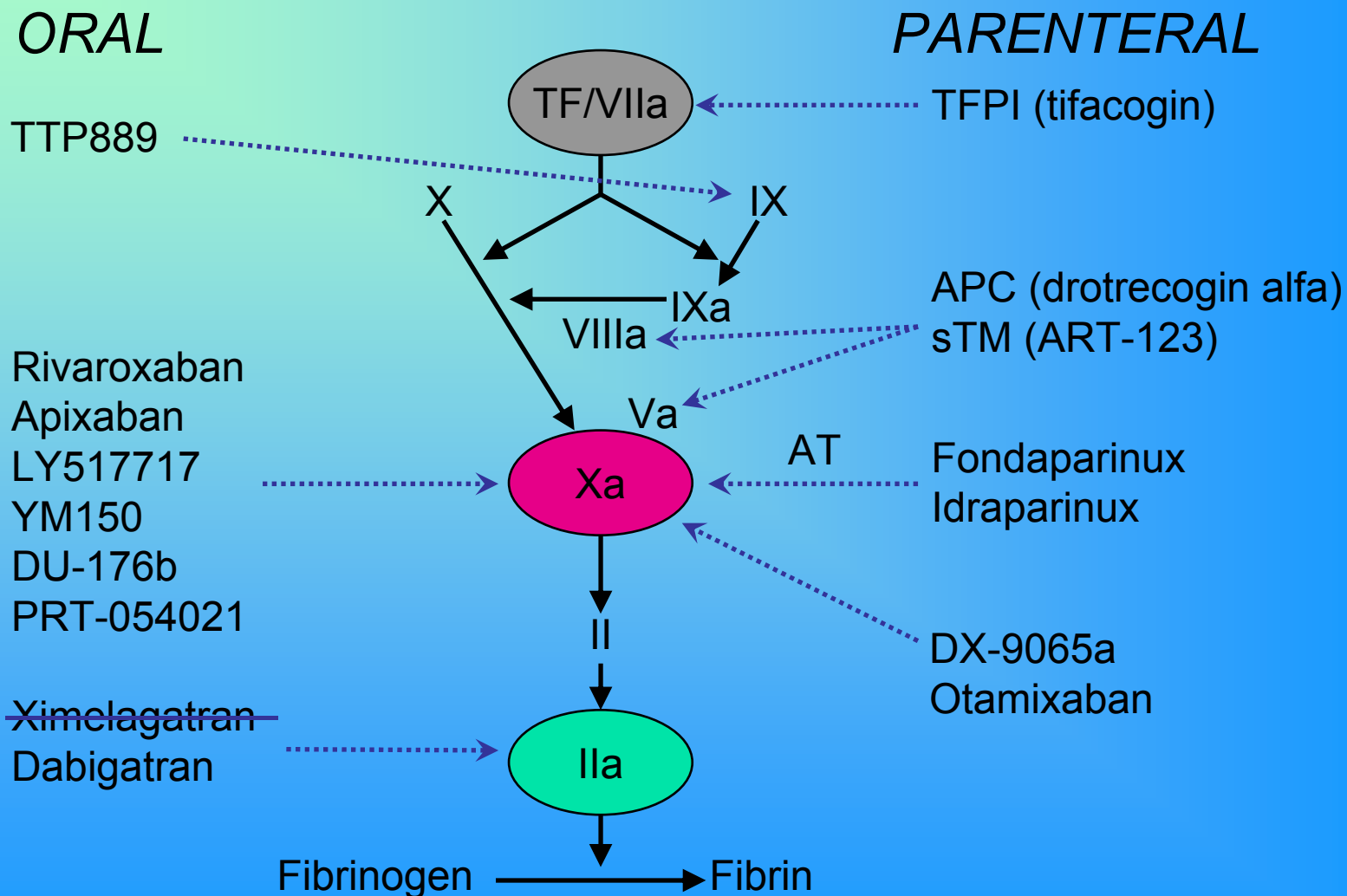
# Recommandations Américaines ACCP 2008

- 10 à 35 jours après PTH 10 jours PTG 35 Jours suggérés
- HBPM doses fortes si risque élevé soit 12 h Avant soit 12 à 24 h après l'intervention
  - Dans les PTH possibilité de ½ dose 4 à 6 h après l'intervention
- Fondaparinux 2,5 mg 6 à 24h après chirurgie
- AVK doses ajustées INR 2,5 +/-0,5 débuté en préopératoire ou la veille de la chirurgie

ETV 30% après 28 jours/pth

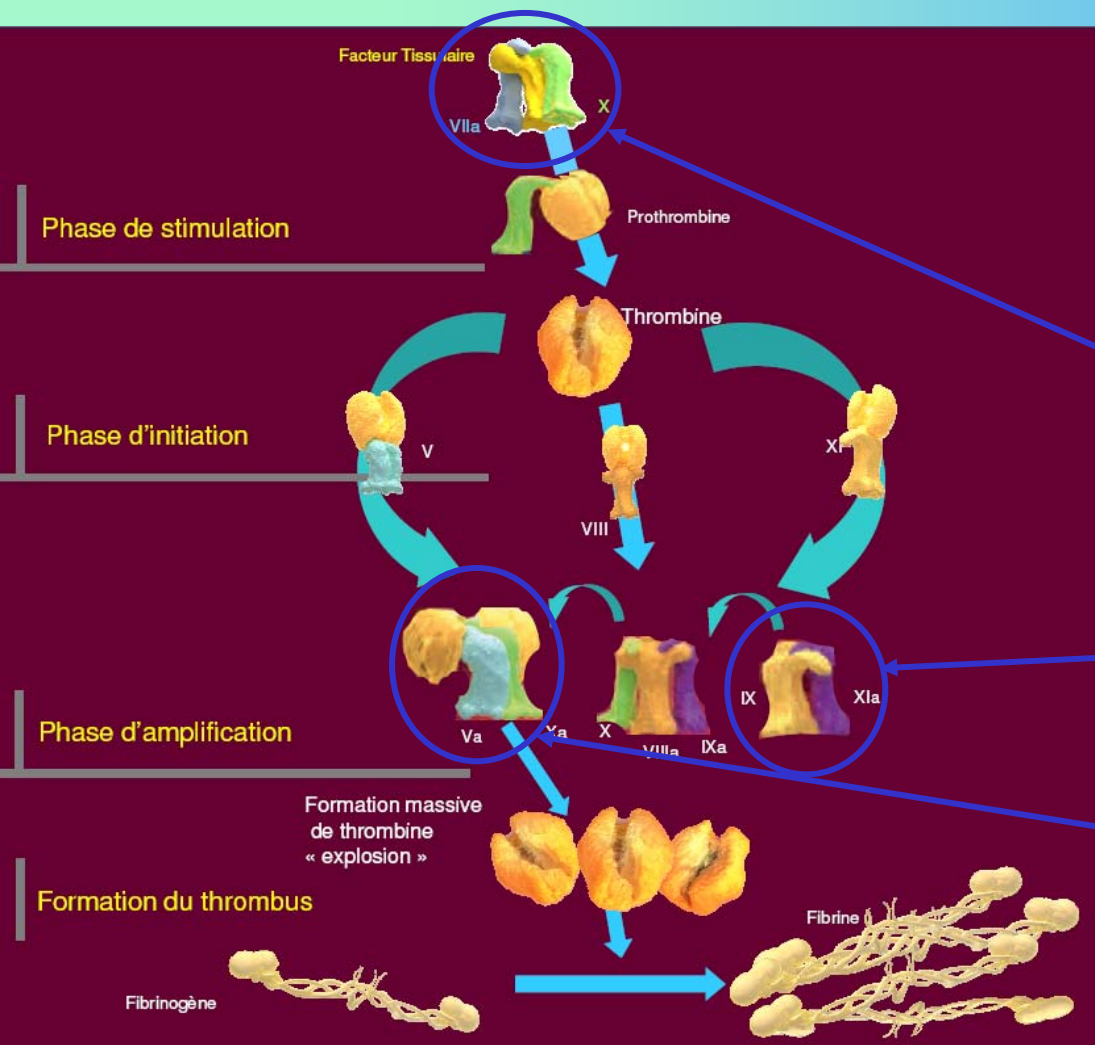
ETV 7% après 28 jours/ ptg

# New anticoagulants



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Inhibiteurs de la synthèse de la thrombine

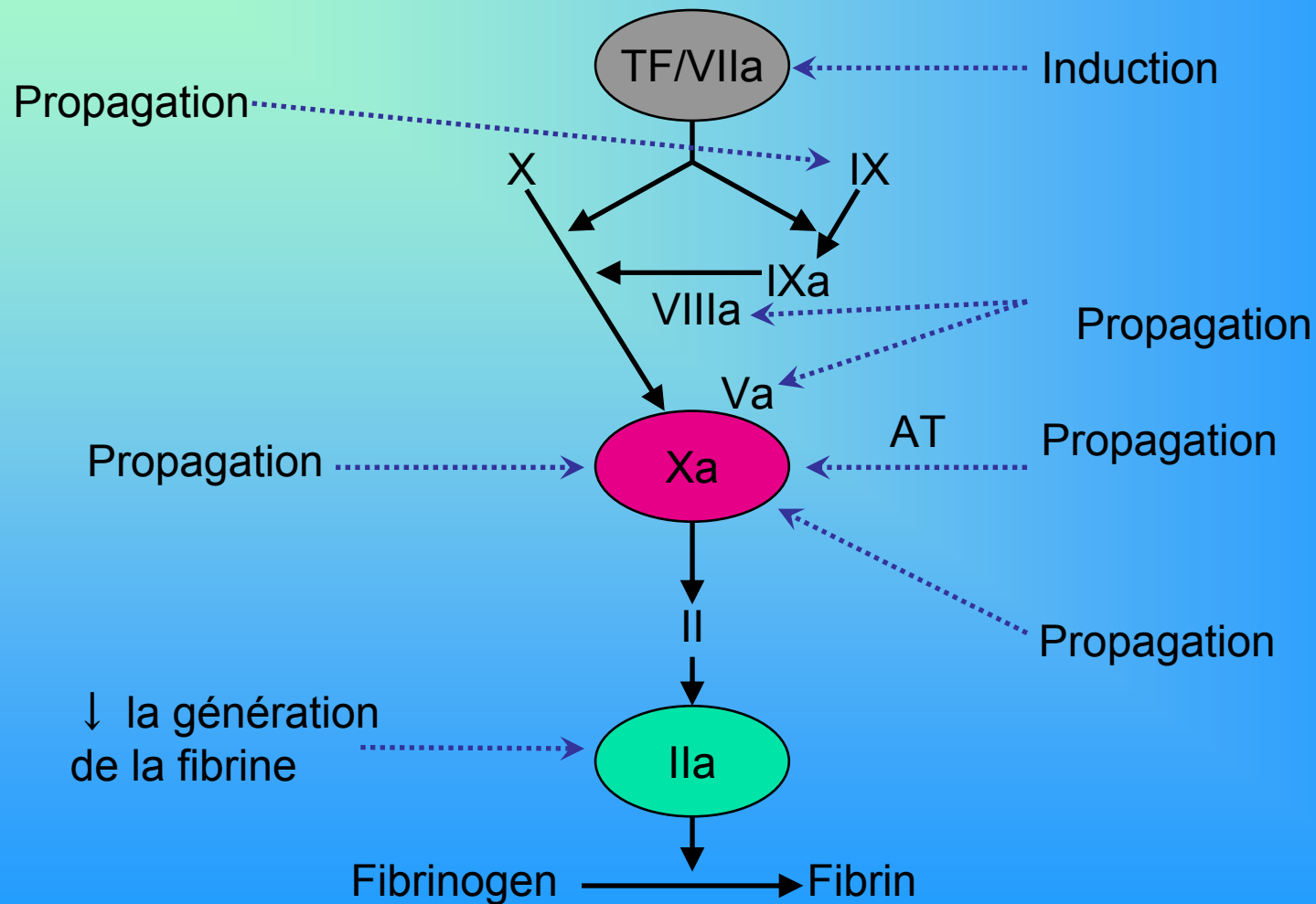


Inhibition spécifique des facteurs de la coagulation d'amont  
Complexe Facteur VIIa /Facteur Tissulaire

Facteur IXa

Facteur Xa

# Coagulation



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# New anticoagulants

## Indirects

*Avec cofacteur*

## Direct

---

AT

HC II

Protein C

---

Facteur IXa

Facteur Xa

Thrombine

**Fondaparinux**

Indraparinux  
SSRI12517E  
SRI123781A

Odiparcil

ART 123

RB006

TPP889

DX9065a

Otamixaban  
Apixaban

**Rivaroxaban**

LY517717

YM150

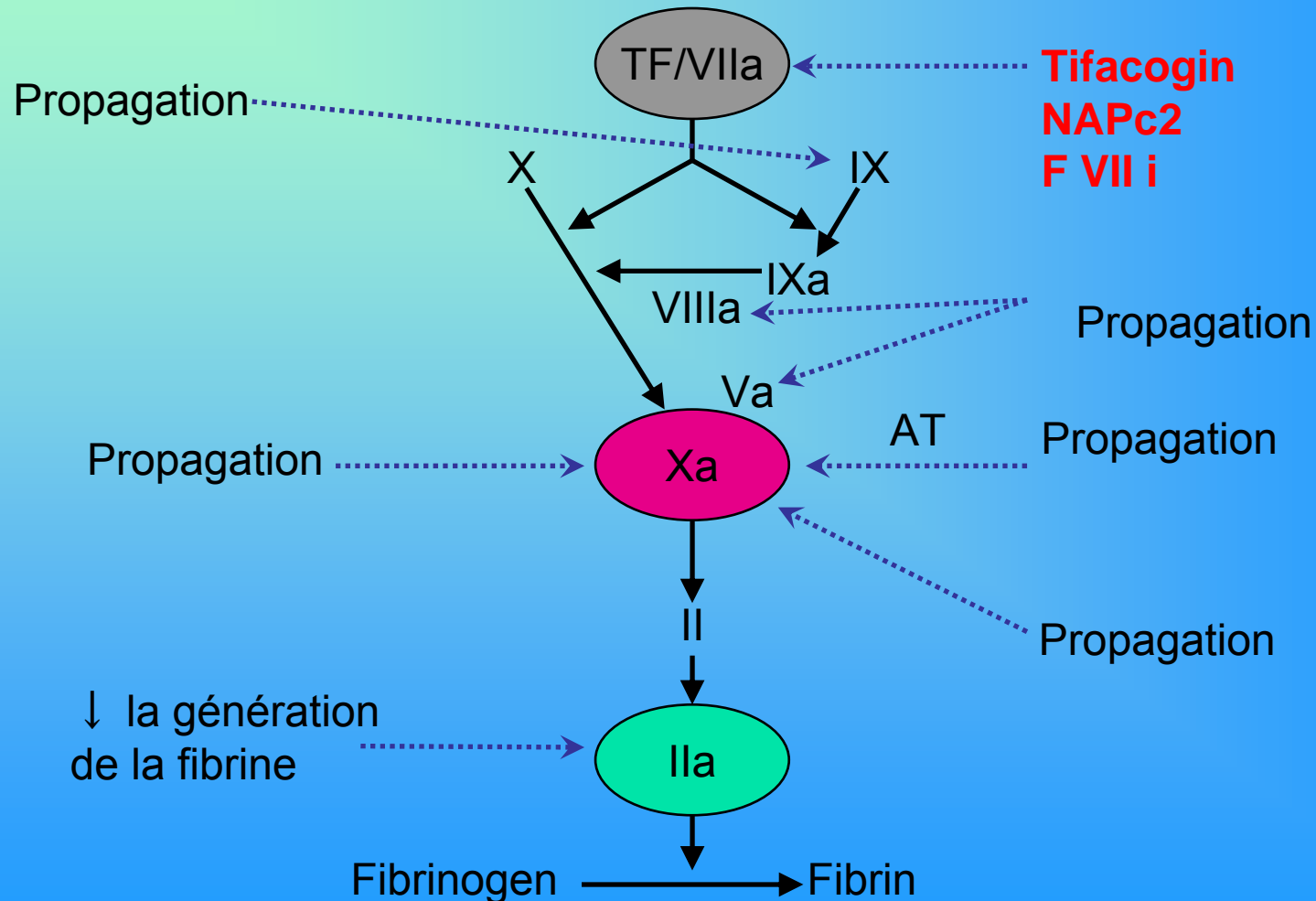
DU176b

PRT054021

Flovagatran  
Pegmusirudin  
**Dabigatran  
exilate**

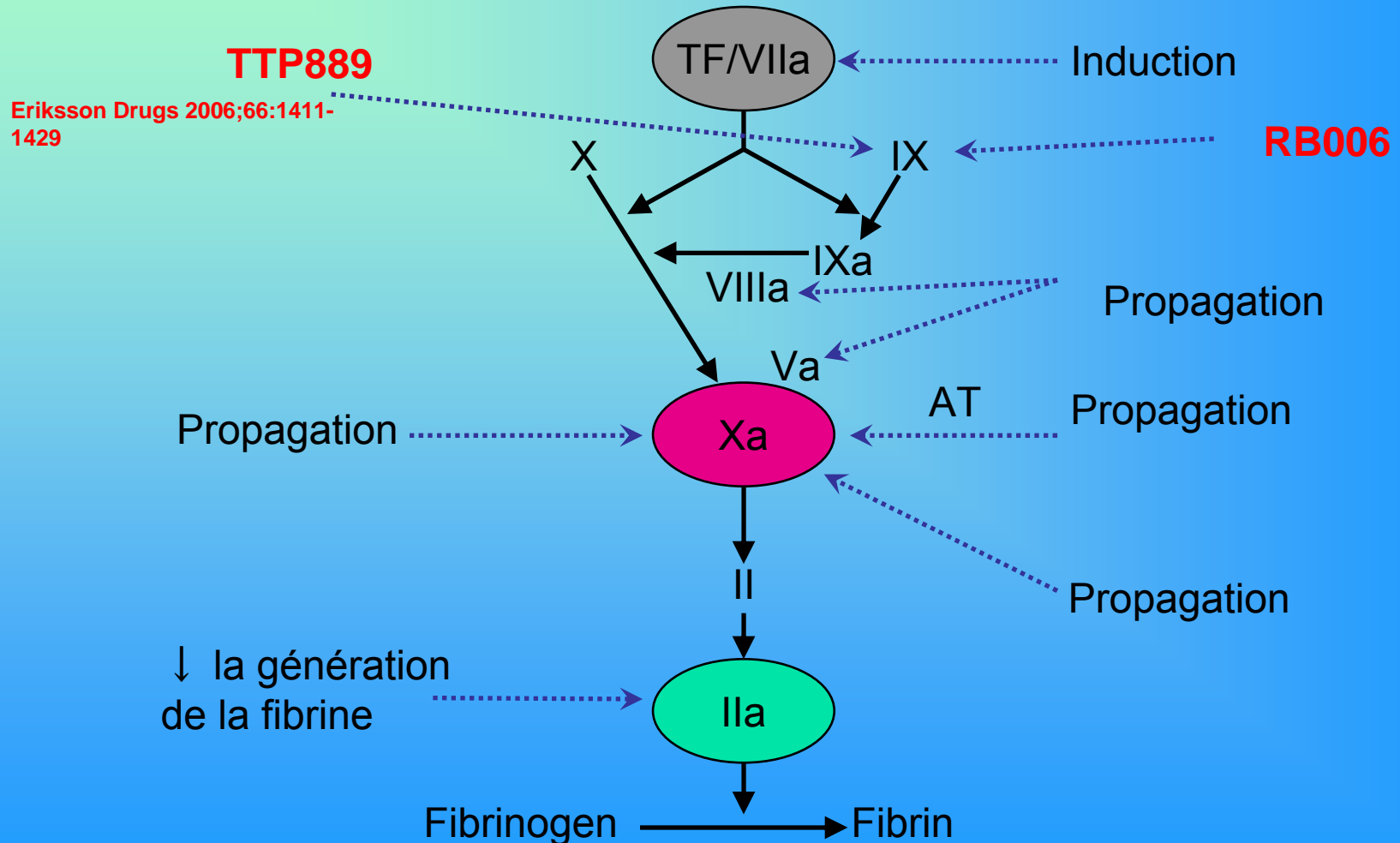


# Inhibiteur de l'induction de la coagulation



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Inhibiteur de la propagation de la coagulation Facteur IX

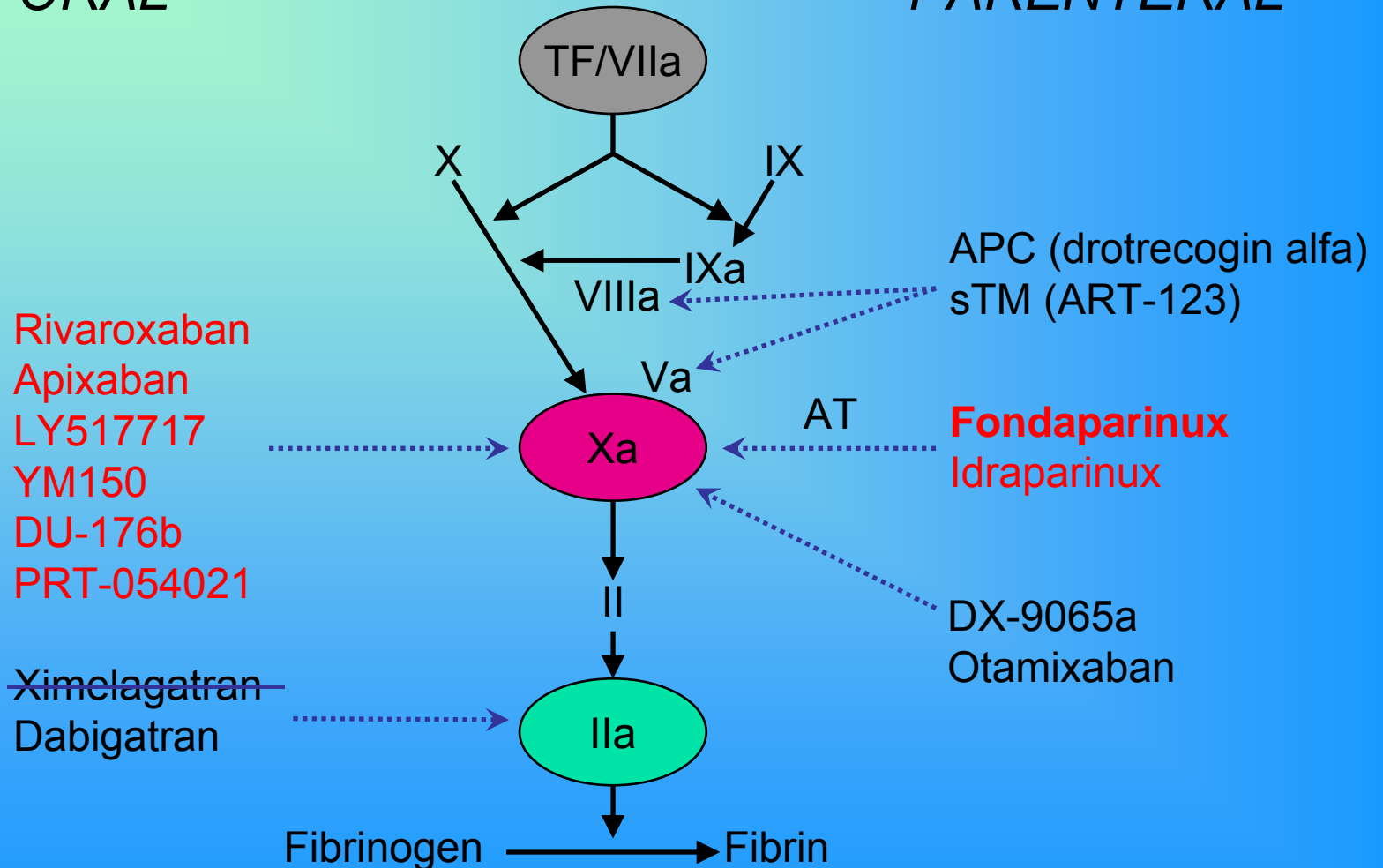


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

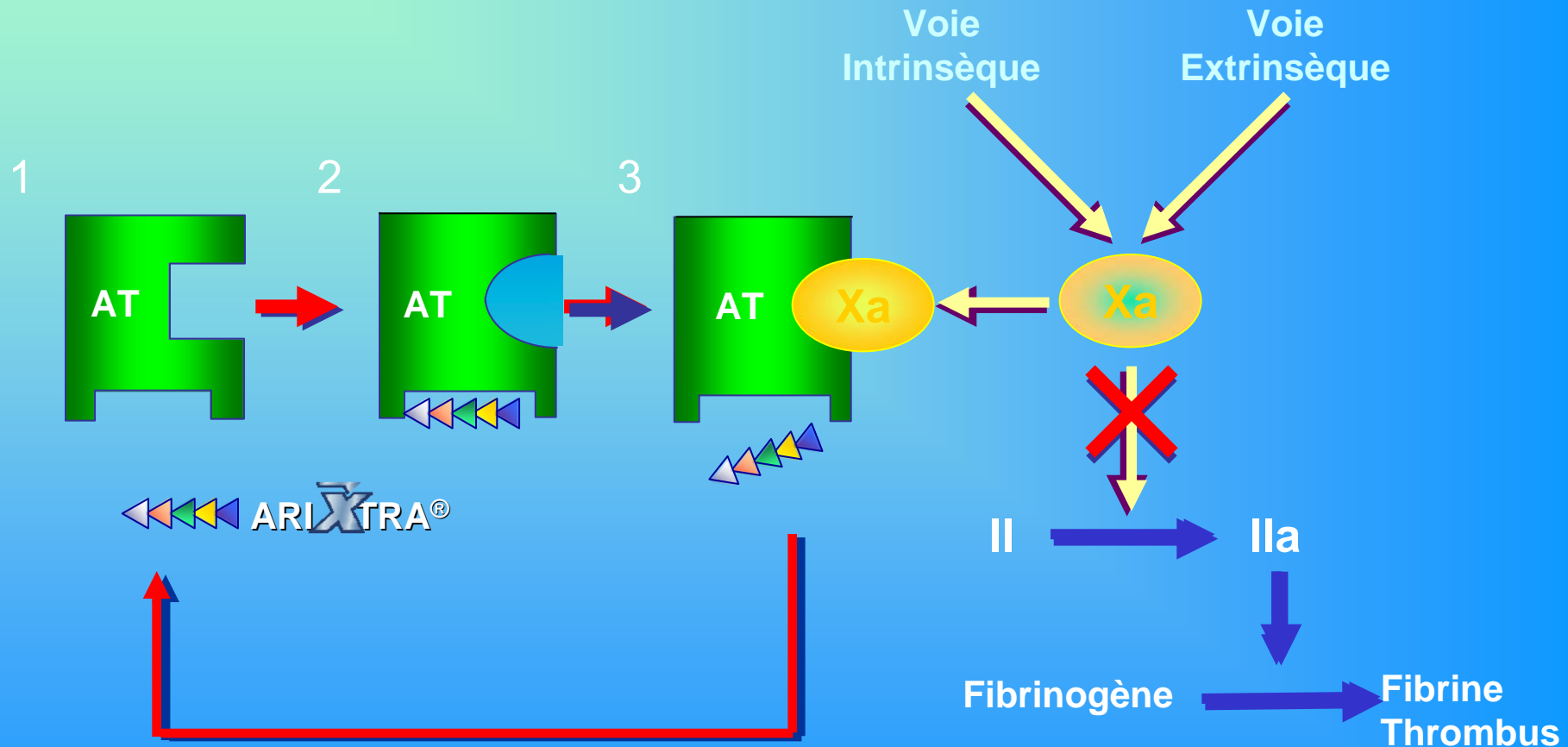
ORAL

PARENTERAL



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

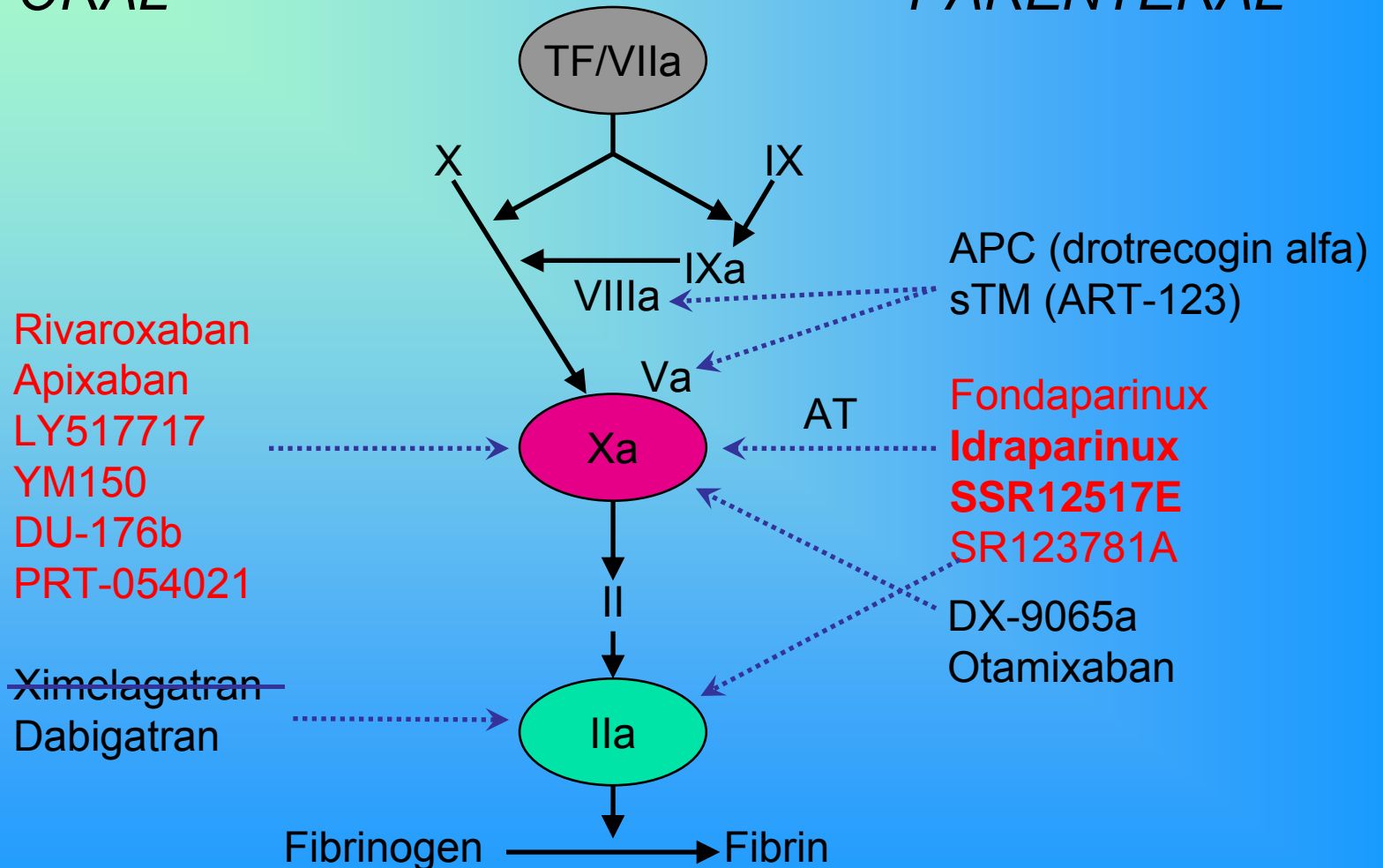
# Un inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa



# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

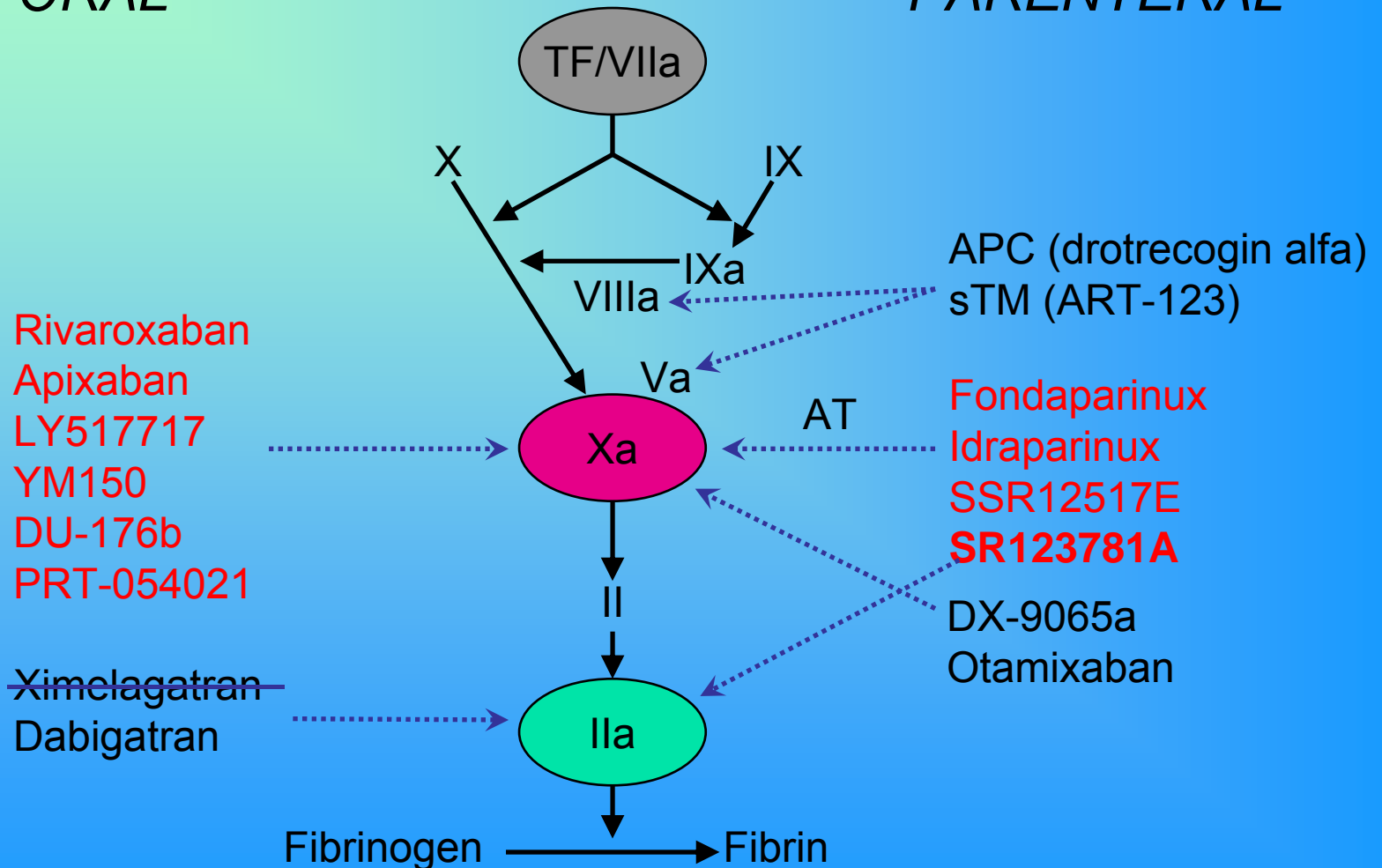
# Idraparinux SSR12517E

- Van Gogh : non infériorité TVP et pas EP (*N Engl J Med 2007*)
  - (+++ récurrences précoces EP fatales)
  - Activité anti Xa pas optimale au début?
  - Etude CASSIOPEA : HBPM au début du tt
- Van Gogh ext : récurrence TE 1 vs 3.7%, S majeurs 3.1 vs 0.9% (*Buller, N Engl J Med 2007*)
- Amadeus : excès de risque hémorragique (*Lancet 2008*)
- ANTIDOTE +++ : idraparinux biotinylé (neutralisé avec Avidine recombinante IV)

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL

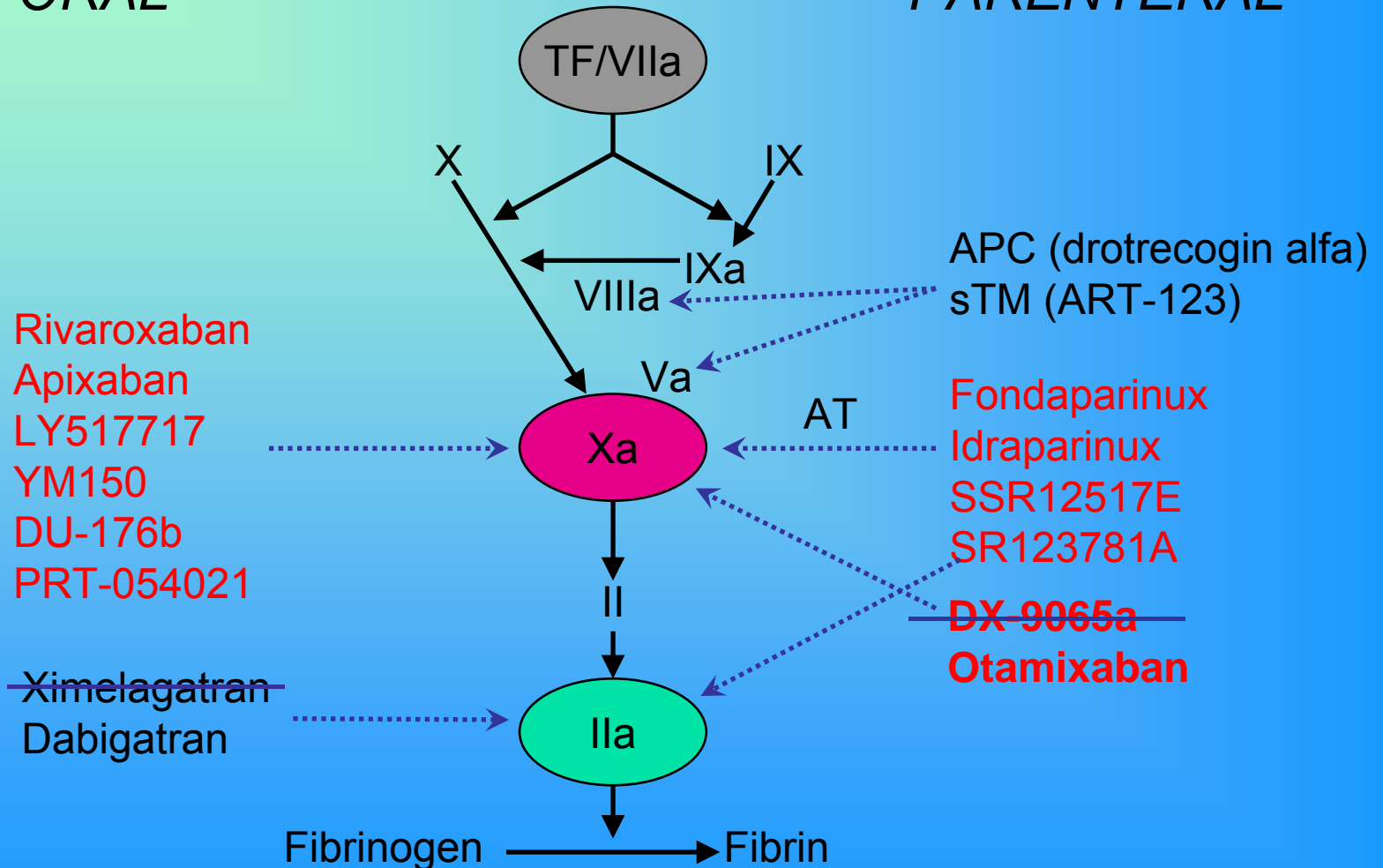


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs directs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL



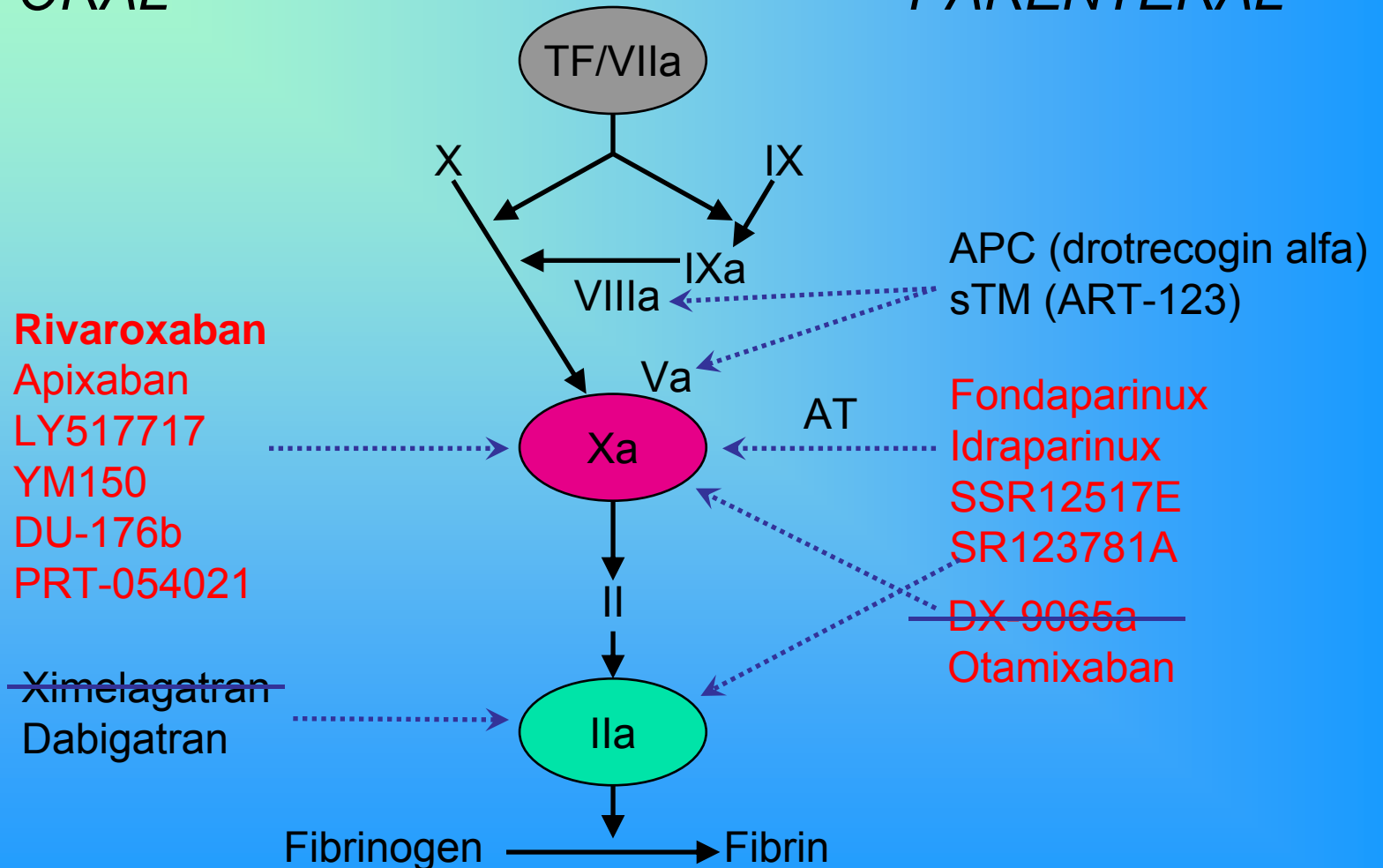
Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005



# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

## L'inhibition directe du Facteur Xa

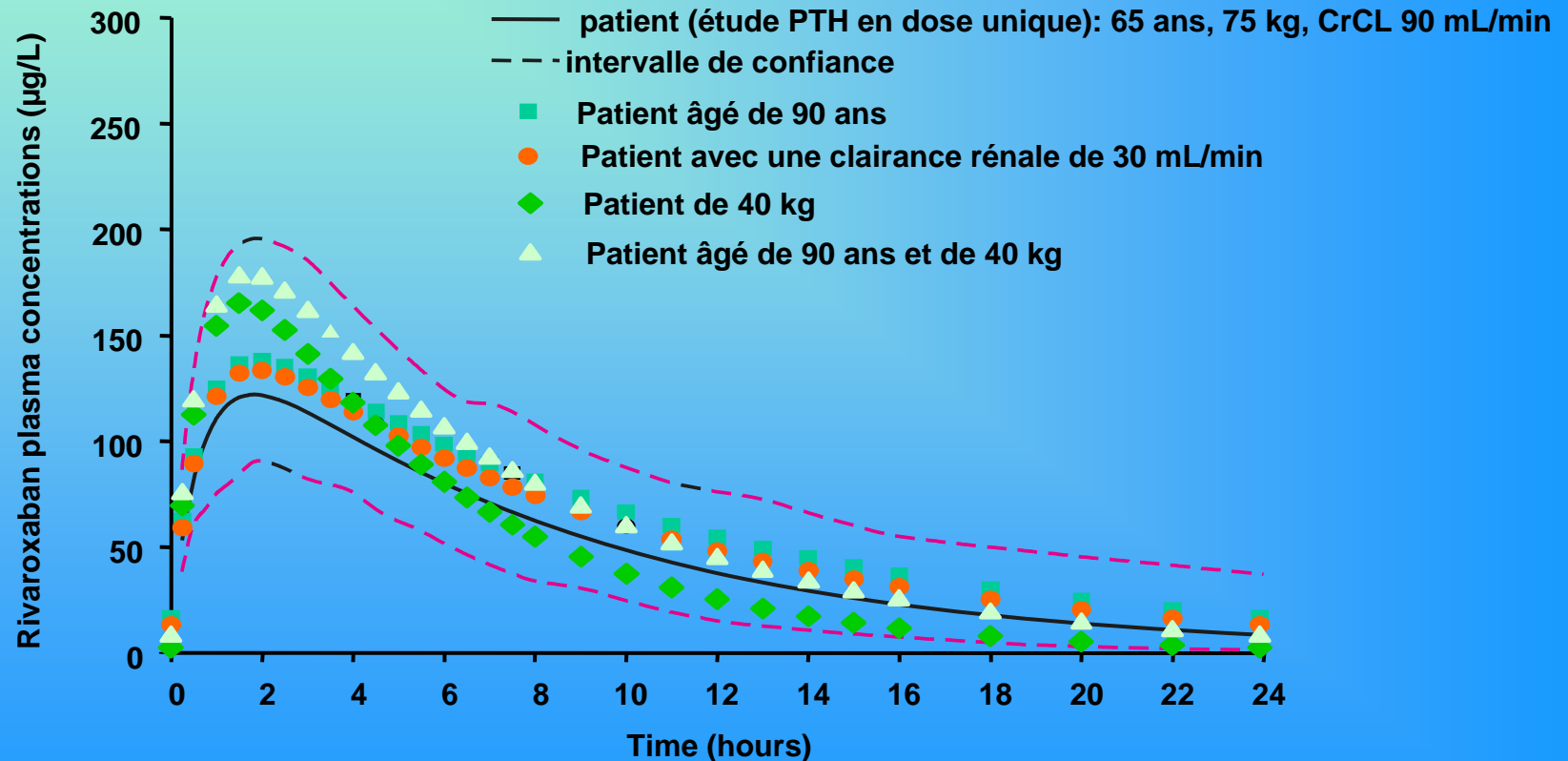
- FXa = rôle principalement limité à la cascade de la coagulation
- Inhibition de l'activité du FXa
  - diminution de la génération de thrombine,
  - sans inhiber la thrombine circulante
- Inhibition Directe du FXa libre,
  - du FXa lié à la fibrine (contrairement aux inhibiteurs indirects)
  - du FXa engagé dans le complexe prothrombinase

## Rivaroxaban: profil pharmacocinétique

- Forte biodisponibilité par voie orale (>80%)
  - - Rapidité d'action (Tmax: 2 – 4 heures)
  - – ½ vie: 7 à 11 heures.
- Double mode d'élimination :
  - excrétée par voie rénale sous forme inactive et active
  - 1/3 de la molécule métabolisé par voie hépatique (cytochrome P450)
  - Pas d'accumulation après administrations multiples
- Pas d'interaction avec l'alimentation, peu d'interactions médicamenteuses (principalement ritonavir, ketoconazole et apparentés)
- Pas de suivi biologique nécessaire

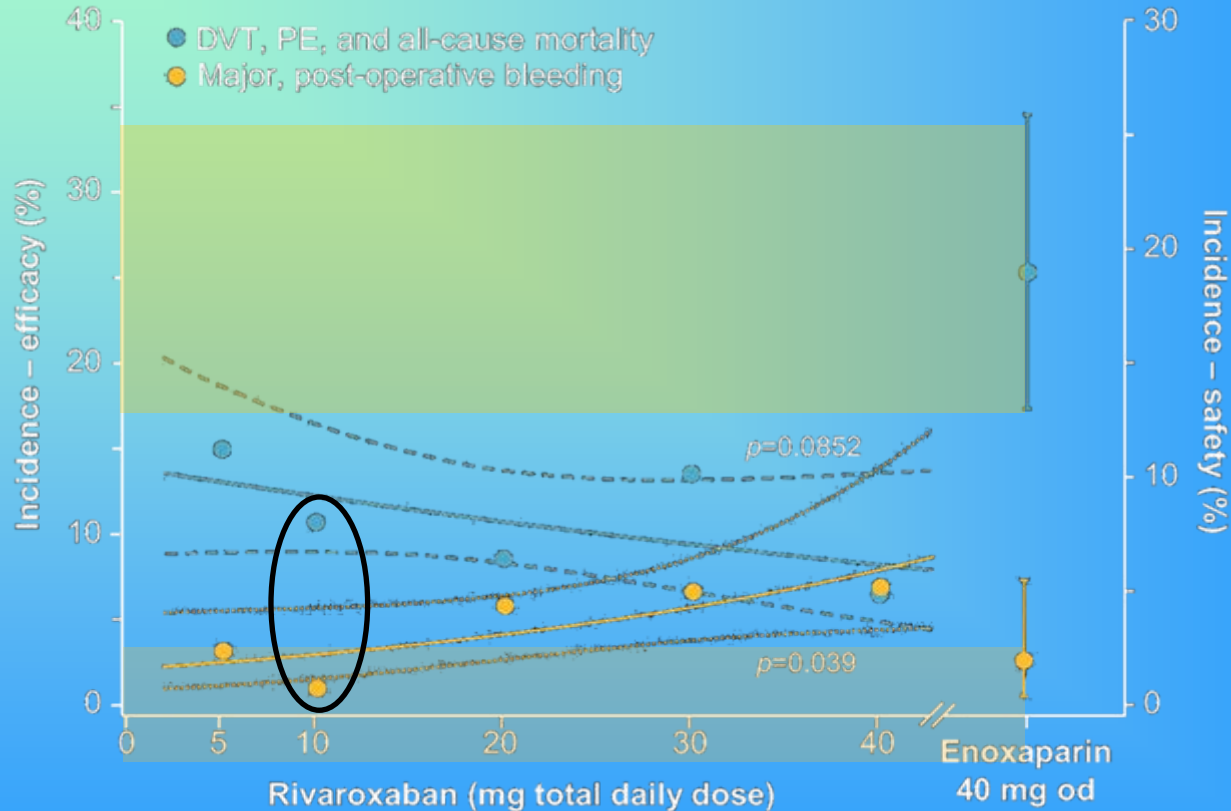
# Rivaroxaban 10 mg en 1cp/j: une dose adaptée à une large population de patients

- Concentrations plasmatiques de Rivaroxaban dans différentes sous-populations avec 10 mg en prise unique à l'état d'équilibre



# Recherche de dose

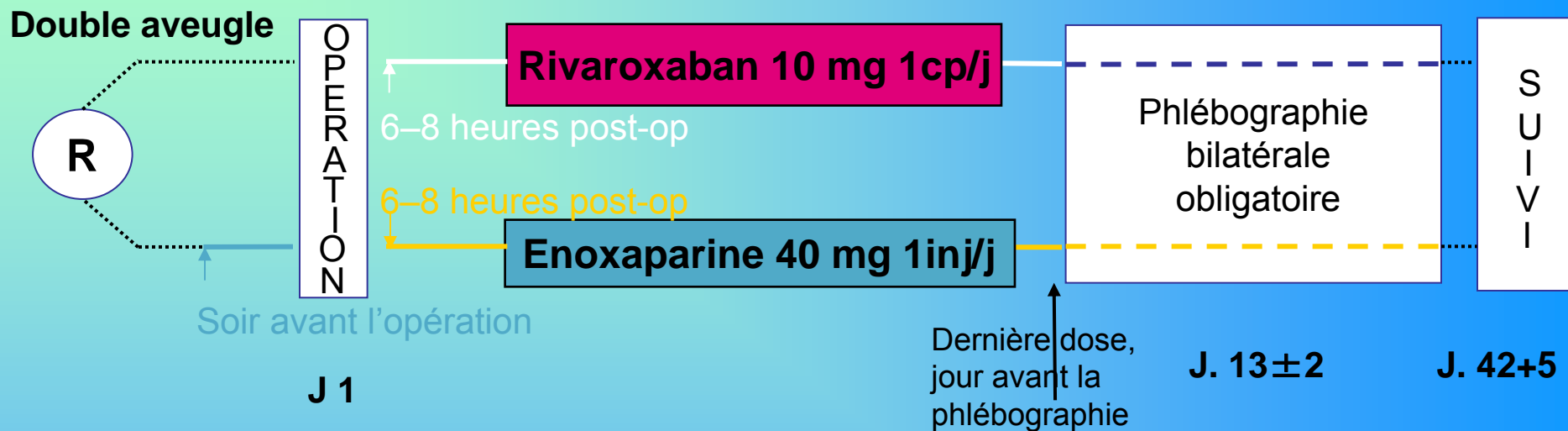
- Programme de développement (n=2857) sur des doses de 5 à 60 mg de rivaroxaban



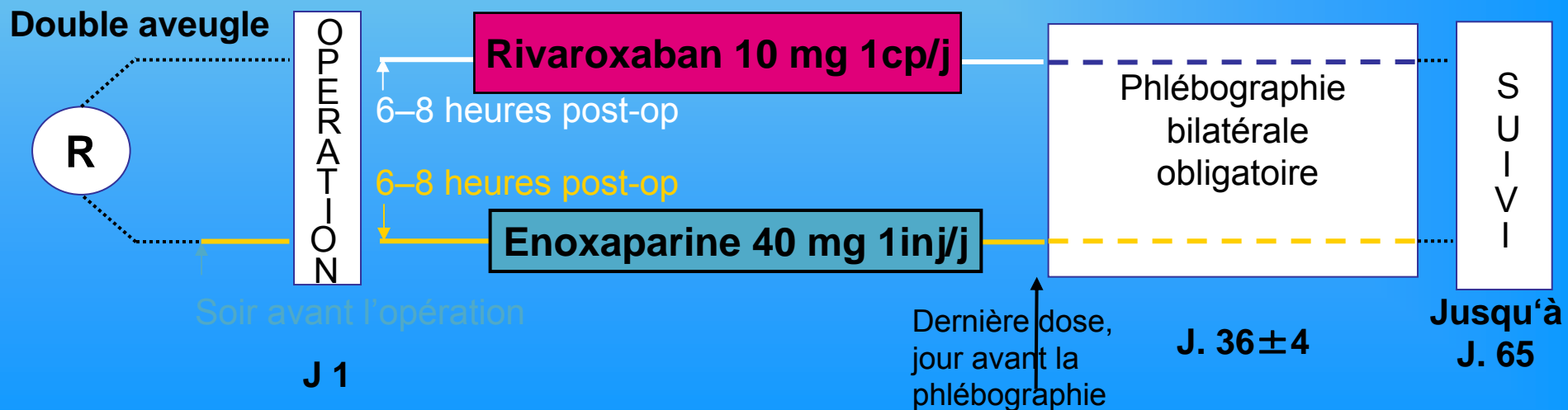
Dose de 10 mg 1cp/j retenue pour les 4 études cliniques de phase III du programme RECORD

# Design des études RECORD 3 & 1

## RECORD 3



## RECORD 1



# Critères d'efficacité

## Primaire

- Evènements Thrombo-Emboliques Veineux (ETEVE) : toutes les thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires non fatales (EP), et toutes les causes de décès sur la période de traitement.

## Secondaires

- ETEVE majeurs : TVP proximale, EP non-fatales, et les causes de décès liées aux TVE
- TVP : toutes proximales et distales
- ETEVE symptomatiques
- Décès

# Critères de tolérance

## Primaire

- Tout saignement majeur, débutant après la prise de la première dose du traitement et jusqu'à 2 jours au moins après la prise de la dernière dose du traitement.
  - Saignement fatal, concernant un organe critique ou nécessitant une nouvelle intervention
  - Saignement sur un site extra-chirurgical associé à une chute du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL ou nécessitant la transfusion  $\geq 2$  culots sanguins

## Autres

- Tout saignement pendant le traitement\*
- Saignement non-majeur\*
- Complications hémorragiques de la plaie \*
- Ev cardiovasculaires
- Suivi de la fonction hépatique

\*jusqu'à 2 jours ou moins après la prise de la dernière dose du traitement.



## Données patient RECORD 3 Genou

	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=1239)		Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=1220)	
<b>N, % femmes</b>	821	<b>66.3%</b>	857	<b>70.2%*</b>
Age <sup>†</sup> ,	<b>67.6</b>	<b>(30–90)</b>	<b>67.6</b>	<b>(28–91)</b>
Poids <sup>†</sup> , kg	81.2	(41–157)	80.1	(45–150)
BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup>	29.8	(16.0–54.3)	29.5	(16.3–51.1)
Origine ethnique, n %				
– Caucasienne	997	<b>80.5%</b>	1000	<b>82.0%</b>
– Asiatique	82		76	
– Hispanique	54		46	
– Noire	13		15	
– Autres/données manquantes	93		83	
Histoire de TEV, n %	42	<b>3.4%</b>	48	<b>3.9%</b>

\*Différence significative entre les 2 bras ( $p=0.033$ ); <sup>†</sup>valeurs moyennes

## Données patient RECORD 1 Hanche

	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=2224)		Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=2209)	
N, % femmes	1242	<b>55.8%</b>	1220	<b>55.2%</b>
Age <sup>†</sup> ,	<b>63.3 (18–93)</b>		<b>63.1 (18–91)</b>	
Poids <sup>†</sup> , kg	78.3 (40–132)		78.1 (37–159)	
BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup>	27.9 (15.2–50.2)		27.8 (16.2–53.4)	
Origine ethnique, n %				
– Caucasienne	2049	<b>92.1%</b>	2041	<b>92.4%</b>
– Asiatique	31		22	
– Hispanique	19		20	
– Noire	2		5	
– Autres/données manquantes	123		121	
Histoire de TEV, n %	55	<b>2.5%</b>	47	<b>2.1%</b>

## RECORD : Efficacité

	RECORD 3 (PTG)		RECORD 1 (PTH)	
	Enoxaparine 40 mg 1inj/j	Rivaroxaban 10 mg 1cp/j	Enoxaparine 40 mg 1inj/j	Rivaroxaban 10 mg 1cp/j
	10-14 jours de prophylaxie		5 semaines de prophylaxie	
<b>Total ETEV</b>	<b>18,9%</b> 166/878	<b>9,6%</b> 79/824	<b>3,7%</b> 58/1558	<b>1,1%</b> 18/1595
	RRR 49% $p < 0.001$		RRR 70% $p < 0.001$	
<b>ETEV majeurs</b>	<b>2,6%</b> 24/925	<b>1,0%</b> 9/908	<b>2,0%</b> 33/1678	<b>0,2%</b> 4/1686
	RRR 62% $p = 0.016$		RRR 88% $p < 0.001$	
<b>ETEV symptomatiques</b>	<b>2,0%</b> 24/1217	<b>0,7%</b> 8/1201	<b>0,5%</b> 11/2206	<b>0,3%</b> 6/2193
	RRR 66% $p = 0.005$		RRR 45% $p = 0.222$	

## RECORD : Tolérance – Taux de saignement

	RECORD 3 (PTG)		RECORD 1 (PTH)	
	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=1239)	Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=1220)	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=2224)	Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=2209)
	10–14 jours de prophylaxie		5 semaines de prophylaxie	
<b>Saignements majeurs</b>	<b>0.5%</b> 6	<b>0.6%</b> 7	<b>0.1%</b> 2	<b>0.3%</b> 6
<b>Saignements non majeurs cliniquement significatifs</b>	<b>4.4%</b> 54	<b>4.3%</b> 53	<b>5.8%</b> 129	<b>5.8%</b> 128

# Evènements indésirables RECORD 3

n %	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=1239)		Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=1220)	
<b>EI (totalité)</b>	<b>882</b>	<b>71.2%</b>	<b>803</b>	<b>65.8%</b>
Pendant le traitement	844	68.1%	776	63.6%
Pendant le suivi *	148	11.9%	129	10.6%
<b>EI cardiovasculaires (tous)</b>	<b>9</b>	<b>0.7%</b>	<b>4</b>	<b>0.3%</b>
Pendant le traitement	3	0.2%	4	0.3%
Pendant le suivi *	6	0.5%	0	0
<b>Infections de plaie</b>	<b>11</b>	<b>0.9%</b>	<b>7</b>	<b>0.6%</b>
Pendant le traitement	11	0.9%	7	0.6%
Pendant le suivi *	1	0.1%	0	0
<b>Décès</b>	<b>6</b>	<b>0.5%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\*Evènements survenant plus d'un1 jour après la dernière prise du traitement; population valide pour la tolérance, n=2459

## Tests fonction hépatique RECORD 3

n/N %	Enoxaparine 1inj/j	40 mg	Rivaroxaban 1cp/j	10 mg
<b>ALT &gt;3× VNS</b>				
Pendant le traitement	20/1156	<b>1.7%</b>	20/1150	<b>1.7%</b>
Pendant le suivi	2/1054	<b>0.2%</b>	5/1052	<b>0.5%</b>
<b>ALT &gt;3× VNS + bilirubin &gt;2× VNS*</b>				
Pendant le traitement	0/1174	<b>0.0%</b>	2*/1159	<b>0.2%</b>
Pendant le suivi	0/1051	<b>0.0%</b>	0/1053	<b>0.0%</b>

\*Taux normalisés pendant le traitement

## Evènements indésirables RECORD 1

n %	Enoxaparine 40 mg 1inj/j (n=2224)		Rivaroxaban 10 mg 1cp/j (n=2209)	
<b>EI (totalité)</b>	<b>1471</b>	<b>66.1%</b>	<b>1453</b>	<b>65.8%</b>
Pendant le traitement	1439	64.7%	1413	64.0%
Pendant le suivi *	124	5.6%	147	6.7%
<b>EI cardiovasculaires (tous)</b>	<b>10</b>	<b>0.4%</b>	<b>11</b>	<b>0.5%</b>
Pendant le traitement	9	0.4%	5	0.2%
Pendant le suivi *	1	<0.1%	6	0.3%
<b>Infections de plaie</b>	<b>9</b>	<b>0.4%</b>	<b>9</b>	<b>0.4%</b>
Pendant le traitement	8	0.4%	8	0.4%
Pendant le suivi *	1	<0.1%	1	<0.1%
<b>Décès</b>	<b>5</b>	<b>0.2%</b>	<b>5</b>	<b>0.2%</b>

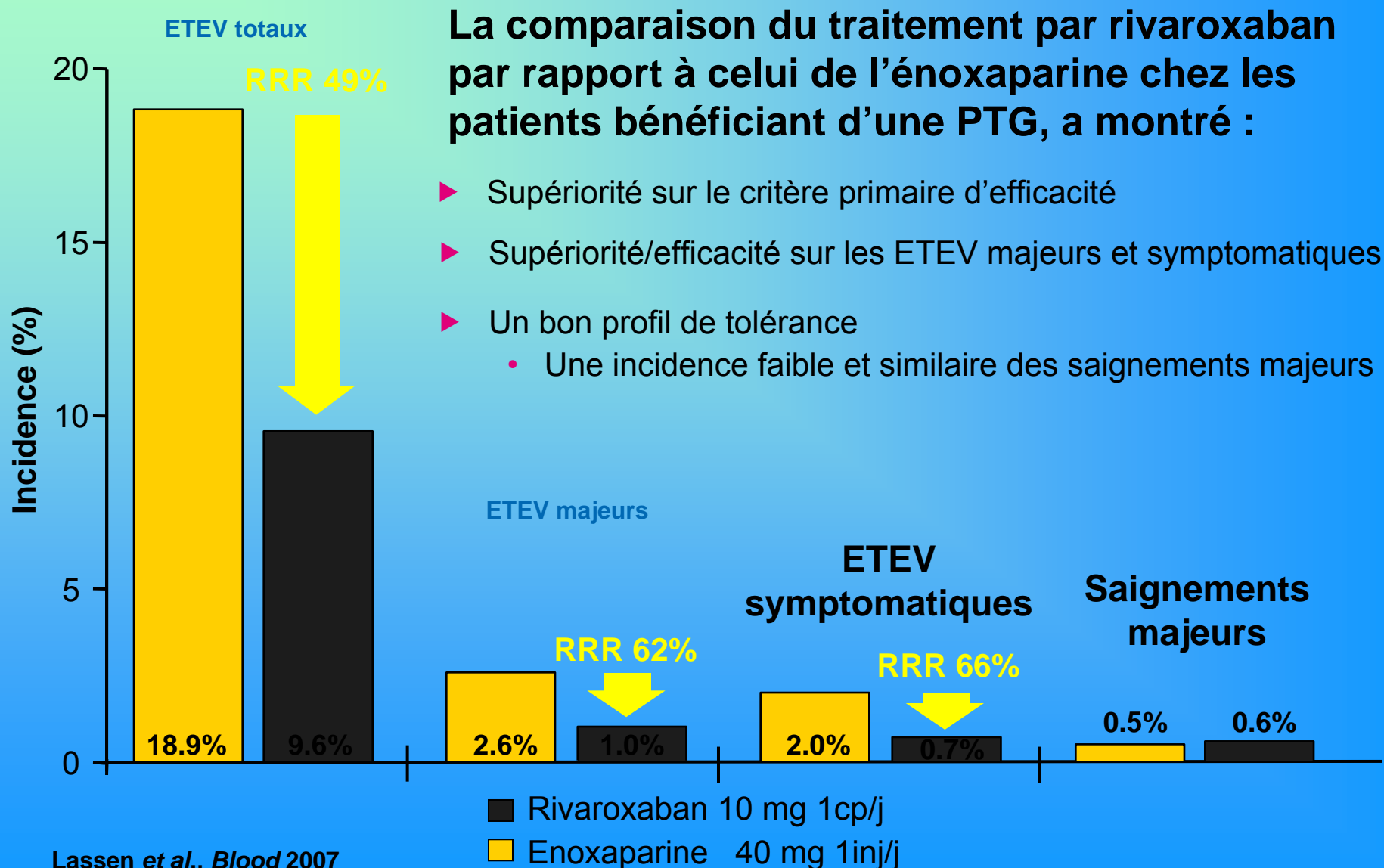
\*Evènements survenant plus d'un 1 jour après la dernière prise du traitement; population valide pour la tolérance, n=4433

## Tests fonction hépatique RECORD 1

n/N %	Enoxaparine 1inj/j	40 mg	Rivaroxaban 1cp/j	10 mg
<b>ALT &gt;3× VNS</b>				
Pendant le traitement	57/2129	<b>2.7%</b>	43/2128	<b>2.0%</b>
Pendant le suivi	6/1926	<b>0.3%</b>	3/1931	<b>0.2%</b>
<b>ALT &gt;3× VNS + bilirubin &gt;2× VNS</b>				
Pendant le traitement	1/2142	<b>&lt;0.1%</b>	1/2143	<b>&lt;0.1%</b>
Pendant le suivi	0/1925	<b>0.0%</b>	0/1943	<b>0.0%</b>



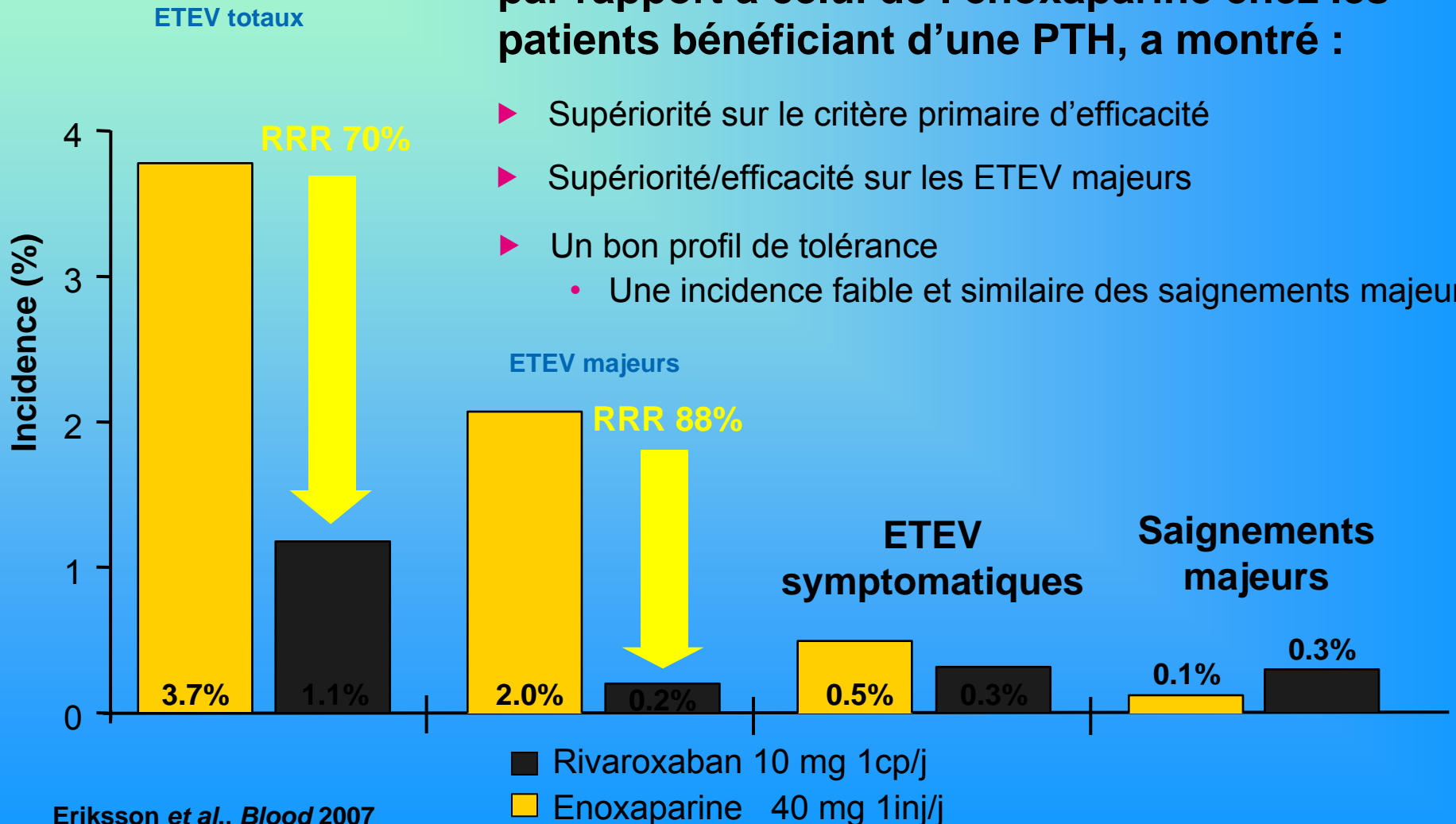
## Synthèse des résultats RECORD 3



## Synthèse des résultats RECORD 1

**La comparaison du traitement par rivaroxaban par rapport à celui de l'énoxaparine chez les patients bénéficiant d'une PTH, a montré :**

- ▶ Supériorité sur le critère primaire d'efficacité
- ▶ Supériorité/efficacité sur les ETEV majeurs
- ▶ Un bon profil de tolérance
  - Une incidence faible et similaire des saignements majeurs



## Rivaroxaban montre par rapport au produit de référence (énoxaparine SC):

- Une efficacité supérieure sur le critère primaire d'efficacité dans les études
- Efficacité supérieure pour les ETEV majeurs
- Bon profil de tolérance
  - Saignements majeurs : incidence faible et similaire à l'énoxaparine
  - Aucun signal hépatique attribuable au rivaroxaban

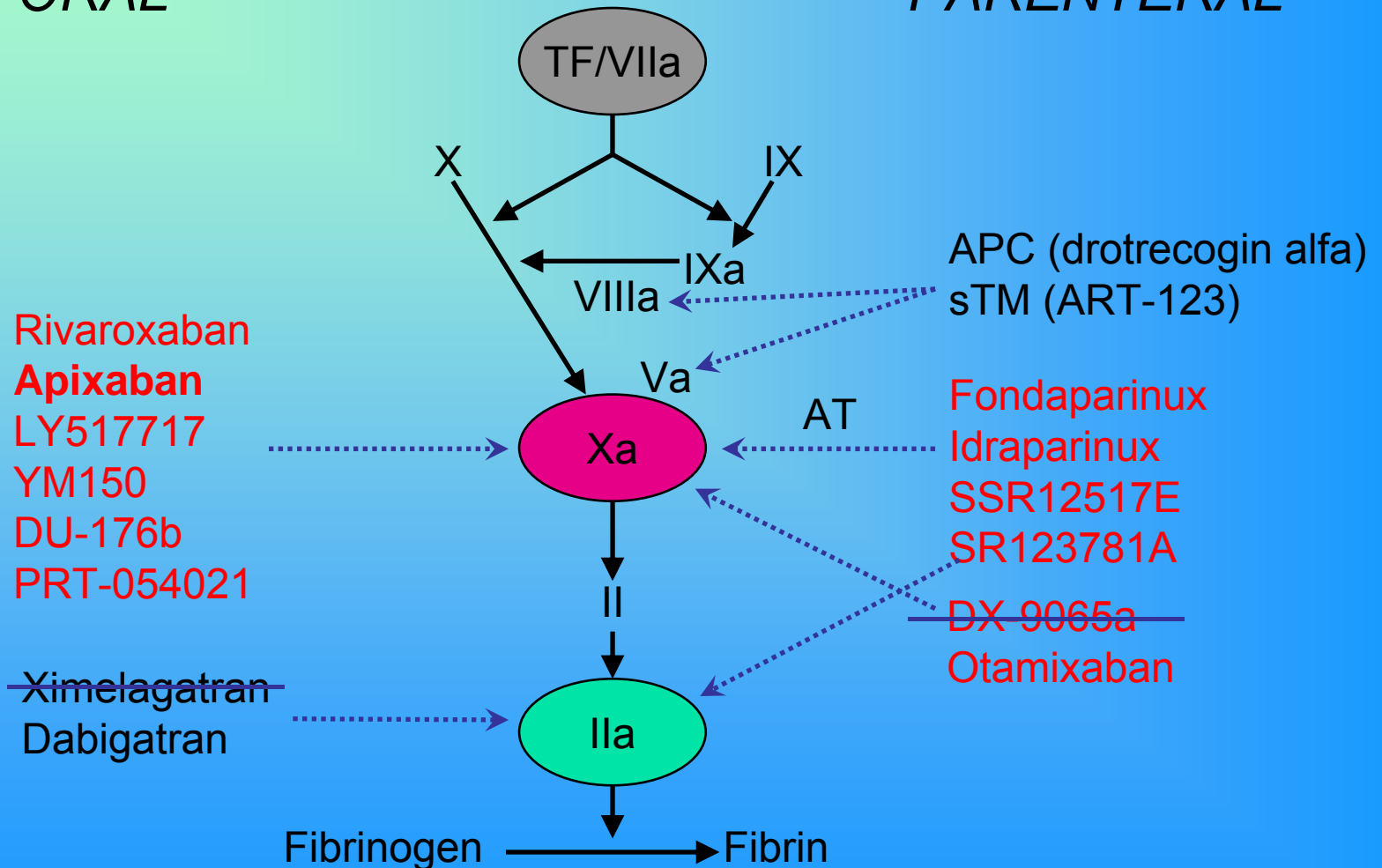
## Rivaroxaban et thrombose: ODIXa-DVT et EINSTEIN-DVT

- Rivaroxaban :
  - 1 156 patients avec TVP aiguë symptomatique
  - Réduction significative taille thrombus
  - Toutes les doses efficaces
  - Réduction significative VTE symptomatiques 1.7 - 3.6 versus 6.9 %
  - Risque saignement similaire (2.2 - 6 % versus 8.8%)
  - Pas de signal hépatique

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL

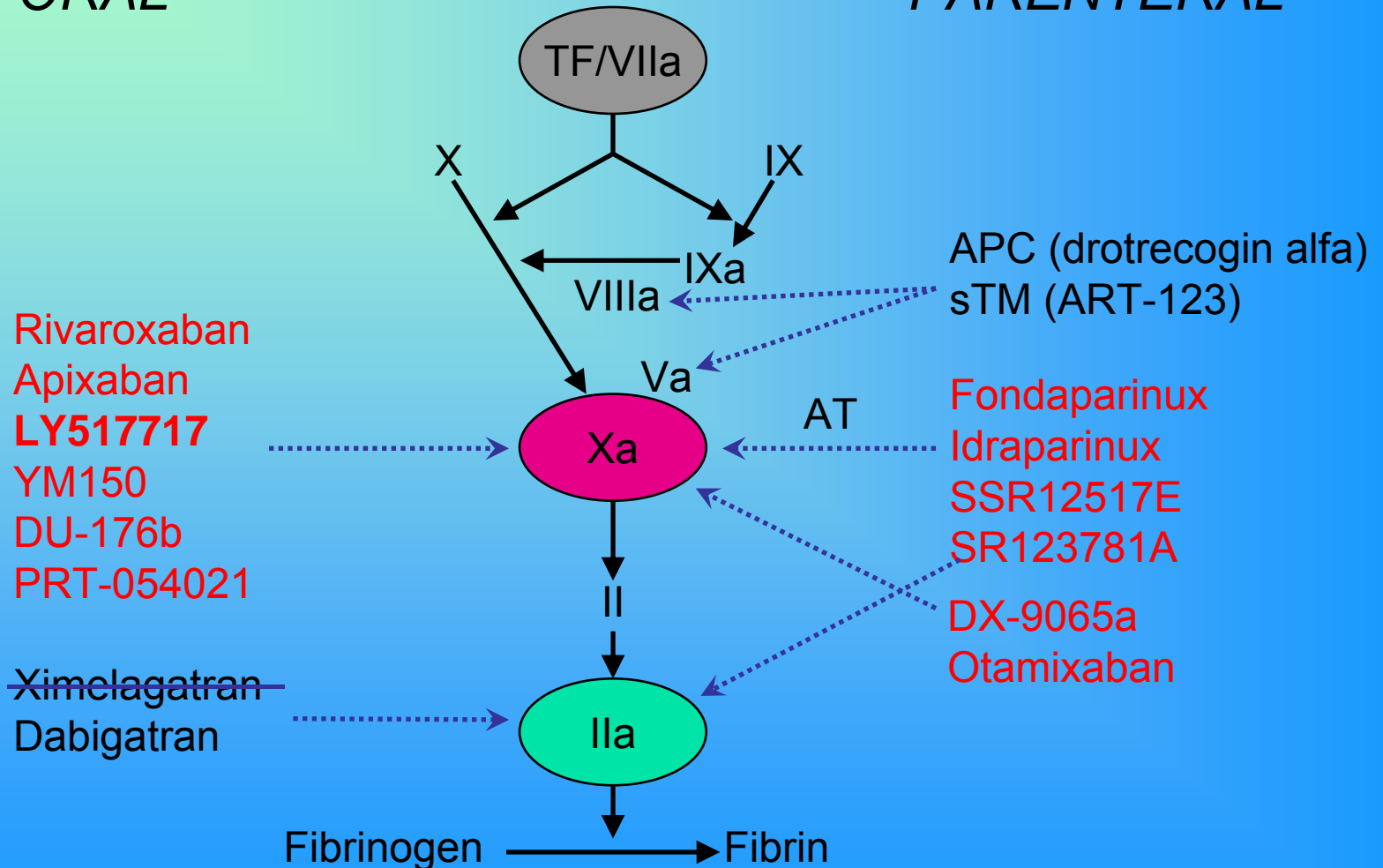


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL

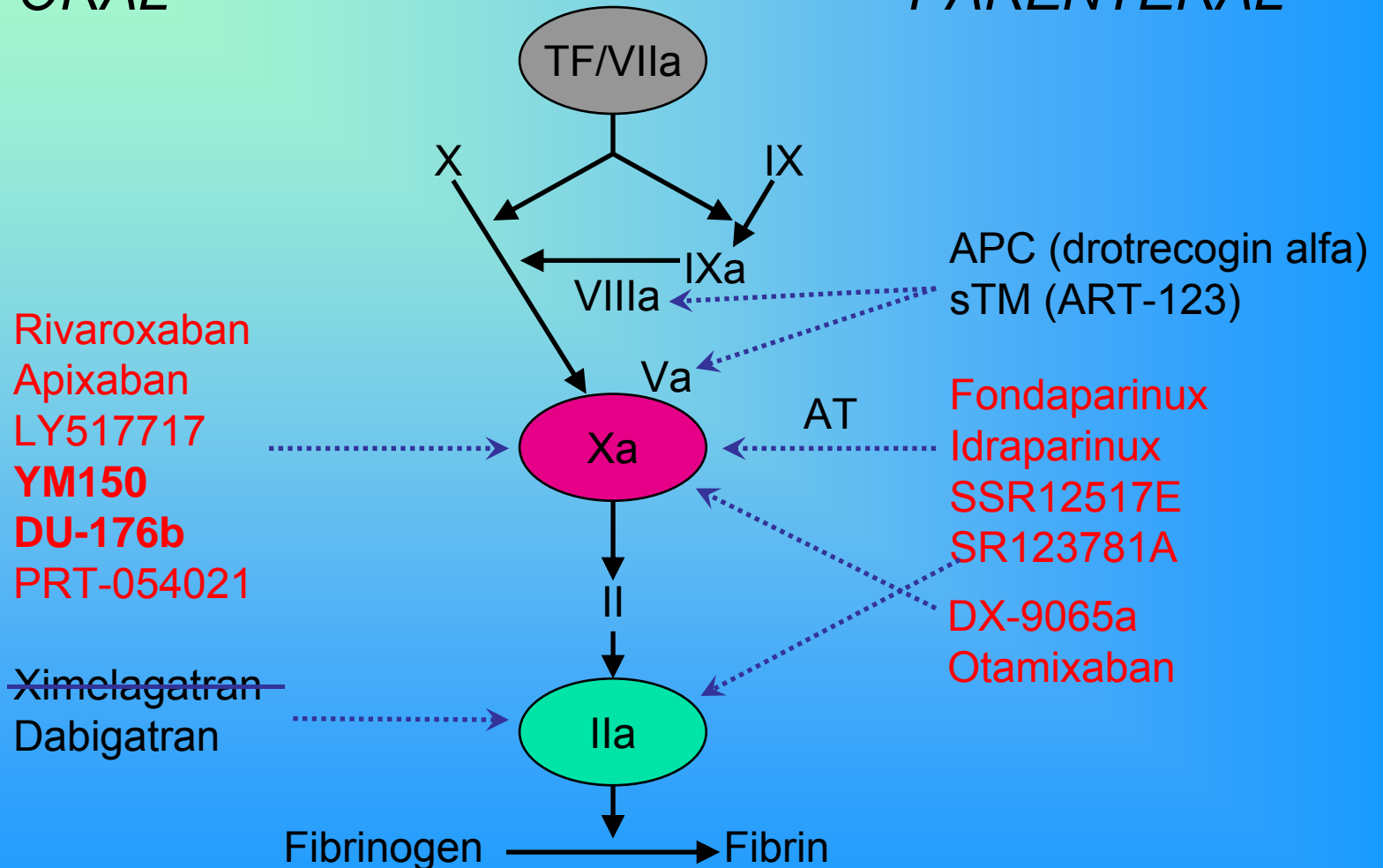


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

*ORAL*

*PARENTERAL*

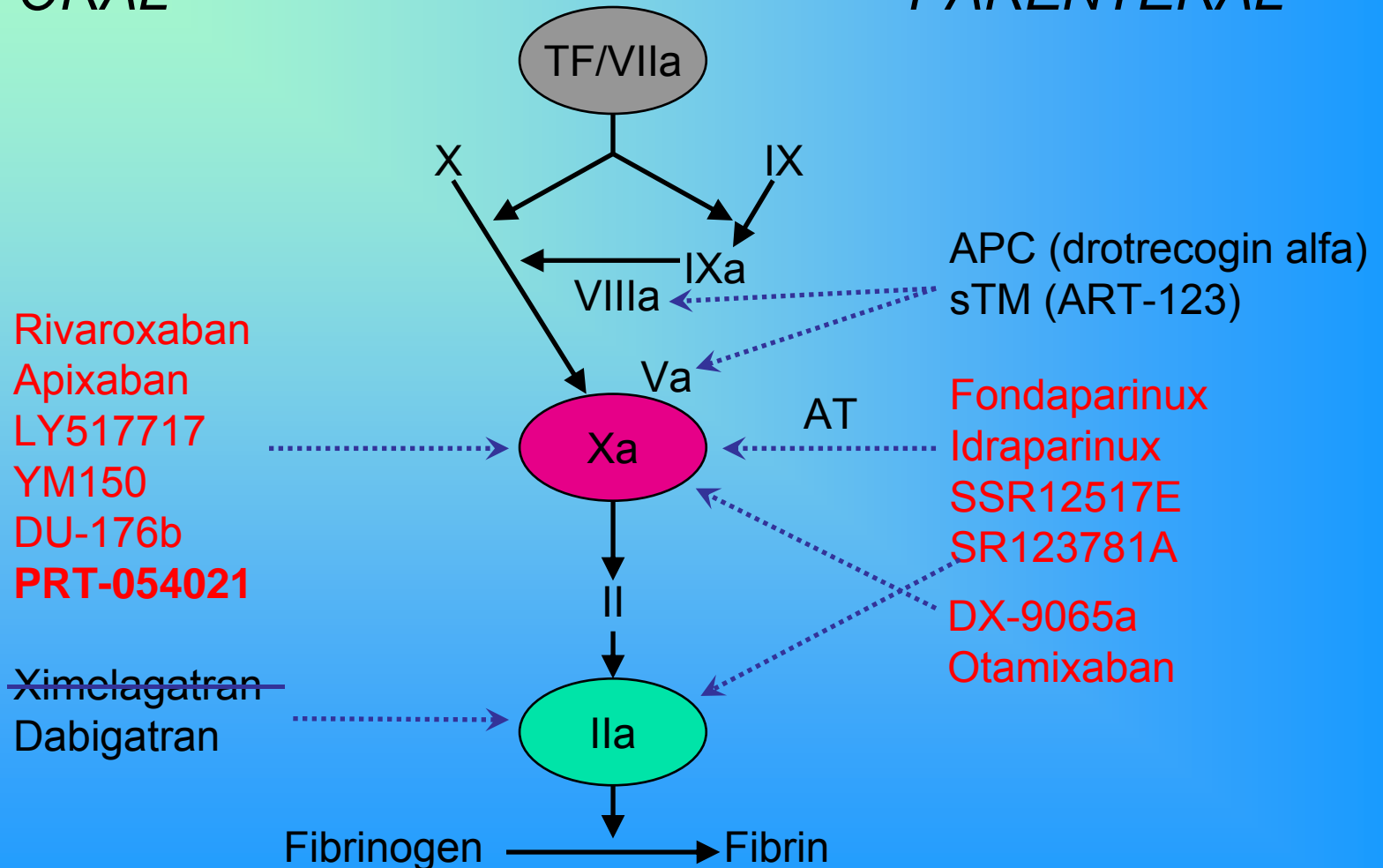


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs du Facteur Xa

ORAL

PARENTERAL



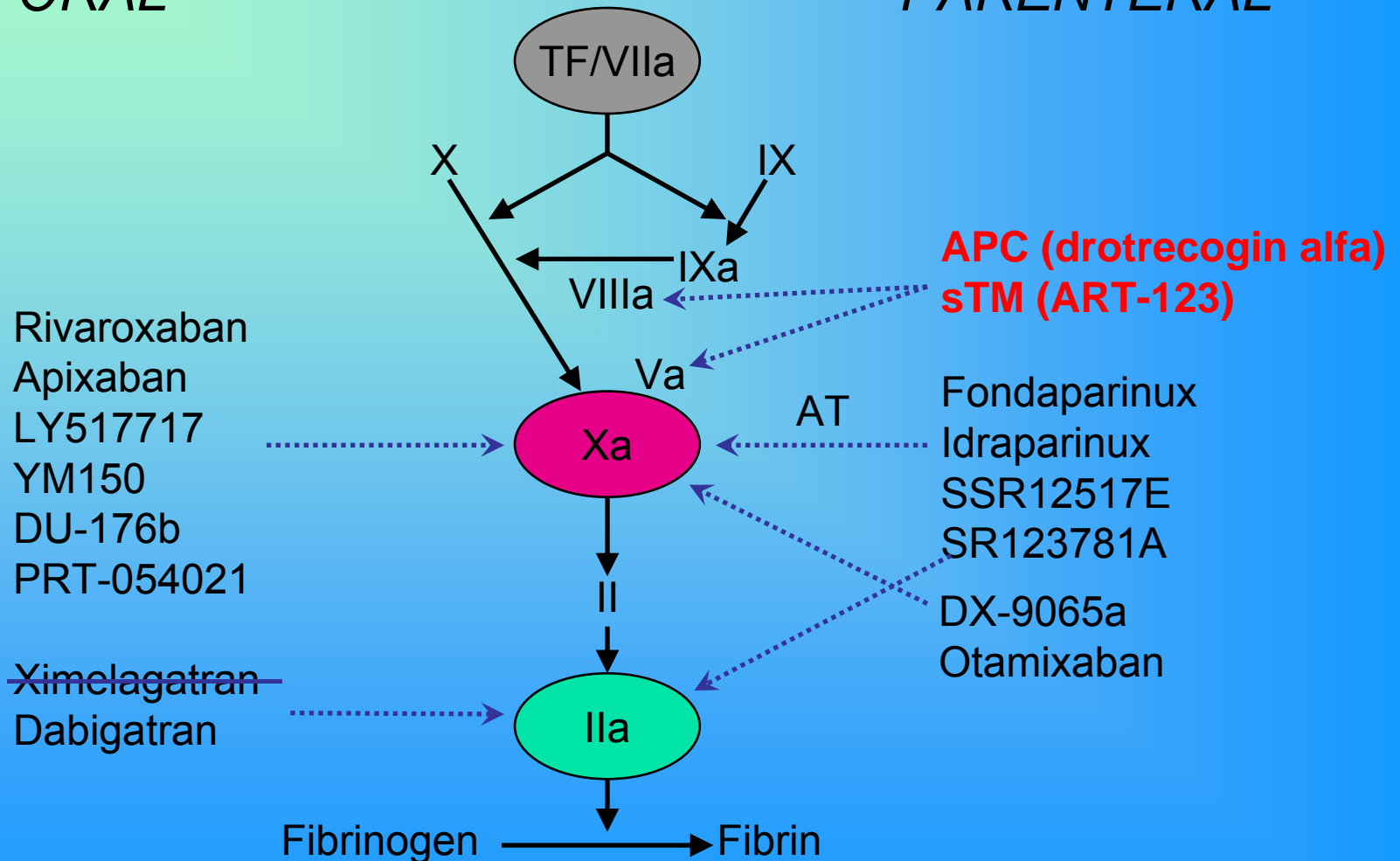
Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005



# Les inhibiteurs du Facteur Va

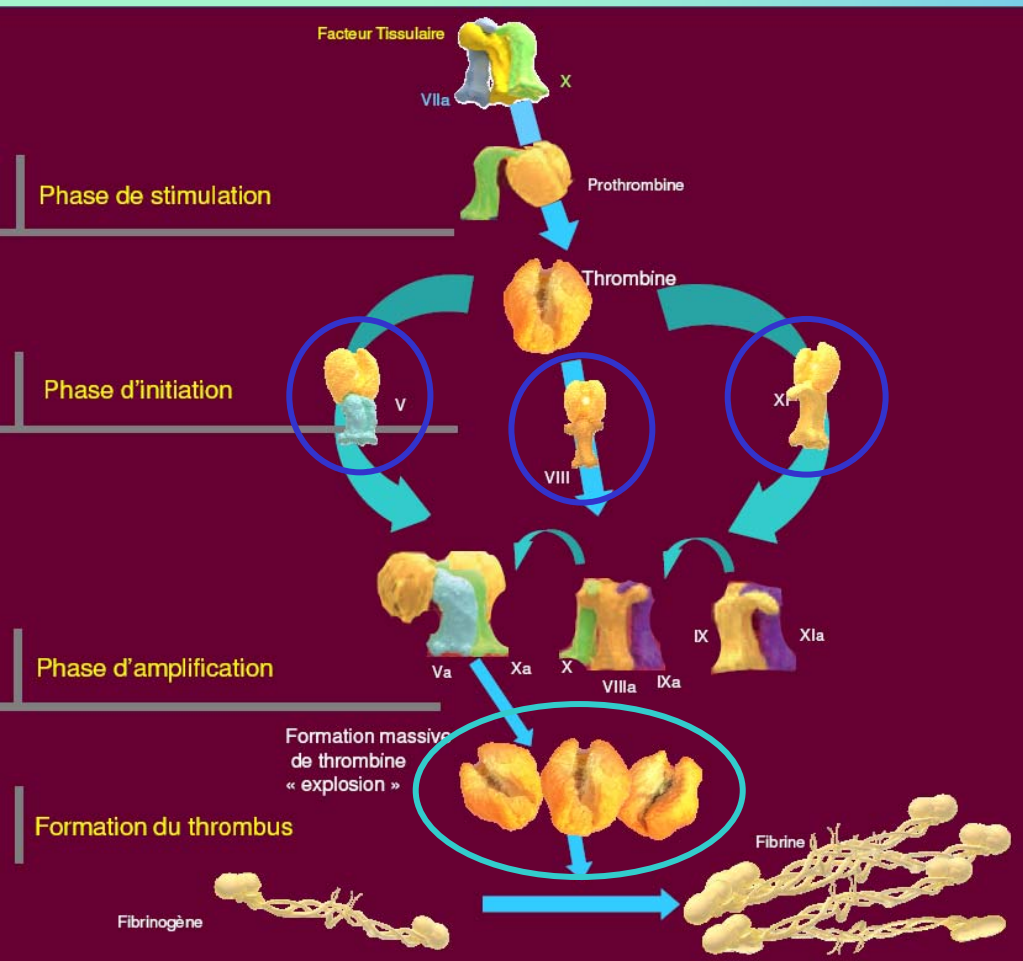
ORAL

PARENTERAL



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Inhibiteurs Directs de la Thrombine (IDT)



Bloquent tous les effets procoagulants de la thrombine:

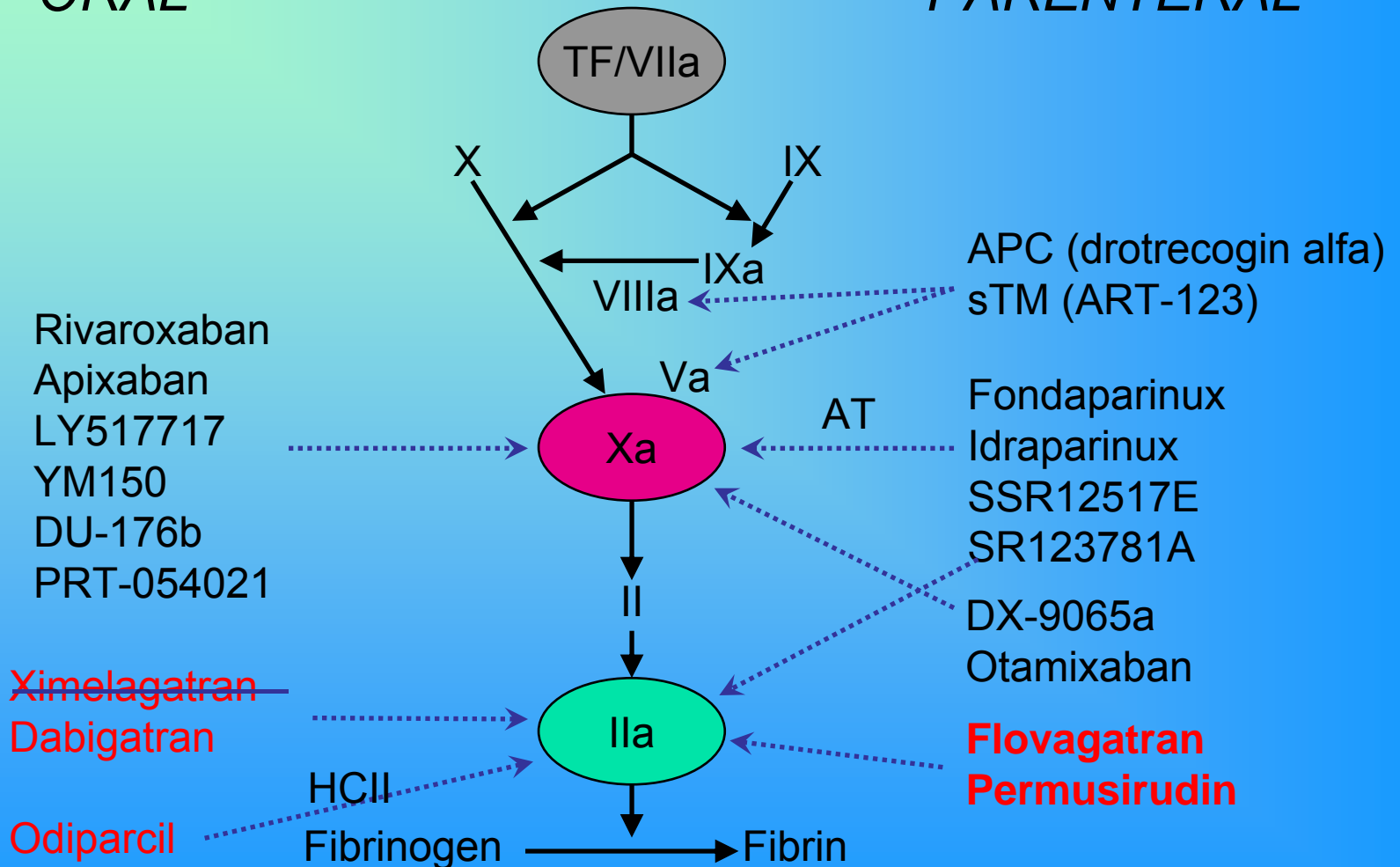
- La conversion du fibrinogène en fibrine
- L'activation plaquettaire
- La régulation positive des facteurs V, VIII et XI

De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J.* 2007; 28(7): 880-913.

# Les inhibiteurs de la thrombine

ORAL

PARENTERAL

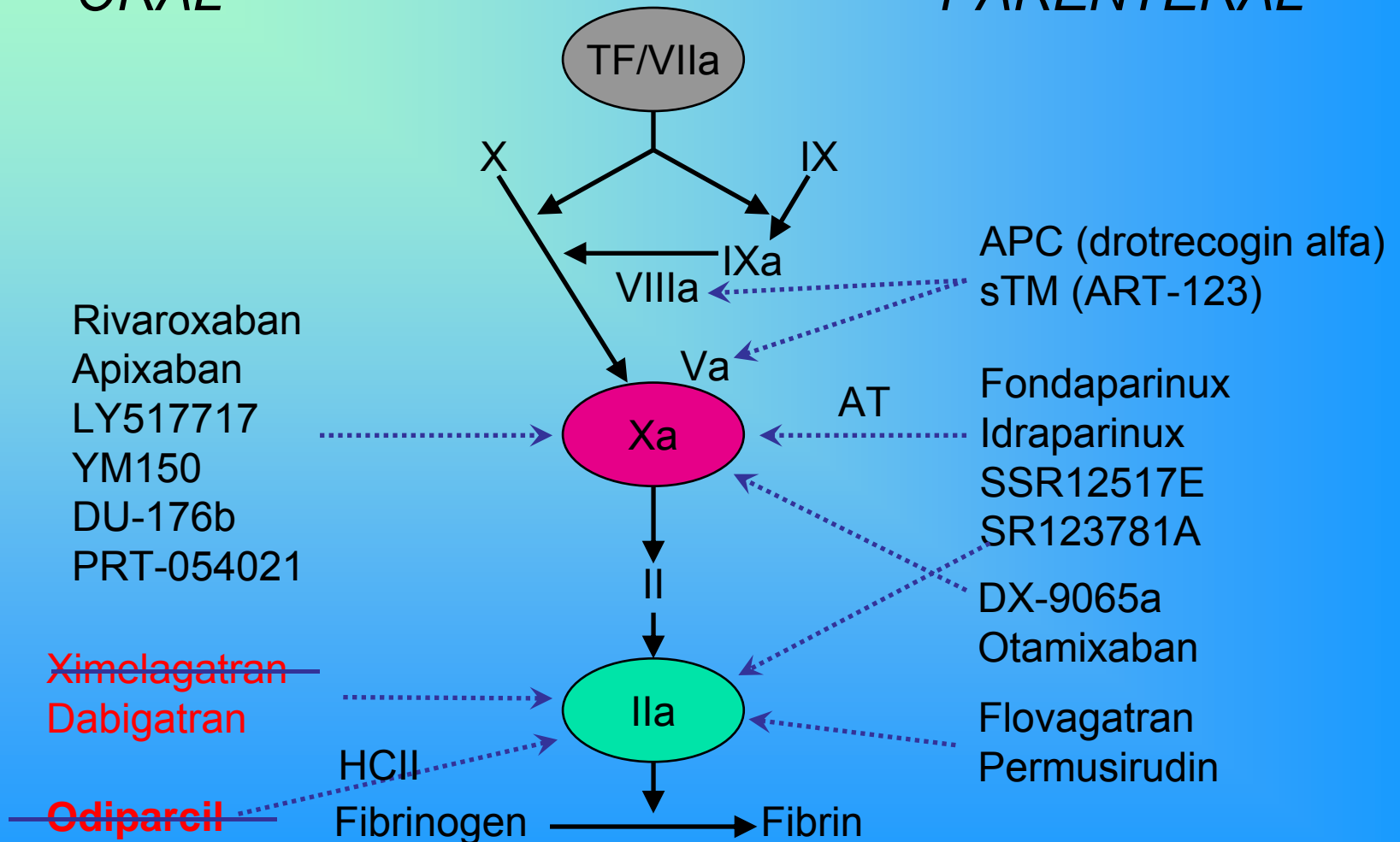


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs indirects de la thrombine

ORAL

PARENTERAL

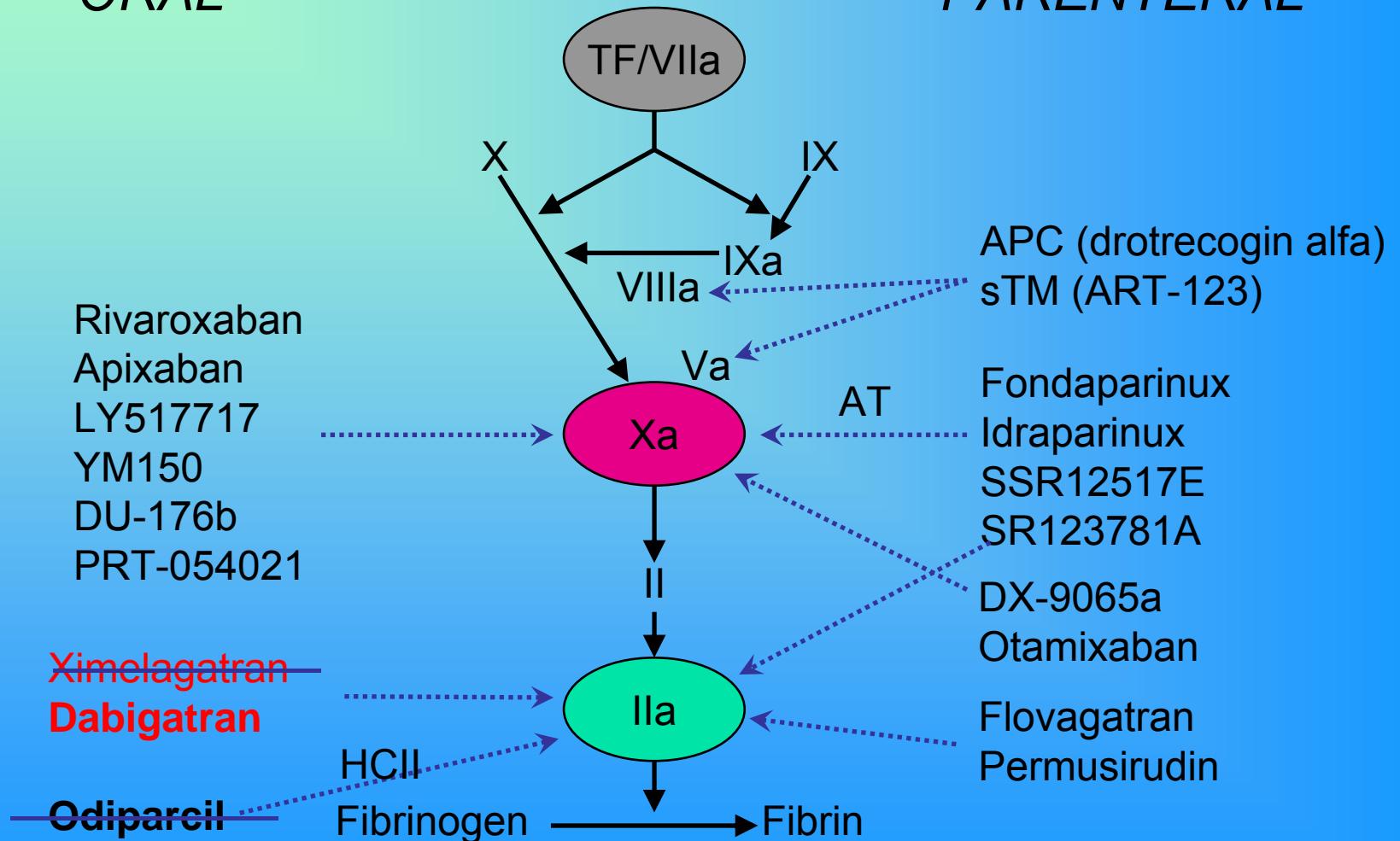


Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Les inhibiteurs de la thrombine

ORAL

PARENTERAL



Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

# Dabigatran, mécanisme d'action

- Se lie spécifiquement et sélectivement à la thrombine.
- Inhibe la thrombine libre et la thrombine liée au thrombus.
- Se lie à la thrombine existante (bloque l'up-régulation responsable d'une production supplémentaire de thrombine)
- Bloque l'activité de la thrombine
  - conversion du fibrinogène en fibrine,
  - activation plaquettaire
  - activation des facteurs V, VIII et XI de coagulation

# Dabigatran

- Caractéristiques
  - Voie orale – pro-drogue
  - Affinité et spécificité élevées
  - Inhibition thrombine dans le caillot
  - $\frac{1}{2}$  vie 14-17 h, Excrétion rénale
- Etudes
  - Recherche de dose (Phase II) (*Bistro II*, Eriksson T & H 2005)
  - Prévention chir ortho (Phase III) (*Eriksson Lancet 2007*)
  - VTE (Phase III) (en cours)
  - FA (Phase III) (en cours)

# Pharmacocinétique<sup>1</sup>

<b>Biodisponibilité absolue</b>	<b>6,5 %</b>
<b>C<sub>max</sub></b> (volontaire sain)	<b>0,5 à 2 heures</b>
<b>C<sub>max</sub> le jour de l'opération</b>	<b>6 heures</b>
<b>Demie-vie terminale moyenne</b>	<b>12 à 17 heures</b>
<b>Élimination</b>	<b>Rénale à 85 %</b>



# Pharmacocinétique et pharmacodynamie

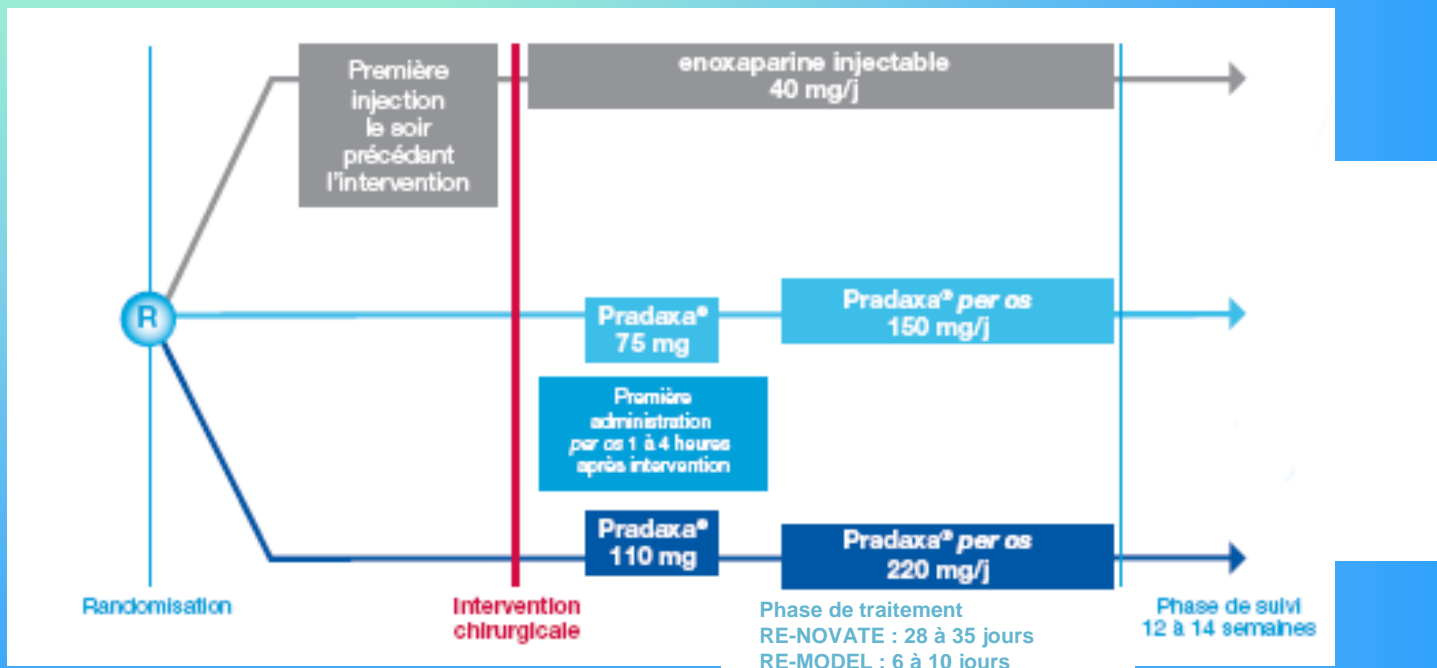
- Pharmacocinétique linéaire
- Faible variabilité pharmacocinétique interindividuelle.<sup>8</sup>
- Poids, sexe, tabagisme et consommation d'alcool ont peu d'influence sur la pharmacocinétique du dabigatran.

Un profil pharmacodynamique prévisible

- Effet maximal de dabigatran sur les paramètres de coagulation apparaissant au moment de la concentration plasmatique maximale du médicament, avec un début d'action rapide.

# RE-NOVATE ET RE-MODEL Design

- RE-NOVATE chez 3 494 patients après PTH  
RE-MODEL chez 2 101 patients après PTG



## Critères d'efficacité

- **Critère principal Antill**

composite comprenant tous les **EDEV** ainsi que les **décès toutes causes** au cours de la période de traitement de 31 à 38 jours pour Re-Novate et de  $11 \pm 2$  jours pour Re-Model et (dès première prise de traitement).

– Les EDEV totaux correspondent aux :

- thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales détectées à la phlébographie bilatérale de contrôle (asymptomatiques)
- TVP symptomatiques (confirmées par échographie de compression veineuse, phlébographie ou par autopsie)
- embolies pulmonaires (EP) symptomatiques confirmées par scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion et radiographie pulmonaire ou angiographie pulmonaire ou scanographie spiralée ou par autopsie.

### **Primaire AntiXa**

- **Evènements Thrombo-Emboliques Veineux (EDEV) : toutes les thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires non fatales (EP), et toutes les causes de décès sur la période de traitement.**

# Critères d'efficacité

- **Critères secondaires : Antill**

- Critère secondaire composite :

- **EDEV majeurs** (TVP proximales et/ou EP)

- **décès liés aux EDEV**

- TVP proximales

- TVP totales (asymptomatiques et symptomatiques, proximales et distales)

- TVP symptomatiques

- EP symptomatiques

- décès quelles que soient leurs causes : ceux liés à un (ou plusieurs) EDEV, ceux non liés aux EDEV

## **Secondaires Anti Xa**

- EDEV majeurs : TVP proximale, EP non-fatales, et les causes de décès liées aux TVE

- TVP : toutes proximales et distales

- EDEV symptomatiques

- Décès

# Tolérance

## Critères de tolérance **Anti II**

### ● Événements hémorragiques

- Le classement en événements hémorragiques majeurs, événements hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs et événements hémorragiques mineurs a été établi conformément aux recommandations en vigueur. <sup>14</sup>
- Le critère principal de tolérance concerne la survenue d'événements hémorragiques majeurs au cours de la période de traitement, définis comme une hémorragie cliniquement extériorisée associée à une perte  $\geq 20$  g/L d'hémoglobine ; une hémorragie cliniquement extériorisée nécessitant la transfusion de moins 2 unités de concentrés globulaires ou de sang total ; une hémorragie rétropéritonéale, intracrânienne, intraoculaire ou intraspinale d'issue fatale ; une hémorragie justifiant l'arrêt du traitement ou nécessitant une ré-intervention. Les événements hémorragiques majeurs incluent les hémorragies de site opératoire.

### ● Fonction hépatique

### ● Syndrome coronarien aigu

## Critères de tolérance **Anti Xa**

### ● Événements hémorragiques

### ● Tout saignement majeur, débutant après la prise de la première dose du traitement et jusqu'à 2 jours au maximum après la prise de la dernière dose du traitement.

- Saignement fatal, concernant un organe critique ou nécessitant une nouvelle intervention
- Saignement sur un site extra-chirurgical associé à une chute du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL ou nécessitant la transfusion  $\geq 2$  culots sanguins

Tout saignement pendant le traitement\*

Saignement non-majeur\*

Complications hémorragiques de la plaie \*

### ● Ev cardiovasculaires

### ● Suivi de la fonction hépatique

# RE-NOVATE après PTH

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristique	Pradaxa®		enoxaparine
	220 mg	150 mg	40 mg
Nombre de patients	1 146	1 163	1 154
Âge (années)	65 (± 10)	63 (± 11)	64 (± 11)
Femmes n (%)	636 (56)	667 (57)	651 (56)
Poids (kg)	79 (± 15)	79 (± 15)	78 (± 15)
Patients traités et opérés, n (%)	1 137 (99)	1 156 (99)	1 142 (99)
Type d'anesthésie, n (%)†			
<i>Générale seule</i>	293 (26)	276 (24)	278 (24)
<i>Périmédullaire seule‡</i>	746 (66)	766 (66)	773 (68)
<i>Combinée§</i>	95 (8)	110 (10)	90 (8)
Durée de l'opération, (minutes)	85 (± 29)	85 (± 29)	87 (± 29)
Délai avant la première dose orale, (heures ) moyenne  (extrêmes)	3,3 (-4,0 à 22,7)	3,5 (-3,6 à 46,4)	3,4 (-3,4 à 37,8)
Durée du traitement, (jours) médiane  (extrêmes)	32 (1 à 47)	33 (1 à 44)	33 (1 à 47)

† Les données : moyenne (± ET) sauf indication contraire.

‡ Les patients peuvent avoir reçu plusieurs types d'anesthésie. Données disponibles pour 1 134, 1 152 et 1 141 patients, respectivement.

§ Inclut la rachianesthésie et l'anesthésie péridurale

¶ Bloc plexique et anesthésie générale ou périmédullaire

|| Gélule de placebo

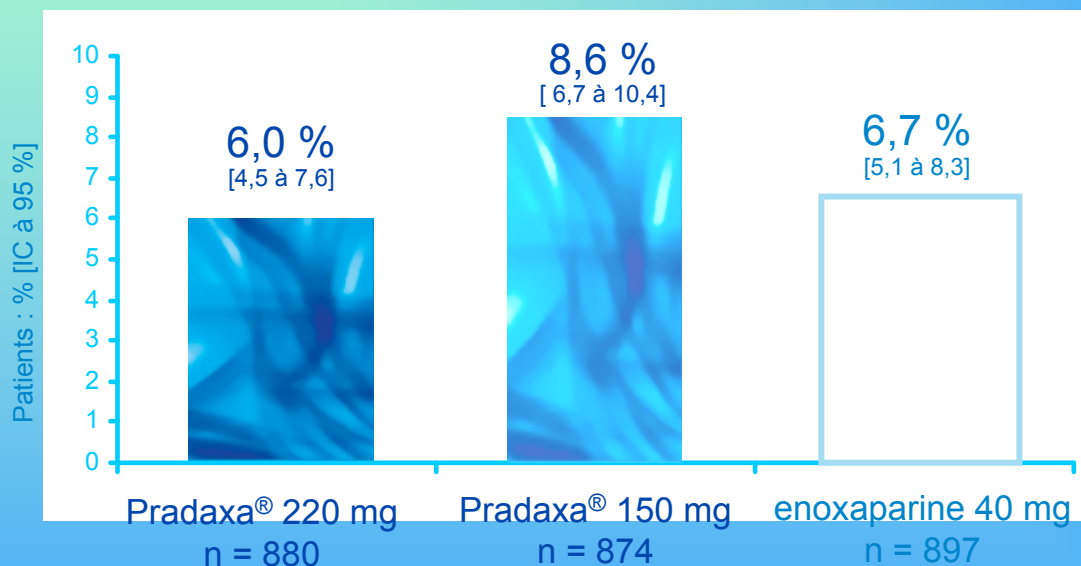
## RE-MODEL après PTG

### Caractéristiques des patients à l'inclusion<sup>1</sup>

Caractéristique	Pradaxa®		enoxaparine
	220 mg	150 mg	40 mg
Nombre de patients	679	703	694
Âge (années)*	67 (±9)	68 (±9)	68 (±9)
Femmes, n (%)	441 (65)	451 (64)	478 (69)
Poids (kg)*	82 (±15)	83 (±15)	82 (±15)
Patients traités et opérés, n	675	696	685
Type d'anesthésie, n (%)†			
<i>Générale seule</i>	149 (22)	167 (24)	152 (22)
<i>Périmédullaire seule‡</i>	331 (49)	325 (47)	330 (48)
<i>Combinée §</i>	195 (29)	204 (29)	202 (30)
Durée de l'opération (minutes)*	91 (±28)	91 (±30)	90 (±28)
Délai avant la première dose orale (heures) <sup>¶</sup> , moyenne	3,5 (0,2 à 27,4)	3,3 (-12,6 à 38,0)	3,6 (-4,3 à 38,8) <sup>  </sup>
(extrêmes)			
Durée du traitement (jours), médiane	8 (2 à 14)	8 (1 à 12)	7 (1 à 13)
(extrêmes)			

## Dabigatran: efficace sur les ETEV totaux et les décès toutes causes après PTH <sup>12</sup>

- Critère principal d'efficacité (population en ITT)

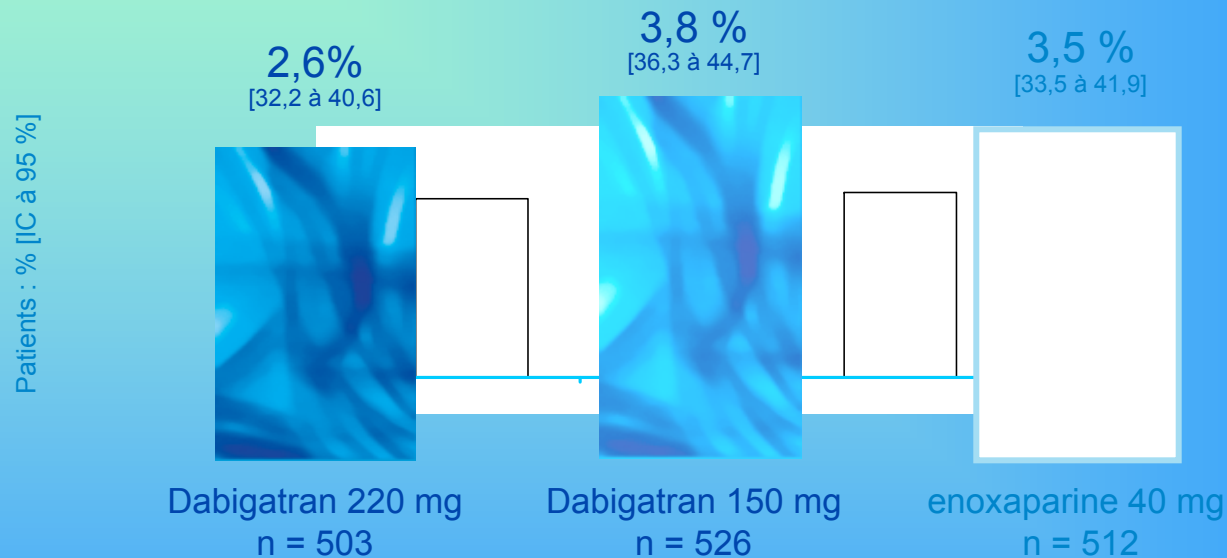


Dabigatran aussi efficace qu'enoxaparine (non-infériorité démontrée).  
Différences *versus* enoxaparine (différence absolue % [IC à 95%])  
Dabigatran 220 mg (-0,7 [-2,9 à 1,6]) ; Dabigatran 150 mg (1,9 [-0,6 à 4,4]).



# Dabigatran efficace sur les ETEV totaux et les décès toutes causes après PTG

- Critère principal d'efficacité (population en ITT)



Dabigatran aussi efficace qu'enoxaparine (non-infériorité démontrée).  
Différences *versus* enoxaparine (différence absolue % [IC à 95%])  
Dabigatran 220 mg (-1,3 [-7,3 à 4,6]) ; Dabigatran 150 mg (2,8 [-3,3 à 8,7]).

# Dabigatran efficace sur les ETEV totaux et les décès toutes causes après PTH

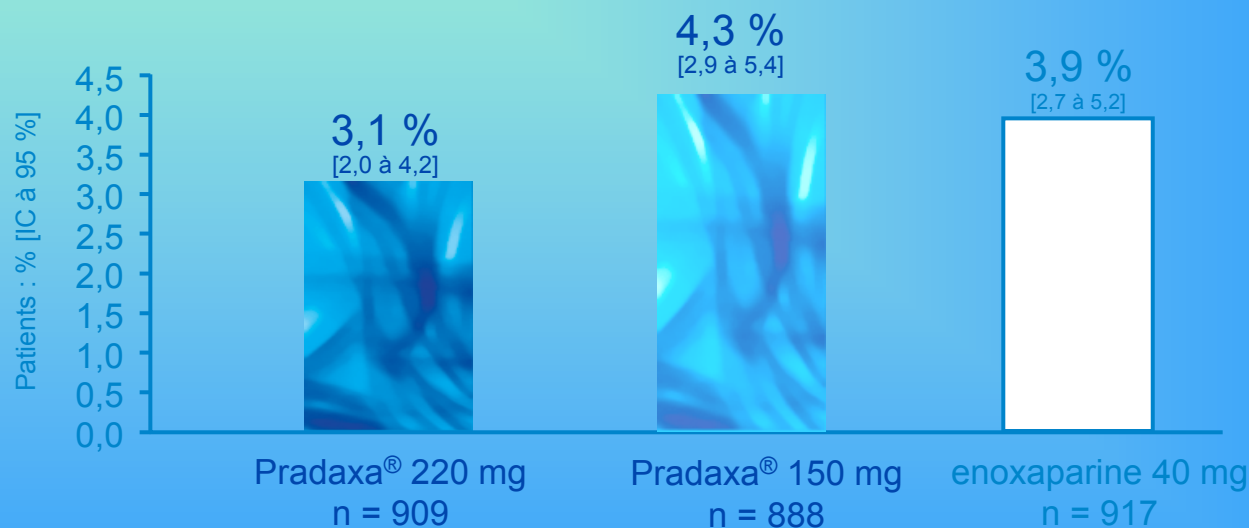
- Composantes du critère principal d'efficacité, population en ITT :

	Pradaxa® 220 mg	Pradaxa® 150 mg	enoxaparine 40 mg
Nombre total de TVP asymptomatiques ‡ n/N(%)	40/874(4,6)	63/871(7,2)	56/894(6,3)
Proximales	18/905(2,2)	28/885(3,2)	32/914(3,5)
Distales	22/874(2,5)	35/871(4,0)	24/894(2,7)
uniquement			
TVP symptomatiques‡ n/N(%)	6/1137(0,5)	9/1156(0,1)	1/1142(0,1)
EP symptomatiques‡ n/N(%)	5/1137(0,4)	1/1156(0,1) s	3/1142(0,3)
Décès † n/N(%)	3/1137(0,3)	3/1156(0,3) s	0/1142(0)

- Dans la population per protocole (2452 patients), le dabigatran etexilate (220 et 150 mg) a montré sa non-infériorité *versus* enoxaparine 40 mg sur l'incidence des ETEV totaux et de décès (critère principal composite).  
Pour une marge de non-infériorité fixée à 7,7 %, la différence de risque *versus* enoxaparine 40 mg a été de -0,9 % (IC à 95% [-3,3 à 1,4]) pour dabigatran etexilate 220 mg et de + 1,3% (IC à 95 % [-1,2 à 3,9]) pour dabigatran etexilate 150 mg.<sup>2</sup>

## Critère secondaire : ETEV majeurs et décès liés aux ETEV

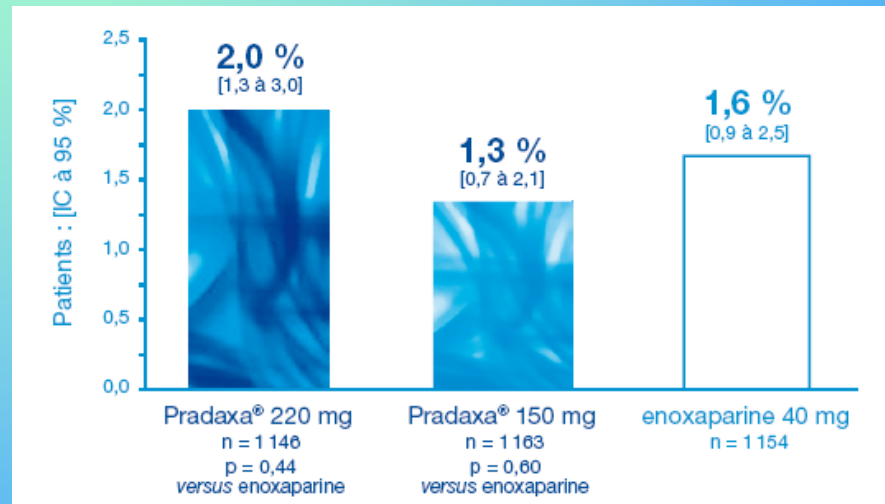
- Pas de différence significative entre Dabigatran 150 mg et 220 mg et enoxaparine 40 mg sur le critère secondaire – considéré cliniquement plus pertinent - ETEV majeurs et décès liés aux ETEV.



Différences *versus* enoxaparine (différence absolue % [IC à 95%] ; p-value)  
Dabigatran 220 mg (-0,8 [-2,5 à 0,8] ; 0,33) ; Dabigatran 150 mg (0,4 [-1,5 à 2,2] ; 0,71).

# Dabigatran, pas de différence significative observée sur l'incidence des événements hémorragiques majeurs *versus* enoxaparine

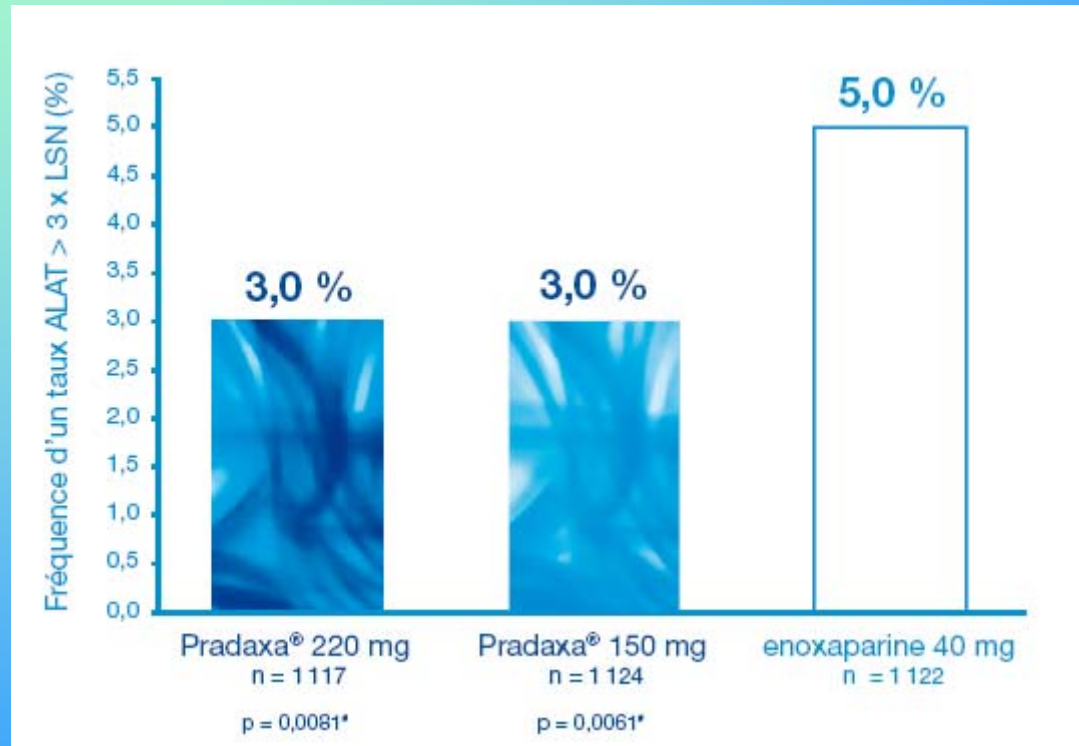
- Incidence des événements hémorragiques majeurs



- Incidence des autres événements hémorragiques

	Pradaxa® 220 mg n = 1 146	Pradaxa® 150 mg n = 1 163	enoxaparine 40 mg n = 1 154
Événements hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs (%)	4,2	4,7	3,5
Événements hémorragiques mineurs (%)	6,1	6,2	6,4

# Une différence significative de l'incidence des augmentations des taux d'ALAT observée en faveur du Dabigatran



ALAT : Alanine Aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale  
# p - value versus enoxaparine

# Données générales sur la tolérance

- Effets indésirables

	dabigatran 220 mg n (%)	dabigatran 150 mg n (%)	enoxaparine 40 mg n (%)
Nombre de patients traités	1 146 (100)	1 163 (100)	1 154 (100)
Total événements indésirables	879 (77)	895 (77)	892 (77)
Événements indésirables graves	89 (8)	91 (8)	82 (7)

- Arrêts de traitements

La proportion d'arrêts de traitement pour événements indésirables était similaire dans tous les groupes traités (6 % pour dabigatran 220 mg et enoxaparine, 8 % pour dabigatran 150 mg).

1 prise par voie orale/jour

- **Cas général** : Gélules de 110 mg

Absorption diminuée par les antiacides

- **Cas particuliers** : Gélules de 75 mg<sup>1</sup>

- plus de 75 ans
- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30–50 mL/min)
- traitement par amiodarone

# Contre-indications<sup>1</sup>

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min),
- Saignement évolutif cliniquement significatif,
- Lésion organique susceptible de saigner,
- Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase,
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie,
- Traitement concomitant avec la **quinidine\***.

\*voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du Résumé des Caractéristiques de Pradaxa®



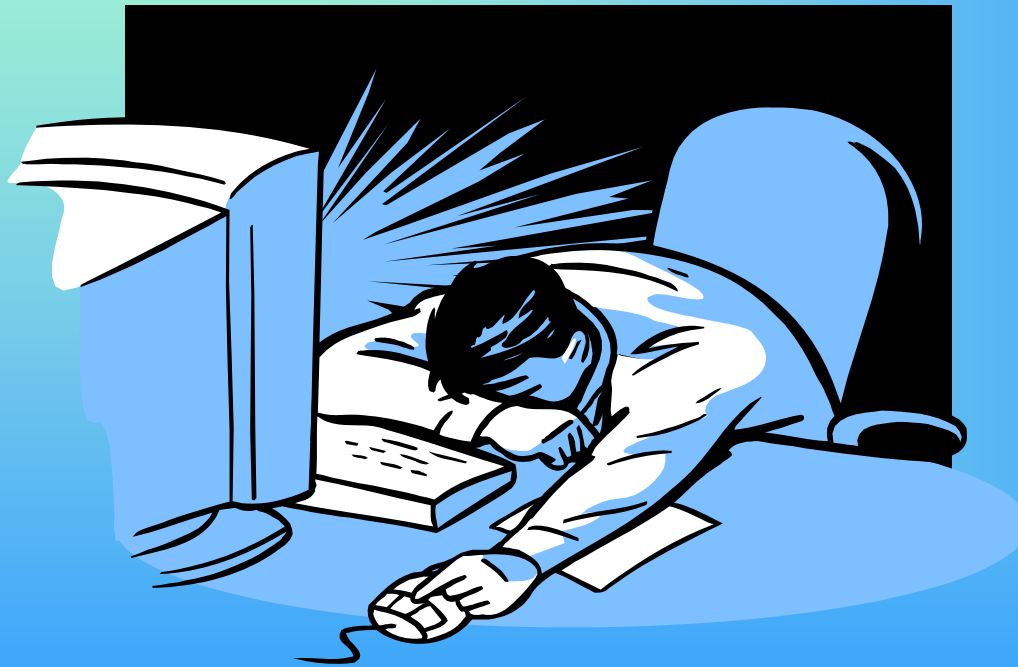
# Inhibiteurs directs de thrombine

- Relation dose: réponse prévisible.
- Pas d'interaction avec le PF4.
- Inhibition de la thrombine fixée au caillot.
- Effet anti-plaquettaire

## Conclusion

- Le but le plus recherché
- Quelle est la meilleure cible
- Bloquer l'activité de la thrombine
- L'inhibiteur du FXa
- Le monitoring de l'hémostase
- La toxicité hépatique

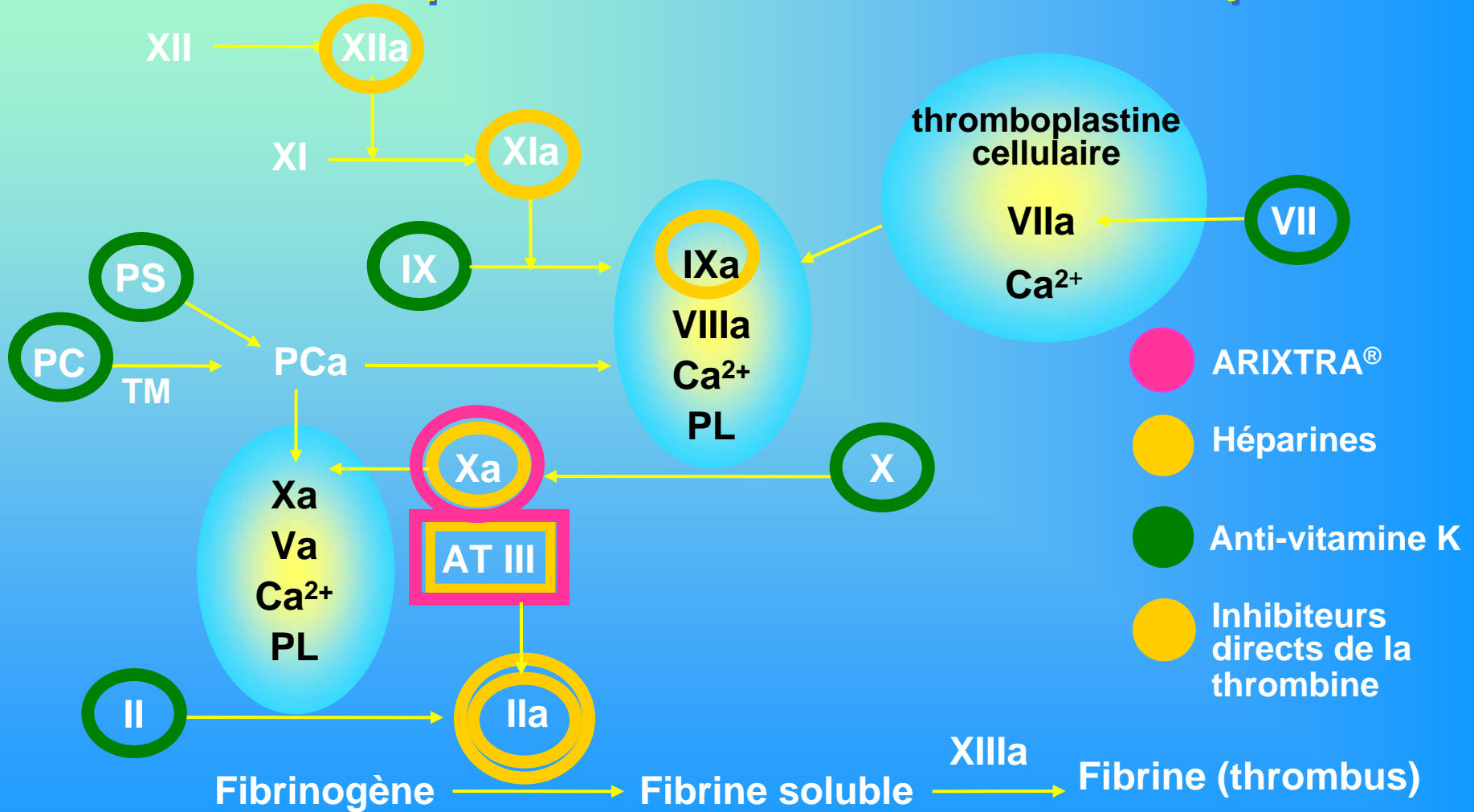
Questions ?



# Un inhibiteur sélectif du facteur Xa

## Voie intrinsèque

## Voie extrinsèque



# La coagulation ce n'est pas simple...

