

Mise au point

## Les nouveaux antithrombotiques : une thérapeutique en mutation, des perspectives d'avenir

### New anticoagulant agents: the present and the future

J.-M. Girardel <sup>a,\*</sup>, C.M. Samama <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier, 13, rue Saint-Antoine, 90000 Belfort, France*

<sup>b</sup> *Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny, France*

#### Résumé

Le développement de nouvelles molécules antithrombotiques privilégiant l'inhibition du facteur X activé (fondaparinux commercialisé sous le nom d'Arixtra<sup>®</sup>) et l'inhibition directe de la thrombine à partir d'une administration orale (ximélagatran commercialisé sous le nom d'Exanta<sup>®</sup>) révolutionne la thérapeutique anticoagulante. Le fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) montre une efficacité et une sécurité globalement aussi satisfaisante que les héparines de bas poids moléculaire en prévention de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique et dans le traitement de l'embolie pulmonaire et des thromboses veineuses profondes. L'absence d'interaction plaquettaire démontrée *in vitro* et observée au cours des essais cliniques font de cette molécule un produit particulièrement appréciable et sécurisant dans la thérapeutique antithrombotique administrée par voie parentérale. L'introduction d'une antithrombine directe active par voie orale (Exanta<sup>®</sup>) a ouvert des perspectives très prometteuses dans le remplacement des antivitamines K. Son efficacité et sa tolérance se révèlent très acceptables et l'absence d'interférences alimentaires et médicamenteuses contribue à le positionner comme l'antithrombotique idéal ambulatoire de demain. Seule sa toxicité hépatique biologique, non élucidée, retarde actuellement une application plus étendue.

© 2006 Publié par Elsevier SAS pour la Société de Réanimation de Langue Française.

#### Abstract

The development of new antithrombotic molecules which induced an inhibition of activated factor X (fondaparinux), or a direct inhibition of thrombin, transforms the antithrombotic treatment. Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) shows an effectiveness and a safety as well as low weight molecular heparin in prevention of thromboembolic disease in orthopedic surgery and in the treatment of the pulmonary embolism and major venous thromboses. The lack of interaction shown *in vitro* and observed during clinical trials makes this molecule a product particularly easy-to-use in antithrombotic therapy. The introduction of an active direct antithrombin (Exanta<sup>®</sup>) per oral way opened very promising prospects in the replacement of the antivitamines K treatment. Its effectiveness and its tolerance appear very acceptable and the absence of food and drug interaction contributes to make it the ideal antithrombotic ambulatory treatment for tomorrow. Only its biological hepatic toxicity, not yet elucidated, currently delays a wider application.

© 2006 Publié par Elsevier SAS pour la Société de Réanimation de Langue Française.

*Mots clés* : Nouveaux antithrombotiques ; Pentasaccharide ; Antithrombine ; Maladie thromboembolique

*Keywords*: New antithrombotic; Pentasaccharide; Antithrombine; Thromboembolic disease

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [jmgirardel@ch-belfort-montbeliard.rss.fr](mailto:jmgirardel@ch-belfort-montbeliard.rss.fr) (J.-M. Girardel), [cmsamama@invivo.edu](mailto:cmsamama@invivo.edu) (C.M. Samama).

**1. Introduction**

Pendant plus d'un demi-siècle, l'héparine non fractionnée (HNF) découverte en 1914 à Baltimore, et extraite de la muqueuse intestinale de porc, et les antagonistes de la vitamine K suite à l'observation de la maladie hémorragique du mélilot gâté dans le Wisconsin, ont constitué l'essentiel des médicaments antithrombotiques.

Au cours des années 1970 puis 1980, des avancées importantes ont été accomplies dans le mécanisme d'action de l'héparine non fractionnée : le cofacteur plasmatique de l'héparine (antithrombine) a été identifié et la séquence pentasaccharidique permettant la liaison de l'héparine à l'antithrombine a été précisée. Dans le même temps, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) se développait et démontrait que l'effet antithrombotique de l'héparine pouvait être dissocié de l'effet anticoagulant.

Les anticoagulants actuels ne sont pas sans risque : thrombopénie immuno-induite pour les héparines et risque hémorragique pour les antivitamines K, mais aussi pour les héparines. Le début du XXI<sup>e</sup> siècle voit l'introduction de nouvelles molécules avec deux cibles d'action privilégiées :

- l'inhibition du facteur X activé avec les *pentasaccharides* : fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) et idraparinux ;
- l'inhibition directe de la thrombine avec les *hirudines recombinantes* (Revasc<sup>®</sup> et Recludan<sup>®</sup>) et le couple ximelagatran–megalatran (Exanta<sup>®</sup>) (Fig. 1).

Cet article se propose de passer en revue les principaux essais cliniques concernant l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles molécules.

**2. Les inhibiteurs du facteur X activé : les pentasaccharides**

L'héparine présente dans sa structure une chaîne polysaccharidique à la fois responsable de son activité (elle permet la fixation de l'héparine sur l'antithrombine) et de ses effets secondaires (une partie de la chaîne est impliquée dans l'interaction avec les plaquettes et peut induire une thrombopénie). Des

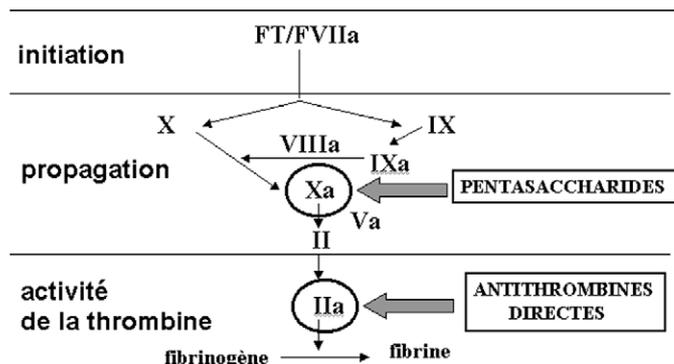


Fig. 1. Site d'action des nouveaux antithrombotiques.

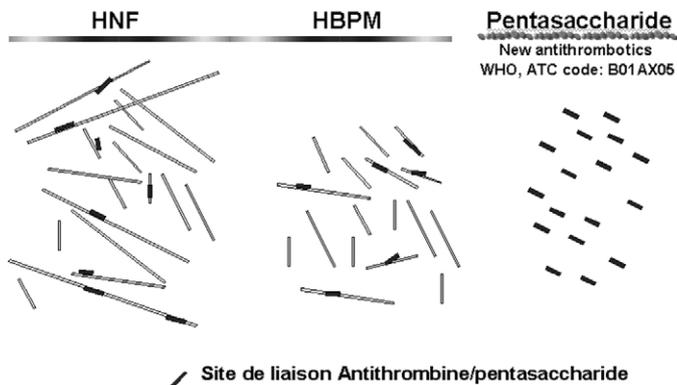


Fig. 2. De l'héparine au pentasaccharide : évolution moléculaire.

travaux ont été effectués pour rechercher les oligosaccharides les plus courts qui maintiendraient leur activité sur l'antithrombine tout en perdant leur action thrombopénisante (Fig. 2).

Deux dérivés pentasaccharidiques ont été développés, le fondaparinux et plus récemment l'idraparinux.

**2.1. Le fondaparinux**

Le fondaparinux sodique (Org 31540/SR commercialisé sous le nom d'Arixtra<sup>®</sup>) est le premier inhibiteur synthétique indirect et sélectif du facteur X activé. Obtenue par synthèse chimique, éliminant ainsi tout risque de contamination par un éventuel agent pathogène d'origine animale, il est constitué de cinq unités saccharides recréant le site biologique de l'héparine. Combiné à l'antithrombine, il induit une modification conformationnelle en augmentant de plus de 300 fois l'activité inhibitrice naturelle de l'antithrombine sur le facteur X activé (FXa) neutralisant la formation de la thrombine (Tableau 1). La fixation de chaque molécule de fondaparinux sur une molécule d'antithrombine est réversible. Le fondaparinux libéré se retrouve disponible pour se lier à une nouvelle molécule d'antithrombine. L'inhibition du facteur X activé entraîne une interruption de la cascade de la coagulation en empêchant l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) et à une interruption des boucles de rétroactivation déclenchées par la thrombine et/ou le facteur X activé au cours des différentes phases de la coagulation. Cette inhibition aboutit, comme pour les héparines, à une diminution de la génération de la thrombine.

Après administration sous-cutanée, l'absorption est rapide et complète. La biodisponibilité est de 100 %. La demi-vie d'élimination du fondaparinux est d'environ 17 heures. Elle augmente de façon importante avec l'âge et l'altération de la fonction rénale.

Tableau 1  
De l'héparine au Pentasaccharide : rapport anti-Xa/anti-IIa

	HNF	HBPM	Pentasaccharide
Anti-Xa (UI/mg)	≥ 160	~100	≥ 600
Anti-IIa (UI/mg)	≥ 160	~30	0
Rapport	~1	~3	infini

### 2.1.1. Évaluation en chirurgie orthopédique

#### 2.1.1.1. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse.

Une étude multicentrique nord américaine randomisée en double insu a été conduite chez des 933 patients en prévention de thromboses veineuses postopératoires après prothèse totale de hanche [1]. Cette étude de phase II était destinée à la recherche de la dose optimale de fondaparinux vs deux injections quotidiennes de 30 mg chacune d'énoxaparine (Lovénox®).

Pour le fondaparinux, la première injection a été administrée  $6 \pm 2$  heures après la fin de l'intervention, suivie d'injections quotidiennes à 8 h du matin. Pour l'énoxaparine, la première injection était administrée 12 à 24 heures après la fin de l'intervention, suivie d'une injection biquotidienne de 30 mg (H8 et H20).

Cette étude a permis de définir la posologie présentant le meilleur rapport bénéfice/risque soit 3 mg de fondaparinux mais pour des raisons de prudence, c'est une dose plus faible de 2,5 mg qui a été choisie.

Cette dose de 2,5 mg a été retenue dans les quatre grands essais de phase III de prévention de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur incluant 7344 patients au total pour une durée de traitement inférieur à dix jours maximum [2–5].

Une méta-analyse de ces quatre études permet de regrouper les résultats synthétiques en termes d'efficacité et de sécurité [6].

**2.1.1.2. Efficacité.** Le fondaparinux a réduit le risque relatif d'événements thromboemboliques phlébographiques à j11 de 55,2 % (6,8 vs 13,7 % ;  $p < 0,001$ ) par rapport à l'énoxaparine. Pourtant, aucune différence n'a été observée pour les événements symptomatiques, aussi bien pour les thromboses veineuses que pour les embolies pulmonaires. Notamment, le taux d'embolies pulmonaires fatales entre j1 et j49 a été de 0,3 % (11/3603) pour le groupe fondaparinux et de 0,3 % (10/3608) pour le groupe énoxaparine, ou non fatales (0,5 %) donc pratiquement identique entre les deux groupes.

**2.1.1.3. Tolérance.** Une analyse a posteriori portant sur 3616 patients ayant reçu du fondaparinux sodique, a montré une relation statistiquement significative entre l'incidence des hémorragies majeures et le moment de l'administration de la première injection de fondaparinux sodique, sans que l'efficacité soit modifiée.

Le risque hémorragique sous fondaparinux diminue, pour devenir superposable à celui sous énoxaparine quand l'administration est pratiquée six heures après la fin de l'intervention, ce délai se révélant strictement applicable chez les sujets fragiles (âge supérieur à 75 ans, poids inférieur à 50 kg et clearance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min).

Le risque hémorragique est donc un peu augmenté. La méta-analyse en rend compte, comme nous l'avons vu, en montrant une différence significative en défaveur du fondaparinux vis-à-vis de l'augmentation des apports transfusionnels. Cette

Tableau 2  
Absence d'interaction plaquettaire du fondaparinux

	HNF	HBPM	fondaparinux
n (%)	25	19	0
Nombre de tests positifs	(100 %)	(76 %)	(0 %)

tendance à faire saigner un peu plus n'induit pas une augmentation des reprises chirurgicales.

L'absence d'interaction plaquettaire rapportée par El Alamy (Tableau 2) a été confirmée par l'étude AMIRAL [7] et plus récemment par Savi et al. [8].

**2.1.1.4. Conclusion.** En orthopédie et pour une durée de traitement inférieure à 12 jours, le fondaparinux montre une efficacité phlébographique significativement supérieure à celle du comparateur, l'énoxaparine. Néanmoins, cette supériorité n'est observée le plus souvent que pour les thromboses distales asymptomatiques, sans différence apparente vis-à-vis des thromboses et embolies symptomatiques et au prix d'une tolérance peut être un peu moins bonne.

### 2.1.2. Prophylaxie prolongée en orthopédie

Dans le cadre de l'intérêt d'une thromboprophylaxie prolongée, le fondaparinux a bénéficié des résultats de l'étude PENTHIFRA Plus [9]. Dans cet essai multicentrique contrôlé en double insu, 656 patients ayant reçu du fondaparinux pendant une semaine après chirurgie pour fracture de hanche, ont été randomisés en deux groupes : un groupe ( $n = 327$ ) a reçu une injection sous-cutanée quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, l'autre ( $n = 329$ ) a reçu un placebo pendant 20 jours.

L'incidence d'événements thromboemboliques phlébographiques ou symptomatiques s'est révélée significativement plus basse avec le fondaparinux qu'avec le placebo : 1,4 contre 35 % avec réduction du risque de 96 % pour les événements phlébographiques, 0,3 contre 2,7 % avec réduction du risque de 86 % ( $p = 0,06$ ) pour les événements symptomatiques.

Une légère tendance aux hémorragies majeures sous fondaparinux a été observée, mais aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes quant aux hémorragies ayant une conséquence clinique ou nécessitant un arrêt du traitement. Elles se sont manifestées pendant la deuxième semaine de traitement, suggérant une accumulation possible du produit en raison d'une fonction rénale limitée chez certains patients.

### 2.1.3. Prophylaxie en médecine et en chirurgie digestive

L'efficacité et la tolérance du fondaparinux sont démontrées en médecine avec une diminution très significative du risque de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire en comparaison avec un groupe placebo, sans risque de saignement supplémentaire (étude ARTEMIS : communication orale 7 décembre 2003). La non-infériorité d'Arixtra® est confirmée dans une étude portant sur 2048 patients en chirurgie digestive par rapport à la daltéparine (Fragmine®), sans observation de saignement majeur (étude PEGASUS) [10].

#### 2.1.4. Traitement d'embolie pulmonaire et des thromboses veineuses profondes : les essais MATISSE [11,12]

L'essai MATISSE-PE a inclus 2213 patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique rapportés par 214 centres investigateurs de 20 pays différents. Les patients ont été randomisés entre un groupe soumis au fondaparinux à la dose de 7,5 mg en S/C une fois par jour et un groupe recevant une perfusion continue d'HNF à dose ajustée pendant cinq jours au minimum.

L'essai Matisse-DVT a été effectuée dans 23 pays rassemblant 154 centres investigateurs et a inclus 2205 patients atteints d'une TVP symptomatique. Les patients ont été randomisés entre un groupe traité par fondaparinux à la dose moyenne S/C de 7,5 mg une fois par jour (5 mg pour les poids inférieurs à 50 kg et 10 mg pour les poids supérieurs à 100 kg) et un groupe HBPM (énoxaparine) 1 mg/kg, deux fois par jour, S/C pendant cinq jours au minimum.

Dans l'essai PE, le fondaparinux est au moins aussi efficace et aussi bien toléré qu'une injection d'HNF à dose ajustée.

Dans l'essai DVT, l'analyse de l'efficacité met en évidence une incidence de 3,4 % des événements dans le groupe fondaparinux contre 4,1 % dans le groupe HBPM. À raison d'une injection quotidienne sous-cutanée à dose fixe, le fondaparinux se révèle au moins aussi efficace et aussi bien toléré qu'une injection S/C à dose ajustée d'HBPM deux fois par jour.

En médecine, ces deux essais démontrent que le fondaparinux administré à la dose de 7,5 mg une fois par jour en S/C est capable de traiter efficacement et avec une bonne tolérance la phase aiguë de l'embolie pulmonaire comme celle de la thrombose veineuse profonde. Son utilisation pourrait rapidement révolutionner la prise en charge de ces pathologies.

#### 2.2. Idraparinix : pentasaccharide longue durée

L'inhibiteur synthétique du FXa (San Org 34006 ou idraparinix) d'une demi-vie de 130 heures et une durée d'action d'une semaine, possède un profil pharmacocinétique prédictible et peut être administré une fois par semaine sans adaptation de posologie.

L'étude PERSIST de phase II avec recherche de dose, a comparé idraparinix vs warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse [13]. Cette étude précise que l'idraparinix à 2,5 mg hebdomadaire pendant trois mois sans surveillance biologique, ni adaptation de dose, semble aussi efficace et bien toléré que le traitement conventionnel par warfarine.

#### 2.3. Conclusion

L'efficacité du fondaparinux semble évidente mais au prix d'une tolérance peut être un peu moins bonne. Plusieurs différences essentielles sont à noter par rapport aux héparines : origine synthétique, donc limitation des risques biologiques et absence de problème de disponibilité et de variabilité interlots. Grande spécificité de cible antithrombinique, absence d'activité sur le facteur

plaquettaire 4, pas de réaction croisée immune avec les anticorps générés en cas d'hypersensibilité, donc pas de risque de thrombopénie induite. Utilisation simple sans surveillance biologique, la numération plaquettaire restant recommandée.

Malgré sa plus grande efficacité, son usage doit être limité aux populations de patients correspondant au profil des études publiées en restant vigilant chez les sujets à risque hémorragique accru (âge avancé, poids réduit, insuffisance rénale)

### 3. Les antithrombines directes

#### 3.1. Les hirudines

##### 3.1.1. La déshirudine

L'hirudine recombinante avait ouvert une nouvelle perspective dans la prise en charge de la MTEV. Son action directement inhibitrice de la thrombine était séduisante, la petite taille des molécules leur permettant d'inhiber directement la thrombine à l'intérieur du caillot et prévenir l'extension de celui-ci. Sa demi-vie est assez courte, elle ne nécessite pas de liaison à l'antithrombine mais elle ne peut être antagonisée. Un large essai évaluant près de 1600 patients opérés d'une PTH en première intention a montré l'efficacité de la déshirudine (Revasc<sup>®</sup>) comparativement à l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) [14]. Pour une tolérance comparable, avec deux injections S/C par jour, l'hirudine prévient mieux la survenue de TVP phlébographiques proximales (4,5 vs 7,5 %) et totales (18,4 vs 25,5 %) que l'HBPM, le nombre d'événements cliniques (TVP et EP) n'étant pas différent d'un groupe à l'autre aussi bien durant la période de traitement que pendant celle de suivi. La surveillance du traitement par le temps de céphaline activé (TCA cible 1,4 fois le temps témoin) modifie les habitudes de prises en charge en orthopédie où, avec les HBPM, seule la numération des plaquettes est nécessaire. L'arrivée sur le marché des anti-Xa et des antithrombines orales avec un développement beaucoup plus important, font que le Revasc<sup>®</sup> devrait être de moins en moins utilisé.

##### 3.1.2. La lépidurine

Cette hirudine recombinante commercialisée sous le nom de Refludan<sup>®</sup> a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des thrombopénies induite par l'héparine, après la publication de deux registres prospectifs prouvant son action bénéfique dans les complications graves des TIH [15,16].

##### 3.1.3. La bivalirudine

Cet autre analogue de l'hirudine s'est révélé une molécule intéressante dans les procédures coronaires interventionnelles. Comparée à l'association héparine-inhibiteur de la GPIIb/IIIa, bien que le critère combiné principal (décès, infarctus, revascularisation, saignement majeur à 30 jours) n'ait pas montré de différence significative, la bivalirudine a été rendue responsable de moins de saignements graves avec une tendance à une mortalité moindre [17].

### 3.2. Ximélagatran–mégatran

Le ximélagatran commercialisé sous le nom d'Exanta<sup>®</sup>, est le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents anti-thrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine et actifs par voie orale. Le composé actif du ximélagatran, le mégatran est formé par biodégradation dans le tube digestif et développe une activité antithrombinique directe spécifique et réversible [18]. Comme l'hirudine, le mégatran est capable d'inhiber non seulement la thrombine libre circulante mais également celle liée à la fibrine à l'intérieur du caillot. Le ximélagatran, dépourvu lui-même d'activité anticoagulante est la prosubstance absorbable du mégatran. Sa biodisponibilité est d'environ 20 % par voie orale, il se transforme très rapidement en mégatran dont la demi-vie est de l'ordre de trois heures. Il est administré à doses fixes deux fois par jour. Son poids moléculaire réduit, lui permet de « s'insinuer » dans les gîtes vasculaires ou pariétaux produisant de la thrombine « enfouie » inaccessible aux héparines, et sans la nécessité d'un cofacteur.

#### 3.2.1. Efficacité et tolérance en orthopédie

En orthopédie, le ximélagatran a d'abord été comparé à la daltéparine (Fragmine<sup>®</sup>) : 5000 UI S/C une fois par jour dans l'étude de dose METHRO II [19]. Dans ce travail qui incluait des patients opérés d'une PTH ou d'une PTG, l'efficacité phlébographique du mégatran a été meilleure, avec une réduction du risque de 45 %, pour les thromboses totales et proximales phlébographiques avec le dosage le plus élevé soit 3 mg sous-cutané en préopératoire immédiat puis deux fois par jour pendant 48 heures suivis d'une prise orale de 24 mg deux fois par jour pour une durée maximale de traitement de 11 jours. Aucune différence n'a été notée quant aux événements thromboemboliques symptomatiques mais dans le groupe PTH, le mégatran a induit une majoration de complications hémorragiques majeures.

Les expérimentateurs du produit ont décidé, dans une étude de phase III, de supprimer l'injection sous-cutanée préopératoire de mégatran, et de changer de comparateur en introduisant l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) METHRO III [20]. La supériorité du mégatran n'a pas été démontrée, avec un taux comparable d'événements thromboemboliques phlébographiques, et cependant une tolérance strictement superposable. Pour les thromboses proximales, le mégatran–ximélagatran est non inférieur à l'énoxaparine. (5,7 vs 6 %) les événements symptomatiques (thromboses cliniques et embolies pulmonaires) étant peu différents d'un groupe à l'autre. L'antithrombine orale se montre même un peu plus favorable avec seulement deux embolies pulmonaires en fin de suivi dans le groupe mégatran contre 11 dans le groupe énoxaparine. La non-infériorité vis-à-vis de l'énoxaparine n'est pas démontrée dans une étude réalisée outre atlantique, avec un taux de thromboses proximales phlébographiques entre j7 et j12 de 3,6 % pour le groupe mégatran et de 2,4 % pour le groupe énoxaparine [21]. Si le critère clinique avait été choisi, la non-infériorité aurait été atteinte, les événements symptomatiques étant les mêmes et la tolérance strictement comparable.

Une étude en prophylaxie prolongée (cinq semaines) chez des patients opérés d'une PTH ou d'une fracture du col du fémur est en cours (EXTEND). Elle permettra d'étendre les indications d'utilisation de ce produit et de faciliter son utilisation dans les services.

#### 3.2.2. Efficacité et tolérance en cardiologie

3.2.2.1. *Au cours de l'infarctus du myocarde.* Dans une étude incluant 18 883 patients présentant un infarctus du myocarde (IDM) récent, le ximélagatran oral administré à différentes doses, a été comparé, associé à l'aspirine, dans un essai contre placebo, en double insu, multicentrique et multinational. Tous les patients ont reçu 160 mg d'AAS par jour [22]. Par rapport au placebo, le ximélagatran oral réduit significativement le risque primaire (décès, IDM non fatal ou ischémie sévère secondaire). Aucun effet dose dépendant n'a été observé dans les groupes ximélagatran. Les accidents hémorragiques ont été rares et aucune complication clinique sérieuse n'est apparue en rapport avec les substances médicamenteuses étudiées.

L'inhibition directe de la thrombine par voie orale par l'association ximélagatran–aspirine est plus active que l'aspirine seule dans le cadre de la prévention d'un accident cardiovasculaire majeur, sur une période de six mois de traitement, chez des patients présentant un IDM récent.

3.2.2.2. *Dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral ischémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.* Les résultats des études SPORTIF [23] montrent clairement l'efficacité d'une dose fixe de ximélagatran par voie orale sans surveillance de la coagulation par rapport à la warfarine normalement surveillée, l'incidence globale des hémorragies se révélant inférieure sous mégatran. Les taux sériques d'alanine aminotransférase se sont élevés à plus de trois fois la normale chez 6 % des patients traités par ximélagatran, généralement au cours des six premiers mois et ont diminué avec ou sans arrêt du traitement. Cette étude conclut que le ximélagatran a une efficacité équivalente sur la prévention de l'accident vasculaire cérébral et un moindre potentiel hémorragique. La surveillance des transaminases hépatiques s'avère indispensable durant les premiers mois de traitement. En cas d'augmentation des taux et malgré l'absence d'événements délétères rapportés chez les patients de cette étude, il est requis d'arrêter le traitement en l'absence de nouvelles informations. Le mécanisme de cette élévation enzymatique reste encore inconnu. Malgré l'approbation européenne, la toxicité hépatique de l'Exanta<sup>®</sup> a conduit la Food and Drug Administration à ne pas donner son feu vert à l'utilisation de ce produit, confirmant l'extrême prudence du comité américain d'experts des maladies cardiovasculaires, rejoint en France très récemment par l'AFSSAPS.

3.2.2.3. *Conclusions.* Le ximélagatran, grâce à son mode d'administration oral, devrait simplifier la gestion des traitements prophylactiques de la MTEV au long cours en orthopédie ou en cardiologie. Il est évident qu'un produit oral, sans surveil-

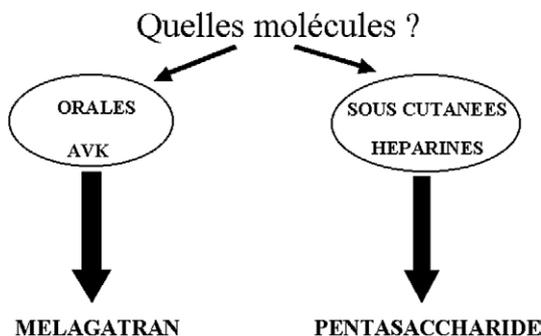


Fig. 3. Perspectives d'avenir des anticoagulants.

lance, possède un avantage majeur sur les produits injectables. Il n'a pas besoin, en fait, de montrer une supériorité mais une efficacité et une tolérance comparables sont suffisantes pour en recommander l'usage. La toxicité hépatique n'a pas été éclaircie et a conduit le fabricant à retirer ce produit du marché depuis le 14 février 2006. Comme avec les HBPM et le fondaparinux, l'élimination rénale du ximélagatran doit conduire à une grande prudence chez les patients âgés et/ou aux fonctions rénales altérées.

#### 4. Perspectives

Les résultats de tous les essais et études cliniques cités se révèlent comme très prometteurs dans le remplacement progressif des héparines et des antivitamines K (Fig. 3). L'inhibition spécifique antithrombine dépendante du facteur X activé par le fondaparinux montre une action antithrombotique efficace et bien tolérée dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, sans interaction plaquettaire. Le ximélagatran, premier inhibiteur de la thrombine actif par voie orale, aurait pu se placer comme le successeur des antivitamines K disponibles depuis 60 ans mais dont on déplore les difficultés d'utilisation avec 17 000 hospitalisations annuelles en France pour accidents hémorragiques. Son profil pharmacodynamique, son action rapide, l'absence de surveillance biologique et d'interférences alimentaires et médicamenteuses répondaient aux critères de l'antithrombotique idéal. Malheureusement la toxicité hépatique de cette molécule révolutionnaire semble mettre fin aux espoirs thérapeutiques suscités.

#### Remerciements

Au Pr M.M. Samama, et aux docteurs I. El Alamy et F. Depasse pour leur aimable contribution à l'iconographie de cet article.

#### Références

[1] Turpie AG, Gallus AS, Hoeck JA, Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619–25.

[2] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Steering committee of the pentasaccharide in hip-fracture surgery study fondaparinux compared with enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298–304.

[3] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG, European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESIUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux vs preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715–20.

[4] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG, Steering Committee of the pentasaccharide in major knee surgery study. fondaparinux compared with enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305–10.

[5] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, (PENTHATHALON) 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux vs postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721–6.

[6] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomised double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833–40.

[7] Amiral J, Lormeau JC, Marfain-Koka A, Vissac AM, Wolf M, Boyer-Neumann C, et al. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-FP4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:114–7.

[8] Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, et al. Effects of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139–44.

[9] Eriksson BI, Lassen MR, Pentasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163:1337–42.

[10] Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, PEGASUS investigators. Randomised clinical trial of postoperative fondaparinux vs perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212–20.

[11] MATISSE investigators. Fondaparinux in comparison to low-molecular weight heparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis or PE—the MATISSE clinical outcome studies. *Blood* 2002;100:302.

[12] MATISSE investigators. Subcutaneous fondaparinux vs intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695–700.

[13] PERSIST investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004;2:47–53.

[14] Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolism complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329–35.

[15] Greinacher A, Janssens U, Berg G, Böck M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, et al. Lepirudin for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999;100:587–93.

[16] Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;99:73–80.

[17] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–63.

- [18] Gustafsson D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med* 2003;254:322–34.
- [19] Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, Eriksson UG, Bylock A, Kalebo P, et al. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO II. MELagatran for THRombin inhibition in Orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 2002;87:231–7.
- [20] Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N, et al. METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003;89:288–96.
- [21] Colwell Jr. CW, Berkowitz SD, Davidson BL, Lotke PA, Ginsberg JS, Liebermann JR, et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomised, double-blind study. *Thromb Haemost* 2003;10:2119–30.
- [22] Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, et al. ESTEEM investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789–97.
- [23] Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Sportif Executive Steering Committee for the SPORTIF V investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–8.