

Hématologie: Plus volontiers du sucre que du cochon

Walter A. Wuillemin

Prenons ...

«Prenons 2300 kg de boyaux de porc, 914 l d'eau, 46 l de chloroforme et 23 l de toluol et maintenons le tout 17 heures à 36 °C. Puis rajoutons 137 l d'acide acétique, 160 l d'ammoniac et 1065 l d'eau. Cuisons ce mélange, filtrons-le en ajoutant encore 915 l d'eau bouillante et laissons reposer pendant la nuit. Nous pouvons ensuite écumer la graisse et ajouter l'extrait de pancréas déjà préparé. Après trois jours, faisons cuire le tout à 42 °C. Filtrons enfin ce mélange pour en doser la teneur en héparine.» – Vous venez de fabriquer de l'héparine non fractionnée (HNF). Si vous voulez maintenant procéder encore à une réduction enzymatique, vous obtiendrez une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Héparine non fractionnée

Cette substance pas très appétissante connue depuis presque 100 ans, a été pendant des dizaines d'années le seul anticoagulant parentéral. Elle a permis la prévention et le traitement des thrombo-embolies (TE) veineuses et artérielles. L'héparine provient des mastocytes de la muqueuse intestinale de porc. Il s'agit d'un mélange de chaînes de polysaccharides sulfatés pouvant compter jusqu'à 100 unités monosaccharides. Une séquence spécifique de sucres, le pentasaccharide, qui se lie à l'antithrombine (AT), est responsable de son effet

anticoagulant. L'AT est l'inhibiteur physiologique le plus important de la thrombine activée et du facteur Xa, facteurs de la coagulation. La liaison hyperaffine, mais réversible, de cette séquence pentasaccharidique à l'AT accélère massivement cette inhibition.

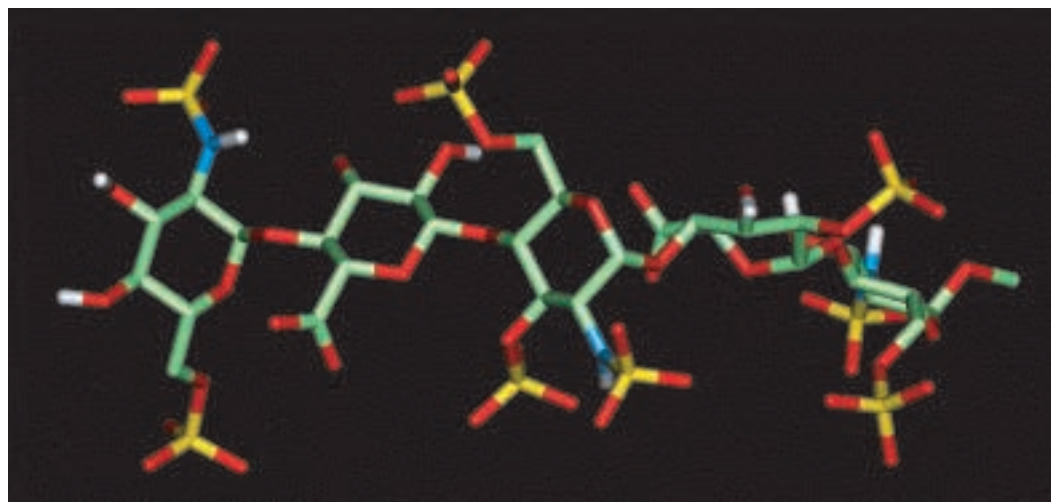
Plus petite mais plus fine

Le développement des HBPM et les innombrables études cliniques effectuées avec elles ont montré qu'une réduction de la molécule d'héparine améliore le médicament. Les HBPM se sont avérées au moins aussi bonnes, et certaines même meilleures que l'HNF dans la prévention et le traitement des TE [1]. L'idée était née d'utiliser comme anticoagulant la séquence de polysaccharides, responsable de l'effet inhibiteur sur la coagulation. En 1983 déjà, J. Choay a décrit la synthèse d'un pentasaccharide [3].

Fondaparinux

Lorsqu'il a été possible de synthétiser cette «séquence de cinq sucres» chimiquement stable en quantité suffisante, cela a donné la base des études de phases I et II, dont les résultats ont été très prometteurs. Ensuite de quoi quatre études de phase III ont été effectuées chez des patients à haut risque d'orthopédie et de traumatologie. Plus de 7300 patients ont été incor-

Figure 1.
Structure chimique
du fondaparinux.



Correspondance:
Pr Walter A. Wuillemin
Division d'Hématologie
Hôpital cantonal
CH-6000 Lucerne 16

Walter.Wuillemin@KSL.CH

porés dans ces études prospectives multicentriques, randomisées et en double aveugle. Ces quatre études ont suivi le même plan, ce qui a permis d'en faire une analyse commune. Le fondaparinux, 2,5 mg s.c. six heures postopératoires, a réduit de plus de 50% les TE veineuses par rapport à l'HBPM témoin. Les effets indésirables hémorragiques ont été comparables [3].

Coup sur coup

Cette amélioration nette de l'efficacité du fondaparinux par rapport aux HBPM a été honorée par les autorités de contrôle des médicaments: le fondaparinux a été enregistré en janvier aux Etats-Unis, en mars dans l'UE et en juillet en Suisse pour la prophylaxie des thrombo-embolies veineuses après importan-

tes interventions orthopédiques. L'introduction sur le marché suisse s'est faite en septembre sous le nom d'Arixtra®. Après les premiers bons résultats de ces études cliniques, le fondaparinux est maintenant examiné comme substitut des héparines dans un programme de développement clinique très complet sur la prévention et le traitement des TE veineuses et artérielles.

Conclusion

Je suis convaincu que le fondaparinux a ouvert une nouvelle ère dans l'anticoagulation: finis les médicaments de provenance animale, voici des substances exactement définies chimiquement. Le fondaparinux est le point final du développement des héparines, tout en étant le point de départ d'anticoagulants synthétiques nouveaux, exactement définis.

Références

- 1 Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2001;119:64S-94S.
- 2 Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure activity relationships in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116:492-9.
- 3 Turpie AGG, Bauer AK, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833-40.