



Les nouveaux anticoagulants

Henri Bounameaux^a, Johnny Vogel^b

^a Service d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève

^b Cabinet d'Angiologie, Sierré

Les nouveaux anticoagulants Neue Antikoagulantien

Quintessence

● Deux 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, inhibiteur du facteur Xa, agissant par voie sous-cutanée et le ximelagatran, inhibiteur direct de la thrombine, agissant par voie orale. Les indications de ces substances sont toutefois encore limitées à la prophylaxie en chirurgie orthopédique majeure.

● Les obstacles à une utilisation large de ces substances, outre les indications limitées enregistrées à ce jour, sont essentiellement le coût direct (fondaparinux) et les craintes suscitées par une élévation importante des transaminases hépatiques observée en cas d'administration prolongée, dans une proportion substantielle des patients (ximelagatran).

Quintessenz

● *Zwei neue Stoffklassen werden in Zukunft die klassischen Antikoagulantien (Heparine und Vitamin-K-Antagonisten) ergänzen und konkurrieren: nämlich die selektiven Faktor-Xa-Hemmer und die direkten Thrombininhibitoren.*

● *Zwei Vertreter dieser neuen Stoffklassen sind kürzlich auf dem Europäischen und auch dem Schweizerischen Markt neu eingeführt worden: Der Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux zur subkutanen Injektion sowie der direkte Thrombininhibitor Ximelagatran zur oralen Einnahme. Die Indikation für diese beiden Substanzen beschränkt sich allerdings zurzeit noch auf die Thromboseprophylaxe bei grösseren Eingriffen im Rahmen der orthopädischen Chirurgie.*

● *Einer breiteren Anwendung dieser Substanzen über den bislang zugelassenen limitierten Indikationsbereich hinaus stehen einerseits die hohen direkten Kosten bei Fondaparinux sowie andererseits Bedenken wegen des bei einem beträchtlichen Teil der Patienten unter Langzeittherapie beobachteten deutlichen Anstiegs der Lebertransaminasen bei Ximelagatran entgegen.*

Übersetzung Dr. med. T. Fisch

The new anticoagulants

Summary

● Two new classes of anticoagulant drugs have been developed which complement and challenge the classic anticoagulants (heparins and vitamin K antagonists): specific factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors.

● Two compounds have recently been introduced on the European and Swiss markets: fondaparinux, a specific factor Xa inhibitor for subcutaneous administration, and ximelagatran, an orally active direct thrombin inhibitor. At present the indications are confined to antithrombotic prophylaxis in patients undergoing major orthopaedic surgery.

● Apart from the currently limited indications, the main obstacles to more widespread use of these new substances are direct cost issues (fondaparinux) and caution prompted by the sharp rise in liver transaminases observed in a substantial proportion of patients receiving ximelagatran for prolonged periods.

Translation R. Turnhill, MA

Introduction

Depuis plus de quarante ans, le traitement anticoagulant est dominé par deux classes d'agents: les héparines (héparine non fractionnée jusque dans les années 1980 puis héparines de bas poids moléculaire, HBPM) et les antivitamines K (AVK). Les premières accélèrent la réaction d'inhibition par l'antithrombine de certains facteurs de coagulation activés (en particulier la thrombine et le facteur Xa) par une inhibition indirecte de ces facteurs (via un inhibiteur naturel, l'antithrombine) et ne sont actives qu'en administration parentérale. Les seconds empêchent la phase terminale de la synthèse de quatre fac-

teurs de coagulation (la prothrombine et les facteurs VII, IX et X). Leur mécanisme d'action implique un délai d'au moins cinq jours avant d'être pleinement efficaces. L'héparine non fractionnée et les AVK exigent des contrôles de laboratoire soigneux dans le but de garantir une efficacité anti-thrombotique suffisante tout en protégeant au moins en partie contre le risque hémorragique. La biodisponibilité supérieure des HBPM a toutefois permis, dans la grande majorité des cas, de se passer de ce type de contrôles. Ces inconvénients, associés à la marge thérapeutique relativement étroite de ces médicaments et, pour les héparines, à l'origine animale (muqueuse digestive porcine) du matériau de base

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1160 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1159 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

ont conduit à rechercher d'autres types de substances. Trois nouvelles classes de médicaments arrivent à maturité (fig. 1) [1]. Des représentants de deux d'entre elles ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la prévention antithrombotique en chirurgie orthopédique majeure. Il s'agit du pentasaccharide synthétique de l'héparine, dénommé «fondaparinux sodium» (Arixtra®), développé conjointement par Sanofi-Synthelabo et Organon et actuellement distribué par GlaxoSmithKline. Pour la seconde, il s'agit du melagatran (en administration parentérale) et de sa forme orale («pro-drug», le ximelagatran, Exanta®), développé par AstraZeneca. La troisième classe de nouveaux anticoagulants est en début de phase III pour l'un de ses représentants, le NAPc2; il s'agit d'inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire/facteur VIIa, l'étape initiale de la coagulation, plutôt développés dans d'autres types d'indications, comme la coagulopathie liée au sepsis. Nous n'évoquerons ici que les deux premières classes.

Inhibition spécifique du facteur Xa

Le facteur X activé (FXa) occupe une place centrale dans l'activation de la coagulation (fig. 1). Il est inhibé par l'héparine non fractionnée et, plus sélectivement, par les HBPM, de manière indirecte, par accélération de l'effet naturel de l'antithrombine. Le plus petit élément de l'héparine capable de se fixer à l'antithrombine et d'accélérer l'inactivation du facteur Xa est une structure pentasaccharidique qui a pu être synthétisée chimiquement. Contrairement à l'héparine, le pentasaccharide synthétique est également capable d'inhiber le FXa lié aux plaquettes.

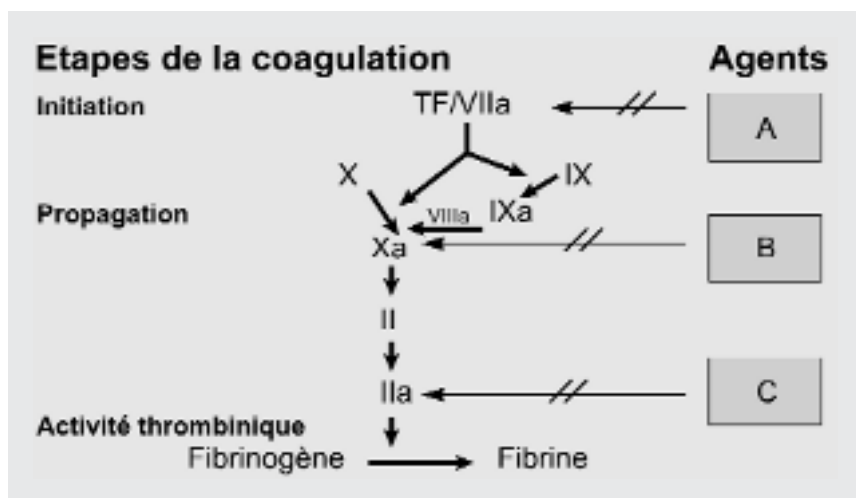



Figure 1.

Points d'impact des nouvelles classes d'anticoagulants. A: les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire/facteur VIIa; B: les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (exemple: fondaparinux); C: les inhibiteurs directs de la thrombine (exemple: ximelagatran). (Modifié d'après Weitz et al. [1]).

Sous la DCI de fondaparinux, ce pentasaccharide synthétique a fait l'objet d'études cliniques multiples et d'un programme concerté de 4 études-pilotes de phase III dans l'indication de la prévention en chirurgie orthopédique majeure, sur plus de 7000 malades [2]. Dans toutes ces études, la dose utilisée a été de 2,5 mg sc/j. Globalement, ces études ont démontré une diminution relative de 50% des thromboses veineuses profondes phlébographiques (diminution absolue de 6,9% avec un NNT ou «number needed to treat» de 14, nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter avec le fondaparinux, par rapport à l'énoxaparine, pour éviter un événement) ainsi que des thromboses proximales (diminution absolue de 1,6%, soit un NNT de 62). Cette diminution était statistiquement significative dans toutes les études sauf une, par rapport au groupe contrôle sous HBPM (énoxaparine). Le risque hémorragique majeur était augmenté de 1% en valeur absolue avec le fondaparinux. Ces résultats ont conduit à l'enregistrement de la substance malgré l'absence d'effet significatif démontré sur les événements symptomatiques. Ceci ne devrait pas déranger le clinicien car une thrombose phlébographique est une thrombose même si elle est asymptomatique et la prévenir, c'est prévenir le risque de survenue d'une embolie pulmonaire. Les thromboses proximales, certainement d'une importance clinique supérieure, étaient d'ailleurs diminuées dans une proportion similaire dans ces études.

Dans le cadre de l'essai Penthifra Plus [3], le fondaparinux s'est révélé statistiquement et cliniquement nettement supérieur au placebo (diminution de 96% de l'incidence des épisodes thromboemboliques asymptomatiques, $p < 0,001$ et de 89% des événements symptomatiques, $p = 0,02$) lorsque la période de prophylaxie périopératoire de dix jours environ (dans les deux groupes) était prolongée à trente jours, durée actuelle de l'indication enregistrée par les autorités de surveillance du médicament, après prothèse totale ou fracture de hanche. Les événements hémorragiques étaient quatre fois plus nombreux sous fondaparinux (2,4%) que sous placebo (0,6%) même si cette différence ne faisait qu'approcher le seuil de signification statistique. Les saignements cliniquement importants étaient rares et leur fréquence identique dans les deux groupes (0,6%).

La substance a également fait l'objet d'études dans les indications *prophylactiques* en chirurgie oncologique (étude «PEGASUS», versus l'HBPM dalteparine) et en médecine interne aiguë (étude «ARTEMIS», versus placebo) ainsi que *thérapeutiques* de la thrombose veineuse profonde (TVP) [4] et de l'embolie pulmonaire (EP) [5], dans les études «MATISSE». Toutes ces indications sont prometteuses et des demandes officielles d'enregistrement ont été déposées auprès des autorités. En effet, le fondaparinux s'est révélé équivalent (non

inférieur selon la terminologie exacte) à ses comparateurs dans toutes ces situations (et supérieur au placebo dans «ARTEMIS») et présente en outre un certain nombre d'avantages pratiques, principalement son origine synthétique et l'absence de thrombopénie induite par l'héparine (tab. 1 ). Le principal inconvénient de la substance est financier même si des analyses coût-efficacité suggèrent qu'au moins en prophylaxie en chirurgie orthopédique majeure, les coûts plus élevés sont contrebalancés par l'efficacité supérieure [6]. Ces analyses ne sont toutefois jamais exemptes de critiques et ne peuvent occulter le fait que, pour la pharmacie hospitalière ou la caisse maladie, le montant à payer est plus élevé. A noter également un mode d'élimination rénal qui doit contre-indiquer l'administration de la substance en cas d'insuffisance rénale.

D'autres inhibiteurs du Facteur Xa sont en développement, les plus avancés étant probablement l'idraparinux, le dérivé à longue durée d'action du fondaparinux, actif en une injection sous-cutanée hebdomadaire, dont l'attrait est toutefois mis en question par l'absence d'antidote spécifique, ainsi que des agents synthétiques actifs par voie orale, comme par exemple le BAY 59-7939.

Inhibition directe de la thrombine

La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation. C'est elle qui non seulement transforme le fibrinogène en fibrine mais aussi qui active de nombreux facteurs de coagulation, leur permettant d'amplifier les phénomènes conduisant à sa propre activation. Contrairement aux héparines, les inhibiteurs directs de la thrombine n'ont pas besoin de l'antithrombine comme intermédiaire. Alors que la thrombine fixée à la fibrine est relativement protégée de l'inhibition par le complexe antithrombine-héparine, elle reste parfaitement accessible à une inhibition par les inhibiteurs directs de la thrombine, qu'il s'agisse de l'hirudine, dont l'utilisation est aujourd'hui limitée en pratique au traitement de la thrombopénie induite par l'héparine, ou des inhibiteurs synthétiques (fig. 1).

De petites molécules ont été développées, qui sont capables de lier de manière non covalente le site actif de la thrombine et d'agir comme inhibiteurs compétitifs. Certaines d'entre elles sont actives par voie orale. Parmi ces substances, l'argatroban, le napsagatran, l'inogatran, le melagatran et le dabigatran sont en cours de développement dans de multiples indications. C'est ainsi notamment que l'argatroban est déjà enregistré dans certains pays pour le traitement de la thrombopénie induite par l'héparine.

C'est toutefois le melagatran, grâce à sa «pro-drug» active en administration orale, le ximelagatran (demi-vie de l'ordre de six heures, nécessitant une application biquotidienne, élimination par voie rénale), qui est à l'heure actuelle le plus avancé dans son développement. Il vient d'être enregistré en Europe et en Suisse dans l'indication de la prophylaxie péri-opératoire (dix jours) en chirurgie orthopédique majeure. Son utilisation large dans cette indication est toutefois limitée. En effet, après prothèse totale de la hanche, et dans une moindre mesure du genou, il est désormais bien admis que la prophylaxie doit être poursuivie pendant quatre à cinq semaines, ce qui n'est pas possible actuellement avec le ximelagatran en raison d'une augmentation des transaminases hépatiques observées en cas d'administrations prolongées (cf. ci-dessous).

Pour les autres indications, l'étude «ESTEEM» [7] a démontré que la combinaison du ximelagatran et de l'aspirine était supérieure à l'aspirine seule pour prévenir les accidents cardiovasculaires dans les six mois suivant un infarctus du myocarde (diminution des événements de 16,3 à 12,7%, soit de 3,4%, correspondant à un NNT de l'ordre de 33), pour une augmentation absolue du taux d'hémorragies majeures de 0,9%. Quant aux possibilités de traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de la fibrillation auriculaire, elles ont été étudiées respectivement dans le cadre des programmes «THRIVE» [8, 9] et «SPORTIF» [10], qui ont démontré la non infériorité du ximelagatran par rapport au comparateur approprié. A relativement court terme, le ximelagatran ambitionnait de détrôner de leur piédestal tant les héparines

Tableau 1. Inconvénients des héparines: comparaison entre le fondaparinux, pentasaccharide synthétique à action spécifique anti-facteur Xa, et l'antithrombine directe (ATD) par voie orale, le ximelagatran.

<i>Inconvénients des héparines</i>	<i>Inconvénient présent aussi avec fondaparinux</i>	<i>ou ximelagatran</i>
nécessité de présence d'antithrombine	oui	non
incapacité d'inhiber la thrombine liée à la fibrine ou le FXa lié aux plaquettes	non	non
nécessité de monitoring de laboratoire (sauf HBPM)	non	non
thrombopénie induite par l'héparine	non	non
pas d'administration orale	oui	non
origine animale	non	non
rapport bénéfice/risque étroit	?	?

que les AVK, pour lesquels il restera de toute façon une place, ne fût-ce que pour les insuffisants rénaux et, probablement, pendant la grossesse. Toutefois, la mise en évidence d'une élévation importante des transaminases chez près de 8% des patients en cas d'administration prolongée de la substance [11] a porté un coup d'arrêt, au moins provisoire, à ces ambitions même si l'importance clinique de cette observation reste débattue.

Conclusions et perspectives

Les deux nouvelles classes d'anticoagulants présentées dans cette brève revue sont très intéressantes. Le tableau 1 les compare aux héparines:

- dans les deux cas, plusieurs inconvénients des héparines sont évités: l'origine animale, le risque de thrombopénie induite par l'héparine, l'incapacité d'inhiber la thrombine liée à la fibrine ou le FXa lié aux plaquettes et la nécessité (au moins partielle) de procéder à une surveillance de laboratoire.
- le fondaparinux et le ximelagatran sont enregistrés et disponibles en Europe et en Suisse pour la prévention des événements thromboemboliques après chirurgie orthopédique

majeure. Pour le fondaparinux, l'efficacité sensiblement accrue associée à la majoration légère du risque hémorragique devrait toutefois réserver son utilisation aux patients à faible potentiel hémorragique. Quant au ximelagatran, la limitation actuelle à dix jours de sa durée d'administration autorisée limite considérablement son utilisation en pratique quotidienne.

- l'utilisation de ces substances dans d'autres indications, notamment le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (pour le fondaparinux et le ximelagatran) et surtout la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire (pour le ximelagatran) reste suspendu aux analyses des autorités de contrôle et d'enregistrement des médicaments. Il est hors de doute à cet égard que celles-ci seront très attentives à l'importance clinique qu'il convient de conférer à l'élévation des transaminases observées lors d'administrations prolongées du ximelagatran.
- les agents en cours de développement en phases II et III sont susceptibles de venir enrichir notre arsenal thérapeutique au cours des prochaines années mais l'anticoagulant idéal qui protégerait de la thrombose sans causer de saignement n'a pas encore été trouvé.

Références

- 1 Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:265S-86S.
- 2 Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 2002; 359:1710-1.
- 3 Eriksson BI, Lassen MR for the PENTasaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003;163:1337-42.
- 4 Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, 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.
- 5 Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, 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.
- 6 Sullivan SD, Davidson BL, Kahn SR, Muntz JE, Oster G, Raskob G. A cost-effectiveness analysis of fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium as prophylaxis

against venous thromboembolism: use in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:605-20.

- 7 Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, et al. for the ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction. The ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
- 8 Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al. for the THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran versus low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep-vein thrombosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2005; 293:681-9.
- 9 Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349: 1713-21.
- 10 Verheugt FWA. Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? *Lancet* 2003;362:1686-7.
- 11 Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, Keisu M, Auclert L, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Safety* 2005;28:351-70.

Correspondance:

Pr Henri Bounameaux
 Département de Médecine interne
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14
henri.bounameaux@medecine.unige.ch