

# Les nouveaux anticoagulants

Professeur Philippe de Moerloose., Unité d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève  
(résumé par Dr Pierre-Yves Lovey, CONSILIA, Sion)

De nouvelles classes d'agents anticoagulants viennent compléter et concurrencer les anticoagulants classiques (héparines et antivitamines K): les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa et les inhibiteurs directs de la thrombine. Deux représentants de ces nouvelles classes ont été récemment introduits sur le marché européen et suisse: le fondaparinux et le ximelagatran. Les indications de ces substances sont encore limitées à la prophylaxie en chirurgie orthopédique majeure et des craintes importantes surviennent en raison d'une augmentation importante des transaminases hépatiques sous ximelagatran.

## LES ANTI-XA SÉLECTIFS

(Fondaparinux, Idraparinux et autres)

La fondaparinux (Arixtra®) est le pentasaccharide qui constitue le plus petit élément de l'héparine capable de se fixer à l'antithrombine et d'accélérer l'inactivation du facteur Xa. Il a l'avantage d'être d'origine synthétique et de ne pas entraîner de thrombopénie induite par héparine (TIH). Dans les études de prophylaxie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure (fracture de

|                           | PENTAS. | ENOX.  | RRR |
|---------------------------|---------|--------|-----|
| PENTHIFRA (fract. hanche) | 8,3 %   | 19,1 % | 56% |
| PENTAMAKS (chir. genou)   | 12,5 %  | 27,8 % | 55% |
| PENTATHLON (pr. hanche)   | 6,1 %   | 8,3 %  | 26% |
| EPHESUS (pr. hanche)      | 4,1 %   | 9,2 %  | 56% |

Figure 3: Etudes comparatives Enoxaparine-pentasaccharide, prophylaxie en chirurgie orthopédique majeure: taux de thrombose, diminution du risque relatif (RRR)

hanche et remplacement de hanche et de genou), les études PENTHIFRA, EPHESUS, PENTATHLON et PENTAMAKS, regroupant un collectif de 7344 patients, montrent une diminution du risque relatif de 55 % (26-56 %), en comparaison avec l'énoxaparine. Le risque d'hémorragie majeure est cependant accru [OR 1.54 (1.1-2.16)].

Dans le traitement initial de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, les études MATISSE [2, 3] ont montré que le fondaparinux est au moins aussi efficace et sûr que les héparines de bas poids moléculaire.

Dans l'angor instable (PENTUA) et l'infarctus myocardique (PENTALYSE) [4], les études cliniques ont démontré une efficacité et une sûreté au moins comparables à celle des héparines de bas

poids moléculaires, respectivement dans la prévention de complications ischémiques et la revascularisation.

Les principaux désavantages du fondaparinux sont un coût supérieur (rapport coût global/efficacité favorable dans la prophylaxie thromboembolique en chirurgie orthopédique majeure ?), sa contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère à modérée et l'absence d'antidote spécifique.

## LES INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE

(Hirudine, Lépirudine, Bivalirudine, Argotran, Melagatran, Napsagatran, Inogatran, antagonistes des récepteurs, PPACK,...)

Ils ont l'avantage d'être indépendant de l'antithrombine pour leur action, de ne pas être neutralisé par l'héparinase, l'endothélium, les protéines plasmatiques ou les macrophages, d'inactiver aussi la thrombine liée au caillot et de ne pas induire de thrombopénie.

Le ximelagatran (Exanta®) est un composé oral transformé en melagatran après absorption, à action anticoagulante rapide et d'une demi-vie d'environ 4 heures (2 prises/jour). Il a peu d'interactions médicamenteuses et son effet ne varie pas avec la nourriture. Son avantage majeur est de ne pas nécessiter de contrôles du taux d'anticoagulation. Son désavantage est qu'il n'a pas d'antidote spécifique.

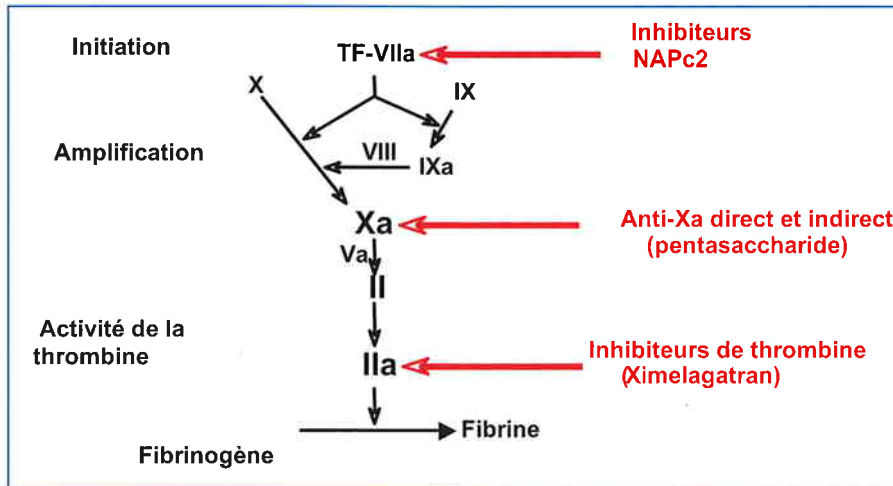


Figure 1: Niveau d'action sur la coagulation des nouvelles classes d'anticoagulants

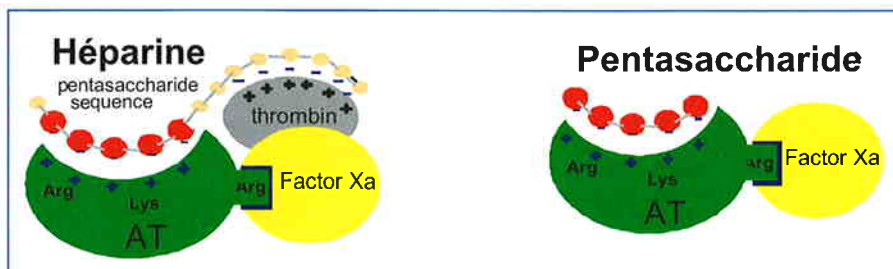


Figure 2: Activité anti-Xa

Etudes THRIVE II-V (traitement de la thrombose veineuse profonde) : Le risque cumulé de récides thromboemboliques à 6 mois est semblable à celui existant avec un traitement initial par énoxaparine suivi d'antivitamines K (2.1 vs 2%), avec un risque cumulé d'hémorragies majeures inférieur (2.2 vs 1.3 %).

Etudes THRIVE III (traitement de la thrombose veineuse profonde) : Le risque cumulé de récides thromboemboliques à 18 mois est inférieur

## Ximelagatran Development Project

### Phases II and III

| Phase I                      | DVT prophylaxis  | DVT treatment   | Atrial fibrillation  | Arterial   |
|------------------------------|--|---|--|--|
| Melagatran<br>- 25 studies   | <u>Completed</u><br>TR2-0002<br>TR2-0005   | <u>Completed</u><br>TR2-0001<br>THRIVE I<br>THRIVE IV | <u>Completed</u><br>SPORTIF II<br>SPORTIF VI<br>SPORTIF IV | <u>Completed</u><br>ESTEEM<br>(post MI patients) |
| Ximelagatran<br>- 24 studies | METHRO I<br>METHRO II<br>MASCOT I<br>203 (US)<br>METHRO III<br>236 (US)<br>237 (US)<br>EXPRESS<br>EXULT A (US) | THRIVE III<br>THRIVE II<br>THRIVE V                   | SPORTIF III<br>SPORTIF V                                   |  |

**Figure 4:** Etudes évaluant le Ximelagatran avec anticoagulant

(12.6 vs 2.8 %), lorsque le traitement de ximelagatran est poursuivi pendant 18 mois, après le traitement initial de 6 mois, en comparaison d'un placebo [5, 6].

Etudes SPORTIF III et V (fibrillation auriculaire) : En comparaison de la warfarine, dans la prophylaxie thromboembolique artérielle, le ximelagatran est efficace (risque de 2.5 vs 2.5 %) et sûr (hémorragie majeure 2.5 vs 1.9 %/an) [7].

Malheureusement, les études SPORTIF III et V ont aussi montré une augmentation des valeurs de transaminases à plus de 3 x la limite supérieure de la norme, chez 6.1 % des patients sous ximelagatran. Bien qu'une réversibilité ait été constatée chez 92 % des patients malgré la poursuite du traitement, le médicament a été retiré du marché en février 2006, après la

constatation d'une augmentation des transaminases à 30 x la norme, 25 j après la dernière dose de ximelagatran, chez une patiente qui l'a pris pendant 35 jours.

### CONCLUSIONS

Ces dernières années ont établi que les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) pouvaient remplacer les héparines standards dans presque toutes les indications prophylactiques et thérapeutiques. Les HBPM sont maintenant concurrencées par le fondaparinux. Des substances pourraient bientôt permettre de remplacer avantageusement les anti-vitamines K. Des recherches sont en cours pour de nombreuses autres substances (inhibiteurs du IX, VII, V, héparines orales...).

### REFERENCES

- [1] Turpie AG et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002;162:1833-40
- [2] Buller HR et al. for the Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomised trial. Ann Intern Med 2004;140:867-73
- [3] Buller HR et al. for the Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1695-702
- [4] Coussement PK et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTAYLYSE study. Eur Heart J 2001;22:1716-24
- [5] Fiessinger JN et al. for the THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran versus low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep venous thrombosis. A randomised controlled trial. JAMA 2005;293:681-9
- [6] Schulman S et al. for the THRIVE Treatment Study Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. N Engl J Med 2003;349:1713-21
- [7] Verheugt et al. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1691-8

| Trial        | Stroke or systemic embolism         |                       | OR (95CI%)              | p           |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------|
|              | Ximelagatran<br>(36 mg twice daily) | Warfarin<br>(INR 2-3) |                         |             |
| SPORTIF III  | 40/1704 (2.3%)                      | 56/1703 (3.3%)        | 0.71 (0.48-1.07)        | 0.10        |
| SPORTIF V    | 51/1960 (2.6%)                      | 37/1962 (1.9%)        | 1.38 (0.91-2.10)        | 0.13        |
| <b>Total</b> | <b>91/3664 (2.5%)</b>               | <b>93/3665 (2.5%)</b> | <b>0.98 (0.74-1.30)</b> | <b>0.94</b> |

OR=odds ratio, INR=international normalised ratio

**Comparison of outcomes in SPORTIF III and V**

**Figure 5:** Comparaisons Warfarin et Ximelagatran en prophylaxie thromboembolique