HAL
open science

Les stratégies antithrombotiques disponibles en 2007 et perspectives futures

Audrey Gonzalez

To cite this version:

Audrey Gonzalez. Les stratégies antithrombotiques disponibles en 2007 et perspectives futures. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01110910

HAL Id: dumas-01110910

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110910v1

Submitted on 29 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M GRENOBLE
D 115 094972 9

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

UFR DE PHARMACIE

Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2007

N° 7018

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Stratégies antithrombotiques disponibles en 2007 et perspectives futures

Melle Audrey GONZALEZ

Née le 3 août 1980 à Nice

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 15 Juin 2007

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Monsieur Christophe RIBUOT, Président

Madame Marie-Hélène BARTOLI, Directeur de thèse

Monsieur Pierre MOREIGNE

Monsieur Pierrick BEDOUCH

La Faculté de Pharmacie n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MEDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM E03 40)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (I.V.M.S)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique (D.P.M)
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.A.N)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GOULON	Chantal	Physique (E.S.R.F)
GRILLOT	Renée	Parasitologie- Mycologie médicale (CHU)
LECLERC	Gérard	Chimie organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (N.V.M.C)
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Emérite
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire (T.I.M.C)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M/UMR CNRS 5163)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ ThEMAS TIMC-IMAG)
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacologie et Physiologie
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (INSERM E-0221 Bioénergétique Fondamentale et Appliquée)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M)
BRETON	Jean	Biologie moléculaire / Biochimie (L.A.N)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (I.V.M.S)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie santé (Lyon)
DEMEILLERS	Christine	Biochimie (N.VM.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio-organique (D.P.M)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie (I.B.S)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2)
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.M.S / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique (T.I.M.C)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C)
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie médicale(CHU/CIB)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.A.N)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU /CRI IAB)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (I.VM.S)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio organique (D.P.M)
VILLEMAIN	Danielle	Biostatistiques (Radio pharmaceutiques Bio clinique, INSERM E03 40)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	**TRAVIER**	Laetitia	Immunologie
½ ATER	**SACCONE**	Patrick	Mycologie
1 ATER	**MICHALLET**	Serge	Pharmacognosie
1 ATER	**KHALEF**	Nawel	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM, E0340)
1 ATER	**BEGUIN**	Pauline	Physiologie

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel **Chimie Génnérale (D.P.M.)**

REMERCIEMENTS

A Madame BARTOLI

Je vous suis reconnaissante pour votre aide, votre soutien ainsi que votre patience. Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur RIBUOT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury, je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur BEDOUCH,

Je vous remercie d'avoir évalué ce travail. Je vous prie d'accepter le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur MOREIGNE,

Je vous remercie d'avoir toujours pris le temps de me former, me conseiller et de m'avoir fait confiance pendant mon stage officinal. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury aujourd'hui. Je vous prie d'accepter le témoignage de mon profond respect.

A mes grands parents, je vous remercie pour m'avoir encouragée tout au long de mes études.

A ma famille, je vous remercie pour votre soutien pendant ces années d'études, et à ma soeur pour avoir été, malgré elle, une source d'inspiration sur ce sujet

A mes amis, vous qui avez été présents avant, pendant, et après cet événement pour me soutenir avec une mention toute particulière pour:

FloFlo, ma super coloc avec laquelle on ne s'ennuie jamais. Merci pour ton accueil, ta joie de vivre et ton peps. A ton tour maintenant…

Claire, ma petite sœur, merci pour ton soutien et tes encouragements (même à distance) et en espérant pouvoir concrétiser un voyage ensemble !!!

Mes parents d'adoption Marianne et Fabou, pour avoir écouté toutes mes histoires, m'avoir accueilli chez vous à tout moment, avoir récupéré mes fichiers quand tout semblait perdu. Heureuse d'avoir mené ce travail en parallèle avec toi, coach, « nos journées BU » resteront finalement une époque joyeuse.

la Pharmacie des Terreaux ainsi qu'à mademoiselle CASADELLA ,
Je vous remercie d'avoir toujours pris le temps de me former, de m'écouter, me conseiller et de m'avoir fait confiance.

Audrey, Didier et Olivier, pour les week-ends ensoleillés passés ensemble dans le sud de la Drôme.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS *4*

TABLE DES MATIERES *6*

TABLES DES ILLUSTRATIONS *11*

LISTE DES ABREVIATIONS *15*

INTRODUCTION *17*

CONTEXTE ET JUSTIFICATION : L'ACTUALITE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE *18*

1. LE POINT EN 2007 SUR LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE *18*

11. LES THROMBOSES VEINEUSES : PHYSIOPATHOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET EVOLUTION 18

12. LA THROMBOGENESE ARTERIELLE 21

2. UN CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE IMPORTANT *22*

21. UNE PATHOLOGIE EN PLEINE EXPANSION 22

211. Concernant les pathologies artérielles *22*

212. Retentissement dans le secteur veineux *22*

22. UNE PATHOLOGIE AUX LOURDES CONSEQUENCES 24

221. Des conséquences médicales graves et invalidantes *24*

222. Un retentissement économique important *25*

3. LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES THROMBOTIQUES *26*

31. LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE, SA PROPHYLAXIE DOIT DEVENIR UNE PRIORITE 26

311. Dans les services de chirurgie *28*

312. Dans les services de médecine *33*

313. L'apport des nouvelles thérapeutiques dans le traitement de la TVP *36*

32. LA PRISE EN CHARGE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE (EP) 38

33. LE TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES SUPERFICIELLES, UNE PRISE EN CHARGE ENCORE TROP INDIVIDUELLE 39

34. LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX (AVC) 39

341. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels (AVCIA) 39

342. Les AVC par thrombose veineuse 42

35. LES CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES NECESSITANT UNE ANTICOAGULATION 42

351. Quelles thérapeutiques privilégier pour la prise en charge des cardiopathies ischémiques ? 42

352. Cardiopathies non ischémiques emboligènes, le cas des prothèses valvulaires mécaniques 49

36. L'ABSENCE DE TRAITEMENT EFFICACE POUR LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES THROMBOTIQUES AU COURS DES CHOCS SEPTIQUES 49

LES STRATEGIES ANTITHROMBOTIQUES EXISTANTES 52

1. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUX DISPONIBLE EN 2007 52

11. LES AVK, SEULS ANTICOAGULANTS ACTIFS PAR VOIE ORALE 52

12. LES HEPARINES 55

121. L'héparine non fractionnée (HNF) 55

122. Les HBPM 56

123. Un héparinoïde de synthèse : le Danaparoïde sodique (ORGARAN®) 58

13. LES HIRUDINES RECOMBINANTES 58

14. Les antiagrégants plaquettaires 59

15. LES THROMBOLYTIQUES 62

2. LES STRATEGIES NON MEDICAMENTEUSES *62*

21. les techniques de revascularisation et les endoprothèses coronaires 62

211. L'angioplastie transluminale percutanée *62*

212. Les endoprothèses coronaires ou stents *63*

22. LA COMPRESSION VEINEUSE MEDICALE, UNE THERAPEUTIQUE A NE PAS NEGLIGER 64

221. Les différentes techniques de compression veineuse *64*

222. Un niveau de preuve suffisant pour justifier la place de la compression veineuse dans la prévention des troubles thromboemboliques *65*

223. La compression veineuse fait partie intégrante des nouvelles recommandations *66*

3. LES LIMITES DES PRISES EN CHARGE ACTUELLES *67*

31. UNE EFFICACITE LOIN D'ETRE OPTIMALE 67

311. Un problème intrinsèque aux molécules et interventions *67*

312. Le problème du non suivi des recommandations *71*

32. UN GRAND PROBLEME DE MANIABILITE ET DE SURETE D'EMPLOI DES MOLECULES 72

321. La iatrogénie des AVK, un véritable enjeu de santé publique *72*

322. La Thrombopénie induite par l'héparine de type II, facteur limitant une utilisation au long cours des héparines *77*

323. Risque hémorragique et gestion des interventions chirurgicales *78*

33. LES PROBLEMES RENCONTRES AVEC L'ANGIOPLASTIE TRANSLUMINALE ET LES ENDOPROTHESES CORONAIRES 84

331. La resténose intrastent, un problème non résolu par les stents actifs *85*

332. Les problèmes de mal-apposition *88*

333. L'effet de bord *89*

334. Le problème de l'angiographie et des stents au niveau des bifurcations vasculaires ... *90*

335. Le problème des lésions longues *90*

4. LES DEVELOPPEMENTS RECENTS VISANT A PALIER CES DEFICITS *90*

41. LE DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES A VISEE ANTITHROMBOTIQUE 90

411. Le Fondaparinux sodique (ARIXTRA®) *91*

412. Ximélagatran/ Mélagatran *97*

42. L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ACTUELS 99

421. L'éducation thérapeutique du patient sous AVK comme réponse à l' iatrogénie *99*

422. La gestion des « mauvais répondeurs » au clopidogrel *102*

LE POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES RECHERCHES EN COURS *103*

1. LE DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES PHARMACEUTIQUES *103*

11. LES AVANTAGES ATTENDUS AVEC CES NOUVELLES MOLECULES 103

12. QUELLES SONT LES CIBLES BIOLOGIQUES VISEES ? 104

121. Molécules agissant sur l'agrégation plaquettaire *107*

122. Molécules agissant sur la cascade de coagulation *108*

2. LES DONNEES DISPONIBLES SUR CES MOLECULES *109*

21. LE STADE DE DEVELOPPEMENT DES MOLECULES 109

22. LES CARACTERISTIQUES DES MOLECULES EN PHASES II ET III DE DEVELOPPEMENT 111

221. Les prochains antiagrégants plaquettaires : trois nouvelles molécules à un stade avancé de développement *111*

222. Les anticoagulants agissant sur l'initiation de la coagulation *120*

223. Les inhibiteurs de la propagation *122*

224. Les aptamères *142*

23. LES AUTRES MOLECULES EN DEVELOPPEMENT 145

3. LE BILAN *146*

31. LES MOLECULES PRESENTENT-ELLES UN REEL AVANTAGE COMPARE AUX PRECEDENTES ? 146

32. DES POINTS NEGATIFS SONT-ILS DEJA DECELABLES ? 151

321. « Le point noir » de l'AZD6140 : des troubles respiratoires 151

322. L'élévation des enzymes hépatiques, un point à éclaircir pour le rivaroxaban 152

4. LES AUTRES ORIENTATIONS POSSIBLES 153

41. L'ANGIOPLASTIE FACILITEE 153

42. LES ENDOPROTHESES (STENTS) A L'ETUDE 153

421. Les nouvelles molécules testées pour de futurs stents à élution 153

422. Les stents bioabsorbables 154

423. Des stents spécifiques des bifurcations 155

CONCLUSION 158

TABLES DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les classes antithrombotiques. 52

Figure 2. Site d'action de la vitamine K et de ses antagonistes 53

Figure 3. Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa. 55

Figure 4. Variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire au clopidogrel après pose de stent. 69

Figure 5. Mécanismes proposés pour expliquer la variabilité interindividuelle de l'inhibition plaquettaire avec le clopidogrel. 70

Figure 6. Les anticoagulants en développement en 2007 classés en fonction de leurs cibles biologiques 120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Niveaux de risque thromboembolique veineux en fonction du type de chirurgie et des facteurs de risque du patient. 19

Tableau II. Estimation moyenne du risque thromboembolique en chirurgie orthopédique et traumatologie 23

Tableau III. Recommandations 2005 de la SFAR concernant la prise en charge du risque thromboembolique au cours de la grossesse 36

Tableau IV. Place des AVK en fonction de la stratification du risque d'AVCIA 41

Tableau V. Principales caractéristiques des antivitamines K disponibles en France en 2007. 54

Tableau VI. Les caractéristiques pharmacologiques communes aux AVK. 54

Tableau VII. Héparine non fractionnée et traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse : mode d'administration et surveillance biologique. 56

Tableau VIII. Présentation des spécialités d'héparines commercialisées en France. 56

Tableau IX. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antithrombotiques antithrombine-dépendants 57

Tableau X. Les produits disponibles en France et leurs caractéristiques 60

Tableau XI. Fréquence de mesures d'INR en fonction des étapes du traitement 74

Tableau XII. Conduite à tenir proposée par le groupe d'experts le 31/03/2006 pour la prise en charge chirurgicale de patients porteurs d'endoprothèse coronaire sous association aspirine-clopidogrel. 83

Tableau XIII. Taux d'inhibition de l'agrégation en réponse à 20 microns d'ADP après dose de charge et traitement d'entretien. 113

Tableau XIV. Taux de non-répondeurs à J1 après dose de charge et à J28 après traitement d'entretien. 113

Tableau XV. Comparaison entre le prasugrel et le clopidogrel dans l'étude JUMBO-TIMI 26 au point de vue de l'efficacité cardiovasculaire et de l'innocuité (saignement). 116

Tableau XVI. Comparaison des caractéristiques pharmacologiques des HBPM, du fondaparinux et de l'idraparinux 123

Tableau XVII. Comparaison des caractères pharmacocinétiques du rivaroxaban et de l'apixaban. D'après . 133

Tableau XVIII. Caractéristiques pharmacologiques de l'argatroban 136

Tableau XIX. Paramètres pharmacocinétiques du dabigatran etexilate 139

Tableau XX. Molécules dont les données disponibles sont peu nombreuses. 145

Tableau XXI. les molécules en études précliniques et études de phase I 145

Tableau XXII. Les principaux avantages et inconvénients des molécules en fonction de leurs indications 147

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1. Evolution entre 1993 et 2001 des différents types de traitements invasifs des sténoses coronaires. 160

ANNEXE 2. Echelle de gradation utilisée par la SFAR pour ses recommandations pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. 161

ANNEXE 3. INR cibles en fonction des indications 162

ANNEXE 4. Rappels sur la TIH2 163

ANNEXE 5. Doses recommandées pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses par les différentes HBPM. 165

ANNEXE 6. Mécanisme d'action du clopidogrel. 167

ANNEXE 7. Classification simplifiée du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie ou de procédure. D'après JD Douketis. 168

ANNEXE 8. Les études évaluant le fondaparinux 169

ANNEXE 9. La cascade de coagulation 170

ANNEXE 10. Stade de développement des anticoagulants utilisables par voie orale dans la prévention du risque thromboembolique en chirurgie orthopédique majeure. 171

ANNEXE 11. Détails des études sur les principaux antithrombotiques utilisables par voie orale en chirurgie orthopédique majeure. 172

ANNEXE 12. Résultats de l'étude PERSIST évaluant l'idraparinux versus la warfarine 173

ANNEXE 13. Résultats des études de phase II évaluant le rivaroxaban 174

ANNEXE 14. Portefeuille recherche & développement de Sanofi-aventis présenté le 13/02/07. 175

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AT	Anti-Thrombine
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVCIA	Accident Vasculaire Cérébral Ischémique Artériel
AVK	AntiVitamine K
CAC	Cliniques des AntiCoagulants
CPI	Compression Pneumatique Intermittente
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EC	Endoprothèse Coronaire
EIG	Effet Indésirable Grave
EP	Embolie Pulmonaire
ETE	Evénements Thromboembolique
FA	Fibrillation Auriculaire
FDA	Food and Drugs Administration
FH	Fracture de Hanche
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
ICIM	Incidents Cardiaques Indésirables Majeurs
IDM	Infarctus Du Myocarde
INR	Index Nationalized Ratio

IV	Intra Veineuse
MTEV	Maladie Thromboembolique veineuse
PC	Protéine C
PES	Stent au Paclitaxel
PTG	Prothèse Totale de Genou
PTH	Prothèse Totale de Hanche
RCP	Résumé Caractéristiques Produit
RVC	Revascularisation Vaisseau Cible
OVC	Occlusion Vaisseau Cible
SC	Sous Cutanée
SES	Stent au Sirolimus
TIH2	Thrombopénie Induite par l'Héparine de type 2
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

INTRODUCTION

Partant d'un constat épidémiologique inquiétant au sujet de l'incidence de la maladie thrombotique et de ses conséquences, il apparaît que sa prise en charge actuelle n'est pas optimale tant du point de vue de son efficacité que sur la iatrogénie qu'elle implique. L'engouement des laboratoires pharmaceutiques pour la recherche de nouvelles molécules dans cette sphère médicale n'a ainsi jamais été aussi prononcé que ces dernières années. Pour preuve, après plus de 50 ans de règne exclusif des héparines non fractionnées puis des héparines de bas poids moléculaires et des AVK, trois nouvelles molécules ont été commercialisées ces cinq dernières années. Malheureusement, le bénéfice escompté n'a pas été à la hauteur : la toxicité hépatique du mélagatran et du ximélagatran a eu raison de leur commercialisation et le fondaparinux ne se positionne pas comme l'anticoagulant à même de pouvoir détrôner les AVK.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les stratégies actuelles, les améliorations pouvant leur être apportées ainsi que sur les avantages attendus des molécules à l'étude.

Dans un premier point nous ferons le tour des pathologies d'origine thrombotique, leurs incidences, leurs conséquences et les stratégies employées actuellement pour les prévenir et les traiter. Le but étant de mettre en évidence quelles sont les indications dans lesquelles des manques en matière de recommandations sont évidents.

Dans une deuxième partie, l'accent sera mis sur l'ensemble des stratégies pharmacologiques et mécaniques dont disposent les cliniciens actuellement. Le bilan de leurs points faibles permettant de dégager les problématiques auxquelles devront répondre les futures stratégies.

Enfin, nous conclurons par l'analyse des études cliniques portant sur ces nouvelles molécules ainsi que sur les orientations choisies pour le développement de nouveaux stents.

CONTEXTE ET JUSTIFICATION : L'ACTUALITE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

1. LE POINT EN 2007 SUR LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

11. LES THROMBOSES VEINEUSES : PHYSIOPATHOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET EVOLUTION[1]

Physiopathologie :

La survenue de thromboses veineuses est la conséquence d'une combinaison de trois paramètres regroupés sous le terme de « **triade de Virchow** »:

- Un facteur hémodynamique: la stase veineuse, élément prépondérant qui favorise l'accumulation de facteurs procoagulants et empêche l'élimination des facteurs activés.
- Un facteur pariétal: des lésions de la paroi vasculaire dont la fréquence augmente avec l'âge, les traumatismes aux membres inférieurs, la chirurgie et l'insuffisance veineuse sont responsables d'une perméabilité vasculaire accrue, d'une adhésion leucocytaire et d'une migration cellulaire importante.
- Un facteur plasmatique: une altération de la coagulation est retrouvée aussi bien au cours d'une grossesse, que dans les cas d'obésité, de chirurgie, de traumatismes des membres inférieurs, d'hémopathie, de cancer et de thrombophilie acquise ou héréditaire.

Concernant **les facteurs de risques** connus des thromboses veineuses il est classique de distinguer les causes chirurgicales, obstétricales et médicales[2] :

- Les thromboses veineuses chirurgicales :

Il existe un risque thrombotique au décours de toute intervention chirurgicale. Celui-ci bien que demeurant dépendant de facteurs individuels, est également modifié par la nature et la durée de l'intervention, du type d'anesthésie ainsi que de l'immobilisation en découlant. Les chirurgies peuvent donc être classées en fonction de leur risque thrombotique.

Tableau I. Niveaux de risque thromboembolique veineux en fonction du type de chirurgie et des facteurs de risque du patient [3].

Risque faible	Chirurgie mineure non compliquée, âge < 40 ans
Risque modéré	° Chirurgie majeure ou mineure, âge 40-60 ans
	° Chirurgie majeure, âge < 40 ans
	° Chirurgie mineure + facteur de risque
Risque élevé	° Chirurgie majeure + âge > 60 ans
	° Chirurgie majeure + âge 40-60 ans + facteur de risque
	° Infarctus du myocarde, contexte médical + facteur de risque
Risque très élevé	° Chirurgie majeure + âge > 40 ans + antécédents de maladie thromboembolique ou cancer ou hypercoagulabilité
	° Chirurgie orthopédique réglée des membres inférieurs, fracture du col du fémur, accident vasculaire cérébral, polytraumatisme, lésions médullaires

La chirurgie orthopédique est particulièrement à risque: en dehors de toute prophylaxie, en cas de prothèse totale de hanche ou du genou, les thromboses sont retrouvées par phlébographie dans 40 à 70% des cas contre 15 à 30% pour des patients de chirurgie générale. De même, la fréquence des accidents thrombotiques est singulièrement accrue après un traumatisme pelvien ou une fracture du fémur. Ceci peut être expliqué par la conjonction d'une atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'acte chirurgical éventuel et du syndrome inflammatoire qui contribuent à générer une hypercoagulabilité.

Les chirurgies gynécologiques et urologiques sont également fortement thrombogènes avec 30% de cas de thromboses veineuses profondes (TVP) proximales.[3]

- Les thromboses veineuses obstétricales :

La grossesse et le post-partum sont des périodes critiques en terme de risque thrombotique: chez la femme de moins de 40 ans, la moitié des accidents thrombo-emboliques veineux serait imputables à cette période.

Plusieurs mécanismes expliquent la génération d'un profil hypercoagulable : le ralentissement du flux sanguin, la diminution précoce du tonus veineux, la gêne au retour veineux par l'utérus gravide et des modifications de l'hémostase. Ces perturbations se normalisent dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement.

- Les thromboses veineuses médicales :

Elles peuvent avoir pour cause:

- des cardiopathies (notamment toutes les insuffisances cardiaques en arythmie complète par fibrillation auriculaire),
- un AVC ischémique (se compliquant dans 50% des cas d'une thrombose veineuse isotopique),
- des tumeurs malignes et notamment les hémopathies. La littérature démontre également que la TVP et l'EP sont les deux premières causes de mortalité chez le malade cancéreux. De même, un cancer est objectivé chez 10 à 20% des patients ayant une TVP et la survenue d'un épisode thrombotique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années le diagnostic effectif de néoplasie évolutive. Les facteurs déclenchants sont l'hypercoagulabilité (au moins deux facteurs capables d'activer directement le facteur X en facteur Xa ont été identifiés), des lésions de l'endothélium veineux, la chimiothérapie, toxique pour l'endothélium, la radiothérapie et l'immobilisation prolongée.
- la contraception orale oestroprogestative : l'utilisation de contraceptifs oestro-progestatifs oraux contenant une dose d'œstrogène de 50 µg ou plus a été associée à une augmentation du risque d'événements thromboemboliques idiopathiques et postopératoires. En ce qui concerne les contraceptifs oraux plus faiblement dosés en oestrogènes (35µg au moins), les données récentes montrent que le risque d'un événement thromboembolique reste élevé, au moins triple[4].

Le même phénomène est observé avec le traitement hormonal substitutif de la ménopause ;

- les thrombopénies induites par l'héparine (TIH2),
- des causes infectieuses,
- la présence de cathéters veineux : la prévalence de thrombose veineuse sur les cathéters des gros troncs veineux est d'environ 5% et 1/3 des thromboses veineuses des membres supérieurs seraient dues à un cathéter veineux.

L'évolution est habituellement favorable sous traitement anticoagulant précoce avec disparition des signes locaux et généraux. Cependant, des complications sévères existent[2] :

- l'EP, en général précoce, lorsque le caillot est encore peu adhérent,
- l'extension de la thrombose qui est à craindre tant que l'hypocoagulabilité n'est pas biologiquement satisfaisante,
- des complications plus tardives telles que l'œdème, les varices, les troubles trophiques et la récidive.

Pour toutes ces raisons la prévention dans les situations à risque constitue la meilleure des solutions.

12. LA THROMBOGENESE ARTERIELLE

La thrombose artérielle [5] est un phénomène inconstant mais fréquent après la rupture d'une plaque d'athérosclérose. Cette thrombose est d'abord plaquettaire puis secondairement fibrino-cruorique. Les plaquettes adhèrent en premier au niveau de la brèche endothéliale puis s'activent en libérant l'ADP et le thromboxane A2 (TXA2). Les glycoprotéines des récepteurs IIb/IIIa se modifient, permettant la fixation des plaquettes entre elles ainsi que la fixation de la fibrine et du facteur Von Willebrand. Les conséquences cliniques sont graves : au niveau coronaire, elles sont regroupées sous le terme syndromes coronaires aigus et englobent l'infarctus de myocarde ainsi que l'angine de poitrine stable ou IDM sans onde Q.

La maladie thrombotique est donc un ensemble de pathologies aux causes et conséquences variées qui peut toucher aussi bien le réseau artériel que le réseau veineux. Elle concerne des patients issus de services divers expliquant la nécessité de repositionner sa prévention au centre leurs préoccupations.

2. UN CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE IMPORTANT

21. UNE PATHOLOGIE EN PLEINE EXPANSION

211. Concernant les pathologies artérielles

En 2001, les maladies coronariennes ont motivé 298 000 hospitalisations[6] en France métropolitaine. L'incidence de l'IDM est évaluée entre 50 000 et 100 000 nouveaux cas annuels[2]. Sa prévalence varie de 2,5 à 6% et si la tendance à la régression des évènements coronariens observée dans les années 90 semble persister actuellement, toutes les simulations démontrent que le niveau de prévention actuelle est insuffisant pour prévenir la prochaine et très forte augmentation des accidents coronariens, liée à l'accroissement de certains facteurs de risque.

Concernant les AVC , les données épidémiologiques françaises qui proviennent du registre de Dijon, seul registre français, estiment une incidence globale aux alentours de 1,6 et 2,4 pour 1000 et une prévalence entre 4 et 6 pour 1000. Environ 125 000 nouveaux AVC sont recensés chaque année en France[7]. Le mécanisme est ischémique dans 80% des cas, par athérothrombose ou embolie secondaire à une fibrillation auriculaire, une cardiomyopathie dilatée, un thrombus auriculaire. Les autres accidents, dont le mécanisme est hémorragique surviennent une fois sur 4 chez des patients recevant un traitement médicamenteux interférant avec la coagulation.

212. Retentissement dans le secteur veineux

La TVP est désormais reconnue comme un problème de santé majeur dans le monde. Son incidence annuelle en Europe et en Amérique du Nord est d'environ 160/100 000.

L'incidence de l'EP symptomatique se situe aux alentours de 20/100 000 si l'on considère les EP non mortelles et de 50/100 000 pour sa forme mortelle.

Les interventions chirurgicales en sont responsables dans la plupart des cas. Une étude évaluant le risque thrombotique en chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche

(PTH), de genou (PTG) et fractures de hanche (FH)), conclue que, sans traitement prophylactique, le risque d'événements thromboemboliques postopératoires précoces (c'est à dire survenant dans les 14 jours) et asymptomatiques est élevé, estimé à 50 % et que le risque d'événements thromboemboliques (ETE) cliniques est estimé entre 5 et 15 %. S'agissant du risque thromboembolique prolongé, observé après prophylaxie courte (7 à 14 jours), il reste élevé pendant les 4 à 6 semaines suivant une PTH et une FH alors qu'après une PTG, le risque est plus modéré.

Tableau II. Estimation moyenne du risque thromboembolique en chirurgie orthopédique et traumatologie

PTH - PTG - FH	
TVP totales*	~ 50 %
TVP proximales*	> 15 %
EP et/ou ETE cliniques	> 5 %
Polytraumatisé	
TVP totales*	15 à 60 %
EP et/ou ETE cliniques	< 5 %
Fracture ou lésion ligamentaire tibia/péroné, cheville et pied	
TVP totales*	~ 15 %
TVP proximales*	< 5 %
EP et/ou ETE cliniques	< 1 %
Ligamentoplastie de genou (ligament croisé antérieur)	
TVP totales*	< 5 %
EP cliniques	< 1 %
Chirurgie ambulatoire (arthroscopie du genou)	
TVP totales*	< 10 %

* Evaluation phlébographique et/ou échographique

Malgré les avancées médicales constantes, le risque thrombotique persiste dans bien des domaines. De plus, leurs conséquences sont loin d'être anodines.

22. UNE PATHOLOGIE AUX LOURDES CONSEQUENCES

221. Des conséquences médicales graves et invalidantes

Une forte mortalité :

Les maladies vasculaires cardiaques et cérébrales représentent la première cause de mortalité en France [8] avec 32% des décès, tout âges confondus. Les cardiopathies ischémiques sont responsables d'environ 45 000 morts par an; l'IDM est à lui seul responsable de la mortalité de 10 à 15% de la population adulte en France. Concernant la mortalité liée aux AVC ischémiques, si celle-ci diminue progressivement, elle présente encore un taux de mortalité de 60 % à 5 ans et les prévisions suggèrent un doublement de décès à l'horizon 2020. Un tiers des patients décèdent dans l'année suivant l'AVC et le risque de mortalité est deux fois plus important dans cette population que dans la population générale du même âge. Il s'agit de la 3ème cause de mortalité dans le monde[7].

Concernant les répercussions sur le réseau veineux, l'EP est la seule complication mortelle. Elle est responsable d'environ 10 000 décès par an sur les 100 000 cas enregistrés. Chez la femme enceinte, s'il semblerait que l'incidence de la MTEV ait diminué au cours de ces dernières décennies, ce risque demeure cinq fois plus élevé que dans la population générale. De plus, malgré une incidence faible, de l'ordre de 0,13-0,5 pour 1000 en *ante partum* et de 0,61-1,5 pour 1000 en *post partum*, l'EP demeure la première cause de mortalité maternelle : 5 à 10 décès maternels liés à une EP sont recensés chaque année en France ce qui représente une fréquence de 6 à 12 /1 000 000 naissances. De même, en chirurgie gynécologique cancérologique, l'EP est la cause principale de décès postopératoire. En cas d'hystérectomie, elle est responsable de 20% environ des décès péri-opératoires.

Des séquelles importantes :

Les séquelles des AVC sont lourdes et fréquentes : elles représentent, dans les pays industrialisés, la 1ère cause de handicap fonctionnel chez l'adulte et la deuxième cause de démence. En effet, en raison de l'importance des séquelles physiques ou psychiques, 25 à 50% des survivants restent plus ou moins dépendants d'une tierce personne pour leurs activités quotidiennes.

Les TVP sont responsables d'une lourde morbidité, notamment du fait de la maladie post-phlébitique qui entraîne un handicap fonctionnel majeur.

222. Un retentissement économique important

Parmi les 298 000 hospitalisations réalisées en 2001 pour maladies coronariennes, un tiers ont donné lieu à un traitement invasif (traitement chirurgical ou dilatation percutanée). Ce nombre est passé de 52 400 en 1993 à 116 600 en 2001 (voir annexe 1) et cette augmentation semble être attribuable au développement des traitements par voie percutanée, puisque le taux de recours à ce mode d'intervention a presque triplé tandis que le recours aux interventions chirurgicales a peu varié sur cette période. Ce développement s'est accompagné d'une utilisation intensive des stents; ces dispositifs, apparus au début des années 90, se sont généralisés jusqu'à représenter 82% des traitements percutanés en 2001[6]. Puis l'évolution s'est faite vers les stents actifs qui, dès 2005, ont bien été « implantés » dans les salles d'angioplastie avec une utilisation de 30 à 80 % selon les centres. Or, dès leur mise sur le marché, ceux-ci ont rapidement soulevé une polémique en raison du surcoût induit par leur utilisation. Pour leur défense, le prix du stent actif actuellement est quasiment l'équivalent du prix du stent conventionnel au milieu des années 1990[9] mais le surcoût lié à leur utilisation doit de toute manière être pris en compte.

La TVP et l'EP sont des maladies qui génèrent des complications tardives à type de récidives et de syndrome post-thrombotique dont il est difficile d'évaluer le coût. En effet, peu de

données sur leur poids économique global et de leurs séquelles sont disponibles. Une étude[10] rétrospective de cohorte a cependant été menée aux Etats Unis afin de déterminer les coûts médicaux directs d'un patient ayant une TVP ou une EP tout au long de la prise en charge. Ses résultats ont montré que, sur un total de 17 634 patients, les dépenses médicales annuelles étaient plus élevées chez les patients présentant une TVP ou une EP par rapport au groupe contrôle : les médianes respectives pour les TVP, EP, TVP+EP et contrôles étaient de: 7 227$, 6 381$, 6 771$ et 1 045$. Pendant et après l'épisode de TVP ou d'EP, les coûts annuels moyens montaient à 17 512$, 18 901$ et 25 554$ respectivement contre 680$ pour les contrôles. Bien entendu, ces résultats émanant de données américaines, ne peuvent s'appliquer au modèle français dans lequel les habitudes en matière de maladie thromboembolique diffèrent, mais ils suggèrent qu'un épisode initial de TVP ou d'EP génère des coûts de soins et de prise en charge élevés et que ces coûts sont encore augmentés par la survenue de complications ultérieures. De plus, la réalisation de cette étude dénote une prise de conscience intéressante de l'importance du problème[6].

3. LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES THROMBOTIQUES

L'uniformisation des pratiques professionnelles est aujourd'hui au centre des préoccupations. Les recommandations des sociétés savantes se multiplient et sont d'autant plus importantes pour les indications dans lesquelles de nouvelles molécules s'intègrent.

31. LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE, SA PROPHYLAXIE DOIT DEVENIR UNE PRIORITE.

L'intérêt d'une prophylaxie précoce et bien conduite n'est plus à démontrer comme le souligne M. SAMAMA dans son introduction de la VIII ème journée du GITA[11]: « Il est aujourd'hui bien clair qu'une prophylaxie non envisagée, négligée ou inefficace a pour conséquence la survenue d'accidents thromboemboliques. C'est dire toute l'importance du développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques pertinentes. »

Mais ceci n'est pas toujours chose facile : « Instaurer une prophylaxie, tant en milieu chirurgical que médical, implique tout d'abord d'évaluer le risque global d'accident thromboembolique d'un patient, dans des circonstances données. Son évaluation est difficile et reste souvent hasardeuse. Le risque global est en effet composé, d'une part, du risque inhérent au patient, qui suppose la connaissance et la prise en compte de la longue - mais toujours incomplète - liste des facteurs de risque ainsi que de la pertinence et de l'importance relative de chacun d'entre eux [...] et, d'autre part, du risque lié à une intervention chirurgicale, à la survenue d'une maladie ou à la prise d'un médicament (thrombose iatrogène). »

Concernant la prophylaxie antithrombotique en chirurgie : «l'expérience acquise avec les HBPM et la mise à disposition du fondaparinux relancent le débat sur le traitement le plus approprié, ses limites, ses effets secondaires et les moyens de les réduire pour conserver une balance bénéfice/risque positive et tendre à l'amélioration de la qualité de vie des patients. »
En prophylaxie médicale, « l'heure est venue de corriger, non seulement la sur- et la sous-prescription, mais aussi les choix de méthode (pharmacologique et/ou mécanique), de posologie et/ou de durée qui s'écartent sans justification des recommandations des organismes de santé (ACCP, SFAR-ANAES, consensus international). »

De nouvelles directives internationales fournissent d'ailleurs des recommandations factuelles : la nouvelle version de la déclaration de consensus international sur la prévention et le traitement de la TVP, un des grands documents élaboré par un consensus d'experts consacré à la prévention et au traitement de cette affection, a été présentée au 22ème congrès de l'Union Internationale d'Angiologie, à Lisbonne en juin 2006.

Les principaux points mis en exergue dans ces directives 2006 sont les suivantes : Partant du constat que l'EP mortelle est la première cause de mort subite chez les patients médicaux hospitalisés et qu'une personne sur vingt développe une EP mortelle en l'absence de prophylaxie antithrombotique appropriée, il est fortement « recommandé d'effectuer des évaluations de

routine du risque de TVP chez tous les patients souffrant de pathologies aiguës et de leur administrer le cas échéant une thromboprophylaxie appropriée ». Cette prophylaxie, adaptée en terme de sélection des traitements et de leurs durées, est considérée comme primordiale. Une prophylaxie à long terme (de quatre à six semaines) peut s'avérer nécessaire pour certains patients. De plus, si une prophylaxie médicamenteuse est contre-indiquée, des méthodes mécaniques, telles que la compression pneumatique intermittente et les bas de compression progressive, sont conseillées.

311. Dans les services de chirurgie

La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) dans ces recommandations de 2005 pour la pratique clinique sur le point de la prévention thromboembolique note que l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les antivitamines K (AVK) entraînent une réduction de 50 % environ du risque d'événements thromboembolique (ETE) quel que soit le type de chirurgie. L'HNF à posologie ajustée au temps de céphaline avec activateur (TCA) semble augmenter l'efficacité de l'HNF à posologie fixe (niveau 2). (Les niveaux de grades et recommandations utilisées par la SFAR sont définis en annexe 2)

- **Dans les chirurgies orthopédiques majeurs: prothèses totales de hanche et de genou et fracture du col fémoral,** le risque thrombotique étant particulièrement élevé, la SFAR recommande une prescription systématique de mesures prophylactiques (niveau 1). Elle note également que les HBPM sont plus efficaces que l'HNF après prothèse totale de hanche (PTH), de prothèse totale de genou (PTG) et fracture de hanche (FH) (niveau 1). De plus, le risque hémorragique majeur est réduit sous HBPM par rapport à l'HNF après PTG (niveau 1). Les HBPM sont également plus efficaces que les AVK après PTH et PTG, sans modification du risque hémorragique (niveau 1). Le fondaparinux est plus efficace que les HBPM sur le risque de TVP asymptomatiques (distales et proximales) mais au détriment d'un surcroît de risque

hémorragique majeur (niveau 1). De plus, le risque de thrombopénie induite serait moindre sous fondaparinux (niveau 2). Une méta analyse[12] des quatre études de phase III (EPHESUS et PENTATHLON 2000 pour la prothèse de hanche, PENTAMARKS pour la mise en place de prothèse de genou et PENTHIFRA dans le cas de patients hospitalisés pour fracture de hanche) portant sur l'évaluation du fondaparinux à la dose de 2,5mg/j dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur sur une durée de 10 jours par rapport à l'énoxaparine en injection biquotidienne de 30mg démontre qu'en terme d'efficacité le fondaparinux réduit le risque relatif d'évènements thromboemboliques phlébographiques à J11 de 55,2% (6,8 *versus* 13,7%) mais qu'en revanche, aucune différence n'a été observée pour les évènements symptomatiques à type de thromboses veineuses ou embolies pulmonaires. Au niveau du risque hémorragique, une relation statistiquement significative existe entre l'incidence des hémorragies majeures et le moment de la première injection; le risque hémorragique diminue ainsi jusqu'à devenir superposable à celui de l'énoxaparine quand l'administration est pratiquée 6 heures après la fin de l'intervention. Le risque hémorragique reste globalement un peu augmenté par rapport à l'énoxaparine comme le montre une différence significative vis-à-vis des apports transfusionnels.

Concernant le risque de TIH2, l'absence d'interaction plaquettaire a été confirmée par l'étude AMIRAL qui met en évidence une grande spécificité de cible antithrombinique, une absence d'activité sur le facteur plaquettaire IV et de réaction croisée avec les anticorps générés en cas d'hypersensibilité.

La prophylaxie prolongée en orthopédie a été étudiée par l'étude PENTHIFRA PLUS [13]. 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) recevant une injection SC quotidienne de 2,5mg de fondaparinux tandis que l'autre (n=329) recevait un placebo et ceci pendant 20 jours.

Concernant son efficacité, l'incidence d'évènements thromboemboliques phlébographiques s'est révélée significativement plus basse avec le fondaparinux qu'avec le placebo tandis qu'une légère tendance aux hémorragies majeures a été observée. En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence au niveau des hémorragies ayant une conséquence clinique.

En conclusion, les HBPM et le fondaparinux représentent deux moyens prophylactiques de première intention en PTH et PTG (grade A). Quant au danaparoïde (niveau 2) et à la désirudine (niveau 1), ils réduisent le risque thromboembolique après PTH. Toutefois, du fait de leur moindre commodité d'emploi ou d'un développement plus limité, ces deux produits représentent plutôt une thérapeutique de deuxième intention (grade B).

- **En chirurgie traumatologique :**

En polytraumatologie, les HBPM réduisent le risque d'ETE veineux avec un risque hémorragique acceptable par rapport à l'HNF (niveau 1) : elles représentent donc le traitement de référence (grade A).

En cas de traumatologie de l'extrémité distale du membre inférieur, les HBPM réduisent le risque d'ETE asymptomatique sans augmentation du risque hémorragique majeur après immobilisation plâtrée pour fracture ou lésion ligamentaire de l'extrémité distale des membres inférieurs (tibia-péroné, cheville et pied) (niveau 1). Compte tenu du risque thromboembolique modéré et de la durée de l'immobilisation, donc du traitement à prévoir (en moyenne de 45 jours), la prescription des HBPM devrait être adaptée aux facteurs de risque du patient (grade D). Elle pourrait être plus systématique en cas de lésion fracturaire (grade B).

Les modalités de prise en charge :

Il s'agit de définir quand débuter une prophylaxie et combien de temps la maintenir :

Dans les cas d'arthroplasties, et avec les HBPM, le risque thromboembolique et le risque hémorragique ne semblent pas modifiés par une administration préopératoire (12 heures avant la chirurgie) ou postopératoire (12 heures après la chirurgie) tandis qu'une administration périopératoire (entre deux heures avant et quatre heures après la chirurgie) s'accompagne d'un surcroît de risque hémorragique (niveau 2). En revanche, compte tenu du recours fréquent à des techniques d'anesthésie locorégionale, une administration postopératoire des HBPM est préférable en cas de PTH, PTG et FH (grade B).

Avec le fondaparinux, une première injection avant la sixième heure postopératoire augmente le risque hémorragique alors qu'une injection entre la sixième et la huitième heure postopératoire ne l'augmente pas et ceci sans modification de l'efficacité (niveau 2). La première injection doit donc être faite au moins 6 heures après PTH et PTG; la deuxième au moins 12 heures après celle-ci (grade B). Enfin, en cas d'insuffisance rénale modérée et/ou de poids corporel inférieur à 50 kg et/ou d'âge supérieur à 75 ans, il est préférable de retarder la première injection jusqu'à la huitième heure postopératoire (grade C).

Les durées de traitement :

Une prophylaxie prolongée par HBPM jusqu'au 42ème jour postopératoire réduit le risque thromboembolique après PTH sans augmentation du risque hémorragique majeur (niveau 1). Il est donc recommandé de prescrire une HBPM jusqu'au 42ème jour postopératoire après PTH (grade A).

En revanche, une prophylaxie prolongée par HBPM entre 30 et 42 jours postopératoires ne semble pas réduire le risque thromboembolique après PTG (niveau 2). Ainsi, après PTG, une prescription systématique d'HBPM au delà du 14ème jour postopératoire n'est pas recommandée

(grade B). Une prescription au delà du 14ème jour devrait être envisagée chez des patients à risque thromboembolique surajouté (grade B).

Quant au fondaparinux, son utilisation prolongée n'a pas été étudiée dans cette indication.

En cas de fracture de hanche (FH) :

Comme dans les cas d'arthroplastie, la première injection de fondaparinux doit être faite au moins 6 heures après FH et la deuxième injection au moins 12 heures après la première (grade B). En cas d'insuffisance rénale modérée et/ou de poids corporel inférieur à 50 kg et/ou d'âge supérieur à 75 ans, il est préférable de retarder la première injection jusqu'à la huitième heure postopératoire (grade C).

Concernant la durée de traitement, une prophylaxie par fondaparinux jusqu'au 35ème jour postopératoire réduit le risque thromboembolique après FH sans augmentation du risque hémorragique majeur (niveau 1). Il est donc légitime de prescrire du fondaparinux jusqu'au 35ème jour postopératoire après FH (grade A). Les HBPM prescrits de manière prolongée, n'ont pas été étudiés dans cette indication. Certaines HBPM ont néanmoins obtenu l'AMM pour une prophylaxie prolongée en cas de FH. et les recommandations concernant leur durée d'utilisation sont controversées : la durée initiale de 10 jours tend en effet à être prolongée à 5 semaines du fait de la persistance du risque d'ETE au-delà de 11 jours après l'intervention[14].

Dans les autres chirurgies orthopédiques et traumatologiques :

Compte tenu du risque modéré ou faible, une prophylaxie prolongée systématique au-delà du 14ème jour postopératoire n'est pas recommandée (grade C) : une indication de prophylaxie prolongée dépendra de la présence de facteurs de risque thromboembolique surajoutés (grade C).

Quant au choix de la date de début de la prophylaxie, le risque thromboembolique et le risque hémorragique sous HBPM ne semblent pas modifiés par une administration préopératoire (12

heures avant la chirurgie) ou postopératoire (12 heures après la chirurgie) alors qu'une administration périopératoire (entre deux heures avant et quatre heures après la chirurgie) s'accompagne d'un surcroît de risque hémorragique (niveau 2).

Dans les autres situations chirurgicales :

S'il s'agit d'une chirurgie mineure chez un patient de moins de 40 ans et sans facteur de risque additionnel, aucune thérapeutique n'est préconisée. Dans les autres cas, le traitement de référence fait appel soit à l'HNF soit aux HBPM.

Les posologies sont à adapter en fonction de l'importance du risque thrombotique c'est à dire en fonction de l'importance du geste chirurgical, de l'existence ou non d'un contexte néoplasique et des risques propres au malade.

La durée de traitement est habituellement de 7 à 10 jours mais peut être poursuivi plus longtemps chez les patients à très haut risque.

312. Dans les services de médecine

Certaines situations sont particulièrement à risque, il s'agit [15] :

- Des suites d'un accident vasculaire ischémique cérébral.

Lors de la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral paralytique, le risque de thrombose veineuse profonde, en général au niveau du membre paralysé, et d'embolie pulmonaire est élevé. La mortalité élevée de ces patients est également en rapport, au moins partiellement, avec l'EP. Neuf essais ont évalués l'HNF ou les HBPM dans cette indication : les résultats montrant une réduction très nette du risque thrombotique veineux, ces molécules constituent le traitement préventif de référence.

- En post infarctus du myocarde (IDM) : outre la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, les traitements anticoagulants peuvent également prévenir le risque de survenue d'une thrombose intracardiaque pouvant emboliser par la suite. Dans cette indication les HBPM à dose curative ont prouvées leur efficacité sur la mortalité.

- Chez les patients porteurs de chambres implantables. Ces chambres utilisées afin de permettre l'administration de chimiothérapies anticancéreuses ou servant à une nutrition parentérale, exposent à un risque thrombotique au niveau de la zone d'implantation du cathéter. Trois essais contrôlés ont été réalisés dans cette situation; les deux premiers, assez anciens, ont comparés, *versus* placebo, la coumadine à très faible dose (1mg/j sans adaptation de l'INR) et une HBPM à la dose de 2500UI/jour ; ceux-ci ont permis la mise en avant d'un effet antithrombotique phlébographique. Le dernier essai, également phlébographique n'a montré aucune différence entre la coumadine à 1mg/j et la nadroparine à 2850 UI/jour. Il est probable que dans cette utilisation, les HBPM devraient être administrées à des doses plus élevées mais quoi qu'il en soit les études plaidant pour le moment plutôt en la faveur de l'utilisation de coumadine à faible dose, celle-ci demeure la thérapeutique de référence.

- Dans les services de réanimation médicale.

Seulement trois essais contrôlés sont pour le moment disponibles chez ces patients pourtant à haut risque thrombotique: deux avec l'HNF et un avec la nadroparine. Tous montrant une réduction du risque thrombotique évalué par imagerie, il est proposé, après avoir évalué pour chaque malade ses risques thrombotiques et hémorragiques, de prescrire un traitement héparinique si le risque hémorragique le permet.

-En obstétrique[16] : peu d'études ont comparé HNF et HBPM et suggèrent une efficacité identique (niveau 2). L'HNF ne passe pas la barrière placentaire et peut donc être utilisée à tous les termes de la grossesse (niveau 2). Les HBPM qui ont été étudiées dans ce cadre : daltéparine et énoxaparine ne traversent pas non plus la barrière placentaire aux deuxième et troisième trimestres et n'augmentent pas le risque de malformations ou d'hémorragie néonatale (niveau 2). L'HNF semble plus fréquemment responsable d'hémorragie maternelle que les HBPM (niveau 3). Concernant les AVK, ils passent la barrière placentaire et produisent une embryopathie typique lorsqu'ils sont administrés entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée (niveau 2) et, quand ils sont administrés plus tardivement, le risque hémorragique fœtal est accru (niveau 2). La warfarine ne passe pas dans le lait maternel et peut être utilisée en post-partum (niveau 2) mais le risque hémorragique maternel est également accru (niveau 2).

Il n'existe aucune étude clinique ayant documenté l'emploi du fondaparinux en obstétrique. Cependant celui ci ne traverse pas la barrière placentaire selon une étude expérimentale (niveau 4).

Tableau III. Recommandations 2005 de la SFAR concernant la prise en charge du risque thromboembolique au cours de la grossesse

OBSTÉTRIQUE		
	Pendant la grossesse	**Post-partum et après césarienne**
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum BAT
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse BAT	Traitement préventif par HBPM à dose forte (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou daltéparine 2500 U pendant 7 - 14 jours) BAT
Risque élevé	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou dalteparine 5 000 UI/jour) ou à dose intermédiaire (enoxaparine 4 000 UI × 2/jour ou daltéparine 5 000 UI × 2/jour) au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse # BAT	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4000 UI/jour ou daltéparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement BAT
Risque majeur	Traitement curatif par HNF au 1er trimestre, puis par HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres BAT	AVK durant 3 mois au minimum BAT

En cas de SAPL symptomatique, il est souvent recommandé d'associer un traitement par faible dose d'aspirine pendant la grossesse.

BAT : Bas antithrombose

En conclusion, « La TVP est un problème de santé majeur et une maladie qui peut mettre en danger la vie du patient. Pourtant elle est évitable dans la grande majorité des cas lorsqu'une prophylaxie appropriée est administrée », souligne le Dr Ajay KAKKAR, coprésident du comité de rédaction des directives de l'Union Internationale d'Angiologie.

313. L'apport des nouvelles thérapeutiques dans le traitement de la TVP

Une mise au point précise et d'actualité réalisée par un groupe d'experts internationaux associés dans un groupe de travail rappelle la conduite à tenir face à un événement thromboembolique veineux aigu [17].

La prise en charge à la phase aiguë :

En premier lieu, il faut rappeler que le traitement anticoagulant immédiat est fondamental : il permet de réduire la morbidité et la mortalité. A l'heure actuelle, seuls les traitements par voie parentérale tels que l'héparine et les HBPM permettent d'obtenir une anticoagulation suffisamment rapide.

Les HBPM à dose ajustée au poids représentent un traitement de choix dans ce contexte, car le niveau d'anticoagulation obtenu est prévisible et ne nécessite pas de surveillance du bilan de coagulation. À l'inverse, l'utilisation d'héparine implique la surveillance du temps de thrombine pour ajuster les doses thérapeutiques et assurer ainsi un niveau d'anticoagulation constant. L'héparine reste, en revanche, indiquée en cas de dysfonction rénale et pour les patients à haut risque hémorragique.

Récemment, le fondaparinux est apparu comme une alternative nouvelle pour le traitement initial des événements thromboemboliques veineux aigus.

Enfin, quelle que soit la molécule, le traitement initial devrait être poursuivi pendant au moins 5 à 7 jours.

Le traitement d'entretien :

Utilisables par voie orale mais sans effet antithrombotique immédiat, les AVK sont tout naturellement la thérapeutique de relais. Leur introduction se fait habituellement entre le premier et le 3ème jour du traitement héparinique. La période de chevauchement ne sera arrêtée que lorsqu'une hypocoagulabilité efficace sera obtenue (signée par deux INR-cible consécutifs entre 2 et 3) et le traitement sera maintenu à dose thérapeutique pendant une durée jamais inférieure à 3 mois.

La prévention secondaire :

Dans le cadre d'une prévention suivant un événement thromboembolique ayant déjà eu lieu, le traitement anticoagulant est remarquablement efficace mais sa durée optimale est encore discutée : un traitement prolongé de 6 mois parait aujourd'hui plus efficace qu'un traitement court (de l'ordre de 3 mois).

32. La prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP)

L'EP est une obstruction brutale, partielle ou totale, d'une artère pulmonaire ou de ses branches par un caillot. Dans 90% des cas elle est la conséquence d'une thrombose veineuse en amont. Quelle que soit la gravité apparente, il y a urgence thérapeutique et donc hospitalisation sans délai. Le traitement fait appel à [2] :

-l'oxygénothérapie afin de limiter l'hypoxie,

-la sédation de la douleur,

-l'anticoagulation : dans un premier temps par l'HNF qui reste encore la forme la plus utilisée avec le même mode d'administration que dans la TVP ou par la seule HBPM ayant reçu l'AMM dans le traitement de l'EP non massive : l'INNOHEP® (tinzaparine). Puis un relais par les antivitamines K est réalisé ; cette monothérapie sera poursuivie pendant 6 mois dans la majorité des cas (elle pourra être ramenée à 3 mois dans certaines circonstances favorables où le risque n'était que transitoire).

Remarque : le traitement thrombolytique est réservé aux EP massives avec défaillance hémodynamique (état de choc). Deux produits peuvent être utilisés dans ce cas : la streptokinase (Streptase®) et le rtPA (Actilyse®).

33. Le traitement des thromboses veineuses superficielles, une prise en charge encore trop individuelle

Contrairement à la TVP, les stratégies thérapeutiques restent, dans ce cas, mal codifiées du fait du manque de données scientifiques validées. Ceci peut s'expliquer par le fait que les thromboses veineuses superficielles ont une réputation de bénignité qui doit d'ailleurs être remise en cause : elles s'associent ou se compliquent d'une TVP dans 23 à 36% des cas et d'une EP dans 4 à 17% des cas.

Trois essais randomisés récents ont testés l'effet de différentes thérapeutiques sur le risque de survenue de complications thromboemboliques. Parmi eux, deux retrouvent un effet bénéfique des HBPM prescrites à dose prophylactique sur le risque d'extension du thrombus. Les résultats ont également montrés que la durée de 10 jours prévue initialement était probablement trop courte puisque beaucoup d'évènements thromboemboliques sont survenus dans les 20 jours suivant l'arrêt du traitement.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est donc probable que la prescription d'une HBPM à dose prophylactique pendant un mois, associée à une compression élastique puisse constituer le meilleur traitement pour la majorité des malades mais des essais thérapeutiques à plus grande échelle restent indispensables afin de pouvoir émettre des recommandations officielles [15].

34. Les accidents vasculaires cerebraux (AVC)

341. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels (AVCIA)

Les AVCIA durables et transitoires résultent le plus souvent d'une occlusion artérielle intracrânienne de nature thromboembolique. Ils sont souvent causés par une cardiopathie emboligène sous jacente, en général une fibrillation auriculaire (FA) qui relève donc d'un traitement antithrombotique. Quand la cause embolique est écartée, il s'agit d'un AVC ischémique athéro-thrombotique [15].

3411. L'intérêt d'une anticoagulation à la phase aiguë

Dans les AVC ischémiques artériels durables et transitoires, le traitement anticoagulant se justifie par le fait que les premiers jours suivant l'accident constituent une période à haut risque où divers évènements thromboemboliques sont encore susceptibles de se produire :

- Sur le plan artériel ils peuvent être responsables de l'aggravation de l'ischémie cérébrale et/ou de sa récidive précoce par l'extension du thrombus ou du fait d'une nouvelle embolie.
- Sur le plan veineux, l'immobilisation entraînée par le déficit moteur, séquelle fréquente de l'AVC, est un risque thrombotique supplémentaire[15].

Les recommandations de pratique de l'American College of Chest Physicians sont les suivantes :

- Les essais qui ont testé l'HNF, les HBPM et les héparinoïdes ont montré une augmentation du risque hémorragique sans bénéfice clair.
- Il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement anticoagulant à dose décoagulante chez des patients non sélectionnés.
- Pour les patients présentant une cardiopathie emboligène, une anticoagulation précoce est certainement bénéfique chez ceux à haut risque de récidive embolique.
- Pour les accidents ischémiques cérébraux source d'une restriction de la mobilité, il est recommandé d'utiliser des doses prophylactiques faibles d'HNF, d'HBPM ou d'héparinoïde en cas d'absence de contre-indication à l'anticoagulation.

3412. La prévention des récidives à long terme chez les patients en FA

Les AVK et l'aspirine sont privilégiés en fonction des risques encourus.

- L'aspirine ne prévient qu'un AVC sur cinq et doit être réservée aux patients jeunes sans cardiopathie décelable ni hypertension artérielle.

➢ Comparés au placebo, les AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) préviennent deux AVC sur trois et, comparés à l'aspirine, ils diminuent de moitié le risque d'AVC ischémiques. De plus, ils réduisent la gravité des AVC en terme de sévérité clinique et de décès[7].

Dans un souci d'optimisation du rapport bénéfice/risque des stratégies médicamenteuses employées, des schémas de stratification ont permis de définir des groupes de patients à risque d'AVCIA élevé, modéré et faible.

Tableau IV. Place des AVK en fonction de la stratification du risque d'AVCIA

	Pourcentage d'AVCIA /an	Recommandations
FA à haut risque d'AVCIA	10 % > 4%	AVK (INRentre 2 et 3)
FA à risque modéré d'AVCIA	2-4%	AVK ou aspirine
Fa à faible risque d'AVCIA	<2%	Aspirine

Remarque : pour les patients à risque modéré, la décision de mettre en route un traitement AVK au long cours sera fonction de l'importance du risque spontané de récidive thromboembolique, de la cause de l'AVCIA et du bénéfice thérapeutique apporté.

3413. La prévention de la récidive dans les AVC athéro-thrombotiques

Après un premier AVC ou accident ischémique transitoire (AIT), l'efficacité de l'aspirine pour réduire le risque de récidive, d'IDM et de décès d'origine vasculaire est démontré. Le clopidogrel est à peine plus efficace qu'elle. Quant au dipyridamole, son effet protecteur semble s'ajouter à celui de l'aspirine mais la supériorité de cette association sur l'aspirine seule n'a été démontrée que par une étude.

En pratique, l'aspirine doit donc être utilisée seule en première intention. En cas de récidive, elles est remplacée par le clopidogrel ou est associée à du dipyridamole[7].

342. Les AVC par thrombose veineuse

Moins fréquents que les précédents, il n'en reste pas moins que leur diagnostic est une urgence. L'indication d'un traitement anticoagulant ne fait ici guère de doute : l'utilisation d'une HNF ou d'une HBPM à la phase aiguë même en cas d'infarctus hémorragique dû à la thrombose d'un sinus suivi d'une anticoagulation orale pendant 3 à 6 mois avec un INR entre 2 et 3 est recommandée.

35. LES CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES NECESSITANT UNE ANTICOAGULATION

351. Quelles thérapeutiques privilégier pour la prise en charge des cardiopathies ischémiques ?

Tout d'abord, il est nécessaire de distinguer, sur le plan nosologique, le syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation du segment ST (SCA ST+) ou infarctus transmural et le syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA non ST+), ce dernier recouvrant l'angor instable et l'infarctus sans sus décalage persistant de ST (anciennement infarctus sans onde Q).

Les syndromes coronaires aigus[5] sans élévation de ST :

Il s'agit de l'ensemble des formes cliniques d'angine de poitrine pouvant évoluer à échéance de quelques heures ou jours vers la constitution d'un IDM. C'est l'urgence coronaire la plus fréquente. Le mécanisme qui fait intervenir l'agrégation plaquettaire et la formation d'un thrombus blanc mais non occlusif et qui n'évolue pas au stade de thrombus fibrinoplaquettaire (le processus de fibrinolyse physiologique évitant la formation d'un thrombus de fibrine). Ceci explique que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires les plus puissants seront particulièrement utiles pour éviter l'évolution vers l'occlusion complète mais que la fibrinolyse est inefficace. La subdivision en angor instable dans lequel les troponines restent normales et en IDM sans onde Q (troponines élevées) apporte simplement une justification pronostique.

Le traitement, vigoureux et bien codifié, a pour but d'empêcher l'évolution vers la thrombose coronaire complète et donc vers l'IDM avec sus décalage du segment ST. Il comprend, en complément du traitement anti-ischémique, un traitement antithrombotique :

- Aspirine VO 500mg en dose de charge puis 160 à 300mg /jour
- Clopidogrel : dose de charge de 300mg puis traitement d'entretien à la posologie de 75 mg/jour.

En association avec l'aspirine, le clopidogrel réduit de 30% la morbimortalité coronaire ($p < 0,001$) par rapport à l'aspirine seule. Cette association permet de bloquer les deux voies d'activation plaquettaire, la voie du TXA2 et celle de l'ADP, médiateurs libérés lors de l'activation plaquettaire. Ce double blocage permet une inhibition de l'agrégation évaluée à 40-60%. Le bénéfice clinique de cette association est observée dès la première heure et se maintient sur le long terme.

- Héparinothérapie : depuis que plusieurs études ont montré au minimum l'équivalence en termes d'efficacité et de tolérance des HBPM à dose curative par rapport à l'HNF et ceci avec une plus grande maniabilité, les HBPM sont devenues, dans cette indication, la thérapeutique numéro un. Ainsi, les recommandations des sociétés de cardiologie nord américaine et européenne publiées en 2000 précisent que l'énoxaparine (seule HBPM ayant montrée sa supériorité) à raison de 100 U/kg toutes les 12 heures devient préférable à l'HNF en l'absence de revascularisation dans les 24 heures. De plus, les HBPM ont montré une bonne tolérance lors de leurs associations aux anti GPIIb/IIIa, molécules faisant partie de l'arsenal thérapeutique des syndromes coronariens aigus devant bénéficier d'une revascularisation.

- Les antagonistes aux récepteurs IIb/IIIa : leur utilisation est formellement indiquée d'emblée dans les formes sévères (angor très sévère et résistant ou récidivant sous le traitement sus cité, modification de l'ECG, élévation des troponines. Elles permettent la réalisation d'une angioplastie dans de meilleures conditions de sécurité.

- Une coronarographie sera généralement pratiquée au bout de 48 heures de traitement: les indications de revascularisation sont larges, elles dépendent de la gravité du tableau clinique et biologique et des constatations coronarographiques. Une angioplastie coronaire avec ou sans endoprothèse réduit de 20 à 30% la morbimortalité coronaire et ce d'autant plus que le profil de risque des patients est élevé.

L'IDM avec sus-décalage persistant du segment ST :

L'agrégation plaquettaire puis l'occlusion coronaire entraînent une destruction cellulaire qui se propage de l'endocarde jusqu'à l'épicarde. La conférence de consensus sur la prise en charge de l'IDM à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie datant du 23 novembre 2006[18] fait le point sur les stratégies mises en œuvre.

A la phase aiguë, il est démontré que la reperfusion coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM contribue largement à améliorer le pronostic des patients. La relation entre le bénéfice pronostique et la précocité de la reperfusion a été établie et cela quel que soit le moyen thérapeutique de la reperfusion [...]. La comparaison des données des registres français USIC 1995 et USIC 2000 montre que le déploiement progressif d'une stratégie précoce de reperfusion coronaire a permis en 5 ans une réduction significative de la mortalité à 5 jours et une augmentation également significative de la survie à 1 an. Le traitement actuel de l'IDM aigu repose donc sur une reperfusion précoce et efficace de l'artère coronaire responsable de la nécrose myocardique. Celle ci peut être obtenue de manière pharmacologique (thrombolyse) ou mécanique (angioplastie) :

Le traitement thrombolytique reste le traitement standard de référence pour le plupart des IDM. Il a l'avantage de sa simplicité: réalisable en tous lieux du territoire, à l'intérieur comme à l'extérieur d'un établissement de soins, sous réserve d'un environnement de réanimation, il est un élément clef de l'égalité des chances face à l'IDM aigu. Il doit être débuté le plus précocement possible par rapport au début de la douleur: son efficacité est optimale au cours des trois

premières heures, demeure acceptable jusqu'à la douzième heure mais n'a aucun bénéfice au-delà.. En revanche, le risque hémorragique intracérébral est incontournable malgré le respect strict des contre-indications. Il est compris entre 0,5 et 1 %, et de pronostic grave puisque la moitié d'entre eux entraîne le décès et un sur quatre est responsable d'un AVC avec séquelles modérées ou sévères[7]. Concernant le choix du fibrinolytique, le jury recommande l'utilisation de la ténecteplase, produit fibrino-spécifique utilisable en *bolus* intraveineux unique, à demi vie courte, adaptable au poids du patient, la dose ne devant cependant pas excéder 10 000 UI, soit 50 mg de ténectéplase. Les arguments motivant ce choix (de grade B) étant :

- l'amélioration du rapport bénéfices/risques par rapport au rt-PA ;
- l'efficacité thérapeutique persistante au-delà de la 4ème heure ;
- sa facilité d'emploi (gain de temps).

Au contraire, le jury recommande de ne pas utiliser la streptokinase (grade B) du fait d'une efficacité moindre comparativement aux autres agents fibrinolytiques ainsi que d'une réduction de son index thérapeutique au-delà de la 4ème heure.

A l'ère des stents, des thiénopyridines et des anti-GPIIb/IIIa, **l'angioplastie primaire** est la meilleure stratégie de reperfusion des patients présentant un IDM lorsqu'elle peut être réalisée aussi rapidement que la thrombolyse IV: elle permet de rouvrir l'artère occluse dans près de 90 % des cas contre seulement 60 % pour la fibrinolyse tout en présentant un risque hémorragique inférieur.

L'angioplastie coronaire après thrombolyse est justifiée par un taux d'échec élevé de la thrombolyse. Il s'agit d'une angioplastie de « sauvetage » c'est à dire réalisée 60 à 90 minutes après constatation de l'échec de la reperfusion. Le choix de la stratégie mécanique ou pharmacologique repose sur l'argumentaire suivant : dans les trois premières heures après le début des symptômes, il est montré (grade B) que l'angioplastie primaire et la fibrinolyse font jeu

égal en termes de réduction de mortalité à 30 jours à condition que cette technique puisse être mise en oeuvre avec un délai « premier contact médical-expansion du ballonnet » inférieur à 90 minutes. En revanche, au-delà de la 3ème heure, le bénéfice de la fibrinolyse s'estompe au profit de l'angioplastie primaire qui expose en plus à un moindre taux d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.

L'angioplastie primaire apparaît donc comme la technique à privilégier, en gardant à l'esprit qu'elle doit être effectuée dans le délai maximal de 90 minutes. Après ce délai, la fibrinolyse est à réaliser en l'absence de contre-indication. Au-delà de la 12ème heure, il est admis que la reperfusion urgente ne diminue ni la mortalité, ni la morbidité des SCA ST+. Cependant certaines situations peuvent amener à considérer une reperfusion tardive réalisée de manière privilégiée par angioplastie.

Les traitements antithrombotiques adjuvants[19] : ils sont nécessaire afin de prévenir l'extension d'un thrombus intracoronaire déjà formé ainsi qu'une réaction thrombotique excessive favorisée par les traitements de reperfusion employés à la phase aiguë. Ces traitements sont en effet prothrombogènes : la fibrinolyse par la libération de thrombine piégée dans le caillot en cours de lyse et l'angioplastie par la dissection de la paroi artérielle qui libère du matériel prothrombogène contenu dans la plaque.

▪ **l'aspirine :** son bénéfice dans le traitement des SCA est démontré (grade A) : elle réduit de 30% le risque de récidive d'IDM et de 15% la mortalité globale. C'est pourquoi, en dehors de ses contre-indications (allergie vraie et diathèse hémorragique majeure), l'aspirine doit être administrée *per os* ou par voie intraveineuse (IV) à la posologie de 160 à 500 mg dès les premiers symptômes évoquant un SCA (grade A), y compris lors de la régulation téléphonique d'un appel pour douleur thoracique très évocatrice d'IDM chez un sujet conscient pour une voie orale.

▪ **le clopidogrel :** il est recommandé à la phase précoce d'un SCA ST+, en association avec l'aspirine ou seul si celle-ci est contre-indiquée (grade A). La posologie initiale recommandée est une dose de charge de 300 mg *per os* pour les patients de moins de 75 ans, et de 75 mg pour les patients de plus de 75 ans. Le bénéfice d'un prétraitement par clopidogrel en complément d'une thrombolyse est démontré : le taux de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM, d'AVC est réduit de 38%. Lorsqu'une angioplastie est nécessaire après thrombolyse (dans un délai de 2 à 8 jours), ce prétraitement réduit de 41% la fréquence des événements majeurs survenant à 30 jours (7,5 contre 12%). L'utilisation de celui-ci en complément de l'aspirine au stade aigu d'un IDM avec ou sans susdécalage de ST apporte un bénéfice non négligeable: le fréquence des décès, la récidive d'infarctus est réduite de 10,1% à 9,2% pendant les 15 premiers jours post infarctus.

▪ **les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa :** ils n'ont leur place ni seuls par manque d'efficacité, ni en association avec une fibrinolyse, du fait de la majoration du risque hémorragique (grade B). Leur utilisation en phase aiguë de SCA ST+ ne doit s'envisager qu'en administration préalable à une angioplastie primaire. Ils diminuent alors de moitié les complications ischémiques précoces[7]. La molécule conseillée est l'abciximab à la posologie de 250 µg/kg par voie IV suivie d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min.

▪ **l'héparinothérapie :** elle réduit la formation du thrombus. L'HNF est utilisée en *bolus* puis en perfusion selon des protocoles adaptés au traitement fibrinolytique ou à l'angioplastie. Quant aux HBPM, elles sont en cours de validation :

En cas de fibrinolyse, l'énoxaparine utilisée hors AMM en *bolus* initial IV de 30 mg, suivi d'injections SC de 1mg/kg toutes les 12 heures est supérieure à l'HNF chez les patients de moins de 75 ans, à fonction rénale normale (grade B). La FDA a d'ailleurs, début 2007, accordé une

procédure de revue prioritaire concernant la demande d'une nouvelle indication de la molécule dans l'IDM avec sus décalage de ST .Cette décision s'appuie sur les résultats de l'étude ExTRAC-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombosis Reperfusion for Acute myoCardial Treatment Thrombolysis In Myocardial Infarction – Study 25) présentée lors des 55èmes journées scientifiques annuelles de l'American College of Cardiology en 2006. L'étude avait portée sur plus de 20 000 patients présentant un IDM avec sus-décalage de ST qui relevaient d'un traitement fibrinolytique. En revanche, chez le sujet de plus de 75 ans et l'insuffisant rénal, l'HNF à la posologie de 60 UI/kg pour le *bolus* initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h) reste recommandée (grade B).

En cas d'angioplastie, il n'y a pas d'arguments en faveur des HBPM par rapport a l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence.

Le traitement instauré à la suite de la phase aiguë :

L'aspirine par voie orale à faible dose (inférieure à 160 mg) diminue significativement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire du post-infarctus, c'est la conclusion de la méta-analyse de l'AntiThrombotic Trialist's Collaboration dans laquelle l'aspirine 75-150mg/j a diminué avec un recul de deux ans, la mortalité totale de 11%, la mortalité cardiovasculaire de 15%, les récidives d'IDM non mortels de 28% et des AVC non mortels de 36%.

Lors de la mise en place d'une endoprothèse, et s'il s'agit d'un stent nu, la prescription de sortie comportera de l'aspirine à 75 ou 100 mg/j et du clopidogrel 75 mg/j pendant 3-4semaines puis de l'aspirine seule à dose de 75 à 100 mg/j à vie. Pour un stent actif l'association aspirine 75 ou 100 mg/j et clopidogrel 75 mg/j sera poursuivie pendant au moins un an (recommandation issue d'une extrapolation des études menées dans les syndromes coronariens aigus sans élévation de ST) puis relayée par de l'aspirine seule à dose de 75 à 100 mg/j à vie.

Les AVK, même s'ils diminuent la morbi-mortalité cardiovasculaire (un INR situé entre 2,4 et 4,8 diminue significativement de 22% le risque de décès, de 42% celui d'IDM et de 63% celui de tout accident thromboembolique), restent réservés aux intolérances à l'aspirine et aux IDM à risque thromboembolique élevé du fait du risque hémorragique et de la servitude du traitement[7].

352. Cardiopathies non ischémiques emboligènes, le cas des prothèses valvulaires mécaniques

L'HNF reste le traitement standard en postopératoire du remplacement valvulaire par une prothèse mécanique mitrale ou aortique. Cependant devant les avantages des HBPM, et ce malgré l'absence d'AMM, la tendance est forte de les substituer à l'HNF.

Le traitement de fond fait appel aux AVK qui peuvent être, en cas de nécessité (exemple : embolies systémiques malgré un traitement AVK bien conduit), complétés par un antiagrégant plaquettaire.

36. L'ABSENCE DE TRAITEMENT EFFICACE POUR LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES THROMBOTIQUES AU COURS DES CHOCS SEPTIQUES

Le sepsis sévère qui est généralement défini par une infection associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique, une défaillance aiguë d'un ou plusieurs organes, une hypoperfusion ou une hypoventilation, est constamment responsable de troubles de l'hémostase. L'agression infectieuse provoque un état procoagulant et antifibrinolytique qui prolonge l'oblitération vasculaire et aggrave les dysfonctions viscérales. Les inhibiteurs naturels de la coagulation (TFPI, antithrombine et protéine C) ayant pour rôle de limiter le processus coagulant mais également de moduler les réactions inflammatoires et la vasomotricité sont consommés ou inhibés. La survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut en être la conséquence. La restauration du potentiel anticoagulant est naturellement assurée lorsque la cause est rapidement maîtrisée, l'état hépatique normal et les lésions endothéliales limitées; les capacités de synthèse des systèmes anticoagulants physiologiques étant dès lors suffisantes pour

arrêter le processus thrombotique. Malheureusement, ces capacités sont souvent dépassées par l'intensité du processus infectieux et la génération explosive de thrombine.

Or, il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement bien établis pour la prise en charge de ces troubles : l'héparine, les concentrés d'antithrombine et la protéine C recombinante sont ou ont déjà été testés dans cette indication mais leur efficacité reste très discutée :

- L'héparine, considérée pendant très longtemps comme le traitement de référence, est aujourd'hui considérée comme dangereuse à la phase initiale : elle amplifie le risque hémorragique lors de son utilisation à dose anticoagulante et se révèle inefficace à faible dose (par effondrement de l'activité de l'antithrombine (AT)). De plus, des études récentes ont montré qu'elle diminuait l'affinité de cette dernière pour les glycosaminoglycanes de l'endothélium empêchant ainsi son activité anticoagulante et anti-inflammatoire au niveau microcirculatoire.

- L'utilisation de l'antithrombine (Aclotine® LFB) dispose en France d'une AMM dans le traitement des CIVD quelle qu'en soit l'étiologie mais son efficacité est limitée.

- L'utilisation de la protéine C activée (PCa) recombinante humaine (alpha-drotrecogin : Xigris®) a fait, quant à elle, l'objet d'une étude multicentrique internationale randomisée en double insu contre placebo : l'étude PROWESS. Les résultats ont montré que le traitement était associé à une réduction du risque relatif de décès de 19,4 %, avec une réduction brute de 6,1 % de la mortalité à 28 jours mais que l'effet n'était significatif que chez les patients présentant un état septique sévère de survenue récente, responsable de deux défaillances viscérales et dont le score de gravité était élevé. De plus, l'incidence des effets adverses hémorragiques était significativement plus élevée chez les patients traités, alors même que les patients présentant un risque hémorragique n'étaient pas inclus. Il est à noter que l'existence d'une interaction entre la PC activée recombinante et l'héparine (l'activité de l'inhibiteur naturel de la PC étant très

augmentée par l'héparine) rend leur association illogique et dangereuse. En conclusion, il ne s'agit pas d'un traitement spécifique des troubles de la coagulation rencontrés lors des chocs septiques. Les indications réglementaires actuelles de la molécule ne sont d'ailleurs fondées que sur la présence du sepsis.

LES STRATEGIES ANTITHROMBOTIQUES EXISTANTES

1. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUX DISPONIBLE EN 2007

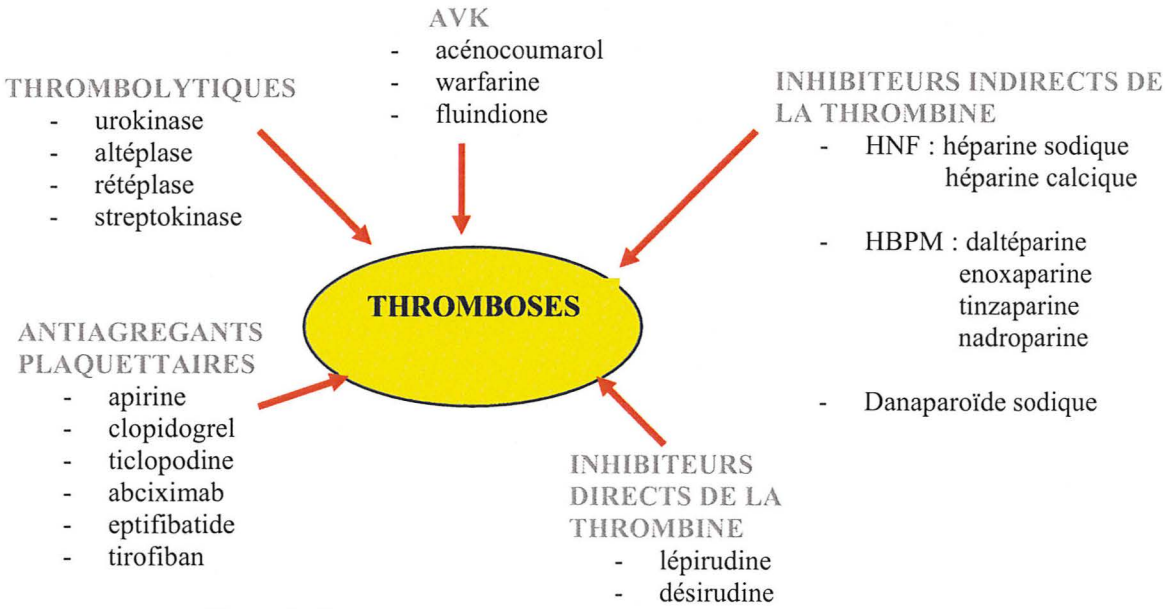


Figure 1. Les classes antithrombotiques.

11. LES AVK, SEULS ANTICOAGULANTS ACTIFS PAR VOIE ORALE

On dénombre en France environ 630 000 patients[20] sous AVK (selon le bilan démographique de l'INSEE en 2005) soit presque 1% de la population. Cette évaluation est réalisée par le nombre de comprimés vendus chaque année, la dose moyenne quotidienne et la durée moyenne de traitement[21].

Mécanisme d'action[22] :

Les AVK inhibent la gamma-carboxylation vitamine K dépendante des facteurs II, VII, IX et X. La vitamine K est nécessaire à la carboxylation post-translationnelle, sous l'influence d'une carboxylase, des résidus glutamate de certaines protéines pour les transformer en gamma-carboxyglutamate. Les résidus glutamate ainsi carboxylés sont des diacides qui peuvent fixer chacun un ion Ca^{2+}, les rendant ainsi fonctionnels, capables d'interagir notamment avec les

phospholipides. Cette carboxylation s'effectue en présence d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vitamine K réduite (KH_2). La vitamine K réduite, oxydée au cours de la réaction et régénérée par une époxide-réductase et une NADPH-quinone-réductase. Les AVK inhibent cette régénération.

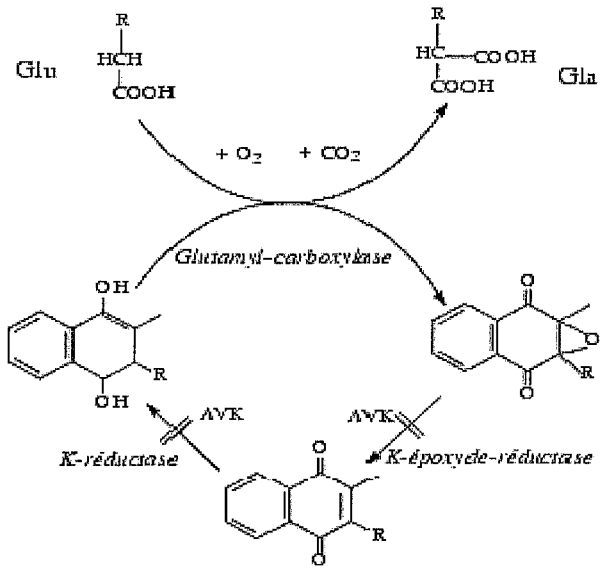


Figure 2. Site d'action de la vitamine K et de ses antagonistes

L'effet anticoagulant des AVK est donc dû à une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Il s'agit d'un mécanisme indirect, nécessitant un délai d'action d'au moins trois jours et justifiant, en situation urgente, une coprescription avec un antithrombotique d'action immédiate.

Présentation des spécialités disponibles en France en 2007:

Tableau V. Principales caractéristiques des antivitamines K disponibles en France en 2007.

	Coumariniques		Dérivés de l'indanedione
DCI	Warfarine	acénocoumarol	Fluindione
Spécialités	COUMADINE® 2 mg COUMADINE® 5 mg	SINTROM® 4mg MINISINTROM® 2 mg	PREVISCAN®
Demi-vie	Longue : > 35h	Courte : 8h	Longue : 31 h
Temps nécessaire au retour à la normale après arrêt de l'administration	4 jours	2 -3 jours	3-4 jours

Remarque : on distingue les AVK à demi-vie courte, inférieure à 24 heures et les AVK à demi-vie longue. En pratique clinique, les AVK à demi-vie longue permettent d'obtenir a priori un effet anticoagulant plus stable dans le temps.

Tableau VI. Les caractéristiques pharmacologiques communes aux AVK.

	Caractéristiques	Conséquences en thérapeutique
Liaison protéique	Très forte (supérieure à 95%) Principalement à l'albumine	Nombreuses interactions médicamenteuses
Métabolisation	Hépatique par le système des cytochromes P450	Attention en cas d'insuffisance rénale
Elimination	Urinaire sous forme inactive	
Particularités	Passage placentaire et dans le lait maternel	Tératogène au 1er et 3ème trimestre Provoque des fausses couches et des hémorragies fœtales tout au long de la grossesse.

Surveillance biologique :

Elle est nécessaire tout au long du traitement et est réalisée par l'intermédiaire de l'INR dont les valeurs cibles sont fonction des indications (Voir en annexe 3).

12. LES HEPARINES

Elles regroupent l'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaires mais aussi un héparinoïde de synthèse : le danaparoïde sodique.

121. L'héparine non fractionnée (HNF)

L'HNF est un polysaccharide hétérogène qui se lie à un domaine spécifique de l'antithrombine, modifie sa conformation et accélère d'environ 1000 fois son effet neutralisant vis à vis des serines protéases : facteur Xa, thrombine et facteur IXa notamment. Il existe trois groupes de chaînes : les chaînes courtes qui présente uniquement une activité anti-Xa et les chaînes moyennes et longues (Masse moléculaire >5400 Da) qui ont une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa.

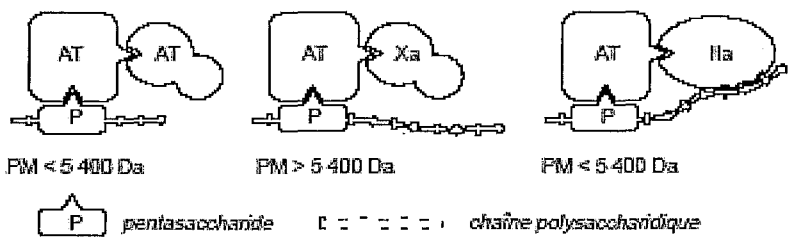


Figure 3. Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa[23].

La chaîne polysaccharidique d'héparine, représentée par son motif pentasaccharidique (P), permet la liaison de l'héparine à l'antithrombine (AT). L'inhibition de la thrombine (IIa) requiert une liaison non spécifique entre la chaîne d'héparine et la thrombine. Cette liaison ne peut se faire que si la chaîne d'héparine contient plus de 17 sucres (PM supérieur à 5400 Da). L'inhibition du facteur Xa ne requiert pas cette liaison non spécifique.

Les inconvénients sont nombreux :

- une utilisation uniquement parentérale,
- un risque important de thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH 2) qui nécessite un suivi plaquettaire rigoureux, (voir mécanisme TIH 2 en annexe 4)
- une adaptation posologique à réaliser en fonction du TCA.

Tableau VII. Héparine non fractionnée et traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse : mode d'administration et surveillance biologique[23].

Mode d'administration	Moment du prélèvement	Héparinémie (UI/ml)	TCA Malade/témoin
Perfusion continue Intraveineuse	Indifférent	0,3-0,6	2-3
Sous-cutané	Mi-chemin entre deux injections	0,3-0,6	2-3
	Avant injection suivante	0,15	1,5

122. Les HBPM

Ce sont des spécialités constituées d'une forte proportion de chaînes courtes. Elles présentent donc une activité anti-Xa dominante.

Tableau VIII. Présentation des spécialités d'héparines commercialisées en France[25].

HNF				
DCI	Héparine sodique		Héparine calcique	
Spécialités	HEPARINE Choay IV®		CALCIPARINE SC®	
HBPM				
DCI	Daltéparine sodique	Enoxaparine sodique	Tinzaparine sodique	Nadroparine sodique
Spécialités	FRAGMINE®	LOVENOX®	INNOHEP®	FRAXIPARINE® FRAXODI®

Tableau IX. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antithrombotiques antithrombine-dépendants [15]

	HNF	HBPM	Danaparoïde	Fondaparinux
Administration	IV ou SC	SC	IV ou SC	SC
Biodisponibilité	30% en SC	En SC : quasi 100%		En SC : 100%
Demi-vie	Dose dépendante En IV, de l'ordre de 60 à 120 min En SC, environ 4h	3-4h		Environ 17h chez les sujets jeunes Environ 21h chez les sujets âgés
Elimination préférentielle	Voie endothéliale, macrophages et rénale	Rénale sous forme peu ou pas métabolisée	Rénale	Rénale sous forme inchangée à 64-77%
Ratio antiXa / anti IIa	1	3-4	Environ 20	Anti Xa pure
Surveillance systématique	TCA ou anti-Xa car dose –réponse non prévisible, non reproductible.	Anti Xa en utilisation curative uniquement	Anti Xa	Aucune
Risque de TIH2	+++	++	+	Inconnue
Surveillance plaquettaire	Une numération avant traitement puis 2 fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.			En début et fin de traitement

Remarque : rappels sur la TIH 2 en annexe 4.

Leurs avantages sur l'HNF sont une réponse anticoagulante standardisée, une biodisponibilité par voie sous cutanée meilleure même à faible dose et un risque thrombopénique moindre.

Posologies : elles sont à adapter en fonction du poids du patient, de l'utilisation curative ou prophylactique, du type de chirurgie….voir annexe 5.

123. Un héparinoïde de synthèse : le Danaparoïde sodique (ORGARAN®)

Il s'agit d'un mélange de plusieurs glycosaminoglycanes distincts de l'héparine. Il contient notamment de l'héparane sulfate qui active l'antithrombine et du dermatan sulfate qui active le second cofacteur de l'héparine.

Son avantage avancé réside dans le fait que dans la majorité des cas, il n'y a pas de réactivité croisée entre l'Orgaran® et les anticorps antihéparine qui provoquent les thrombocytopénies immunoallergiques. Il est à noter que ce risque de réactivité croisée n'est pas totalement écarté : *in vitro*, il atteint 5 à 10%[24].

Ce médicament constitue donc une option thérapeutique utile lorsque le diagnostic de TIH2 est évoqué ou en cas d'antécédent de TIH2 mais sa prescription ne dispense pas du suivi plaquettaire: une numération quotidienne est nécessaire. Le dosage de l'activité anti Xa plasmatique n'est, en général, pas nécessaire mais il peut être utile dans certaines situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé. Elle doit alors, rester inférieure à 0,5 UI/ml en utilisation prophylactique et être comprise entre 0,5 et 0,8 UI/mL en curatif[25].

13. Les hirudines recombinantes

L'hirudine est un polypeptide composé de 65 acides aminés qui inhibe directement la thrombine. Initialement isolé des glandes salivaires de la sangsue médicinale, *Hirudo medicinalis*, elle est aujourd'hui disponible sous forme recombinante : il s'agit de la désirudine et la lépirudine, commercialisées en France depuis 1997 sous les noms de REVASC® et REFLUDAN®. Elles sont indiquées respectivement dans la prévention des TVP après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) et chez les patients atteints de TIH de type II .

Les avantages et inconvénients de chacune :

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. Un large essai évaluant près de 1 600 patients opérés d'une PTH en première intention a montré une efficacité supérieure de la désirudine comparativement à l'énoxaparine pour la prévention des TVP phlébographiques proximales (4,5 *versus* 7,5%) et totales (18,4 *versus* 25,5%) ; le nombre d'événements cliniques n'était quant à lui, pas différents d'un groupe à l'autre aussi bien durant la période de traitement que pendant celle de suivi. En contrepartie, l'impossibilité d'antagoniser son activité et la nécessité d'une surveillance par le TCA modifie les habitudes de prise en charge actuellement en vigueur en orthopédie. De plus, s'il n'existe pas de risque de thrombopénie induite, l'utilisation des hirudines peut conduire à une production d'anticorps dont la conséquence clinique est une modification de l'activité anticoagulante pour une même posologie.L'arrivée sur le marché des anti-Xa tels que le fondaparinux devrait compromettre fortement l'avenir du REVASC®.

La lépirudine a, elle, une indication très restreinte : le traitement des TIH2 [26].

14. Les antiagrégants plaquettaires

Ils sont essentiellement utilisés pour prévenir ou limiter la thrombose artérielle qui complique l'athérosclérose. En effet, ce type de thrombose implique la génération de thrombine à la surface d'un nombre suffisant de plaquettes activées résidant durablement à l'interface entre une plaque rompue ou érodée et le sang circulant. Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire peuvent être séparés en deux grandes catégories : les anti-activateurs et les inhibiteurs de l'agrégation proprement dits (inhibiteurs du complexe GPIIb/IIIa).

Tableau X. Les produits disponibles en France et leurs caractéristiques [25]

	Spécialités	Mécanisme d'action
Aspirine	ASPIRINE UPSA® 325mg ASASANTINE®	Inhibition de la synthèse de TXA2 du fait du blocage de la cyclo oxygénase plaquettaire par acétylation Inhibiteur **irréversible** de la PGH synthase
Acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC® 75/160/300mg	
Clopidogrel	PLAVIX®	Inhibiteurs **irréversibles** au niveau d'un des récepteurs plaquettaires P2Y12 à l'ADP. Voir mécanisme d'action en annexe 6.
Ticlopidine	TICLID®	
Dipyridamole	PERSANTINE® 10 mg/2ml sol inj et 75mg cpé ASASANTINE® LP	- Ralentit la recapture de l'adénosine par les GR, les plaquettes et les cellules endothéliales. - augmente le taux intraplaquettaire d'AMPc
Abciximab	REOPRO®	fragment Fab chimérique murin-humain d'un Ac monoclonal murin, inhibe l'interaction fibrinogène-cxe GPIIb/IIIa, mécanisme moléculaire de l'agrégation. Inhibe l'interaction Fg- cxe GPIIb/IIIa
Tirofiban	AGRASTAT®50 µg/ml	Inhibiteurs compétitifs de la liaison du fibrinogène aux plaquettes
Eptifibatide	INTEGRILIN® 2mg/ml 0,75mg/ml	Heptapeptide cyclique de synthèse Inhibiteur réversible de l'agrégation plaquettaire qui agit en prévenant la liaison du fibrinogène, du facteur Willebrand et autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la GPIIb/IIIa

Les indications de chacun en 2007 [25]:

L'aspirine et l'acétylsalicylate de lysine sont indiquées dans la prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : elles diminuent la mortalité et la morbidité de cause cardiovasculaire après IDM, dans l'angor stable et

instable (en dehors de la phase aiguë), lors d'angioplastie coronaire transluminale et après un accident ischémique cérébral transitoire

Les thiénopyridines sont indiqués pour la prévention des événements liés à l'athérothrombose chez les patients souffrant d'un IDM, d'un AVC ischémique ou encore d'un SCA sans sus décalage de ST. Le clopidogrel est devenue la molécule de référence de cette classe en supplantant la ticlopidine du fait de son absence de toxicité hématologique.

Le dypiridamole, peut être utilisé seul et par voie injectable comme outil diagnostique. Il est associé aux AVK pour la prévention des accidents thromboemboliques systémiques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. Associé à l'aspirine (association fixe dans la spécialité ASASANTINE®) il prévient la survenue d'AVC après un accident ischémique transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose et datant de moins de 3 mois.

L'abciximab, toujours associé à l'aspirine et l'héparine, prévient les complications cardiaques ischémiques chez les patients faisant l'objet d'une intervention coronaire percutanée et réduit à court terme le risque d'IDM chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel et chez lesquels une intervention coronaire percutanée est programmée.

Le tirofiban et l'eptifibatide sont indiqués, en association à l'acide acétylsalicylique et à l'héparine, en prévention d'un IDM précoce chez les patients présentant un angor instable ou un IDM sans onde Q. Une surveillance de la numération plaquettaire est requise avec ces anti GPIIb/IIIa du fait du risque de thrombopénie majeure (< 50 Giga/L) et suraiguë, survenant dans les toutes premières heures et responsable d'une élévation du risque de saignement modéré à grave d'un facteur 2.

15. LES THROMBOLYTIQUES

Ils seront uniquement cités dans se travail, les données sont issues des recommandations de la GEHT [27]. Ces agents sont administrés dans le but de détruire un thrombus occlusif ; pour ce faire, ils activent de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine qui est l'agent thrombolytique. Ils ont donc essentiellement pour indication l'IDM et plus rarement l'EP grave et les thromboses ilio-fémorales massives. On distingue :

- Les thrombolytiques de première génération: streptokinase (Streptase® et Kabikinase®) et l'urokinase (Urokinase®). Leur principal problème est la fibrinogénolyse : la plasmine générée n'est pas spécifique du thrombus et protéolyse de nombreuses molécules comme les facteurs V et VIII, le fibrinogène.

- Les thrombolytiques de deuxième génération représentés par l'altéplase (rt-PA) : Actilyse® ; ils sont susceptibles de limiter la fibrinogénolyse et ont été développés dans l'espoir de diminuer le risque hémorragique.

- Les thrombolytiques de troisième génération sont des rt-PA d'élimination ralentie, d'action plus rapide et administrés en *bolus* ce qui permettrait une fibrinogénolyse modérée. Le rétéplase (Rapilysin®) fait partie de cette nouvelle classe de thrombolytiques.

2. LES STRATEGIES NON MEDICAMENTEUSES

21. les techniques de revascularisation et les endoprothèses coronaires

211. L'angioplastie transluminale percutanée

Il s'agit d'un procédé de revacularisation qui consiste à introduire, sous contrôle angiographique, un cathéter de dilatation dans la lumière artérielle, à positionner le ballonnet en regard de la sténose et à impacter cette lésion athéromateuse en le gonflant. Plusieurs inflations de brève durée sont ainsi pratiquées avec contrôle coronarographique extemporané, jusqu'à l'obtention d'un diamètre acceptable de la lumière artérielle et disparition complète ou subtotale

de la sténose. Les résultats obtenus sont spectaculaires, avec disparition complète des manifestations douloureuses liées à l'ischémie myocardique mais au prix d'un pourcentage de complications non négligeables :

- Des complications immédiates avec dissection étendue ou occlusion précoce de l'artère avec risque de syndrome de menace ou d'IDM, d'hématome ou de faux anévrysme au point de jonction ;
- Des complications plus tardives sous la forme de resténose au site de dilatation dont la fréquence, malgré les progrès techniques réalisés ces dernières années, reste élevée (de l'ordre de 30 à 40% dans les 6 mois). Pour palier cette complication, les endoprothèses coronaires ont été développées dès 1986.

212. Les endoprothèses coronaires ou stents

Au départ simples ressorts métalliques, leur but était de prévenir la rétraction élastique et le remodelage chronique par effet tuteur afin de diminuer l'incidence des revascularisations itératives. Ils ont par la suite évolué et on distingue aujourd'hui trois types de stents :

- les stents métalliques sans enrobage ni couverture dits « nus »,
- les stents couverts d'une membrane,
- les stents enrobés de produits actifs ou non pharmacologiquement[28].

Pour ces derniers, trois principes actifs sont autorisés actuellement:

-Le sirolimus du stent CYPHEX™ : immunosupresseur et antimitotique bloquant le cycle cellulaire en phase G1-S.

-Le paclitaxel du stent TAXUS Express 2™

- L'everolimus du stent Medtronic™.

22. LA COMPRESSION VEINEUSE MEDICALE, UNE THERAPEUTIQUE A NE PAS NEGLIGER [29]

Plusieurs méthodes sont utilisables pour améliorer la circulation de retour : la compression élastique, la compression pneumatique intermittente et les pompes veineuses plantaires.

221. Les différentes techniques de compression veineuse

Le principe repose sur la création d'une contre-pression cherchant à compenser l'augmentation de pression pathologique de la circulation veineuse et lymphatique de retour.

Les bandes élastiques, chaussettes, bas et collants : les bandes réalisent une contention dégressive par l'espacement progressif des tours de spires tout en maintenant une tension d'étirement constante. Les chaussettes, bas, collants ont un rôle de maintien de la réduction volumétrique.

La technique de compression pneumatique intermittente (CPI):

On distingue deux systèmes, différant selon l'emplacement de leur application : les pompes de CPI plantaires, qui compriment le plexus veineux plantaire et les pompes de CPI pour les extrémités dont les manchettes exercent une pression sur la jambe ou le bras.

Les appareils se composent d'une botte pneumatique gonflée à intervalle régulier par une pompe, déterminant ainsi une contre-pression sur le membre traité. La CPI permet d'obtenir une augmentation des flux veineux profonds et une limitation de la distension veineuse per-opératoire. Elle induit une accélération du flux sanguin dans les veines des extrémités et une augmentation de l'activité fibrinolytique. Une application de cette technique au niveau de la voûte plantaire afin de stimuler les plexus veineux a conduit aux pompes veineuses plantaires dont l'intérêt est une utilisation en ambulatoire à la marche.

222. Un niveau de preuve suffisant pour justifier la place de la compression veineuse dans la prévention des troubles thromboemboliques.

Les études portant sur les systèmes de compression étaient, jusqu'à maintenant, peu puissantes, peu nombreuses, relativement anciennes et rarement effectuées en double aveugle d'où un risque important de biais ; il s'agissait d'études de faible ampleur qui, de plus, surestimaient souvent l'observance.

Une méta analyse[30] publiée en 2005 a permis de faire ressortir le bénéfice de l'ensemble de ces dispositifs sur l'incidence des TVP. Parmi les 42 études (regroupant au total 5367 patients), 17 portaient sur l'utilisation de bas de contention, 22 sur la compression pneumatique intermittente et les trois dernières sur la compression plantaire mécanique.

Au total, 9,9% des patients bénéficiant d'une méthode de compression veineuse ont développé une TVP contre 21,9% dans le groupe contrôle. Une compression veineuse mécanique permet donc de réduire de 2/3 l'incidence des TVP. Concernant les bénéfices obtenus avec les différentes techniques, les bas de contention permettent de réduire l'incidence de 63%, la compression pneumatique intermittente de 61% et la compression plantaire mécanique de 79%.

La majorité de ces études se sont déroulées dans le cadre d'une chirurgie : 14 en chirurgie orthopédique, 16 en chirurgie générale, 6 en neurochirurgie, 3 en gynécologie et une dans le cadre d'une chirurgie mixte. Il a pu ainsi être noté que l'efficacité des prophylaxies mécaniques employées est équivalente quelle que soit le type de chirurgie.

Deux études ont tenté de comparer les deux types de bas disponibles (bas-cuisse et mi-bas) mais du fait du faible nombre d'évènements thrombotiques relevés il n'a pas été possible de conclure à une supériorité de l'un par rapport à l'autre ou à leur équivalence.

De même, ces études n'ont pas permis de conclure à la supériorité des méthodes de compression séquentielle par rapport aux méthodes de compression simple: réduction respectives de 65% et 66%.

L'effet d'une association compression veineuse et anticoagulation par héparine, dextran ou aspirine a été étudié dans 12 études. Elles révèlent une réduction très significative du risque de TVP (53%). Une association traitement antithrombotique médicamenteux et bas de contention réduit par exemple ce risque de 60%.

D'autres études contrôlées randomisées ont plus précisément étudié les effets de la CPI[4]. En prévention de la TVP après opération pour prothèse de hanche, la CPI (jambe) réduit de moitié le risque d'une TVP. La diminution du nombre de TVP est ainsi aussi importante que lors de l'administration d'HBPM. La CPI (pied) réduit le risque de TVP de manière significative, par rapport à un traitement d'héparine et d'aspirine (0% contre 20%). Ce risque peut être ramené de 27% à 6% si l'on ajoute au traitement par CPI des bas médicaux anti-thrombose et de l'héparine. Après fracture de hanche, la CPI réduit le risque de TVP de 19% à 6%. Après la pose d'une prothèse de genou, un méta-analyse regroupant 23 études portant sur un nombre total de 6001 patients a rapporté les données suivantes : le taux de TVP a été de 17% après traitement par CPI contre 29% après l'injection d'HBPM. De plus, après CPI, les TVP ont été constatées chez 8% des cas et chez 22% des patients témoins. Chez les patients ayant fait l'objet d'interventions chirurgicales générales, une méta-analyse a établi à 9,9% le taux de TVP après CPI, et, à 20,3% chez les patients non traités ; la comparaison d'un traitement utilisant la CPI et l'administration d'HBPM révèle un rapport de 6,9% à 13,3%. Sur Des patients de neurochirurgie, lors d'une association CPI (aux membres inférieurs) et bas médicaux anti-thrombose, le taux de TVP est de 9% contre 19,8% dans le groupe témoin.

223. La compression veineuse fait partie intégrante des nouvelles recommandations

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, datant de 2005 précisent que :« les moyens prophylactiques mécaniques, notamment la compression pneumatique intermittente, réduisent le risque d'ETE postopératoire orthopédique (niveau 1) ». Il est en revanche noté que du fait de « l'absence de comparaison directe de niveau 1 avec les autres

moyens prophylactiques, les moyens mécaniques ne sauraient être prescrits seuls en première intention (grade A). » A l'inverse, « ils représentent une alternative de premier choix en cas de risque hémorragique contre indiquant un traitement antithrombotique médicamenteux (grade A). » Enfin, « la contention élastique adaptée, du fait de l'absence d'interaction, représente un traitement adjuvant efficace aux traitements médicamenteux (grade B) ». Cet avantage fait également que « les bas de contention peuvent être employés seuls dans les groupes à risque faible en obstétrique et en association en cas de risque plus élevé (grade D). »

3. LES LIMITES DES PRISES EN CHARGE ACTUELLES

31. UNE EFFICACITE LOIN D'ETRE OPTIMALE

Partant du constat que la co-morbimortalité liée à la maladie thromboembolique reste élevée malgré la multiplication des recommandations de prise en charge et l'utilisation de nouvelles molécules, on est en droit de se demander s'il s'agit véritablement d'un manque d'efficacité des molécules ou d'une utilisation non optimale de celles –ci ?

311. Un problème intrinsèque aux molécules et interventions

Dans plusieurs indications les moyens utilisés aujourd'hui semblent insuffisants.

En prévention de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique : l'étude ESCORTE[31] (Evénements Cliniques dans les Suites d'une intervention Chirurgicale Orthopédique à Risque thrombotique Elevé), étude d'observation réalisée en 2002 sur une cohorte de patients opérés de fracture de hanche a permis d'actualiser les données épidémiologiques sur l'incidence des complications veineuses thromboemboliques dans cette population. Les résultats montrent que des HBPM ont été administrées en périopératoire chez 97,3% des patients et que chez 69,5% elles ont été maintenues pendant au moins 4 semaines. Malgré cela, le taux actuariel des ETE symptomatiques confirmées à 3 mois était de 1,34%, le taux d'EP de 0,25% dont trois fatales. Au total, 14,7% des patients sont morts à 6 mois et les

maladies cardio-vasculaires en étaient la cause dans 26,8% des cas. Comparativement aux résultats d'études épidémiologiques plus anciennes, le taux d'ETE tout comme celui d'EP se situait dans le bas des fourchettes données.

Il est ainsi mis en évidence que si la fréquence actuelle des ETE postopératoires est inférieure à celle observée lors des études précédentes (ceci s'expliquant vraisemblablement par une utilisation plus systématique des HBPM et surtout sur une durée plus importante), la mortalité globale reste en revanche élevée. La thromboprophylaxie actuellement préconisée, même bien conduite n'est donc pas le garant d'une protection thombotique suffisante.

En cardiologie : le problème de résistance aux antiagrégants plaquettaires

- **Les non-répondeurs au clopidogrel.**

Il a été observé, chez une large proportion de patients traités par clopidogrel, la persistance d'une hyperagrégabilité plaquettaire intense. In vitro, ce phénomène se manifeste par une absence ou une insuffisance d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Sa prévalence est difficilement évaluable du fait de l'absence de définition biologique standardisée et donc de l'utilisation de tests biologiques particulièrement hétérogènes mais l'on considère qu'environ 30% des patients sous clopidogrel ne répondent pas ou peu à ce traitement.

Dans un premier temps, une véritable résistance biologique a été évoquée mais la tendance actuelle est plutôt en faveur d'une inadéquation entre l'intensité de l'activation plaquettaire et les capacités inhibitrices du clopidogrel employé aux doses recommandées.

Plusieurs études ont cherché à évaluer ce phénomène mais elles étaient souvent de taille réduite et on y résonnait en termes de répondeur-non répondeur ; elles nécessitaient don confirmation. Le centre régional de pharmacovigilance et de renseignement sur le médicament de Picardie, dans son communiqué de mars 2005[32], affirme qu'une nouvelle étude portant sur 544

patients a évaluée toutes les variations possibles du niveau d'agrégation en présence du médicament.

Cette étude révèle que les activités antiagrégantes se répartissent selon une courbe de Gauss et les auteurs estiment qu'aux deux extrémités de cette répartition, 4,2% des patients sont hypo-répondeurs et 4,8% sont hyper-répondeurs.

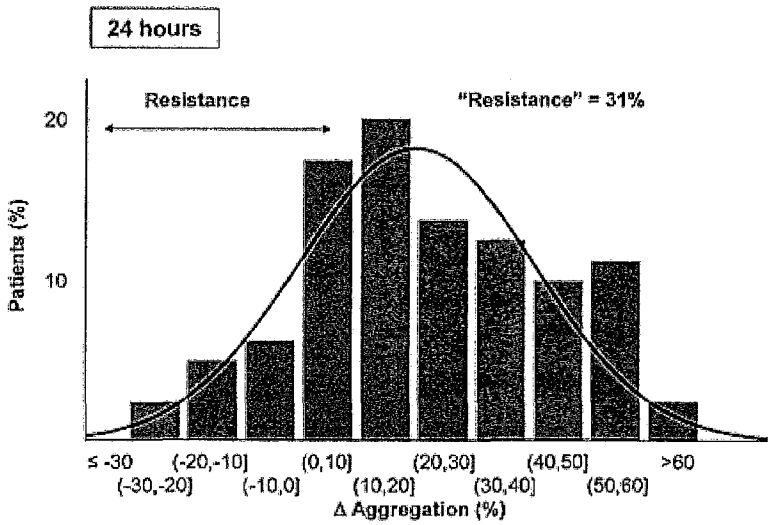


Figure 4. Variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire au clopidogrel après pose de stent. (Titre original: Interindividual variability in platelet response to clopidogrel after stenting.).[68]

La « résistance » au clopidogrel est définie par une variation de l'agrégation plaquettaire inférieure à 10% avant et après administration de clopidogrel en réponse à 5µmol/L d'ADP.

Cette variabilité de réponse pourrait s'expliquer par de nombreux mécanismes [33]:

- une biodisponibilité moindre : le clopidogrel est un promédicament dont l'activité pharmacologique nécessite une étape préalable de métabolisation faisant intervenir les cytochromes P450 3A4 et A1. Celle-ci nécessite un certain délai dont on sait qu'il peut être variable d'un patient à l'autre.

- un polymorphisme génétiquement déterminé du récepteur à l'ADP P_2Y_{12} qui serait ainsi plus ou moins sensible à l'inhibition,

- des anomalies sur les voies de transduction du signal intraplaquettaire,

- un état d'activation plaquettaire préalable différent…

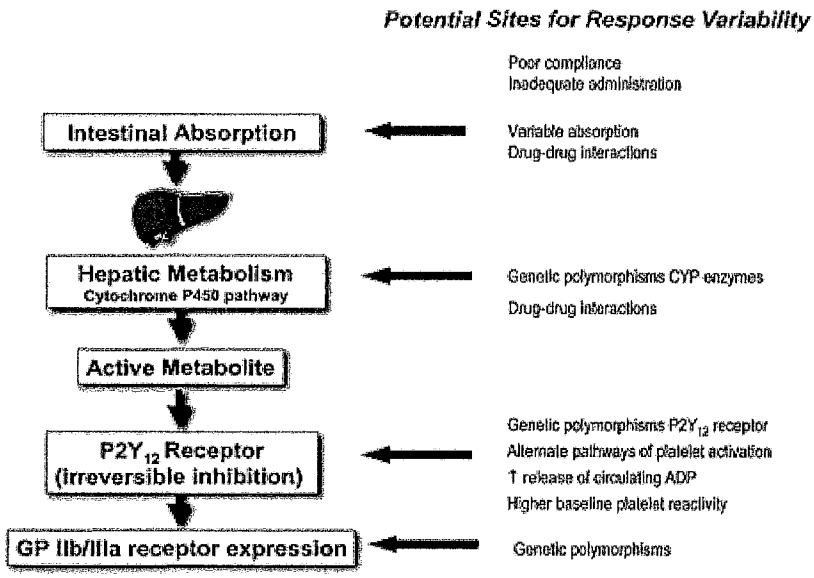


Figure 5. Mécanismes proposés pour expliquer la variabilité interindividuelle de l'inhibition plaquettaire avec le clopidogrel.
(Titre original: Proposed mechanisms for interindividual variability in platelet inhibition in response to clopidogrel.)[34]

Les conséquences cliniques sont, pour le moment, incertaines toutefois, certaines études permettent de penser qu'il ne s'agit pas seulement d'une curiosité de laboratoire et que cette résistance entraîne un surcroît d'événements athérothrombotiques : Barragan a montré que les thromboses de stents survenaient presque exclusivement chez les patients résistants ou faibles répondeurs. Maletzky a montré que chez les patients résistants ayant été traités en phase aiguë d'IDM par angioplastie avec stent, le risque d'événements cliniques à un an était significativement plus élevé que chez les répondeurs.

Il se pourrait donc que ce déficit de réponse explique les récidives thrombotiques des patients sous Plavix® mais des études cliniques restent nécessaires afin d'affirmer que ces « hypo-répondeurs » ont un risque accru d'événements thrombotiques et les « hyper-répondeurs » un risque accru de saignement.

- **La résistance à l'aspirine.**

La prévalence de ce phénomène n'est pas connue avec précision et elle semble varier dans une fourchette assez large, de 5 à 45%, en fonction des études. Ses mécanismes sont encore largement hypothétiques, mais il se pourrait que l'agrégation plaquettaire induite par les catécholamines soit imparfaitement inhibée par l'aspirine et que l'exercice favorise la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. Ces hypothèses proviennent d'une étude de cohorte prospective[35] menée sur 101 patients atteints d'une maladie coronaire auxquels ont été administré des doses quotidiennes de 100 à 300 mg d'aspirine et ce sur une durée minimale de 7 jours ; 63 patients se sont avérés sensibles à l'aspirine aussi bien au repos qu'à l'effort, 18 ont présentés une résistance biochimique dans les deux situations et enfin, 20 ont présenté une sensibilité évidente au repos tandis qu'une résistance apparaissait après l'effort. Dans environ 20% des cas l'aspirine ne semble donc pas protéger contre l'activation plaquettaire induite par l'effort.

312. Le problème du non suivi des recommandations[36]

Comme nous l'avons vu précédemment, des recommandations dans la prophylaxie de la thrombose veineuse existent ; elles ont été établies par de grands groupes d'experts nationaux et internationaux multidisciplinaires. Pourtant, un petit nombre d'études disponibles montre que si en milieu chirurgical les recommandations sont assez bien suivies, dans les services de médecine, cela ne semble pas être le cas. Ainsi, bien que 70 % de décès par EP surviennent en milieu médical, moins de la moitié des patients qui en relèvent reçoit une prophylaxie et un nombre non négligeable de sujets reçoit un traitement préventif en dehors des indications reconnues. De plus, la thromboprophylaxie, lorsqu'elle est présente, n'est pas toujours bien adaptée.

32. UN GRAND PROBLEME DE MANIABILITE ET DE SURETE D'EMPLOI DES MOLECULES

321. La iatrogénie des AVK, un véritable enjeu de santé publique

3211. Définition de l'iatrogénie médicamenteuse

Le terme iatrogénie provient du grecque « iatros » désignant le médecin et de « genos » signifiant origine ; il peut donc se traduire littéralement par : « ce qui est provoqué par le médecin »[37]. Elle englobe les divers accidents thérapeutiques tels que les effets indésirables, les erreurs médicamenteuses et autres événements pouvant survenir tout au long du circuit du médicament. Ces effets ou événements indésirables sont considérés comme graves lorsqu'ils sont susceptibles de mettre la vie du sujet en danger, entraîner une invalidité ou une incapacité importante et durable, voire de provoquer ou prolonger une hospitalisation.

3212. L' iatrogénie sous traitement AVK

L'implication réelle du médicament dans la survenue d'effets indésirables graves a été mise en évidence pour la première fois au cours de l'étude ENEIS 2004 (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins), première étude prospective française d'envergure menée sur les effets indésirables graves dans les établissement de soins. Il en ressort que les erreurs liées aux médicaments concernent près de la moitié des effets indésirables des soins médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation et plus d'un tiers des effets indésirables graves des soins médicamenteux hospitaliers. Parmi ces erreurs, les anticoagulants y sont les plus cités : ils représentent 1/3 des effets indésirables graves des soins médicamenteux. Les erreurs de prescription et de suivi thérapeutique ont été identifiées comme les causes majeures des erreurs médicamenteuses.[38/39] Et, malgré le renouvellement de recommandations officielles, ces complications ne diminuent pas.

De même, selon un rapport de l'AFSSAPS, les AVK représentent (avec les AINS) la première cause d'iatrogénie grave en France[40]. L'incidence des hémorragies mineures sous AVK est évaluée autour de 2 à 24 cas/ 100 malades par an.

Quant aux hémorragies majeures habituellement définies par des hémorragies intracraniennes, rétropéritonéales, intraoculaires, médullaires, péricardiaques, les hémorragies nécessitant une transfusion d'au moins deux concentrés globulaires et les hémorragies fatales, elles surviennent chez 2 à 5% des patients par année de traitement et sont fatales chez 0,1 à 0,7% des patients par année de traitement. Les AVK sont ainsi pourvoyeurs d'environ 20 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie en France et de 5000 décès par an.

Ceci explique que dans la rubrique des « Faits marquants en 2004–CNAM. Des soins de qualité pour tous », la CNAM cite parmi les quatre premières rubriques : « patients sous AVK : une prise en charge qui doit s'améliorer »[41].

Cette prise en charge doit notamment mettre l'accent sur le suivi rigoureux de l'INR. Il a en effet été démontré que parmi 101 malades hospitalisés pour hémorragies majeures, 50 patients présentaient un surdosage en anticoagulant avec 26 % de mortalité à deux mois ; 51 malades n'avaient pas de surdosage et la mortalité observée était de 10 %. Le surdosage en AVK est donc prédicteur de mortalité et de morbidité. Or, selon une étude de l'AFSSAPS réalisée en 2000, seulement 45% des patients avaient un INR dans la zone adéquate. De plus, les résultats concernant la périodicité des examens d'INR en 2003 ne montraient pas d'amélioration par rapport à 2000 ; les délais entre deux examens chez les patients en phase d'équilibration restent notamment excessifs : ils sont supérieurs à 6 jours pour la moitié des patients, et supérieur à 9 jours pour un quart d'entre eux. Il existe donc un réel problème de surveillance de l'INR[42] .

3213. Un traitement lourd à mettre en place et nécessitant un suivi rigoureux

Du fait de cette iatrogénie la prescription d'AVK nécessite une grande rigueur et un suivi étroit du patient et de son INR par tous les professionnels de santé. Pour améliorer le suivi, plusieurs mesures sont à considérer[43] :

- Avant l'initiation du traitement il est nécessaire :

-d'écarter les contre-indications ;

-d'évaluer le bénéfice/risque et la faisabilité d'un suivi rigoureux du traitement en tenant compte du contexte de vie du patient ;

-d'informer le patient et son entourage sur les modalités, les risques et les interférences aussi bien médicamenteuses qu'alimentaires.

- de définir l'intensité du traitement et donc les posologies: l'intensité est en effet le principal déterminant du risque hémorragique, notamment au niveau cérébral. Ce risque augmente dès que l'INR est supérieur à 3 et devient majeur au-delà de 4.

Concernant les posologies, il est habituellement préconisé de commencer le traitement en utilisant la posologie moyenne d'équilibre (chez l'adulte : 5 mg de warfarine, 20 mg de fluindione ou 3 à 4 mg d'acénocoumarol). De façon générale, et surtout si un effet anticoagulant rapide est souhaité, un traitement par héparine doit être administré simultanément.

- Passée cette phase, un suivi régulier de l'INR est nécessaire :

A l'instauration de l'AVK	A 48h (+/- 12h) puis tous les jours jusqu'à INR dans zone thérapeutique sur 2 contrôles successifs
Début de traitement : valeurs d'INR situées dans la fenêtre thérapeutique définie	Espacer à 2 - 3 par semaine
INR équilibrés au long terme	1 fois/mois
INR hors cible thérapeutique ponctuellement, au cours du traitement	Contrôler à 48h (+/- 12h) pour modifier la posologie si INR de nouveau en dehors de la cible; rechercher causes
Introduction d'un nouveau médicament, modification de posologie, arrêt d'un médicament, maladie intercurrente	48h à 72h après toute modification de paramètre thérapeutique

Tableau XI. Fréquence de mesures d'INR en fonction des étapes du traitement

Remarque : il existe un consensus national et international pour proposer une surveillance biologique rapprochée des AVK au-delà de 75 ans.

- L'arrêt du traitement :

Il est primordial de savoir arrêter un traitement par AVK. Bien entendu il est impératif d'arrêter précocement le traitement en cas de complications hémorragiques graves mais également dans les situations où le risque hémorragique devient plus important que le bénéfice attendu.

De même, il n'est pas justifié de maintenir un traitement au-delà de la durée recommandée qui dépend généralement de l'indication.

Dans les indications cardiologiques, les AVK sont prescrits au long cours, voire à vie. En cas de thromboses endocavitaires, le traitement est prescrit tant que le thrombus est détectable. Pour l'infarctus du myocarde, la durée de traitement dépend de l'indication: les AVK peuvent être prescrits soit en prévention de thrombose veineuse et la durée de traitement est alors habituellement courte (2-3 mois), soit dans l'optique d'une réduction de risque de récidive ou de mortalité et sont alors prescrits au long cours. Pour les prothèses valvulaires, le maintien des patients à vie sous AVK est recommandé avec les prothèses mécaniques tandis qu'avec les prothèses biologiques, les traitements sont habituellement courts (2 à 3 mois).

Dans le cas de thromboses, si celles-ci sont artérielles et récidivantes, le traitement est prescrit au long cours tandis que dans le cas de thromboses veineuses, diverses attitudes sont possibles, les durées de traitement pouvant aller de six semaines à des durées très longues. Les critères permettant le choix de la durée de traitement sont la localisation de la thrombose, ses circonstances d'apparition, le contexte général du patient.

L'arrêt des AVK peut être fait brutalement ou progressivement sur 3 à 4 semaines. L'intérêt théorique d'un arrêt progressif qui était de limiter un éventuel effet rebond d'hypercoagulabilité soupçonné dans certaines études sur des tests biologiques, n'a jamais été démontré cliniquement. Cet arrêt progressif ne saurait donc être recommandé systématiquement.

3214. Les interactions pharmacologiques, un paramètre difficile à gérer

Les interactions médicamenteuses avec les AVK sont très nombreuses et rendent les prescriptions difficiles lors de maladies intercurrentes. La liste des médicaments pouvant perturber l'INR des patients par interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamique est exhaustive. On y distingue :

1. Les médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques qui majorent le risque hémorragique en augmentant la fraction libre des AVK.
2. Les molécules diminuant la clairance des AVK par interaction au niveau des cytochromes hépatiques tels que l'érythromycine, les antifongiques ou les statines.
3. Des molécules agissant par addition de leurs propres effets sur l'hémostase : les antiagrégants plaquettaires, les médicaments interférant avec la synthèse des facteurs de la coagulation, avec l'absorption de la vitamine K alimentaire et sa conversion (médicaments entraînant la destruction de la flore intestinale synthétisant la vitamine K2).
4. Certaines molécules qui combinent différents modes d'interaction et présentent en plus une toxicité directe au niveau de la muqueuse gastrique et intestinale : cas de l'aspirine et des AINS.
5. De même, de nombreux médicaments sont des inhibiteurs du potentiel anticoagulant des AVK et font courir un risque thrombotique ; en principe cette interaction fait intervenir les cytochromes hépatiques.

L'essentiel est donc de s'assurer de la compatibilité des molécules à chaque nouvelle prescription par une consultation des guides de prescription et de renforcer le suivi de l'INR lors de leur introduction de nouveaux. Or si, en 2004, la CPAM Rhône-alpes recensait seulement 0,3% d'associations médicamenteuses contre-indiquées, le taux d'associations déconseillées atteignait lui 10% d'où l'intérêt d'une maîtrise accrue de la polyprescription.

Ce rôle de contrôle revient de droit aux prescripteurs mais également aux pharmaciens lors de la délivrance (qu'il s'agisse d'une ordonnance ou de produits conseils).

Au total, le traitement AVK apparaît comme étant aussi contraignant pour le malade que pour le prescripteur.

322. La Thrombopénie induite par l'héparine de type II, facteur limitant une utilisation au long cours des héparines

La TIH2 dont le mécanisme est décrit en annexe 3 a des conséquences biologiques graves et nécessite un suivi plaquettaire rigoureux. Les complications sont principalement thrombotiques. Les thromboses artérielles y sont plus typiques mais moins fréquentes que les thromboses veineuses profondes qui peuvent, elles, concerner jusqu'à 50% des patients. Enfin, une EP survient dans 10 à 25% des cas. Les complications hémorragiques sont, en revanche, exceptionnelles, favorisées par une CIVD et associées à une mortalité élevée.

Les recommandations de la SFAR rappellent que la décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès suspicion de la TIH2 et que sa prévention primaire s'articule autour de trois grands axes:

- Utilisation des héparines uniquement dans des indications validées et usage préférentiel des HBPM dès que cela est possible.
- Dosage plaquettaire réalisé avant le début du traitement puis tous les 2 ou 3 jours.
- Utilisation sur une durée la plus courte possible avec relais précoce par AVK.

La prévention secondaire passe par l'établissement, pour chaque patient, d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH2 et interdisant toute nouvelle administration d'héparine.

323. Risque hémorragique et gestion des interventions chirurgicales

3231. Les accidents hémorragiques sous héparines

Aux doses thérapeutiques, l'incidence des accidents hémorragiques majeurs dans la maladie thromboembolique veineuse varie de 0 à 7% pour l'HNF par voie IV continue et de 0 à 3% pour les HBPM en SC. L'incidence des hémorragies fatales est peu différente entre HNF en IV continue (inférieure à 2%) et HBPM en SC (inférieure à 1%).

Plusieurs facteurs prédisposant ont été identifiés lors d'une enquête de pharmacovigilance réalisée en 1999 ; il s'agit de:

- la dose,
- la voie d'administration : si l'incidence des hémorragies est comparable pour l'HNF en IV continue et en SC, il est établi que la voie IV discontinue majore de manière significative le risque d'hémorragies majeures (14%) *versus* la voie IV continue (7%).
- les caractéristiques propres au patient : trois facteurs sont incontestablement liés à une augmentation du risque hémorragique : un âge avancé (défini comme supérieur à 70 ans), un contexte de chirurgie ou un traumatisme récent.
- les associations médicamenteuses,
- le non-respect des modalité thérapeutiques de l'AMM (indication, posologie, durée de traitement, surveillance plaquettaire).

3232. Les accidents hémorragiques sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

En dehors d'un acte vulnérant, les hémorragies graves sous traitement inhibiteur plaquettaire sont très rares, même avec la combinaison aspirine et anti-GPIIb/IIIa ou la combinaison aspirine et clopidogrel. Le seul recours en cas d'hémorragie menaçante est la transfusion plaquettaire.

3233. Les accidents hémorragiques sous traitement AVK

Vu précédemment.

3234. Le risque hémorragique lors d'interventions chirurgicales

Le cas des patients sous traitement AVK

Il est nécessaire de tenir compte, lors d'une chirurgie programmée chez un patient sous traitement AVK, d'une part du risque d'accident thromboembolique en cas d'arrêt du traitement et d'autre part du risque hémorragique per ou post opératoire en cas de poursuite de celui-ci.

Le risque hémorragique est principalement dépendant du type de chirurgie (voir annexe 7). En effet, bien que plusieurs travaux aient montré qu'un INR inférieur à 1.5 permettait la réalisation d'un acte chirurgical sans risque hémorragique majoré, chaque chirurgie a sa spécificité. Les paramètres déterminants pour le choix de la stratégie sont donc la possibilité d'un geste hémostatique local, les conséquences d'éventuelles hémorragies et le risque opératoire propre au geste envisagé. Ainsi, en neurochirurgie où le risque de saignement est élevé et les conséquences graves, il semble qu'une période sans anticoagulant soit préférable. En revanche, dans les situations où une hémostase locale est réalisable, à l'aide de compression, d'antifibrinolytiques ou de colles biologiques, il est possible de poursuivre les AVK sans modifier la dose. Ceci s'applique aux ponctions ou cathétérismes de veines superficielles ou d'artères, ponction sternale ou biopsie cutanée, petite chirurgie cutanée, ou biopsie de muqueuse aisément accessible et explorable (cavité orale, vagin), aux examens endoscopiques et aux extractions dentaires simples.

Le risque thrombotique dépend, lui, de l'indication pour laquelle l'antithrombotique est prescrit. On considère qu'un patient chez lequel un traitement AVK est interrompu revient à un niveau normal de coagulation en environ 3 à 4 jours. Pendant cette période, son risque thrombotique artériel ou veineux rejoint le risque estimé en l'absence d'anticoagulation.

On distingue ainsi les indications pour lesquelles le risque thrombotique serait trop important si le traitement était suspendu, des indications pour lesquelles une interruption du traitement peut être envisagée .

Les indications pour lesquelles le traitement peut être interrompu :

En tenant compte du fait que, pour un patient en fibrillation auriculaire sans facteur de risque supplémentaire, le risque d'embolie systémique est de 4,5 % par an, KEARON et HIRSCH recommandent l'arrêt momentané du traitement anticoagulant oral, sans relais. Pendant une période très courte le patient rejoint donc ce risque constaté en l'absence de traitement.

Chez les patients sous traitement anticoagulant au long cours pour thrombophilie, l'arrêt des AVK 3 à 4 jours avant l'intervention sans traitement héparinique est possible. La couverture du risque thrombotique post opératoire relève d'un traitement antithrombotique par HBPM, ou éventuellement HNF, relayés par les AVK. Ce relais AVK pouvant être fait précocement: la veille ou le soir de l'intervention si nécessaire.

Pour un épisode thrombo-embolique veineux datant de moins de 3 mois, le risque de récidive en l'absence de traitement est de 50%. Il est maximum pendant le premier mois suivant la thrombose. Cette période du premier mois justifie un relais préopératoire AVK-héparine. Au delà de 3 mois et en l'absence de facteurs majeurs de risque thrombo-embolique, l'arrêt simple des AVK 3 à 4 jours avant l'intervention suffit.

Les indications pour lesquelles le traitement antithrombotique est nécessairement maintenu sont principalement les valves cardiaques. En effet, les situations thrombogènes les plus importantes sont rencontrées chez les patients porteurs de valves mécaniques, en particulier les valves mitrales. Ainsi chez ces patients à risque thrombotique élevé, avec une chirurgie nécessitant un arrêt des AVK , un relais par HNF IV ou SC est impératif. Les HBPM ne sont pas

conseillées dans cette indication. La reprise du traitement anticoagulant en période postopératoire est fonction du risque hémorragique mais doit être le plus précoce possible. Il est débuté par une prescription d'HNF puis sont introduis les AVK.[44]

Dans le cas d'une situation d'urgence, là aussi les attitudes sont à discuter en fonction de la balance risque hémorragique/risque thrombotique :

- Poursuite du traitement AVK avec adaptation de l'INR si la zone concernée par le risque hémorragique est accessible à un traitement hémostatique local ou si la chirurgie est peu invasive;
- si la pratique de l'intervention est programmable dans un délai de 12 à 24h, la prise de 1 mg de vitamine K (*per os* ou IV) permet d'obtenir un INR inférieur à 1,5 autorisant la pratique d'une intervention chirurgicale sans aggravation du risque hémorragique ;
- si l'intervention doit être faite en urgence, l'utilisation du PPSB paraît licite. Le calcul des posologies tient compte du fait que 1 UI/kg de facteur IX diminue en moyenne l'INR de 0,15. La perfusion de plasma ne doit s'envisager que si le traitement par PPSB n'est pas disponible ou si l'apport d'un volume liquidien est souhaitable[44] ;

Chez un malade sous inhibiteur plaquettaire, il est habituellement considéré que le risque hémorragique entraîné par la prise pré-opératoire d'aspirine est faible, de sorte qu'une intervention urgente est possible, sans transfusion plaquettaire prophylactique et qu'il n'est pas obligatoire de suspendre le traitement 7 à 10 jours avant le geste s'il est programmé. Il existe cependant des situations chirurgicales où il convient sûrement d'être plus prudent: chirurgie endo-buccale et ORL, chirurgie ophtalmologique, chirurgie de la prostate et neurochirurgie. De plus,

bien que les comparaisons directes entre aspirine et clopidogrel n'indiquent pas que ce dernier soit plus hémorragipare que l'aspirine, en l'absence de données spécifiques, les recommandations concernant l'aspirine ne sont pas extrapolables à ce médicament.

Les propositions d'un groupe d'experts de la SFAR du 31 mars 2006[45] sur la gestion du traitement anti-plaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires insistent sur le fait que: « l'identification des patients porteurs d'endoprothèses coronaires pharmacoactives à très haut risque de thrombose est importante [...] et qu'une discussion pluridisciplinaire médicochirurgicale est obligatoire pour guider la prise en charge et la gestion périopératoire des antiagrégants plaquettaires chez ce type de patient. Elle doit inclure le cardiologue, le spécialiste de l'hémostase, le chirurgien ou le médecin réalisant l'acte invasif et l'anesthésiste-réanimateur. Le risque hémorragique, en cas de chirurgie réalisée sous antiagrégants, et le risque thrombotique, en cas d'arrêt d'un ou plusieurs antiagrégants, doivent être discutés collégialement afin de décider des modalités de prise en charge periopératoire du patient voir d'un report ou d'une annulation du geste invasif. Un relevé de cette concertation multidisciplinaire doit être rédigé et doit être disponible facilement dans le dossier patient.

En présence d'une endoprothèse pharmacoactive et d'une double thérapeutique anti-plaquettaire, la conduite à tenir est résumée par le tableau suivant :

Endoprothèse Coronaire (EC) Pharmaco-active	RISQUE HEMORRAGIQUE DE L'INTERVENTION (à évaluer avec le responsable du geste invasif ou le chirurgien)		
RISQUE DE THROMBOSE DU STENT (à évaluer avec le cardiologue)	MAJEUR	INTERMEDIAIRE	MINEUR
MAJEUR	Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC Si impossible : Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours Ou Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution	Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC Si impossibe : Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours	Maintien aspirine et clopidogrel
MODERE	Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours Ou Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution	Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours	Maintien aspirine et clopidogrel Ou Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours

Risque hémorragique :
Majeur : Intervention ne pouvant être réalisée sous antiagrégants plaquettaires
Modéré : Intervention réalisable sous aspirine seule
Mineur : Intervention réalisable sous aspirine et clopidogrel

Risque de thrombose d'EC pharmaco-active :
Majeur : mise en place depuis moins de 6 mois à un an ou patient nécessitant un traitement par aspirine-clopidogrel ou patient avec facteur de risque.
Modéré : mise en place depuis plus de 6 mois à 1 an.

Dans tous les cas, l'intervention doit être reportée au-delà de 6 semaines d'un syndrome coronarien aigu dans la mesure du possible.

Tableau XII. Conduite à tenir proposée par le groupe d'experts le 31/03/2006 pour la prise en charge chirurgicale de patients porteurs d'endoprothèse coronaire sous association aspirine-clopidogrel.

Remarque : La fenêtre thérapeutique très courte de 5 jours ne repose sur aucune étude prospective mais découle d'un compromis entre la durée de vie des plaquettes (10 jours), le risque hémorragique lié à la poursuite du traitement et le risque thrombotique lié à son interruption.

33. LES PROBLEMES RENCONTRES AVEC L'ANGIOPLASTIE TRANSLUMINALE ET LES ENDOPROTHESES CORONAIRES [29] / [46]

La cardiologie interventionnelle a connu plusieurs bouleversements fondamentaux résultants d'innovations techniques ou pharmacologiques. Le recours aux endoprothèses coronaires a permis de réduire de 50 % l'incidence de la resténose observée dans 30 à 50 % des cas après angioplastie au ballon seul. Le développement d'une combinaison d'anti-agrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine, puis aspirine et clopidogrel) proposée par Paul Barragan au début des années 1990, pour réduire l'incidence de la thrombose de stent de 10 % avec les anti-vitamines K à environ 1 % actuellement, a permis l'essor considérable du stenting qui représente désormais 70 à 90 % des procédures réalisées dans le monde[47]. Est alors apparue une nouvelle pathologie, la resténose intra-stent, dont l'incidence pouvait varier de 20 à 40 % à 6 mois selon les patients et/ou les lésions traités avec les stents nus. Elle se définit, d'un point de vue clinique, par la présence de symptômes d'angine récurrents ou par une ischémie myocardique évidente. D'un point de vue angiographique, on la caractérise comme une sténose supérieure à 50 % de diamètre sur le segment du stent. Le mécanisme impliqué diffère en fonction du moment de la survenue de la resténose [48]:

- La resténose subaiguë qui survient habituellement dans les trente jours suivant l'intervention se caractérise par la survenue d'un événement aigu : angor instable ou IDM. Son incidence est d'environ 1 % après un mois avec l'utilisation de stents nus et de 1,5 à 2 % après six mois d'utilisation de stents actifs. Elle serait une conséquence directe de la procédure ou du nouveau stent implanté. Sa prévention passe par une utilisation optimale des agents antiplaquettaires : le bien fondé de l'association ticlopidine-aspirine a été largement démontré à travers les études ISAR1, STARS, MATTIS, FANTASTIC.

- Quant à la resténose tardive, plus commune, elle survient plus d'un mois après l' intervention et se caractérise par une réapparition progressive des douleurs rétrosternales. Elle serait le résultat d'une combinaison d'événements : rétraction élastique après déflation du ballon, remodelage de l'artère et hyperplasie néo-intimale secondaire au processus cicatriciel. La reconnaissance de cette dernière comme composante proliférative dominante a conduit à tester l'efficacité de divers procédés pharmacologiques inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses. Le concept de stent enrobé est ainsi apparu. En 2002, les résultats de l'étude RAVEL démontrant l'éradication complète de la resténose par un stent enrobé de sirolimus dans une population sélectionnée a suscité un enthousiasme considérable. Les mois suivants ont permis de tester ce procédé sur une plus large population de patients, d'observer les résultats à distance des premières implantations et de voir se développer d'autres modèles de stents enrobés. Dans le monde réel de leur utilisation, les stents enrobés ont révélé finalement un taux de resténose proche de 7 %.

331. La resténose intrastent, un problème non résolu par les stents actifs

Les stents actifs ou stents à élution de médicaments, véritables plateformes pharmacologiques délivrant in situ l'agent pharmacologique capable d'inhiber la resténose au moment même de l'initiation du phénomène ont été développés dans le but de limiter le phénomène de resténose qui persistait avec les stents nus ; ils n'ont vraisemblablement pas eu le bénéfice escompté puisque plusieurs études démontrent que les stents au sirolimus et au paclitaxel retardent la réendothélialisation et sont donc susceptibles de thromboser plus longtemps[49].

Une étude[50] menée entre avril 2002 et décembre 2005 à l'Hôpital Universitaire de Berne et au Centre Erasmus de Rotterdam, confirme la réalité de ce problème et soulève quelques questions quant à leur prévention. Sur 8146 patients randomisés, 3823 étaient implantés avec un

stent au sirolimus et 4323 avec un stent au paclitaxel. Il est noté que, pour des raisons de disponibilité commerciale, l'implantation des stents au paclitaxel n'a commencé qu'au printemps 2003; le recul les concernant est donc moindre. Les traitements antiplaquettaires ont été prescrits conformément aux habitudes des deux centres: les patients ont reçu initialement de l'aspirine et 75 mg/j de clopidogrel (après une dose de charge de 300 ou 600 mg). L'aspirine a été maintenue à vie et le clopidogrel prescrit pour douze mois en Suisse, pour six mois aux Pays-Bas chez les patients implantés avec un stent au paclitaxel (PES) et pour trois mois chez les patients implantés avec un stent au sirolimus (SES), sauf en cas d'implantation d'au moins 3 stents, sur une longueur totale $\geq$ 36 mm, d'une occlusion totale chronique, d'une implantation au niveau de bifurcation : dans tous ces cas, le traitement était maintenu 6 mois. Enfin, chez les rares patients sous anticoagulant, la durée du traitement par clopidogrel était ramenée à trois mois.

Au total, 152 patients ont été victimes de thrombose de stent, prouvée à l'angiographie, soit une incidence de 1,3/100 personnes-année. 60 % de ces événements sont survenus durant les 30 jours suivant l'intervention et 40 % en cours de suivi. Jusqu'à trois ans, le rythme de survenu de ces thromboses tardives apparaît parfaitement constant: 0,6 % par an. Les taux cumulés à trois ans de thrombose précoce ou tardive sont identiques pour les deux types de stents actifs (PES : 3,2 % ; SES : 2,5 % ; $p = 0,07$), de même que les taux de thromboses précoces (PES : 1,3 % ; SES : 1,1 % ; $p = 0,49$). En revanche, les évènements tardifs surviennent plus tard avec les SES et leur incidence cumulée est supérieure avec les PES (1,9 *versus* 1,4 % ; $p = 0,031$).

Les auteurs livrent un certain nombre de commentaires sur leur étude. En premier lieu, ils indiquent que le taux de thrombose précoce relevé avec les stents actifs (1,2 %) est similaire à ce qui est rapporté avec les stents nus. Pour autant, selon eux, « les résultats de la présente étude suggèrent que les thromboses tardives sur stent à élution, surviennent plus fréquemment qu'on ne le pensait jusqu'à présent. » Une hypothèse, pour expliquer la fréquence accrue des événements tardifs, est l'état relativement sévère de la population étudiée (mortalité cumulée toutes causes

confondues de 10,3 %), quand les études randomisées excluent généralement les syndromes coronariens aigus et les lésions complexes. En ce sens, les résultats suisses et néerlandais sont certainement plus proches de la réalité quotidienne.

De plus, comme chez 80 % des patients victimes d'une thrombose tardive, l'événement est malgré tout survenu après la cure de clopidogrel prescrite, les auteurs posent la question du bien-fondé d'une cure plus longue, voire indéfinie, chez les patients implantés avec un stent actif. Pour le moment, toutefois, rien ne semble justifier cet allongement. D'une part, la prescription plus longue à Berne (12 mois) qu'à Rotterdam (3 ou 6 mois) ne s'est pas traduite par un écart d'incidence des thromboses entre les deux centres. D'autre part, selon les auteurs, « l'étude apporte des éléments supplémentaires en faveur de la capacité limitée du clopidogrel à prévenir les thromboses précoces ou tardives. » : en effet, 13 des 61 patients victimes d'une thrombose tardive étaient sous bithérapie lors de l'événement. La prescription de clopidogrel pour de longues durées doit ainsi être envisagée avec précaution, à la fois du fait de ces résultats, mais aussi en raison du risque accru de saignement et des conséquences économiques.

La controverse a entraîné les deux compagnies à reprendre conjointement les données issues de leurs essais cliniques pivots : chez les patients implantés depuis plus de 12 mois avec un stent au sirolimus ou au paclitaxel, 5 et 9 patients ont respectivement thrombosé *versus* 0 et 2 dans les groupes stent nu.

L'efficacité varie-t-elle en fonction des stents actifs utilisés ? La publication toute récente de deux études, déjà largement diffusé à l'ACC 2005 (SIRTAX et ISAR-DIABETE) ainsi que la réactualisation à six mois de la méta analyse de KASTRATI et al intégrant ces deux études avant même leur publication, tendent à démontrer la supériorité du stent Cypher™ sur le stent Taxus™ concernant le taux de revascularisation secondaire. Ces résultats sont en contradiction avec les résultats de l'étude REALITY non publiée, qui étudie pourtant une population à peu près comparable mais plus importante en terme d'effectif. De plus, comme le peut-être «meilleur»

stent pose le plus de problème en termes de performance mécanique, de «délivrabilité», et surtout de disponibilité en raison de durée de péremption beaucoup plus courte, et que le peut-être moins bon stent est à peine moins cher, le choix définitif du matériel à utiliser reste difficile et strictement de la responsabilité de l'opérateur[9].

La révolution annoncée de l'éradication de la resténose intra-stent grâce aux stents enrobés, confrontée à la réalité d'un taux de resténose encore non négligeable dans le monde réel de l'angioplastie, s'est ainsi progressivement muée en une simple étape de l'évolution de la cardiologie interventionnelle.

332. Les problèmes de mal-apposition[46]

Décrit initialement lors du suivi, par échographie endocoronaire, des premières séries de stents enrobés implantés, ce problème consiste en une mauvaise apposition des mailles du stent au contact de la média, créant une zone hypoéchogène. Les hypothèses avancées pour en expliquer la genèse sont :

- l'effet direct du médicament sur un remodelage artériel positif,
- une action pharmacotoxique entraînant des plages de nécrose,
- un défaut de colonisation des zones initialement mal-apposées,
- la présence initiale de thrombus secondairement lysés.

Une perte tardive négative du diamètre luminal minimal angiographique est observée chez au moins 40 % des patients du groupe sirolimus de RAVEL. L'étude échographique de SIRIUS apporte un éclairage sur ce phénomène : les mal-appositions précoces, corrigées ou non, sont aussi fréquentes dans les deux groupes mais seules les mal-appositions secondairement acquises observées sont significativement présentes dans le groupe sirolimus, ce qui plaide pour un effet sur le remodelage ou une action nécrotique. Jusqu'à très récemment, ces observations

échographiques n'étaient pas corrélées à des événements cliniques particuliers, si bien qu'il était difficile d'attribuer une valeur pronostique quelconque à la découverte d'une mal-apposition. Un cas clinique pourrait faire revoir ce sentiment de bénignité. Une thrombose de stent enrobé très tardive est survenue 18 mois après l'implantation de deux stents à élution de sirolimus, alors que le suivi échographique endocoronaire sérié de ce patient avait établi l'absence de resténose mais avait aussi souligné le développement d'une mal-apposition. Le décès du patient consécutif à cette occlusion tardive a conduit à une autopsie révélant un anévrysme des segments artériels stentés et une réaction d'hypersensibilité localisée sévère consistant en un amas de lymphocytes T et de leucocytes éosinophiles. La présence de fragments de polymère du stent entourés de cellules géantes et d'éosinophiles suggère que le polymère puisse être à l'origine de la thrombose tardive de stent. Sur la base de ces données, un suivi à long terme particulièrement strict paraît recommandé chez les patients implantés avec un stent à élution de sirolimus et ayant développé une mal-apposition.

333. L'effet de bord

L'effet de bord[46] (resténose sur l'artère native survenant isolément aux extrémités du stent) apparaît pour la première fois dans les résultats de SIRIUS (5,7 % de resténose de bord dans le groupe sirolimus contre 0,9 % dans le groupe témoin). La sous-étude échographique montre que l'efficacité de l'endoprothèse n'est pas homogène sur toute la longueur du stent : minimale au bord proximal, maximale à la jonction tiers médian/tiers distal puis à nouveau plus faible en distalité, elle présente donc une courbe en U. Cette donnée est inexpliquée et soulève la question de l'homogénéité de répartition du sirolimus sur le stent et donc de la dose délivrée.

L'étude SIRIUS conforte l'opinion relativement répandue que la longueur du stent doit garantir la couverture complète de la lésion. La sécurité des endoprothèses superposées aux extrémités n'est également pas suffisamment documentée : les conséquences de ce

chevauchement sur la dose médicamenteuse délivrée sont inconnues, conduisant à ne pas recommander, si possible, le stenting multiple sur un même axe artériel ou sur une bifurcation.

334. Le problème de l'angiographie et des stents au niveau des bifurcations vasculaires

L'angioplastie des sténoses des bifurcations coronaires est une technique délicate à réaliser. La dilatation et la pose d'une endoprothèse dans la coronaire principale peut, en effet, obstruer le vaisseau collatéral lors de la procédure et expose à un plus haut risque de resténose à long terme.

335. Le problème des lésions longues

Une longue lésion de même qu'un long stent sont associés à un risque accru de resténose. Une augmentation de la longueur du stent d'un millimètre entraînerait un accroissement du risque de thrombose subaiguë de 1,03 fois. Par ailleurs, le choix de la longueur de l'endoprothèse en fonction de la longueur de la lésion aurait aussi une influence sur les risques de resténose : un stent qui excèderait la longueur de la lésion augmenterait de la même manière le risque de resténose.

4. LES DEVELOPPEMENTS RECENTS VISANT A PALIER CES DEFICITS

41. LE DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES A VISEE ANTITHROMBOTIQUE

Contrairement aux traitements anticoagulants de référence découverts de façon empirique et dont on a cherché ultérieurement les mécanismes de fonctionnement, ces nouveaux agents ont été conçus à partir d'une hypothèse dérivée des connaissances acquises sur la physiologie et la physiopathologie de l'hémostase. En l'espace de deux ans, un nombre important d'études cliniques a été publié, montrant l'intérêt de nouveaux anticoagulants, le ximélagatran, le mélagatran et le fondaparinux, par rapport aux produits de référence. Malheureusement, le retrait

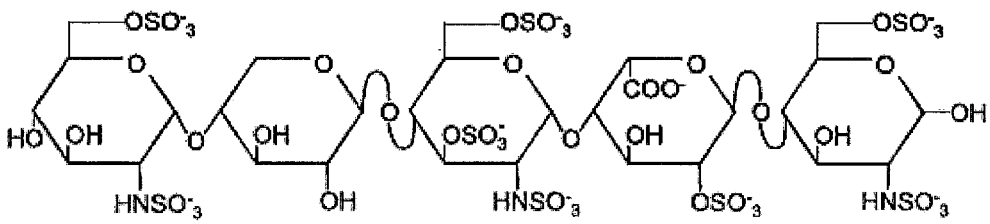
du marché de deux d'entre eux rappelle que la commercialisation d'un nouveau médicament révèle parfois un effet indésirable rare mais grave. De même, des études à posteriori ont révélé un bénéfice surestimé avec le fondaparinux qui est aujourd'hui très controversé.

411. Le Fondaparinux sodique (ARIXTRA®)

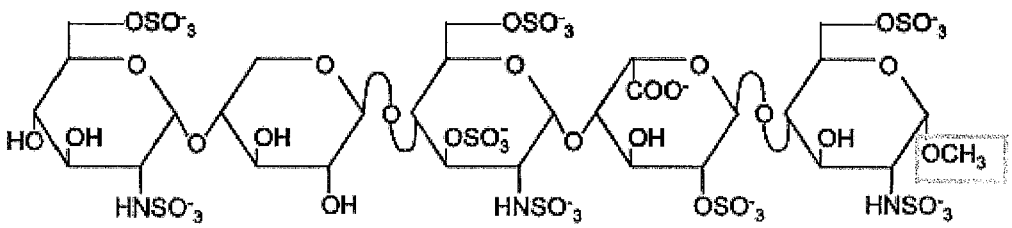
Premier inhibiteur synthétique indirect et sélectif du facteur Xa, il s'agit d'une structure constituée de cinq unités saccharides qui recréent le site biologique de l'héparine. Le fondaparinux est le dérivé méthoxylé du pentasaccharide naturel. Il est obtenu par synthèse chimique ce qui élimine tout risque de contamination biologique et de variabilité inter lots[26].

Structures chimiques :

Pentasaccharide



Fondaparinux :



Son mécanisme d'action : sa fixation réversible à l'antithrombine induit une modification conformationnelle de celle-ci et augmente de plus de 300 fois son activité inhibitrice sur le facteur X activé. L'inhibition de celui-ci est responsable d'une interruption de la cascade de la

coagulation en empêchant l'activation de la prothrombine en thrombine et en interrompant les boucles de rétroactivation. Cette activité découlant uniquement de l'interaction avec le facteur Xa était celle mise en avant jusqu'à présent. Il était également avancé que contrairement aux héparines il n'induisait pas de libération de TFPI et ne modifiait pas l'activité du TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor). Or, une toute nouvelle étude[51] sème le doute : le fondaparinux entraînerait, aux doses thérapeutiques, une modification de la structure du caillot, le rendant plus sensible à l'action fibrinolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Une partie de son activité passerait également par une inhibition de l'activation du TAFI. Ce travail démontre que le fondaparinux exerce une activité qui ne serait pas exclusivement anti-Xa.

Données pharmacocinétiques : Voir tableau page 131.

Données pharmacologiques :

Une étude[52]ayant pour objectif d'évaluer son effet sur les tests de coagulation en prévision d'une utilisation élargie ces prochaines années conclue que le fondaparinux, même à dose prophylactique, prolonge, bien que de façon modérée, le TP d'environ une seconde, le TCA de 4 à 5 secondes et peut interférer avec le dosage du facteur VIII. Bien qu'il ne soit habituellement pas nécessaire de réaliser des tests de coagulation, ceux-ci peuvent s'avérer parfois utiles. Dans ce cas, la mesure de l'activité anti Xa doit faire appel à une courbe d'étalonnage utilisant le fondaparinux et non une HBPM ou une HNF qui donnent des résultats imprécis.

Les études : voir récapitulatif en annexe 8.

- En prophylaxie courte des événements thromboemboliques veineux :

L'étude ARTEMIS a étudié le fondaparinux à la posologie de 2,5mg une fois par jour contre placebo chez des patients de médecine interne aiguë. Elle a révélé une réduction significative du risque thromboembolique sans entraîner d'hémorragies majeures.

L'étude PEGASUS a étudié le fondaparinux à la posologie de 2,5mg/jour *versus* la daltéparine 5000 unités par jour chez des patients de chirurgie abdominale à haut risque thrombotique. Elle révèle également une diminution très significative du risque de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire sans risque de saignement supplémentaire.

L'étude APOLLO conclue en revanche que la combinaison du fondaparinux à une CPI dans la même indication réduit le risque d'événements thromboemboliques mais accroît le risque d'hémorragies majeures.

Concernant la prophylaxie en chirurgie orthopédique les études EPHESUS et PENTATHLON 2000 ont été menées sur les patients hospitalisés pour arthroplastie de hanche, l'étude PENTAMARKS sur les patients opérés pour prothèse de genou et l'étude PENTHIFRA pour les fractures de hanche. Toutes étudiaient les effets d'une prophylaxie courte. Les conclusions sont que le fondaparinux 2,5mg/jour débuté 4 à 8 heures après opération est aussi efficace mais cause plus de saignements majeurs que l'énoxaparine. L'étude PENTIFRA-PLUS évaluait quant à elle l'effet d'une prophylaxie prolongée par fondaparinux chez les patients opérés pour une FH. Lors de cette étude, il s'est révélé être statistiquement et cliniquement supérieur au placebo: diminution de 96% de l'incidence des épisodes thromboemboliques phlébographiques ($p<0,001$) et de 89% des événements symptomatiques ($p<0,02$) lorsque la période de prophylaxie peri-opératoire de 10 jours environ était prolongée à 30 jours, durée actuelle de l'indication enregistrée par les autorités de surveillance du médicament, après FH. 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. En revanche, les saignements cliniques importants étaient rares et leur fréquence identique dans les deux groupes (0,6%).

- Dans le traitement des TVP et EP :

L'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA® dans le traitement des TVP aiguës et EP aiguës ont été évaluées au cours de trois essais cliniques dont deux études de phase III.

L'essai MATISSE regroupait deux études de non infériorité, randomisées et en double aveugle dans lesquelles le fondaparinux était prescrit à la dose de 7,5mg en une injection SC par jour pour les patients pesant entre 50 et 100kg (les doses étaient ajustées à 5mg/j pour un poids inférieur ou égal à 50kg et à 10mg/j pour un poids supérieur à 100kg) pendant les 5 jours à 10 premiers jours. Les traitements comparés étaient l'énoxaparine ou l'HNF en IV continue. Un relais AVK précoce était entrepris pour chacun des bras de traitement et ce traitement était poursuivi pendant une durée minimale de trois mois. Le critère de jugement était défini par l'incidence des récidives des événements thromboemboliques veineux symptomatiques durant les trois mois de l'étude.

L'étude MATISSE-EP concernait 2213 patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique et randomisés en deux groupes : le premier, traité par fondaparinux selon le schéma décrit plus haut tandis que le deuxième recevait une HNF à dose ajustée en IV continue.

L'étude MATISSE-TVP menée sur 2205 patients atteints d'une TVP symptomatique et randomisés en un groupe traité par fondaparinux et un groupe traité par énoxaparine à la posologie de 1mg/kg deux fois par jour.

Ces deux études ont montré la non infériorité de l'ARIXTRA® en termes d'efficacité et de tolérance comparativement aux traitements de référence et ont conduit à l'obtention d'une AMM dans ces deux indications.

- Dans les syndrome coronariens aigus sans élévation du segment ST[53] :

L'étude OASIS 5 (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes 5) évaluait l'efficacité du fondaparinux *versus* énoxaparine dans le traitement, à la phase aiguë, des angors instables et des IDM sans élévation de ST. Les critères d'efficacité étaient la mortalité, l'incidence d'IDM et d'ischémie réfractaire tandis que la tolérance était basée sur l'incidence d'hémorragies majeures. Les résultats ont permis de conclure à la non-infériorité du fondaparinux à raison de 2,5mg/j comparé à l'énoxaparine à la posologie de 1mg/kg au 9ème jour : 5,8% *versus* 5,7%. De plus, à 30 jours, une réduction significative de la mortalité était observée dans le groupe fondaparinux (2,9% *versus* 3,5%) et celle-ci se maintenait pendant six mois. Concernant sa sécurité d'emploi, le fondaparinux est associé à une baisse des événements hémorragiques de 48% par rapport à l'énoxaparine à 9 jours. Cette différence peut s'expliquer par la dose employée et/ou les propriétés intrinsèques du fondaparinux (absence d'activité anti-IIa).

L'étude OASIS 6 évaluait quant à elle le fondaparinux à la posologie de 2,5mg/jour *versus* une héparinothérapie standard (l'HNF) chez des patients présentant un IDM avec élévation de ST. Les résultats montraient qu'un traitement par fondaparinux diminue le taux de mortalité et de récidive d'IDM de 14% à 30 jours (9,7% *versus* 11,2%). Il est noté que l'incidence d'hémorragies majeures est similaire dans les deux cas.

Les résultats de ces deux études montrent donc qu'une utilisation du fondaparinux à dose prophylactique chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu est au moins aussi efficace et sûre que les traitements actuels et pourraient aboutir à une AMM pour cette indication.

Les indications de la spécialité en avril 2007 :

Elle est indiquée dans le traitement des TVP aiguës et des EP aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une

embolectomie pulmonaire[54]. Les posologies seront ici à adapter en fonction du poids corporel : 7,5 mg/j entre 50 et 100kg, 5mg/j en dessous de 50 kg et 10 mg/j au dessus de 100kg.

La surveillance biologique :

La variabilité de réponse est faible et il n'est pas nécessaire, à priori, de faire une surveillance de l'hémostase. De plus, compte tenu qu'aucune thrombopénie d'origine immuno-allergique n'a été observée aussi bien dans les études cliniques ayant évalué le fondaparinux (12 000 patients) que depuis sa commercialisation (données de pharmacovigilance disponibles pour près de 350 000 patients) et qu'il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une TIH_2, la surveillance plaquettaire n'est plus requise pour la majorité des patients. Cependant, le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux n'ayant pas été spécifiquement évalué en cas d'antécédents de TIH_2, sa prescription n'est pas actuellement préconisée chez ces patients[54].

L'intérêt de la molécule en pratique clinique :

L'absence probable de thrombopénie induite par l'héparine, son origine synthétique et la simplicité de son schéma posologique sont des arguments en faveur de ce médicament par rapport aux héparines qui présentent un risque thrombopénique, sont à extraction animale et nécessitent une adaptation posologique soit par l'intermédiaire d'un test biologique soit en fonction du poids du malade.

La revue Prescrire[55] modère cet engouement: elle note que l'Amélioration du Service Médical Rendu évaluée par la Commission de Transparence en 2004 pour l'indication « thromboprophylaxie pour une durée maximale de 9 jours après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur » était de niveau III (modéré) par rapport à l'énoxaparine en terme d'efficacité et uniquement chez les patients ayant des antécédents de maladie thromboembolique

veineuse (thrombose veineuse superficielle et/ou EP), un poids supérieur à 50 kg et une clairance à la créatinine supérieure à 50 ml/min. Il n'y a pas d'ASMR (niveau IV) pour les autres patients comparé à l'énoxaparine. Dans le cas d'une thromboprophylaxie maintenue pendant les 9 à 33 jours suivant une période initiale d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour FH, l'ASMR est de niveau III (modéré) en terme d'efficacité et pour la même population que précédemment.

En septembre 2005, la Commission concluait à deux niveaux d'ASMR différents :

- un ASMR de niveau IV pour la prévention des TVP et EP
- un ASMR de niveau V pour le traitement des TVP et EP aiguë

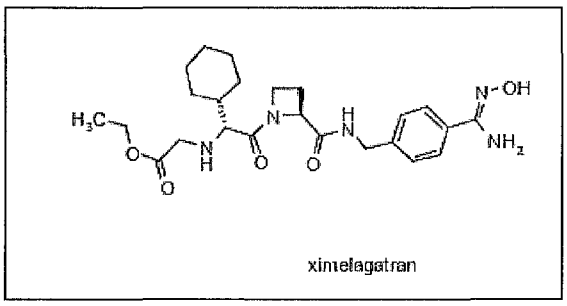
De plus, dans ces deux indications, il était précisé que « le fondaparinux semble ne pas exposer les patients au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique » (plausibilité biologique du fait de l'absence de cas observé à ce jour) mais ce risque est très faible avec les HBPM.

A ce jour, il n'existe pas d'avis de la Commission concernant la prévention thromboembolique en chirurgie abdominale.

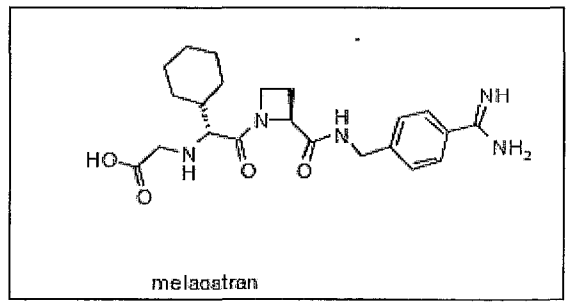
412. Ximélagatran/ Mélagatran

Le Ximélagatran : EXANTA®24 mg, premier inhibiteur direct de la thrombine actif par voie orale et le Mélagatran Astrazeneca® 3mg/0,3ml solution injectable en seringue pré-remplie dont l'arrivée sur le marché était attendue avec impatience, ont finalement été retirés du marché au début de l'année 2006 coupant ainsi court aux espérances de remplacer les AVK.

Structures chimiques :



ximelagatran



melagatran

Le ximélagatran est une prodogue : administré par voie orale il est dégradé dans le tube digestif et devient le mélagatran. Sa biodisponibilté est de l'ordre de 20% mais présente une faible variabilité interindividuelle. Le mélagatran qui possède le groupement des inhibiteurs peptidiques imitant la séquence D-Phe-Pro-Arg, développe alors une activité antithrombinique directe, spécifique et réversible.

A sa sortie sur le marché français en 2003, il avait suscité beaucoup d'intérêt. Il semblait en effet, répondre aux critères de l'anticoagulant idéal et l'on espérait de lui qu'il puisse remplacer l'utilisation des AVK. Ainsi, une AMM avait été octroyée le 23 décembre 2003 pour la prévention des ETE veineux en chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou. Malheureusement, la réévaluation du rapport bénéfice/risque en décembre 2005, a montré que son utilisation prolongée était associée à la survenue de lésions hépatocellulaires aiguës (augmentation des transaminases). Celles-ci ont été typiquement observées entre un et six mois après instauration du traitement. Elles ont été le plus souvent asymptomatiques et souvent transitoires, l'avis favorable a donc été maintenu dans un premier temps, sous réserve d'un renforcement de l'information sur l'existence d'un risque hépatique lors des traitements prolongés de plus de 11 jours. Mais, le 14 février 2006, suite à un cas d'hépatite grave identifié au cours de l'essai clinique EXTEND qui évaluait la tolérance d'un traitement prolongé par Exanta® jusqu'à 35 jours, le retrait du marché de ces deux médicaments fut décidé.

La combinaison de nouvelles recommandations préconisant un traitement anticoagulant sur une durée de 35 jours pour certaines chirurgies orthopédiques et du risque hépatique observé dans les essais cliniques au long cours a ainsi précipité le retrait du marché et l'arrêt des essais cliniques[56].

42. L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ACTUELS

421. L'éducation thérapeutique du patient sous AVK comme réponse à l' iatrogénie

La complexité d'indications, de surveillance et de tolérance des AVK doit faire renforcer la rigueur de la chaîne thérapeutique allant de la prescription à l'absorption du médicament qui inclue notamment l'éducation thérapeutique du patient. Celle-ci peut être réalisée ou non au sein de structures médicales appelées « cliniques des anticoagulants »(CAC).

4211. Définition de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient est définie par la Direction Générale de la Santé comme un processus continu, intégré aux soins, s'adressant aux personnes malades et à leur entourage et qui consiste en «l'apprentissage d'un ensemble de pratiques visant à permettre l'acquisition de compétences afin que le patient puisse prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins, sa surveillance, en partenariat avec les soignants.

Or si en 1999, une enquête nationale portant sur les pratiques d'éducation du patient dans les hôpitaux montre que 91% des répondants déclarent avoir au moins un programme d'éducation du patient, avec une moyenne de plus de quatre actions par hôpital et que 93% des responsables hospitaliers considèrent que l'éducation du patient est un domaine prioritaire, concernant l'éducation thérapeutique des patients sous AVK, il reste visiblement des lacunes. En effet, une étude menée par l'AFSSAPS en 2003 montrait que si 80% des patients étaient informés des risques du traitement, plus de la moitié ne connaissaient pas les signes annonciateurs d'un surdosage et 41% ne savaient pas qu'ils devaient signaler leur traitement au pharmacien et 61% au biologiste.

Il est donc nécessaire de développer la collaboration avec les professionnels de santé entourant le patient anticoagulé. Le pharmacien d'officine se place alors comme un acteur privilégié du suivi éducatif de par ses connaissances thérapeutiques, son accessibilité et la

B.U. MÉD. GRENOBLE

fréquence, au minimum mensuelle de rencontre avec patient. La faisabilité d'une éducation pharmaceutique du patient sous AVK à l'officine a été évalué à travers une étude de thèse d'exercice datant de 2006 : MATHELET C. « Etude de faisabilité d'une démarche de suivi éducatif à l'officine : application aux anticoagulants oraux » Thèse Pharmacie, Grenoble.

4212. Les cliniques des anticoagulants (CAC)[41]

Ces structures qui rassemblent des cliniciens expérimentés dans le domaine de la thrombose et des antithrombotiques, des biologistes et des infirmières ont pour objectifs :

- d'éduquer le patient afin de le rendre acteur grâce au partage des connaissances et des compétences avec les soignants.
- d'aider à équilibrer le traitement à l'aide de logiciels intégrant plusieurs paramètres liés au malade, à ses pathologies, à ses médicaments et à l'historique de ses INR successifs.
- de fournir des conseils dans les situations difficiles en cas de problème intercurrent comme une chirurgie.

Une dizaine de ces nouvelles structures se sont crées récemment en France sur des modèles étrangers bien établis ayant démontrer leur efficacité quant à la réduction des hémorragies et des récidives thrombotiques. Une étude montre ainsi que le recours à une CAC, réduit les hémorragies majeures de 3,9 à 1,6 % et les récidives de 11,8 à 3,3 %. Lorsque l'on considère la durée du maintien de l'INR dans la fourchette des valeurs souhaitées, celle-ci est également améliorée ; cette durée, exprimée en pourcentage par rapport à la durée du traitement, est de 50 à 60 % en l'absence de CAC, supérieure à 70 % avec CAC en Hollande et de 67 % avec CAC aux États-Unis. Une expérience préliminaire [41]menée à Toulouse dans un service de médecine vasculaire montre que celle-ci est de 70 % avec CAC comparé à 54 % avant la CAC.

De plus une grande satisfaction des patients est notée en terme de sécurité et en qualité de vie.

La justification médico-économique de ces structures a également été étudiée : plusieurs études étrangères ont montré que ces cliniques réduisaient de 2/3 le coût des accidents iatrogènes. La transposition de ces calculs à la France aboutit à l'hypothèse d'une économie approximative d'un million d'euros par an dans le cas d'une surveillance par CAC des 600 000 malades traités par AVK sachant que le coût des accidents iatrogènes qu'ils induisent est probablement supérieur à 760 millions d'euros par an.

En conclusion, même si de nouvelles molécules en cours d'expérimentation font évoquer la réduction, voire la disparition des prescriptions d'AVK, le bénéfice évident de ces structures incite à leur mise en place en attendant la mise sur le marché de molécules plus sûres.

4213. L'autosurveillance de l'INR

Dans certains pays européens, les patients réalisent eux-mêmes leur surveillance biologique à l'aide de petits appareils portatifs. Ce type de mesure sur sang capillaire donne des résultats proches de ceux du plasma issu du sang veineux pour un large éventail d'hématocrites (23 à 54%). Le coefficient de variation des mesures obtenues avec plusieurs types d'appareils (3 à 6%) et leur coefficient de corrélation avec les INR réalisés en laboratoire sont acceptables.

Dans l'état actuel de la législation française, seules les analyses médicales réalisées par un biologiste dans un laboratoire donnent lieu à un remboursement, ce qui réduit l'intérêt de ces appareils. Pourtant, l'expérience acquise dans d'autres pays est positive : ce type de surveillance est préféré par la majorité des patients et aboutirait à un contrôle de l'anticoagulation plus efficace et plus sûr que la surveillance classique. De plus, l'autogestion augmente l'adhésion du patient à son traitement ce qui est favorable à une meilleure observance de celui-ci[57]. Ces appareillages devraient cependant être réservés aux malades motivés, capables de réaliser une autosurveillance et dans la mesure où ils sont associés à l'éducation thérapeutique du malade[41].

La plus grande attention doit donc être portée au développement de ces techniques nouvelles qui pourraient s'intégrer sous peu dans une nouvelle prise en charge des traitements anticoagulants.

422. La gestion des « mauvais répondeurs » au clopidogrel

Puisqu'il ne s'agit pas d'une non-réponse mais d'une réponse faible au traitement, il serait intéressant pour le thérapeute de disposer d'outils permettant d'évaluer le degré de réponse de son patient en cas d'échec thérapeutique et réaliser, en fonction de ceci, une adaptation posologique, une substitution de la molécule ou une association à d'autres agents antiplaquettaires. La recherche de tests biologiques fiables et faciles est toujours en cours mais un test par cytométrie en flux (platelet VASP) permettant de déterminer un index de réactivité des récepteurs P_2Y_{12} parait prometteur. Son principe de fonctionnement repose sur la protéine intraplaquettaire VASP (Vasodilatator Stimulated Phosphoprotéine) qui est non phosphorylée à l'état basal et qui va le devenir par l'intermédiaire de la PGE1 (grâce à la voie de l'AMPc). L'ADP, par l'intermédiaire des récepteurs P_2Y_{12} inhibe la synthèse d'AMPc et par conséquent, la protéine VASP n'est pas phosphorylée. Les plaquettes dont la VASP reste phosphorylée reflètent donc bien le blocage de ces récepteurs. Ce test, facile à réaliser, permettrait d'évaluer l'impact pharmacologique du traitement. Sa rapidité et sa standardisation lui confèrent un intérêt potentiel puisqu'un index élevé (supérieur à 50%) traduirait une inefficacité du traitement. Il reste à démontrer la pertinence clinique de ce test réalisé de manière prospective et à déterminer les normes et le seuil thérapeutique[58].

LE POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES RECHERCHES EN COURS

1. LE DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES PHARMACEUTIQUES

La recherche de nouveaux antithrombotiques offrant un meilleur rapport bénéfice-risque est justifiée par l'efficacité partielle des agents actuels et les effets secondaires consécutifs à leur administration.

11. LES AVANTAGES ATTENDUS AVEC CES NOUVELLES MOLECULES

Le but de ces recherches est de se rapprocher au plus près des caractéristiques de l'anticoagulant idéal qui:

- Présente un rapport efficacité / risque élevé ;
- Possède une bonne prédictibilité de la dose-réponse sans dosage biologique ;
- Est d'administration aisée : forme orale et parentérale (voie d'urgence), prise unique journalière voire hebdomadaire (amélioration de l'observance) ;
- Possède une bonne tolérance clinique ;
- A un délai d'action court et une activité prolongée dans le temps ;
- Ne nécessite pas de titration préalable ;
- Ne nécessite pas de surveillance biologique et clinique étroite ;
- Peut être neutralisé rapidement par un antidote spécifique ;
- Présente peu d'effets indésirables et de faible sévérité ;
- Présente le minimum d'interactions pharmacologiques et alimentaires ;
- Ne présente pas de variation qu'elle soit interindividuelle ou intra individuelle ;
- Possède un rapport coût/efficacité intéressant.

12. QUELLES SONT LES CIBLES BIOLOGIQUES VISEES ?

Les molécules en développement actuellement ont été élaborées pour cibler spécifiquement une étape de l'hémostase. Celle ci comprend l'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire, la coagulation avec ses différentes étapes et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire fait intervenir trois acteurs principaux : les vaisseaux, les plaquettes et le facteur Von Willebrand. En cas de brèche vasculaire, une vasoconstriction réflexe immédiate des petits vaisseaux lésés a lieu. Les plaquettes viennent adhérer aux surfaces sous endothéliale par l'intermédiaire du facteur Von Willebrand plasmatique et de la glycoprotéine Ib présente sur la membrane plaquettaire, elles sécrètent alors localement le TXA_2 doué de propriétés proagrégantes et vasoconstrictrices. L'agrégation plaquettaire faisant intervenir l'interaction fibrinogène-complexe glycoprotéique IIb/IIIa est déclenchée par la libération par celui-ci. Les plaquettes amplifient alors la génération de thrombine qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble contribuant à la formation d'agrégats plaquettaires irréversibles.

L'étape de coagulation fait suite à cette étape d'agrégation plaquettaire (voir le schéma récapitulatif de la cascade de coagulation en Annexe 9). Elle est initiée par des mécanismes complexes et intriqués, dont le plus important est la libération dans le sang de facteur tissulaire (FT), récepteur transmembranaire du facteur VII activé (VIIa), qui forme avec celui-ci un complexe capable d'activer les facteurs IX et X. Le processus s'amplifie par la formation de facteurs IXa et Xa et aboutit, en présence de leurs deux cofacteurs activés (facteurs VIIIa et Va), à la formation de thrombine. Cette enzyme puissante induit entre autres la transformation du fibrinogène en fibrine.

Enfin, dernière étape : **la fibrinolyse** qui régule la coagulation en restaurant le débit sanguin par dégradation de la fibrine intravasculaire : le plasminogène est converti en plasmine par l'activateur de type tissulaire du plasminogène : le tPA et l'activateur de type urokinase: l'uPA.

Les nouvelles molécules ciblent ainsi non seulement une étape de l'hémostase mais souvent un seul facteur très spécifique de l'étape de coagulation. Une autre orientation choisie pour le développement de nouvelles molécules est d'agir sur les facteurs régulant la coagulation.

En effet, la coagulation est régulée par plusieurs inhibiteurs antihémostatiques physiologiques :

- Le TFPI qui est l'inhibiteur de la phase initiale de la coagulation. Celui-ci agit en deux temps, tout d'abord en se complexant et en inactivant le facteur Xa par formation d'un complexe TFPI/facteur Xa, puis en inactivant le complexe VIIa/ FT.
- L'AT, glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie, qui inhibe majoritairement la thrombine et le facteur Xa et modérément les facteurs activés IX, XI XII ainsi que la kallicréine par formation de complexes irréversibles.
- Le système protéine C / protéine S: la protéine C est activée par la thrombine en présence de thrombomoduline à la surface de l'endothélium activé et peut alors inhiber par protéolyse les deux cofacteurs Va et VIIIa ; cette action est accélérée par la présence de son cofacteur, la protéine S.

Le système fibrinolytique est, quant à lui, régulé par :

- le Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1), inhibiteur spécifique du tPA,
- l'anti-C1 estérase qui inhibe la voie contact,
- l'HRGP (Histidine Rich Glycoprotein) qui inhibe la fixation du plasminogène sur la fibrine,
- les inhibiteurs de la plasmine qui sont l'alpha2antiplasmine et accessoirement l'alpha2-macroglobuline,
- le thrombine activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) qui, activé par le complexe thrombine-thrombomoduline, atténue la fibrinolyse (par diminution de formation de plasmine), ainsi que la coagulation (par diminution de la génération de thrombine).

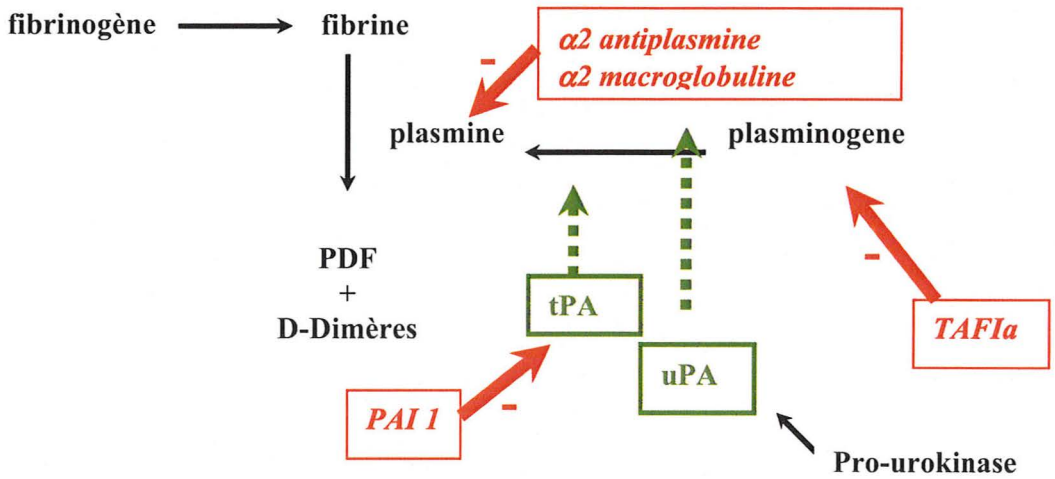


Figure 7. La régulation de la fibrinolyse

Les cibles intéressantes au sein de la cascade de coagulation:

La **thrombine** est une enzyme clé de la coagulation[59] : elle se comporte à la fois comme une protéase qui hydrolyse plusieurs facteurs de la coagulation et un messager qui agit sur des récepteurs cellulaires liés aux protéines G appelés PAR (protease-activated receptors). Par son activité protéasique modulée par les ions Na^+, elle favorise la coagulation :

- en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine
- en activant le facteur XIII qui devient le XIIIa qui stabilise la fibrine
- en activant les facteurs V et VIII qui deviennent Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.

A cet effet procoagulant s'ajoute un effet anticoagulant indirect : la thrombine, en interagissant avec la thrombomoduline fixée à une cellule endothéliale, active la protéine C, laquelle forme avec la protéine S un complexe anticoagulant qui inactive les facteurs Va et VIIIa. Le but est donc de synthétiser des analogues de la thrombine conservant l'activité anticoagulante mais n'interagissant pas avec le fibrinogène.

Le **facteur Xa** apparaît également comme un facteur privilégié du fait de sa situation, au « carrefour » des voies intrinsèque et extrinsèque et de sa participation active à la production de thrombine activée.

121. Molécules agissant sur l'agrégation plaquettaire

La prise en charge médicamenteuse des personnes devant subir une intervention coronaire percutanée repose, comme nous l'avons vu précédemment, sur l'association d'antiagrégants plaquettaires. Malgré le perfectionnement de cette prise en charge, la thérapie antiplaquettaire échoue encore parfois, se traduisant par une récurrence d'incidents cardiovasculaires dont l'IDM. Par ailleurs, la mise en évidence du phénomène de résistance observé chez certains patients avec le clopidogrel a également contribué au développement de nouvelles molécules agissant au niveau des récepteurs plaquettaires. Trois de ces nouvelles molécules sont aujourd'hui à un stade de développement plus avancé. Il s'agit du prasugrel, du cangrelor et de l'AZD6140.

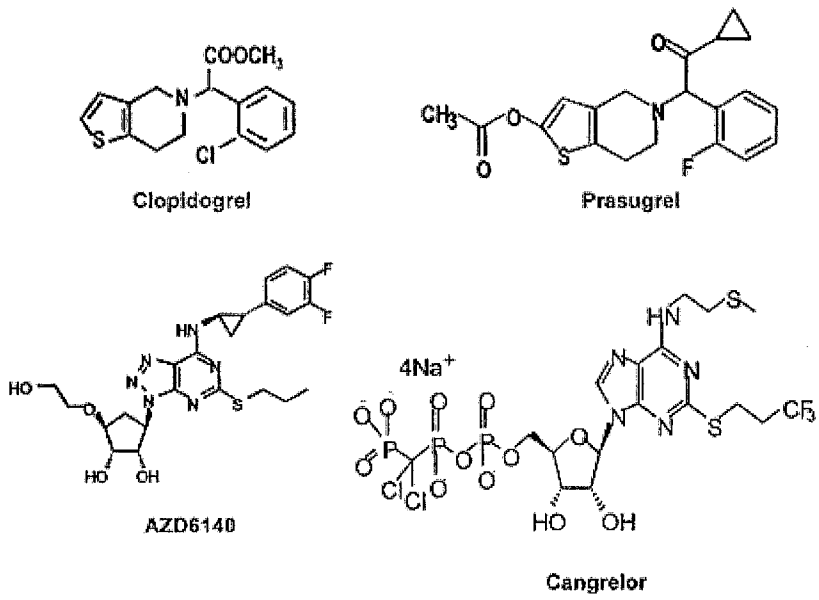


Figure 8. Structures chimiques des antiagrégants plaquettaires.

122. Molécules agissant sur la cascade de coagulation

A l'instar de l'héparine, les nouveaux anticoagulants sont surtout des inhibiteurs spécifiques de sérine-protéases avec trois cibles essentielles[60] :

Les inhibiteurs directs de la thrombine qui agissent sans passer par le biais de l'AT. Ils sont beaucoup plus puissants du fait de leur capacité à inhiber la thrombine liée à la fibrine contrairement au complexe AT-héparine. Ils présentent également l'avantage d'avoir une action anticoagulante plus prédictible que l'HNF car ils ne se lient pas aux protéines plasmatiques et ne sont pas neutralisés par le facteur 4 plaquettaire. Ces petites molécules capables de se lier de manière non covalente au site actif de la thrombine et d'agir comme inhibiteurs compétitifs sont représentés en France par l'hirudine recombinante (lépirudine ou Refludan®) et le melagatran/ximélagatran dont l'abandon récent a fait grand bruit.

Aux Etats Unis, d'autres molécules de ce type sont commercialisées : la bivalirudine (Angiomax®) utilisées par voie parentérale en pathologie veineuse ou coronaire et l'argatroban (Novastan® ou Acova®), dérivé de la L-arginine, indiqué en prophylaxie et traitement de la TVP chez les patients atteints de TIH2[61].

D'autres molécules de cette classe sont encore à l'étude : le TGN 167 et TGN 255 ainsi que le dabigatran etexilate[62].

Les inhibiteurs du facteur Xa limitant la génération de thrombine. Les inhibiteurs indirects sont représentés par le fondaparinux (Arixtra®) vu précédemment et l'idraparinux, son analogue, qui présente une demi-vie beaucoup plus longue. De nombreux agents anti-Xa directs et actifs par voie orale sont également en phases II et III de développement. Ceux-ci, à la différence des HNF, des HBPM et du fondaparinux, inhibent le facteur Xa sans passer par l'antithrombine. Le chef de file de cette famille était, jusqu'à présent, le DX-9065a, dérivé synthétique de l'acide

propanoïque qui inhibait spécifiquement le facteur Xa libre et incorporé dans le complexe prothrombinase. Si son développement a été arrêté après une étude de phase II pourtant concluante, plusieurs de ses dérivés sont actuellement en phase III de développement (apixaban et rivaroxaban) ou en phase II (otamixaban, YM 150 et Du 176b).

Enfin, l'intérêt de l'inhibition du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa (FT-VIIa) par le TFPI recombinant (tissue factor pathway inhibitor) et le facteur VIIa inactivé (ASIS) sont en cours d'étude clinique.

Une place particulière doit être réservée à l'odiparcil en raison de son mécanisme d'action et aux aptamères, nouvelles molécules ayant l'avantage de posséder des antidotes spécifiques. Enfin, des modulateurs de la fibrinolyse tels que l'inhibiteur de l'activation du plasminogène : PAI 1 et l'inhibiteur de la procarboxypeptidase B sont à l'étude.

2. LES DONNEES DISPONIBLES SUR CES MOLECULES

21. LE STADE DE DEVELOPPEMENT DES MOLECULES [63]

Les molécules détaillées dans cette partie sont à des stades de développement divers. Les molécules de développement très récent et dont l'impact futur est encore très incertain sont actuellement en phase préclinique ou en étude de phase I.

Les études précliniques font intervenir une investigation pharmacocinétique chez l'animal, une investigation toxicologique ainsi qu'un développement de pharmacie galénique. Elles durent de 4 à 7 ans et conduisent à la décision de passage chez l'homme.

La Phase I est l'étude préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase d'expérimentation animale. Elle permet une évaluation approximative de la tolérance du produit, de ses effets pharmacologiques, des doses thérapeutiques qu'il faudra mettre

en œuvre en phase II, des paramètres cliniques et biologiques qu'il faudra particulièrement surveiller. Elle est, le plus souvent, conduite chez des volontaires sains mais peut parfois être proposée à des patients en impasse thérapeutique pour lequel le traitement étudié représente la seule chance de survie. Les groupes étudiés sont généralement de petite taille : 20 à 80 participants.

Les molécules dont le développement est plus avancé sont en **étude de phase II**. A ce stade l'étude vise à confirmer l'efficacité thérapeutique du produit dans l'indication envisagée et à affiner la posologie. Il s'agit de traitements de courte durée, au cours desquels on cherche à repérer les effets indésirables éventuels, les interactions médicamenteuses possibles, les modifications des constantes biologiques, les contre-indications... On distingue les études de phase IIa qui sont des études «ouvertes» c'est-à-dire sans comparaison avec un placebo ou un autre médicament et réalisées sur un petit nombre de malades ; et les études de phase IIb qui sont des études « pivot », annonçant la phase III, randomisées en simple ou double aveugle et réalisées sur un plus grand nombre de malades.

Quant aux molécules les plus avancées et dont on espère une commercialisation proche, elles font l'objet d'**études de phase III**, études comparatives d'efficacité : réalisée sur un grand nombre de malades (jusqu'à 3000 patients), la molécule est comparée au traitement de référence s'il en existe un. Elles permettent une démonstration de l'efficacité, de la tolérance et la détermination du profil thérapeutique, des indications, des doses, des modalités d'administration, des contre-indications, des effets secondaires... De leurs résultats dépend la commercialisation de la molécule.

22. Les caracteristiques des molecules en phases II et III de developpement

221. Les prochains antiagrégants plaquettaires : trois nouvelles molécules à un stade avancé de développement

Les plaquettes possèdent trois récepteurs pour les nucléotides de l'adénine : P_2Y_1 et P_2Y_{12} qui interagissent avec l'ADP et P_2X_1 qui interagit avec l'ATP.

Un composant thiénopyridinique : le prasugrel qui se caractérise par une activité plus forte et plus rapide que le clopidogrel est actuellement à l'étude. De même, deux antagonistes directs et réversibles du récepteur P_2Y_{12} : cangrelor et AZD 6140 sont en développement. Leur point fort est leur rapidité d'action et leur réversibilité également rapide.

D'autres inhibiteurs des récepteurs P_2Y_1 et P_2X_1 sont également à l'étude mais à un stade beaucoup moins avancé à l'heure actuelle.

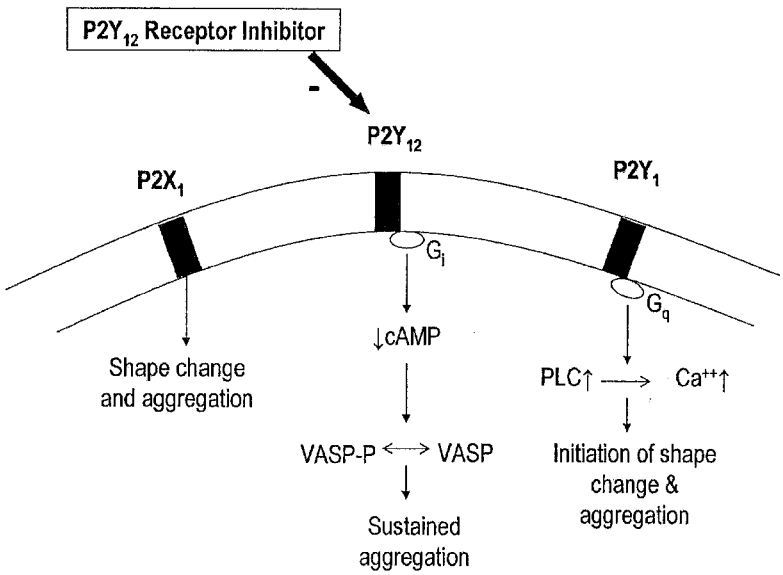


Figure 9. Les différents récepteurs à l'ADP à la surface des plaquettes.

Titre original : ADP receptors on the platelet cell surface. VASP indicates vasodilator-stimulated phosphoprotein; PLC, phospholipase C.[68]

2211. Le prasugrel : CS 747

Antagoniste des récepteurs à l'ADP de type P_2Y_{12}, il nécessite une métabolisation hépatique[64] tout comme le clopidogrel mais produit 10 à 100 fois plus de métabolites in vivo que ce dernier.

Les études :

- lors d'un essai de phase I, une dose de charge de 60 mg de prasugrel a permis d'atteindre une activation accélérée et une inhibition accrue de l'agrégation plaquettaire par rapport à la dose de charge de 300mg approuvée de clopidogrel ou une dose plus importante de clopidogrel (600mg). Trente minutes après l'administration orale, le niveau d'inhibition des plaquettes avec une dose de 60mg de prasugrel était considérablement supérieur à celui observé avec l'une des doses de charge de clopidogrel. A une heure, l'effet antiplaquettaire atteint avec une dose de charge de prasugrel était plus important que celui observé jusqu'à six heures après l'administration des doses de charge élevées et approuvées de clopidogrel.
- Un autre essai de phase I mené sur des volontaires sains et employant une dose de charge de 60mg de prasugrel montre un taux plus faible de non répondeurs comparativement à celui observé avec le clopidogrel. La proportion de non-répondeurs était en effet de 17 à 43% dans le groupe recevant 300mg de clopidogrel tandis qu'aucun cas n'était constaté avec le prasugrel.
- Une étude de phase II menée sur 101 coronariens stables déjà traités par aspirine en Suède et aux Etats Unis entre Novembre 2002 et octobre 2003 avait pour objectif de mesurer le degré d'inhibition de l'agrégation plaquettaire du prasugrel avec quatre schémas posologiques comparés au schéma validé de la dose de charge et d'entretien du clopidogrel. Les doses de prasugrel étaient respectivement en dose de charge et d'entretien de 40/5mg, 40/7,5mg, 60/10mg et 60/15mg et, pour le clopidogrel, 300/75mg. Les patients recevaient une dose de charge suivie de 27 jours de traitement à la posologie d'entretien[65]. Les résultats sont détaillés dans les tableaux XIII et XIV.

Les résultats :

Tableau XIII. Taux d'inhibition de l'agrégation en réponse à 20 µM d'ADP après dose de charge et traitement d'entretien.

	Taux d'inhibition	Valeur de p
Prasugrel 40 mg	60.6	0.0001
Prasugrel 60mg	68.4	0.0001
Clopidogrel 300mg	30	-
Prasugrel 10mg	57.5	INF 0.01
Prasugrel 15mg	65.8	INF 0.01
Clopidogrel 75mg	31.2	-

Tableau XIV. Taux de non-répondeurs à J1 après dose de charge et à J28 après traitement d'entretien.

	Taux de non-répondeurs (%)	P value par rapport au clopidogrel
Prasugrel 40 mg	3	0.00002
Prasugrel 60 mg	3	0.00002
Clopidogrel 300 mg	52	-
Prasugrel 5mg	36	Ns
Prasugrel 7.5 mg	21	Ns
Prasugrel 10mg	0	0.0007
Prasugrel 15 mg	0	0.0007
Clopidigrel 75mg	45	-

Remarque : les auteurs ont défini la non-réponse comme l'obtention d'un taux d'inhibition d'agrégation inférieur à 20% après addition de 20 µM d'ADP.

Interprétations des résultats:

Le prasugrel à la dose de charge de 40 et 60 mg permet une inhibition de l'agrégation significativement supérieure au comparateur : ce taux est plus que doublé par rapport au clopidogrel (64% *versus* 30%). Le profil de cette inhibition est dose-dépendant en dose d'entretien de 10 à 15mg avec une supériorité significative par rapport au clopidogrel 75mg.

De plus, les non-répondeurs au prasugrel sont nettement moins fréquents que ce soit en dose de charge (3 *versus* 52%) ou en traitement de maintenance (0 *versus* 45%).

Au vu de ces résultats les auteurs estiment que le prasugrel 60mg fait probablement mieux que le clopidogrel à la dose de 600mg. Des études randomisées restent cependant nécessaires compte tenu du manque de standardisation des méthodes de mesure. Les auteurs avouent en effet que le choix de la définition de non-réponse utilisée dans cette étude est une raison majeure pour expliquer le taux anormalement élevé de non-répondeur au clopidogrel (52% par rapport au 25-30% observé dans les travaux antérieurs). En utilisant les critères de GURBEL, ce pourcentage rejoint les chiffres de la littérature avec 20% pour le clopidogrel 300mg et 30% pour le clopidogrel 75mg tandis que les taux de non-réponse au prasugrel restent à 3% pour les doses de charge de 40 et 60mg et sont divisés globalement par 2 pour les doses d'entretien les plus basses (10% pour la dose de 7,5mg et 20% pour la dose de 5mg).

Sur le plan de la tolérance, l'incidence de saignements mineurs et des hématomes est similaire avec les trois plus faibles doses de prasugrel et le groupe contrôle. Seule une augmentation modeste de l'incidence des saignements mineurs est constatée dans le groupe recevant la plus forte dose de prasugrel. Pour autant, aucun effet indésirable hémorragique n'a entraîné d'arrêt de traitement.

Conclusion globale de l'étude : dire que le prasugrel est meilleur n'a pas de sens. Il y a moins de non-répondeurs dans le groupe traité par le prasugrel mais celui ci n'est pas fondamentalement mieux sur le plan du mécanisme d'action. Ce que nous montre ce travail c'est que la dose de prasugrel a été optimisée par rapport à celle de clopidogrel. En effet, lors de la mise sur le marché de ce dernier, la notion de non-répondeurs n'était pas encore connue et le but était d'obtenir 50% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en limitant le risque hémorragique.

- L'étude de phase II JUMBO-TIMI 26 (Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally-Thrombolysis in Myocardial Infarction 26) avait pour but l'étude de la sécurité d'emploi du prasugrel. Entreprise sur 80 sites américains et canadiens, elle a duré 30 jours et s'intéressait à 904 patients subissant une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent. Les effets d'une faible dose de prasugrel (40mg en charge puis 7,5mg/j), d'une posologie moyenne de prasugrel (60mg puis 10mg/j) et d'une posologie forte (60mg puis 15mg/j) étaient comparés à ceux d'une dose classique de clopidogrel (300mg en dose de charge puis 75mg/j). La thérapie antiplaquettaire était instaurée tout juste avant ou après l'intervention et se poursuivait pendant 30 jours. Le critère de jugement principal était la survenue d'un saignement autre qu'un saignement découlant d'un pontage aortocoronarien dans les 30 jours. Le critère secondaire était axé sur l'efficacité et englobait la fréquence de l'ensemble des incidents cardiaques indésirables majeurs (ICIM), définis comme étant la mort, la revascularisation du vaisseau cible (RVC) ou son occlusion (OVC), l'IDM, l'AVC et l'ischémie récurrente dans les 30 jours. Les résultats de l'étude ont été présentés au Congrès de 2004 de la Société Européenne de Cardiologie qui a eu lieu à Munich et paraissent sur le site Web de la Société[66] :

Tableau XV. Comparaison entre le prasugrel et le clopidogrel dans l'étude JUMBO-TIMI 26 au point de vue de l'efficacité cardiovasculaire et de l'innocuité (saignement).

Paramètre	Clopidogrel N=254	Prasugrel N=650	Risque relatif	Différence de risque	Valeur de p
Efficacité cardiovasculaire					
Décès cardiaque	0	3 (0,5%)	2,74	0%	0,56
IDM	20 (7,9%)	37 (5,7%)	0,72	-2%	0,23
AVC	0	3 (0,5%)	2,74	0%	0,56
RVC/OVC	6 (2,4%)	4 (0,6%)	0,26	-2%	0,03
Récurrence ischémique	9 (3,5%)	11 (1 ,7%)	0,48	-2%	0,09
Tous les ICIM	24 (9,4%)	47 (7,2%)	0,77	-2%	0,31
Innocuité (saignements)					
Saignements d'importance	3 (1,2%)	11 (1,7%)	1,43	1%	0,77
TIM majeure	2 (0,8%)	3 (0,5%)	0,59	0%	0,62
Tous les saignements	9 (3,6%)	27 (4 ,1%)	1,17	1%	0,54

Bilan des résultats :

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur le critère principal de l'étude.

Du point de vue de l'efficacité, dans les trois groupes prasugrel, les ICIM sont moins nombreux que dans le groupe clopidogrel (7,2% contre 9,4%), mais la différence ne franchit pas le seuil de la signification statistique (p=0,31). Parmi les victimes d'IDM durant l'essai, 7,9% ont été traitées par le clopidogrel alors que 5,7% l'ont été par le prasugrel. Là encore, la différence n'a pas de signification statistique. Les incidents cardiaques sont les moins fréquents à la dose de prasugrel la plus élevée (15 mg/jour). La seule différence statistiquement significative entre le prasugrel et le clopidogrel concerne la RVC/OVC, dont la fréquence est de 0,6% dans les groupes combinés du prasugrel et de 2,4% dans le groupe du clopidogrel (réduction du risque relatif de 74% ; p=0,03)[67].

Les résultats de cette étude permettent d'affirmer que le prasugrel est au moins aussi efficace que le clopidogrel chez les personnes subissant une intervention coronaire percutanée et ont conduit au lancement d'un essai de plus grande envergure : l'étude TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel). Celle-ci va impliquer 13 000 patients devant subir une angioplastie percutanée pour un syndrome coronaire aigu avec ou sans décalage du segment ST dans 25 pays différents. L'étude retient pour le prasugrel la dose intermédiaire de l'étude JUMBO-TIMI 26 soit 60mg en dose de charge puis 10mg/j ; le clopidogrel sera utilisé à sa dose habituelle: 300mg puis 75mg/j. L'objet principal de cette étude est de comparer la capacité des deux antiplaquettaires à empêcher les incidents cardiaques, les AVC et les décès chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée.

Le deuxième objectif consiste à étudier l'impact sur le saignement, la récurrence des douleurs d'angine de poitrine (ischémie) ou la nécessité de recourir à des procédures de revascularisation en urgence. Le recrutement de l'étude s'est terminé en janvier 2007.

- Une étude supplémentaire : (PRINCIPLE)-TIMI 44 doit quant à elle évaluer l'efficacité du prasugrel comparativement au clopidogrel sur les critères biologiques suivants : évaluation de la fonction plaquettaire, inflammation et nécrose myocytaire chez des patients devant subir une coronarographie percutanée.

Le cangrelor : AR-C69931MX[68]

Antagoniste des récepteurs P_2Y_{12}, il nécessite une administration IV.

Ses avantages sur le clopidogrel sont une absence de métabolisation nécessaire à son activité ce qui lui confère une grande rapidité d'action ainsi qu'une demi-vie extrêmement courte de l'ordre de 3 à 5 minutes. La réversibilité de son action est également totale en 20 à 50 minutes.
Il est donc plus adapté, du fait de sa voie d'administration et de sa demi-vie extrêmement courte, à une utilisation en urgence plutôt qu'au long cours.

Les études cliniques :

Dans les premières études, cangrelor a montré un haut degré d'inhibition plaquettaire avec un profil de sûreté d'emploi acceptable chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation du segment ST.

De plus, une étude pharmacocinétique réalisée sur des patients subissant une intervention coronaire percutanée a montré des temps de saignement inférieurs à ceux obtenus avec l'abciximab.

Deux études clinique de phase III sont actuellement en cours :

L'étude CHAMPION-PCI qui a pour but la comparaison cangrelor *versus* clopidogrel chez des patients requérant une intervention coronaire percutanée.

L'étude CHAMPION-PLATFORM, étude clinique de comparaison du traitement utilisé habituellement lors d'une coronarographie percutanée avec ce même traitement complété du cangrelor.

L'AZD 6140 :

Antagoniste compétitif et réversible des récepteurs P_2Y_{12} à l'ADP administrable par voie orale.

Ses avantages sur le clopidogrel sont les même que pour le cangrelor : il ne nécessite pas de métabolisation hépatique pour être actif et la réversibilté de son activité est très rapide.

En revanche, sa demi-vie courte (environ 12h) nécessite une administration biquotidienne.

Etudes cliniques :

DISPERSE2 est une étude de phase IIb menée sur 990 patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST qui reçoivent :

- Aspirine 75- 100mg/j + AZD6140 à 90mg deux fois par jour, ou
- Aspirine 75-100mg/j + AZD6140 à 180mg deux fois par jour, ou encore
- Aspirine 75-100mg/j + clopidogrel 75mg en une seule administration

Dans chaque groupe la 1ère dose d'aspirine est de 325mg ; de même, que la moitié des patients sous AZD6140 débute avec une dose de charge de 270mg et que la moitié des patients reçoit 300 mg de clopidogrel. La totalité de l'étude est réalisée sur 12 semaines. La tolérance, la sûreté d'emploi ainsi que l'efficacité sont étudiées.

Résultats[68]: l'inhibition plaquettaire est plus élevée dans les groupes AZD6140 et les IDM y apparaissent moins récurrents. Le risque hémorragique semble quant à lui similaire. Par contre, plus d'effets indésirables à type de dyspnée, d'hypotension et de nausées y sont rapportés

222. Les anticoagulants agissant sur l'initiation de la coagulation

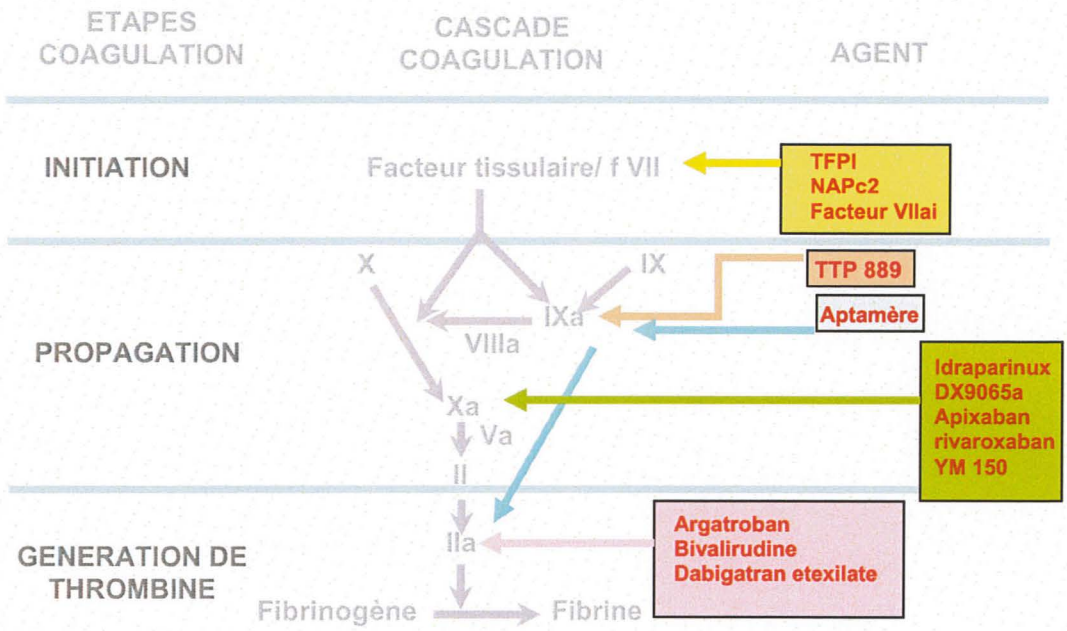


Figure 6. Les anticoagulants en développement en 2007 classés en fonction de leurs cibles biologiques

2221.Tifacogin ou TFPI recombinant

L'inhibiteur de la voie d'activation du facteur tissulaire (TFPI) est un inhibiteur naturel freinant le début de la coagulation en inhibant le complexe facteur VIIa/ facteur tissulaire[69]. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur VIIa dépendant du facteur Xa.

Le TFPI recombinant a été comparé favorablement dans l'indication du sepsis sévère au placebo dans des études de phase II mais une étude de phase III n'a pas confirmé ces résultats : la mortalité à 28 jours s'est révélée être similaire dans les deux groupes tandis que le risque hémorragique était plus important. De plus, il interagissait avec l'héparine. Il est actuellement évalué dans le cadre de pneumonies communautaires.

2222. Le rNAPc2 : recombinant Nematode anticoagulant peptide c2 [69]

Le NAPc2 est un polypeptide de 85 acides aminés, isolé à partir d'un parasite du chien (*Ancylostoma Caninum*) qui se fixe sur les facteur X et Xa, en dehors de leurs sites catalytiques. Le complexe en résultant inhibe ensuite le complexe facteur VIIa / facteur tissulaire. Sa forme recombinante, le rNAPc2 possède une demi-vie, après injection SC, supérieure à 48 heures du fait de sa liaison à la fois au facteur X et au facteur Xa.

Le NAPc2 a été évalué dans une étude clinique de phase II chez des patients bénéficiant d'une arthroplastie de genou. Les résultats ont montré une efficacité et une tolérance comparables aux traitements de référence (HBPM) mais des études complémentaires demeurent nécessaires.

De plus, l'étude de phase II ANTHEM/TIMI 32 (Anticoagulation with rNAPC2 to Help Eliminate MACE) menée chez les patients traités pour un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST a montré un profil de tolérance convenable [61] ainsi qu'une réduction supérieure à 50% de l'incidence et de la durée de l'ischémie évaluée par l'enregistrement Holter pour les plus hautes doses (7,5 mg/kg et 10 mg/kg)[70]. Le taux d'hémorragie s'est élevé à 2,5% avec le placebo, 2,9% avec des doses faibles de rNAPC2 et 4,5% pour des doses plus importantes. Ces résultats ont été présentés au congrès mondial de cardiologie de 2006 et à l'heure actuelle une série d'études évalue son utilité chez des patients présentant un angor instable ou un IDM sans élévation du segment ST et devant subir une intervention coronarienne percutanée. Dans ces études, le rNAPc2 est associé aux traitements de références : aspirine, clopidogrel, HBPM et dans certains cas, antagonistes des glycoprotéines GP IIb/IIIa.

2222. Le facteur VIIa inactivé (VIIai)[69]

Le facteur VIIa se lie au FT, active le facteur Xa et court-circuite en quelque sorte les facteurs VIII et IX. Le FT est omniprésent dans l'organisme, c'est lui qui déclenche les

mécanismes de la coagulation aboutissant à l'hémostase. Les plaques d'athérome sont notamment riches en FT et celui-ci peut être libéré localement au cours des manœuvres d'angioplastie.

Le facteur VIIai, forme inactivée du facteur VIIa, entre en compétition avec celui-ci dans sa possibilité de se fixer au facteur tissulaire. Ce n'est pas un anticoagulant mais un antithrombotique qui n'est actif qu'en présence de FT.

Lors d'études précliniques, la perfusion de facteur VIIai a montré une capacité à prévenir la formation de thrombus sur des surfaces artificielles aussi bien que sur des vaisseaux lésés. Sur ces observations, il a été évalué comme adjuvant à l'héparine dans une étude de phase II chez des patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée mais il n'y a pas fait la preuve de son intérêt : le critère principal combinant la mortalité, les IDM, la nécessité de recourir à une revascularisation en urgence, une occlusion brutale n'a pas été différent dans le groupe associant le facteur VIIai à l'héparine que dans le groupe héparine seule.

Une étude a en revanche démontré son intérêt dans la prise en charge des hémorragies cérébrales, le facteur VIIai ayant permis de réduire la mortalité par diminution de la taille de l'hématome cérébral.

223. Les inhibiteurs de la propagation

2231.Les inhibiteurs du facteur Xa

On y distingue les inhibiteurs indirects (l'idraparinux et son dérivé biotinylé : le SSR 126517[E]) et les inhibiteurs directs du facteur Xa.

LES INHIBITEURS INDIRECTS DU FACTEUR XA :

Ils sont tous deux administrables par voie parentérale et leur développement est déjà bien avancé puisqu'à l'heure actuelle ils sont en phase III de développement.

L'Idraparinux est une molécule paraissant particulièrement prometteuse notamment du fait de ces caractéristiques pharmacocinétiques.

C'est un analogue hyperméthylé du fondaparinux. qui présente une affinité plus élevée que le fondaparinux pour l'AT puisqu'il forme avec elle un complexe quasi irréversible; sa demi vie de l'ordre de 130 heures et sa durée d'action d'une semaine lui confèrent l'avantage de nécessiter une seule administration SC par semaine.

Tableau XVI. Comparaison des caractéristiques pharmacologiques des HBPM, du fondaparinux et de l'idraparinux [71]

	HBPM	Fondaparinux	Idraparinux
Voie d'administration	SC ou IV	SC	SC
Cible biologique	F Xa et thrombine	F Xa	F Xa
Biodisponibilité (%)	90	100	100
Demi-vie (h)	4	17	80
Liaison protéines plasmatiques	Faible	Inexistante	Inexistante
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale
Risque de TIH2	Oui	Non	Non
Administration durant la grossesse	Possible	Inconnue	Inconnue
Antidote	Sulfate de protamine	Non	Non

Antidote :

Il n'existe pas à l'heure actuelle de véritable antidote spécifique mais il a été montré chez des volontaires sains que le facteur VIIa était susceptible de contrecarrer partiellement son activité[72].

Les études cliniques réalisées et en cours :

- L'étude PERSIST de phase II avec recherche de dose[73] :

Il s'agissait d'une étude ouverte comparant l'indraparinux *versus* la warfarine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. Les patients ayant une TVP ou une EP évolutive confirmée par Echo-Doppler et/ou scintigraphie pulmonaire ont reçu de l'énoxaparine durant 5 à 7 jours puis étaient randomisés en 5 groupes recevant de la warfarine assurant un INR compris entre 2 et 3, ou de l'idraparinux à différentes posologies (2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 mg/semaine). Un examen Echo-Doppler et /ou scintigraphie pulmonaire a été réalisée à 12 semaines de traitement.

Les critères de jugement de l'efficacité primaire étaient basés sur la recherche d'une détérioration éventuelle : TVP symptomatique, EP fatale et analyse de l'examen Echo-Doppler et/ou scintigraphie pulmonaire.

La tolérance était jugée sur l'incidence des hémorragies majeures et les hémorragies non majeures à relevance clinique.

Voir résultats en Annexe 12.

Interprétation des résultats :

L'idraparinux n'a pas montré de corrélation entre la dose utilisée et l'efficacité clinique ce qui soulève le problème de la saturation de l'AT, cofacteur indispensable à son activité. De plus, il est surprenant de constater que la dose la plus faible utilisée est au moins aussi efficace au plan antithrombotique que la warfarine avec une plus grande sécurité en terme de risque hémorragique, la différence étant significative.

Concernant le bras à 10 mg, il a été stoppé prématurément du fait de l'observation de nombreux effets délétères hémorragiques.

- Les résultats des trois études cliniques de phase III du programme Van Gogh ont été annoncés en décembre 2006 :

Ce programme comprenait deux études internationales réalisées selon un protocole identique : Van Gogh DVT et Van Gogh PE. Ces études ouvertes et randomisées, ont été réalisées chez 2904 patients atteints de TVP (Van Gogh DVT) dans 18 pays, et chez 2215 patients présentant une EP (Van Gogh PE) dans 16 pays. L'objectif principal était d'établir si 3 mois de traitement avec de l'idraparinux en injection SC hebdomadaire de 2,5 mg était au moins aussi efficace que 3 mois de traitement par HBPM ou HNF pendant 5 jours au minimum jusqu'à ce que l'INR soit égal à 2 pendant deux jours consécutifs, en association avec une dose ajustée d'AVK.

Van Gogh Extension était une étude en double aveugle, versus placebo, réalisée chez des patients ayant terminé les 6 mois de traitement pour TVP ou EP, soit par de l'idraparinux 2,5 mg en injection SC hebdomadaire, soit par AVK (il s'agissait de patients ayant été inclus ou non dans les études Van Gogh DVT/PE). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 6 mois de traitement supplémentaire d'idraparinux 2,5mg en injection SC hebdomadaire ou l'administration d'un placebo d'aspect identique (soit 26 injections au total). 1215 patients dans 18 pays ont été inclus dans cette étude clinique.

Les résultats disponibles[74]:

➢ **De l'étude Van Gog DVT** :

A trois mois, l'étude a atteint son critère de jugement principal à savoir la récidive d'ETE veineux symptomatiques et satisfait ainsi au critère de non-infériorité par rapport au traitement de référence ; en effet, le taux de récidive d'ETE veineux symptomatiques dans le groupe recevant l'idraparinux administré une fois par semaine, s'est révélé comparable à celui observé sous

traitement associant HBPM et AVK (2, 9% *versus* 3% ; p=0,00056). Cette efficacité était associée par ailleurs à un meilleur profil de tolérance que pour l'association HBPM et AVK : à 3 mois, moins de saignements cliniquement importants ont été observés dans le bras idraparinux que dans le bras associant HBPM et AVK (4,5% *versus* 7% p=0,004).

➢ **De l'étude Van Gogh PE** :

A trois mois, l'étude n'a pas atteint son critère de jugement principal qui était la récidive d'ETE veineux symptomatique et ne satisfait donc pas au critère de non-infériorité par rapport au traitement de référence : l'idraparinux n'a pas démontré ici qu'il était aussi efficace que le traitement associant HBPM et AVK (3,4% contre 1,6% ; p=0,59) pour lequel le taux de récidive s'est avéré de façon inattendue, particulièrement faible. Cependant, entre 3 et 6 mois de traitement, l'idraparinux s'est avéré être au moins aussi efficace que l'AVK administré seul. Les courbes des taux de récidive suggèrent que la différence d'efficacité observée pendant l'étude entre les deux groupes concerne essentiellement les deux premières semaines de traitement. Cette observation montre qu'il est nécessaire d'envisager, chez les patients présentant une EP, un traitement initial préalable à l'administration d'idraparinux sur une longue période. Ce point est actuellement étudié dans le cadre d'une nouvelle étude clinique « CASSIOPEA » où l'EP est traitée dans sa phase aiguë par 5 jours d'HBPM suivi par l'administration d'une nouvelle forme neutralisable de l'idraparinux, l'idraparinux biotinylé.

Au point de vue de la tolérance, l'étude Van Gogh PE a montré qu'il y avait moins de saignements cliniquement importants à 3 mois avec l'idraparinux qu'avec l'HBPM et l'AVK (5,8% contre 8,2%), cet effet étant maintenu jusqu'à 6 mois.

➢ **Etude Van Gogh Extension :**

Cette étude a révélé une réduction significative du risque relatif sous idraparinux de 72,9% (p=0,002) versus placebo après 6 mois supplémentaires de traitement ; elle a ainsi atteint son critère de jugement principal : 1% de récidive d'ETE veineux sous idraparinux *versus* 3,7% pour le placebo. Ce bénéfice clinique important était ici encore associé à un faible taux de saignements majeurs dans le bras actif (1,9%).

- Une étude de phase III évaluant l'idraparinux comme traitement au long cours des TVP et EP ainsi que des FA est terminée mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

Le SSR 126517E ou idraparinux biotinylé :

Il s'agit de la forme biotinylée de l'idraparinux : il a la même structure que l'idraparinux sodique, avec ajout d'un bras de biotine. Son activité anticoagulante *in vivo* est identique à celle de l'idraparinux sodique de même que son profil pharmacologique. Ce « bras de biotine » lui permet d'être neutralisé en cas de besoin. Ce principe repose sur la grande affinité que possède l'avidine, (glycoprotéine de 68 kDa extraite du blanc d'œuf) pour la biotine : l'avidine est un antagoniste de la biotine comportant quatre sites de fixation pour celle-ci. La complexation Avidine-SSR 126517E permettrait ainsi une élimination rapide de l'anticoagulant en cas de chirurgie en urgence.

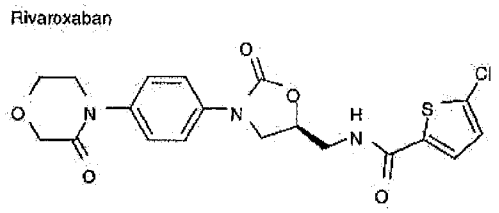
Il est actuellement étudié à travers l'étude CASSIOPEA, étude d'efficacité et de tolérance de phase III, réalisée en double aveugle chez 3200 patients présentant une EP symptomatique et ayant déjà reçu une HBPM à dose curative pendant 5 jours. Le traitement par l'idraparinux biotinylé est comparé aux AVK sur une durée de 3 à 6 mois.

LES INHIBITEURS DIRECTS DU FACTEUR XA :

Le rivaroxaban : BAY 59-7939

Il s'agit d'une petite molécule non peptidique qui, administrée par voie orale, se lie au site actif du facteur Xa (que celui-ci soit libre ou lié) et entraîne son inhibition réversible et compétitive. Sa demi vie est de 5 à 9h chez les sujets sains ; elle s'allonge jusqu'à 12-13 heures chez les sujets âgés. La rapidité de son action est un avantage indéniable

Structure chimique :



Défaut[75] : manque de groupements très basiques au niveau de son site actif d'où une faible biodisponibilité.

Stade de développement :

- **Le rivaroxaban en traitement de la TVP aiguë** : l'étude est aujourd'hui terminée mais ses résultats ne sont pas encore publiés.

Elle a été réalisée sur 600 patients présentant une TVP proximale symptomatique et documentée. Un groupe témoin est traité par l'énoxaparine à raison de 1mg/k en SC deux fois par jour avec un relais par warfarine (INR cible : 2-3) tandis que 4 autres groupes sont traités par différentes doses de rivaroxaban : 10mg, 20mg, 30mg deux fois par jour et 40mg en une prise. Le traitement était poursuivi pendant 21 jours.

L'efficacité est jugée sur la mesure du taux de normalisation immédiat puis à 3 mois de traitement.

- **Le rivaroxaban utilisé comme prophylaxie antithrombotique en chirurgie orthopédique majeure** : les études ODIXa-KNEE et ODIXa-HIP (voir annexes 10 et 11)

Des doses journalières de rivaroxaban débutées 6 à 8 heures avant la chirurgie, allant de 5mg à 60mg par jour (2,5mg ; 5mg ; 10mg; 20mg et 30mg deux fois par jour) ont été administrées à 621 patients hospitalisés pour une arthroplastie de genou et à 722 patients opérés pour une prothèse totale de hanche. L'administration se faisait sur 5 à 9 jours. Le comparateur était l'énoxaparine.

Dans l'étude ODIXa-KNEE (Oral Direct Factor Xa inhibitor-Knee) le rivaroxaban était comparé à l'énoxaparine à la posologie de 30mg deux fois par jour débutée le lendemain de la chirurgie. Le critère d'efficacité était constitué de toutes les TVP, des EP non mortelles et de toutes causes de mortalité confondues. Dans les groupes rivaroxaban ce critère est atteint dans 23 à 40,4 % des cas contre 44,3 % avec l'énoxaparine. Aucune relation dose-efficacité n'a été mise en évidence. Au niveau de la tolérance, le taux de saignements majeurs augmente en même temps que les doses de rivaroxaban administrées et varie entre 0 et 7,5% dans ces groupes contre 1,9 % avec l'énoxaparine.

Dans l'étude ODIXa-HIP le rivaroxaban était comparé à l'énoxaparine à la posologie de 40 mg en une seule injection journalière débutée la veille de l'opération. Le critère d'efficacité (le même que celui de l'étude ODIXa-KNEE) était observé dans 7 à 18% des cas contre 17% avec l'énoxaparine. Le taux de saignements majeurs postopératoires était de 0,8 à 5,4% avec le rivaroxabn et de 1,5% avec l'enoxaparine [75].

- **Le rivaroxaban dans le cadre de la prévention thromboembolique en chirurgie orthopédique mais en une seule administration journalière**: l'étude supplémentaire ODIXa-OD-HIP[76](voir annexes 10 et 11).

Cette étude multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle avec double-placebo et comparateur actif de recherche de la posologie optimale a évalué l'efficacité et la tolérance d'une prise unique de rivaroxaban en comparaison avec l'énoxaparine pour la prévention des thromboses veineuses chez les patients opérés pour prothèse totale de hanche. Les 873 patients ont été randomisés pour recevoir une dose unique de rivaroxaban de 5, 10, 20, 30 ou 40 mg (première dose 6 à 8 heures après la chirurgie) ou une injection quotidienne de 40 mg d'énoxaparine (première dose la veille de l'intervention, deuxième dose 6 heures au moins après la chirurgie). Les traitements étaient ensuite poursuivis pendant une période de 5 à 9 jours. Une phlébographie bilatérale était pratiquée à l'issue du traitement. Six bras d'études ont ainsi été formés.

Le critère principal d'efficacité était composé des thromboses veineuses quelles qu'elles soient, des EP documentées et de la mortalité toutes causes confondues.

Les critères de sûreté d'utilisation comprenaient, en critère principal, les hémorragies majeures survenant dans les deux premiers jours de traitement. Celles-ci englobaient les hémorragies fatales, les hémorragies au niveau d'organes critiques (c'est à dire rétropéritonéales, intracraniennes, intraoculaires), les hémorragies nécessitant l'arrêt du traitement, des transfusions ou encore conduisant à une ré-opération. Le critère secondaire de sûreté était, quant à lui, constitué des hémorragies non majeures et de plusieurs tests biologiques notamment des tests de coagulation et hépatiques.

Résultats : en annexe 13.

Interprétation des résultats:

L'incidence du critère principal d'efficacité était plus bas dans les groupes rivaroxaban (6,4 à 13,5%) que chez les patients recevant de l'énoxaparine (25,2%). Bien qu'il existe une tendance à une diminution de l'incidence du premier critère d'efficacité lors de l'augmentation des doses, une vraie relation dose-réponse n'a pas pu être mis en évidence (p=0,0825). En revanche, les événements thromboemboliques veineux majeurs sont moins fréquents avec le rivaroxaban quelle que soit la dose (0,9-2,7%) qu'avec l'énoxaparine (2,8%) sauf à la dose de 5 mg (8,5%).

Le critère principal de tolérance à savoir les hémorragies sévères postopératoires a été observé chez 2.3%, 0.7%, 4.3%, 4.9% et 5.1% des patients recevant 5, 10, 20, 30 et 40 mg de rivaroxaban par voie orale et chez 1,9% des patients sous enoxaparine ce qui correspond à une relation dose-risque hémorragique statistiquement significative (p= 0,039). En revanche, aucune hémorragie touchant un organe critique n'a été observée. La proportion de patients nécessitant une transfusion est similaire dans tous les groupes de rivaroxaban et celui d'énoxaparine ; la quantité transfusée également. Enfin, aucun cas d'arrêt de traitement pour cause hémorragique n'a été rapporté.

Cette étude permet de démontrer qu'une administration unique de 5 à 20mg de rivaroxaban par voie orale en postopératoire d'une chirurgie orthopédique majeure assure une prophylaxie antithrombotique comparable à celle de l'énoxaparine à 40mg/j et ceci sans nécessiter de suivi biologique. Le taux d'hémorragies majeures est, quant à lui, similaire à celui observé avec l'énoxaparine en ce qui concerne les groupes 5mg et 10mg de rivaroxaban[77].

- **Le programme RECORD (*REgulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and PE*)** de phase III évalue l'administration journalière unique de 10mg de rivaroxaban. Il englobe deux études en double aveugle: la prévention thromboembolique

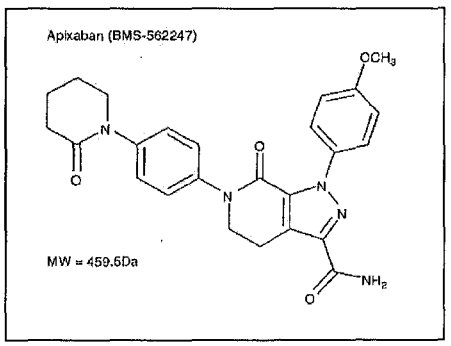
en cas d'arthroplastie de hanche et de genou. Ces études, débutées en 2005, incluent 10 000 patients ; le comparateur choisi pour les quatre bras demeure l'enoxaparine.

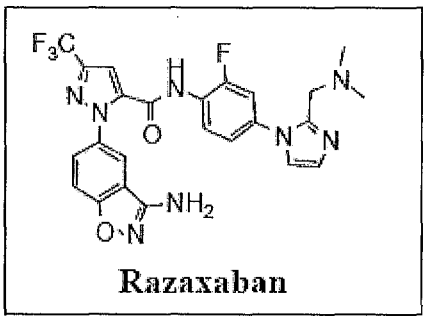
Conclusion générale sur cette molécule :

Le rivaroxaban est un anti-Xa direct actif par voie orale ce qui lui confère a priori deux avantages sur le fondaparinux qui agit par le biais de sa liaison à l'antithrombine et nécessite une administration parentérale comme tous les polysaccharides. Le rivaroxaban a déjà fait la preuve de son efficacité dans deux études de phase II qui utilisaient un schéma posologique en deux prises par jour dans la prévention thromboembolique en chirurgie orthopédique majeure, puis dans l'étude ODIXa-OD-HIP dans laquelle une seule prise quotidienne s'avère efficace, au moins autant que la posologie usuelle d'énoxaparine dans l'indication considérée. Le risque hémorragique avec les doses de 5 et 10mg est équivalent à celui observé avec le comparateur. La dose de 10 mg a donc été choisie pour le programme de phase III. Cette molécule est également en phase II de développement pour le traitement des thromboses et dans la prévention des AVC chez les patients en fibrillation auriculaire ainsi qu'un phase III dans la prévention secondaire après SCA. Son profil pharmacodynamique et la prédictivité de son effet en font un candidat de choix pour un usage à court et à long terme.

L'apixaban : BMS-562247

Structure chimique :





Il s'agit d'un variant du Razaxaban (DPC 906) dont le développement a été arrêté alors qu'il était en étude de phase II dans la prévention des TVP en chirurgie orthopédique avec prothèse totale de hanche. Cet aminobenzisoxazole se liait au site actif du facteur Xa avec une grande affinité.

Tableau XVII. Comparaison des caractères pharmacocinétiques du rivaroxaban et de l'apixaban. D'après[71].

		Rivaroxaban	Apixaban
Poids moléculaire		436	460
Cible biologique		Inhibiteurs réversibles et compétitifs du f Xa libre ou lié	
Métabolisation		Hépatique d'où le risque d'interaction avec des inhibiteurs du CYP 3A4	
Pic plasmatique atteint en		3 heures	
Demi-vie		9 heures	Entre 9 et 14 heures
Elimination	Rénale	65%	25%
	Biliaire	35%	75%

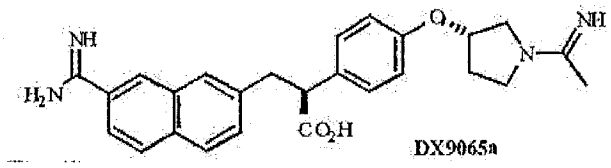
L'apixaban est une petite molécule (PM : 460 Da) qui inhibe spécifiquement et de manière réversible le facteur Xa au niveau de son site actif. Tout comme le rivaroxaban, elle inhibe aussi bien le facteur Xa lié au complexe prothrombinase que le facteur Xa libre. Elle subit une métabolisation hépatique en un métabolite phénol. La possibilité d'une interaction avec des molécules activatrices ou inhibitrices du CYP 3A4 n'est donc pas exclue. Sa demi vie permet une administration quotidienne unique[78].

Stade de développement : voir annexes 10 et 11

- Une étude de phase II est en cours sur 520 patients présentant une TVP : elle évalue l'apixaban à la posologie de 5mg, 10mg deux fois par jour et 20mg une fois par jour versus un traitement par HBPM ou fondaparinux avec relais AVK.

- Une étude de phase IIb [75] portant sur 1200 patients opérés pour prothèse totale de genou est également en cours.

Le DX-9065a [69]***:***



Composé non peptidique de bas poids moléculaire qui se lie au site actif du facteur Xa de manière réversible. Il s'administre par voie IV continue du fait de sa mauvaise biodisponibilité par voie entérale.

Dans une étude de phase I réalisée chez des patients présentant une maladie coronaire stable, l'injection de DX-9065a montre que celui-ci inhibe à la fois la génération de thrombine et la formation de fibrine.

Dans une autre étude pilote menée sur 175 patients subissant une coronarographie percutanée, la randomisation c'est faite en plusieurs groupes DX-9065a (plusieurs doses testées) et un groupe témoin héparine. Les résultats laissent penser que le DX-9065a est une alternative prometteuse à l'héparine dans cette indication et l'utilisation d'une large gamme de doses n'a pas posé problème.

Une étude préliminaire de phase II s'est intéressée aux patients coronariens stables, d'autres ciblent les procédures coronaires interventionnelles.

Le YM 150 :

Développée par Astellas, il s'agit d'un inhibiteur oral du facteur Xa. Les résultats provisoires de l'étude ONYX (voir annexes 10 et 11) incluant 178 patients opérés pour arthroplastie de hanche ont été divulgués dans une réunion de l'ASH en 2005[75]. Les patients

recevaient une des quatre doses de YM150 et ce une fois par jour en débutant 6 à 10 heures après la chirurgie ou 40 mg d'énoxaparine sodique en une injection par jour débutée le soir précédent la chirurgie et ce pendant 7 à 10 jours.

La tolérance était étudiée par la présence de saignements majeurs et/ou saignements cliniques non majeurs. Les critères d'efficacité étaient à la fois basés sur l'incidence des TVP phlébographiques et symptomatiques.

Les résultats n'ont relevé aucun saignement majeur et les hémorragies mineures ont été observées avec la même prévalence dans le groupe recevant la posologie la plus forte de YM-150 que dans le groupe témoin. Le critère d'efficacité a été observé chez 19 à 52% des patients dans le groupe YM-150 et chez 39% des patients sous énoxaparine (p=0,006).

2232. Les molécules agissant sur les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Un inhibiteur des facteur Va et VIIIa : la thrombomoduline soluble recombinante[79]

La thrombomoduline soluble recombinante est un puissant activateur de la protéine C. Elle se lie à la thrombine entraînant, par un changement de conformation au niveau de son site actif, une inactivation de sa capacité procoagulante et sa conversion en un activateur de la protéine C. elle est donc active uniquement en présence de thrombine.

Elle a fait l'objet jusqu'à ce jour d'une étude de phase II avec recherche de dose en thromboprophylaxie après arthroplastie de hanche. Cette étude considérait les TVP phlébographiques et les EP symptomatiques : 4,3% de TVP et EP ont été observées après l'administration SC d'une faible dose de thrombomoduline alors qu'aucun cas n'a été observé avec des doses plus élevées. Les hémorragies majeures ont été observées dans 1,6% des cas avec une faible dose et dans 5,7% avec des doses plus importantes.

La phase III devrait permettre une comparaison avec les HBPM ou le fondaparinux.

2233. Les inhibiteurs de la thrombine

L'Argatroban[80]

Dérivé de la L-Arginine comportant 4 carbones asymétriques (il est donc composé de deux diastéréoisomères se répartissant en 65% et 35%), l'argatroban est un inhibiteur direct, spécifique et non covalent de la thrombine. Cette petite molécule synthétique se fixe au niveau du site actif de la thrombine que celle-ci soit libre ou liée ce qui en fait un inhibiteur compétitif réversible (Ki pour la thrombine : 38nM). Elle inhibe également faiblement l'activité d'autres serine protéases tel que la trypsine, le fXa et la kallicréine.

Structure chimique :

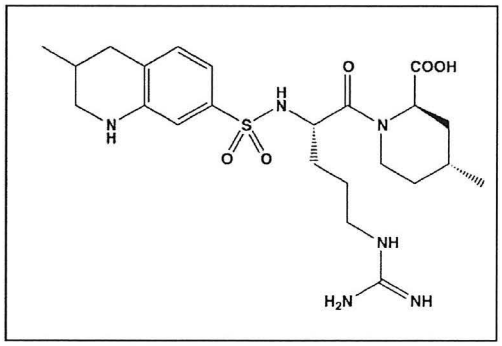


Tableau XVIII. Caractéristiques pharmacologiques de l'argatroban

Voie d'administration	IV car très basique
Demi-vie	40 à 50 minutes
Liaison aux protéines plasmatiques	20%
Métabolisation	Hépatique

Indications à l'étranger :

Il a été approuvé en 2000 par la FDA dans la prophylaxie et le traitement des TIH2 aux doses de 2µg/kg/min (0,5 µg/kg/min chez les insuffisants hépatiques).

En 2002, son indication a été étendue à la coronarographie transluminale percutanée avec risque de TIH2. Son administration s'effectue en *bolus* de 250-350 µg/kg puis en continu à raison de 15 à 25 µg/kg/min. Un relais AVK reste réalisable car le risque de TIH n'est pas à exclure après quelques mois d'utilisation.

Avantages par rapport aux hirudines :

- Il n'est pas responsable de la formation d'anticorps.
- Il est capable de se lier à la thrombine liée.
- Il possède une demi vie courte : 40 minutes

Inconvénients :

- Il ne peut être administré que par voie parentérale car il possède un groupement guanidine très basique empêchant son absorption intestinale.
- Il ne présente pas d'intérêt en dehors des cas de TIH2 car présente le même risque de saignements.
- Il ne nécessite pas d'adaptation posologique en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale mais en cas d'insuffisance hépatique.
- Il ne possède pas d'antidote spécifique pour le moment.

La Bivalirudine[79]:

Inhibiteur semi-synthétique bivalent de la thrombine, elle est composée d'un dodécapeptide analogue de la séquence carboxyterminale de l'hirudine qui se lie au niveau de l'exosite 1 de la thrombine. A la différence de l'hirudine, la bivalirudine entraîne une inhibition transitoire car une fois liée au site actif de la thrombine, la liaison Arg-Pro à l'extrémité aminoterminale de la bivalirudine est clivée, la convertissant en un inhibiteur de faible affinité.

Sa demi-vie courte la rendrait plus maniable que l'hirudine mais son élimination rénale partielle suggère une métabolisation hépatique et donc une possible interaction avec les inhibiteurs et inducteurs des cytochromes P450.

Elle a été évaluée lors des procédures coronaires interventionnelles et comme traitement associé à la streptokinase à la phase aiguë de l'IDM. Dans la première étude de phase III, comparant l'héparine et la bivalirudine chez des patients bénéficiant d'une angioplastie après un syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, la bivalirudine n'a pas permis de diminuer la survenue d'événements cardiovasculaires par rapport à l'héparine, mais elle a entraîné moins de saignements ce qui a conduit à sa commercialisation aux Etats Unis.

Dans une autre grande étude (REPLACE2)[81], la bivalirudine (en association à un traitement par un inhibiteur de la glycoprotéine GPIIb/IIIa dans 7% des cas) a été comparée à la combinaison héparine - inhibiteur de la GP IIb/IIIa mais si le taux de saignements graves a été significativement plus bas sous bivalirudine, le critère combiné principal de l'étude (décès, IDM, revascularisation urgente, saignement majeur à 30 jours) n'a pas été significativement différent dans les deux groupes à un an. Une tendance à une mortalité moins élevée sous bivalirudine a cependant été mise en évidence ce qui pourrait faire envisager une abstention de l'utilisation des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa.

En traitement associé aux thrombolytiques, l'étude HERO-2 a comparé la bivalirudine à l'héparine dans une grande étude de phase III à la phase aiguë de l'IDM. Dans cette étude, le taux de saignement était plus élevé dans le groupe bivalirudine[69].

Conclusion sur la molécule[82] : un des principaux avantages de la bivalirudine est son efficacité à l'intérieur même du caillot constitué, alors que, privée d'AT, l'héparine y a plutôt un rôle délétère. La réversibilité permet probablement une efficacité antithrombotique au moins égale à celle de l'héparine mais avec un moindre risque hémorragique et sans qu'un contrôle biologique soit nécessaire.

Le Dabigatran etexilate: BIBR 1048

Son origine[83]: il dérive de la structure d'un inhibiteur peptidique de la thrombine : le NAPAP. Après analyse structurale de celui-ci, une nouvelle classe d'inhibiteurs non peptidiques de la thrombine a été développée. Un benzimidazole trisubstitué en 1,2 et 5 a servi de structure centrale; des modifications ont ensuite été nécessaires afin d'améliorer l'activité *in vivo*: l'hydrophilie a été amplifiée notamment par l'introduction d'un groupement carboxylate ce qui a conduit au BIBR 953, composé très polaire présentant un bon profil d'activité *in vivo*. Ce phénomène s'explique par le fait que les molécules hydrophiles se lient moins aux protéines plasmatiques. Leur fraction libre donc active est de ce fait augmentée.

Puis une double prodrogue a été conçue afin d'améliorer son activité après administration orale: le BIBR 1048 est né.

Sa structure :

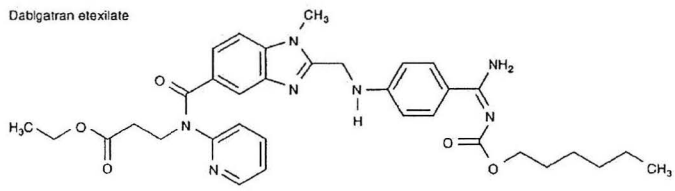


Tableau XIX. Paramètres pharmacocinétiques du dabigatran etexilate. D'après [53].

Absorption	Dépendante de l'acidité au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle donc présenté en capsules.
Biodisponibilité VO	Faible : de l'ordre de 4-5% donc nécessite des doses importantes
Pic plasmatique	Atteint en 2 heures
Demi-vie	8 heures après administration unique 14-17 heures après plusieurs doses
Elimination	Rénale principalement

Les indications ciblées dans les études cliniques[84] : voir annexes 10 et 11

- Prévention des AVC dans la FA : étude de phase III RE-LY.

- Prévention de la TVP après arthroplastie de hanche : études BISTRO II et RE-NOVATE

- Prévention de la TVP après mise en place de prothèse de genou : études BISTRO II , RE-MODEL (en Union européenne, Afrique du Sud et Australie) et RE-MOBILIZE (en Amérique du Nord)

- Traitement de la TVP aiguë et prévention secondaire de celle-ci : études RE-SOLVE, RE-COVER et RE-MEDY.

Résultats des études cliniques:

- BISTRO II [85]est une étude de phase II, multicentrique, en double aveugle, avec recherche de dose qui a étudié le dabigatran etexilate aux posologies de 50, 150 feux fois par jour, 300 mg une fois par jour ou 225 mg deux fois par jour dans le cadre de la prévention de maladie thromboembolique après PTH ou PTG *versus* l'enoxaparine à 40mg une injection/jour. Avec le dabigatran etexilate, le traitement avait débuté 1 à 4 heures après la chirurgie tandis qu'avec l'énoxaparine, il était débuté 12 heures après celle-ci.

Le critère principal d'efficacité était représenté par l'incidence des TVP phlébographiques ou symptomatiques pendant le traitement : une TVP est survenue respectivement chez 28,5%, 17,4%, 16,6% et 13,1% des patients du groupe dabigatran recevant 50mg, 150mg deux fois par jour, 300 mg une fois par jour, 225mg deux fois par jour et chez 24% des patients recevant l'énoxaparine. Une diminution significative, dose dépendante, des TVP a été observée lorsque les doses de dabigatran augmentaient ($p<0,0001$). Comparé à l'énoxaparine, les hémorragies majeures étaient significativement moins élevées dans le groupe recevant le dabigatran à la dose de 50 mg deux fois par jour (0,3% versus 2%, $p=0,047$) mais augmentaient avec les doses plus élevées, atteignant presque le seuil significatif avec la dose de 300mg une fois par jour (4,7%, $p=0,051$).

En conclusion : la dose de 50mg deux fois par jour est moins efficace que l'énoxaparine avec le même risque hémorragique. Toutes les autres doses sont plus efficaces que l'énoxaparine mais semblent entraîner plus de saignement. La dose ayant le meilleur rapport bénéfice-risque semble se situer entre 100 et 300mg /jour.

- En janvier 2006, le programme RE-EVOLUTION a été lancé : il regroupe plusieurs essais de phase III étudiant le dabigatran etexilate sur un peu plus de 27 000 patients dans le monde[86] :

Re-COVER est une étude de non-infériorité menée sur 2550 patients présentant une TVP objectivée. Après un traitement conventionnel par une anticoagulation IV pendant un minimum de 5 jours, une randomisation en double aveugle est réalisée. Un groupe reçoit le dabigatran etexilate à raison de 150mg deux fois par jour, l'autre de la warfarine afin d'atteindre un INR cible situé entre 2 et 3.

Remarque : la dose de dabigatran etexilate utilisée pendant l'étude n'est pas issue d'une étude de phase II avec recherche de dose mais d'une extrapolation de l'étude de dose de phase II réalisée dans le cas d'une prophylaxie de la TVP en post chirurgie orthopédique majeure et dans la prévention de l'AVC chez les patients présentant une FA.

Re-MEDY est une étude de non infériorité réalisée sur 2000 patients dans le cadre d'une prévention secondaire de TVP après 3 à 6 mois d'anticoagulation conventionnelle. Le dabigatran etexilate y est administré à raison de 150 mg deux fois par jour *versus* warfarine (INR cible : 2-3). Les traitements sont administrés pendant 18 mois.

Dans l'étude **Re-LY** le dabigatran etexilate est confronté à la warfarine pour la prévention des AVC et autres événements emboliques chez 15 000 patients en FA.

RE-MOBILIZE et **RE-MODEL** sont, quant à elles, des études de prophylaxie antithrombotique en cas d'arthroplastie de genou réalisées respectivement sur 2 600 et 2 000 patients. **RE-NOVATE** est une étude comparable à RE-MOBILIZE et RE-MODEL mais dans le

cas de prothèses totales de hanche. Dans ces trois dernières études de non-infériorité, la molécule de référence est l'énoxaparine.

2234. Les inhibiteurs du facteur IXa

Le TTP 889, seul inhibiteur du facteur IXa actif par voie orale est en cours de phase IIa (voir annexes 10 et 11). Il a pour cible le facteur IXa et l'empêche de former, avec le facteur VIIIa, un complexe tenase fonctionnel. L'étude est réalisée, contre placebo, sur 300 patients hospitalisés pour une fracture de hanche et étudie l'administration de la molécule sur 28 jours après 5 à 9 jours d'une prophylaxie standard. Le premier critère de l'étude est l'efficacité de la molécule et son deuxième, la corrélation dose-efficacité[75].

224. Les aptamères

2241. Définition

Ce sont des fragments courts d'ADN ou d'ARN qui se lient aux antigènes cibles avec une grande précision et une grande affinité selon un schéma analogue aux anticorps monoclonaux. Ils sont obtenus par un processus entièrement réalisé in vitro par la méthode SELEX. Du fait d'une surface de contact importante entre un aptamère et sa molécule cible, une modification même minime de celle-ci peut perturber leur liaison.

Au point de vue de leur stabilité chimique, les aptamères sont stables hors conditions environnementales extrêmes : l'ébullition ou au contraire la congélation peuvent les dénaturer et entraîner de ce fait une perte de leur activité.

Leurs avantages sont :

- une origine synthétique donc dénuée de risque de contamination biologique et permettent de les modifier facilement afin d'adapter leurs propriétés à une application très spécifique.
- des modifications facilement réalisables ayant pour but de les rendre moins sensibles aux dégradations enzymatiques et donc optimiser leur demi vie. Ceci peut être réalisé en augmentant

leur poids moléculaire (par conjugaison à du PEG) ou en jouant sur la formulation (création de liposomes).

- une immunogénicité et une toxicité faible.
- une administration par voie SC
- un coût peu élevé
- une production facile et rapide.
- la possibilité de produire des antidotes spécifiques : aptamères anti-aptamère.

2242. Les aptamères antithombotiques en développement

Les aptamères de la thrombine:

Bock et al ont isolé un simple brin d'ADN capable de se lier à la thrombine. Après de nombreuses études réalisées sur différents modèles animaux, l'aptamère de la thrombine fut testé sur du plasma humain riche en plaquettes. Il y montra une supériorité vis à vis de l'HNF : 80% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le thrombine pour l'aptamère contre 34,9 % pour l'HNF à une concentration de 0,4 U/ml ; de plus, cette inhibition serait dose dépendante.

Cet aptamère est actuellement en développement chez Archemix Corporation afin d'être utilisé au cours des coronarographies suivant un SCA. Un essai de phase I a été terminé en 2005 : les résultats préliminaires mettaient l'accent sur un délai d'action court, une activité anticoagulante stable, dose dépendante et une réversibilité rapide à l'arrêt de l'administration. En revanche, le degré d'anticoagulation nécessaire en cardiologie interventionnelle ne pouvait être obtenu que par des doses importantes de principe actif. Le développement de l'ARC 183 a donc été arrêté. Le développement d'un dérivé de celui-ci est en cours actuellement.

Un aptamère dirigé contre le facteur IXa :

En 2002, une équipe américaine publiait dans Nature ses travaux concernant ce simple brin d'ARN d'environ 35 nucléotides sélectionné pour sa capacité à se lier au facteur IXa in vitro. La molécule retenue, tronquée pour ne garder que la séquence d'intérêt permettant la liaison au facteur IXa (l'aptamère 9.3t), présente une affinité 5000 fois plus spécifique pour le facteur IXa que pour les facteurs de structure voisine comme les facteurs VIIa, Xa, XIa et la protéine C activée. *In vitro*, en plasma humain, cet aptamère allonge le TCA de manière dose dépendante sans modifier le taux de prothrombine. Le mécanisme d'action serait une inhibition directe de l'activation du facteur X par le complexe f IXa/ f VIIIa.

Les molécules d'ARN ayant naturellement une demi-vie courte *in vivo*, plusieurs modifications sont apportées de façon à en améliorer la stabilité en plasma humain : synthèse de l'ARN avec des 2'-fluoropyrimidines, présence d'une « inverted » déoxythymidine à l'extrémité 3' et attachement à une molécule de polyéthylène glycol (PEG). Ces modifications ont peu d'action sur l'affinité pour le facteur IXa mais permettent de prolonger la stabilité de plusieurs heures.

Une des particularités de ce travail est qu'un anti-aptamère permettant une réversibilité de l'activité anticoagulante est développé en parallèle. Un oligonucléotide d'ARN complémentaire de l'aptamère 9.3t a été sélectionné afin de se lier à l'aptamère anticoagulant et de l'empêcher ainsi de se lier au facteur IXa. En plasma humain *in vitro*, l'antidote exerce son effet neutralisant en 10 minutes, de façon dose-dépendant et sur plus de 5 heures[87]. Aucune publication récente ne mentionnant des études concernant cette molécule, il est probable que le développement de cet aptamère ait été abandonné.

23. LES AUTRES MOLECULES EN DEVELOPPEMENT

D'autres molécules sont en cours d'études : des molécules déjà en phase II de développement mais sur lesquelles peu de données sont disponibles et d'autres qui sont trop peu avancées pour pouvoir espérer prédire leur évolution. Annexe 14.

Tableau XX. Molécules dont les données disponibles sont peu nombreuses.

Nom de la molécule	Cible biologique	Mode d'action	Phase de développement et Indications testées
Otamixaban (XRP 0673)	Facteur Xa	Inhibiteur	IIb SCA
DU 176 b	Facteur Xa	Inhibiteur	IIa (voir annexes 10 et 11) Prophylaxie en PTH
TGN 167	Thrombine	Inhibiteur direct de la thrombine VO forme LP	I
TGN 255	Thrombine	Inhibiteur direct	II Prévention thrombotique en hémodialyse
SR 123781	Facteurs Xa et IIa	Inhibiteur indirect	IIb SCA
AVE 5026	Facteurs Xa et IIa	Inhibiteur indirect	IIb
Odiparcil (SB-42 4323)	thrombine	Inhibiteur indirect agissant par l'intermédiaire du cofacteur II de l'héparine (HC II), anticoagulant naturel puissant.	IIb Prophylaxie en chirurgie orthopédique majeure (voir annexes 10 et 11).

Tableau XXI. les molécules en études précliniques et études de phase I

Nom de la molécule	Cible biologique	Mode d'action
En études précliniques		
SSR 128428 SSR 128429	Facteurs IIa et Xa	Hexadecasccharides « long acting »
SAR 377142	Facteur Xa	Inhibiteur direct
En phase I de développement		
AVE 3247	Facteur Xa	Inhibiteur direct

3. LE BILAN

31. LES MOLECULES PRESENTENT-ELLES UN REEL AVANTAGE COMPARE AUX PRECEDENTES ?

Les avantages peuvent porter sur divers critères :

Il peut s'agir d'une amélioration au niveau de l'efficacité dans la pathologie concernée que ce soit une meilleure activité intrinsèque de la molécule, une dose mieux choisie, une plus grande rapidité d'action ou une moindre variabilité…

Une administration facilitée du fait de l'emploi de nouvelles formes galéniques ne nécessitant pas la présence de personnel médical et l'utilisation de doses fixes est également un plus incontestable .

De même, une surveillance simplifiée que ce soit en terme d'activité ou d'effets indésirables permet de réduire les contraintes pour le patient mais également de réaliser des économies de santé.

Une meilleure maniabilité passant par moins d'effets secondaires et moins d'interférences médicamenteuses est un point essentiel pour cette sphère médicamenteuse.

Pour faire le point sur ces nouveautés thérapeutiques, il est intéressant de dégager leurs avantages et inconvénients comparativement aux traitements actuellement préconisés. Bien entendu, ceci n'est réalisable que pour des molécules à un stade de développement suffisamment avancé.

Tableau XXII. Les principaux avantages et inconvénients des molécules en fonction de leurs indications

Prophylaxie antithrombotique en chirurgie orthopédique majeure					
Molécule	***Efficacité***	***Administration***	***Surveillance***	***Maniabilité***	***Antidote ?***
PTH					
Rivaroxaban *versus* Enoxaparine	*Efficacité équivalente*	VO Une prise par jour	*?*	-Risque hémorragique plus élevé pour des doses>10mg. -Interactions médicamenteuses probables	Non
YM 150 *versus* enoxaparine	Efficacité comparable pour les doses les plus fortes	*?*	?	Risque hémorragique comparable	Non
Dabigatran etexilate *versus énoxaparine*	Efficacité au moins comparable	VO	?	Risque hémorragique moins élevé pour des doses < 300mg/j	Non
PTG					
Rivaroxaban *versus* enoxaparine	*Efficacité au moins équivalente quelle que soit la dose*	VO Une prise par jour	?	-Risque hémorragique plus élevé pour des doses>10mg. -Interactions médicamenteuses probables	Non
Dabigatran etexilate *versus énoxaparine*	Efficacité au moins comparable	VO	?	Risque hémorragique moins élevé pour des doses < 300mg/j	Non

En rouge : les inconvénients par rapport à la molécule de référence.
En noir : les caractéristiques similaires à la molécule de référence.
En Vert : les améliorations notables par rapport la molécule de référence.

Traitement des manifestations thromboemboliques					
Molécule	***Efficacité***	***Administration***	***Surveillance***	***Maniabilité***	***Antidote ?***
Traitement des TVP					
Idraparinux *versus* HBPM 5 jours puis warfarine	Efficacité comparable	Une injection SC hebdomadaire Dose fixe, identique pour tous	Pas de surveillance plaquettaire.	Moins de saignements cliniquement importants	Pas d'antidote spécifique : f VIIa à l'étude
Apixaban *versus* HBPM ou fondaparinux	Résultats en attente	quotidienne VO	?	Interactions médicamenteuses probables	non
Traitement des EP					
Idraparinux *versus* enoxaparine puis warfarine	Efficacité inférieure sur 3 mois	Une injection SC hebdomadaire Dose fixe, identique pour tous	Pas de surveillance plaquettaire	Moins de saignements cliniquement importants	Pas d'antidote spécifique : f VIIa à l'étude
Idraparinux biotinylé en relais de 5 jours d'HBPM *versus* warfarine	Résultats en attente	Une injection SC hebdomadaire	Pas de surveillance plaquettaire	Résultats en attente	Antidote spécifique : avidine

En rouge : les inconvénients par rapport à la molécule de référence.
En noir : les caractéristiques similaires à la molécule de référence.
En Vert : les améliorations notables par rapport la molécule de référence.

Utilisation en cardiologie					
Molécule	***Efficacité***	***Administration***	***Surveillance***	***Maniabilité***	***Antidote ?***
Coronariens stable					
Prasugrel *versus* clopidogrel	- Moins de non-répondeurs - Inhibition de l'agrégation plaquettaire supérieure	VO	Non	*Variabilité interindividuelle possible*	Non
Angioplastie					
Prasugrel + *aspirine* + HNF *versus* clopidogrel +aspirine +HNF	Efficacité comparable	VO	Non	-variabilité interindividuelle possible -Complications hémorragiques légèrement plus fréquentes	Non
Cangrelor *versus* abciximab	?	IV		- tps de saignement inférieurs -Réversibilité rapide -Demi-vie extrêmement courte	Non
Bivalirudine +antiGPIIb/IIIa *versus* héparine +antiGPIIb/IIIa	Pas d'efficacité supérieure mais mortalité inférieure	?	Pas de contrôle nécessaire	-Moins de saignements graves - IM possibles du fait d'une métabolisation hépatique.	Non
Syndrome coronaire aigu					
AZD 6140 *versus* clopidogrel	Inhibition plaquettaire plus élevée IDM moins fréquents	Voie orale	Surveillance des EI respiratoires	-Administration biquotidienne -Pas de métabolisation nécessaire -Réversibilité très rapide	Non
rNAPc2 *versus* placebo	Réduction de plus de 50% de l'incidence et de la durée de l'ischémie	Injection SC	Surveillance risque hémorragi-que		Non

Traitement des TIH2					
Molécule	***Efficacité***	***Administration***	***surveillance***	***maniabilité***	***Antidote ?***
Argatroban *versus* Hirudines	Efficacité comparable	Parentérale Adaptation posologique si insuffisance hépatique	Pas de production d'anticorps	-Demi-vie courte -Risque de saignement identique aux hirudines	Pas d'antidote spécifique : fVIIa recombinant à l'essai

En rouge : les inconvénients par rapport à la molécule de référence.
En noir : les caractéristiques similaires à la molécule de référence.
En Vert : les améliorations notables par rapport la molécule de référence.

Discussion :

Pour la plupart des composés, les premières études concernent la prophylaxie de la TVP en chirurgie orthopédique majeure et ont comme priorité d'éviter au maximum les saignements tout en restant au moins aussi efficaces que les HBPM. Cette constatation conforte l'idée que les objectifs actuels dans ce domaine sont de s'assurer une non majoration du risque hémorragique et de se satisfaire du niveau d'efficacité obtenu avec les HBPM.

L'amélioration peut concerner la voie d'administration. Plusieurs molécules, testées dans les mêmes indications que les HBPM, sont en effet administrables par voie orale :il s'agit de l'apixaban, du dabigatran etexilate et du rivaroxaban. L'idraparinux et son dérivé biotinylé visent, quant à eux, une amélioration de l'observance par réduction du nombre d'injections hebdomadaires.

L'avantage avancé de bon nombre de ces molécules est l'absence de TIH2 ayant pour conséquence une surveillance biologique « allégée ». Pourtant, ce point semble être remis en cause en ce qui concerne le fondaparinux. On peut donc s'attendre à ce que la même polémique se pose pour les molécules ayant le même mécanisme d'action et une structure chimique voisine.

Seuls l'idraparinux et son dérivé biotinylé sont pour le moment comparés aux AVK et ceci dans des indications très restreintes : traitement des TVP et EP. Or c'est précisément l'utilisation des AVK qui pose le plus de difficultés.

Quelques nouveaux antiagrégants semblent prometteurs si le faible pourcentage de non répondeurs se confirme. Pour autant, il semblerait que des études sur le clopidogrel soient en cours afin d'optimiser sa posologie. L'intérêt du prasugrel et de l'AZD6140 serait alors fortement compromis et ce d'autant plus si les tests de laboratoires vus précédemment se standardisent et se généralisent.

On peut également remarquer que très peu d'antidotes sont disponibles pour les nouveaux antithrombotiques. Or, ce point est crucial, notamment pour les produits à longue durée d'action[88].

32. DES POINTS NEGATIFS SONT-ILS DEJA DECELABLES ?

321. « Le point noir » de l'AZD6140 : des troubles respiratoires[89]

Lors de l'étude DISPERSE 1, une fréquence importante de troubles respiratoires à type de dyspnée a été relevée. L'incidence était de 10 à 20% dans le groupe AZD6140 alors qu'aucun cas n'était rapporté dans le groupe témoin clopidogrel. De plus, cet effet secondaire semblait être dose dépendante.

L'étude DISPERSE 2 confirmait ces faits et précisait le caractère dose dépendant : avec 180 mg/j d'AZD6140, l'incidence de dyspnée atteint 10,5% tandis qu'à 360 mg/j il atteint 15,8%. Les raisons évoquées pour expliquer ce phénomène sont :

- La réversibilité d'action
- La structure chimique de la molécule : il s'agit d'un analogue de l'ATP qui est un irritant bronchique bien connu. Il est en effet responsable de bronchoconstriction, de toux inflammatoire et entraîne détresses respiratoires et dyspnées lors de son inhalation ou de son injection. Il est donc probable qu'une formulation orale puisse avoir des effets similaires.

Des faits semblables ont été rapportés avec l'association dipyridamole-aspirine mais dans ces cas les symptômes n'apparaissaient qu'au-delà de la dose maximale journalière de dipyridamole (soit 400mg) alors qu'ici les effets indésirables sont présents aux doses les plus faibles.

Il est très important de faire le point sur cette toxicité avant la mise sur le marché car il s'agit d'une molécule dont la prescription se fera sur de longues périodes. Des études supplémentaires sur ce point sont donc nécessaires afin de tenter de définir les causes et surtout les conditions dans lesquelles ces réactions pourraient devenir sévères afin de prévenir ou au moins minimiser les risques. Il faut d'ailleurs rappeler que si le clopidogrel a remplacé la ticlopidine ce n'est pas en raison de sa meilleure efficacité mais surtout de sa meilleure tolérance : la sûreté d'emploi est un critère incontournable pour cette nouvelle molécule.

322. L'élévation des enzymes hépatiques, un point à éclaircir pour le rivaroxaban

L'étude ODIXa-OD-HIP a mis en évidence une élévation des ALAT au dessus de trois fois la normale chez 3 à 5,4% des patients sous rivaroxaban et des ASAT chez 3,4% à 6,2% tandis qu'elle avoisine les 7,1% dans le groupe énoxaparine. On remarquera également qu'un patient dans le groupe rivaroxaban 10mg a vu ces ASAT et ALAT augmenter 3 jours après la chirurgie et rester supérieures à trois fois la normale 59 jours après la dernière dose.

En revanche, aucune corrélation dose de rivaroxaban- élévation des marqueurs hépatiques n'a pu être mise en évidence.

4. LES AUTRES ORIENTATIONS POSSIBLES

41. L'ANGIOPLASTIE FACILITEE

L'angioplastie facilitée est encore à l'étude : il s'agit d'une stratégie qui consiste à faire précéder l'angioplastie d'un traitement antithrombotique puissant associant généralement un thrombolytique à dose réduite et un anti GPIIb/IIIa dans le but de raccourcir le délai de reperfusion et de prévenir les complications ischémiques liées à la procédure de dilatation[7].

42. LES ENDOPROTHESES (STENTS) A L'ETUDE

Elles emploieront de nouvelles molécules, à de nouveaux dosages ou aux cinétiques de largage modifiées. On peut également imaginer l'introduction de « cocktails médicamenteux » portés par le stent avec plusieurs cibles d'action locale : anti inflammatoire, antiprolifératif sélectif des cellules musculaires lisses, des activateurs de l'endothélialisation, effet antithrombotique ou antiagrégant local.

L'évolution du support se fera vraisemblablement vers des systèmes totalement résorbables. Les polymères non biodégradables recouvrant la surface métallique des stents montrent en effet de nombreux effets indésirables : thrombose tardive, inflammation et resténose.

L'évolution peut se faire également au niveau du système de largage lui-même qui pourra présenter une nouvelle architecture du stent métal avec réservoir incorporé à la structure[9].

421. Les nouvelles molécules testées pour de futurs stents à élution[47]

Plusieurs analogues du sirolimus sont actuellement testés. En exemple nous citerons le ABT 578 dont l'étude ENDEAVOR II est en cours.

D'autres agents sont ou ont été testés: ainsi des stents à base d'actinomycine D, de tacrolimus et de batimastat (inhibiteur non spécifique des métalloprotéases de la matrice extracellulaire) ont déjà échoués tandis que d'autres agents sont encore à l'étude: il s'agit par exemple de la déxaméthasone (dans l'étude pilote de phase II nommée STRIDE), du tranilast, agent antiprolifératif des cellules musculaires lisses testé dans un premier temps en systémique

dans l'étude PRESTO mais ayant conduit à des résultats plutôt décevants, qui est aujourd'hui testé de manière locale.

Des agents procicatrisants peuvent également présenter un intérêt puisque l'angioplastie entraîne une lésion endothéliale dont le délai de cicatrisation est corrélé au risque de ces complications locales. Ainsi des Ac anti récepteur CD34 progéniteurs des cellules endothéliales circulantes ont été testés sur l'animal.

L'étude ETHOS I a en revanche donné un résultat négatif. Cet essai évaluait l'intérêt d'un stent libérant de l'estradiol, des études antérieures ayant suggéré l'intérêt d'un estrogène pour prévenir la resténose. Deux modalités de libération de l'estradiol, rapide ou lente, ont été comparées à un stent en métal nu utilisé comme contrôle. Les deux stents libérant de l'estradiol n'ont pas fait mieux que le stent nu. Le taux de resténose dans la lésion était respectivement de 13,3% avec la libération lente, 14,3% avec la libération rapide et 12,9% dans le groupe contrôle. Le taux d'événements cardiaques majeurs à 6 mois s'élevait respectivement à 18,8%, 10,3% et 9,4%.

422. Les stents bioabsorbables

En octobre 2006, au congrès américain de cardiologie interventionnelle TCT, des résultats préliminaires d'études pour de nouveaux stents ont été présentés, avec notamment un premier résultat encourageant pour un stent actif bioabsorbable.

Dans l'étude ABSORB, le stent bioabsorbable BVS libérant de l'évérolimus a été évalué chez 30 patients. L'objectif d'un tel dispositif est qu'à terme le stent disparaisse, ne laissant ainsi aucun élément étranger dans l'artère. Ce stent est composé de polymère d'acide polylactique, qui se dégrade progressivement en acide lactique lui-même métabolisé. Par ailleurs, le stent libère de l'évérolimus, avec une durée de libération de 120 jours.

Les données sont encore préliminaires puisque seuls les résultats à 30 jours ont été présentés mais ils montrent que le déploiement du stent a été satisfaisant (moins de 50% de

sténose résiduelle) dans 93,5% des cas et qu'il a permis d'obtenir une augmentation de la lumière de l'artère au niveau de la lésion de 1,22 mm. De plus, le pourcentage de rétraction du stent était de 6,85% ; par comparaison, celui du stent Xience V® était de 4,27%. Même si le résultat du stent bioabsorbable est un peu moins bon, il reste comparable, d'autant que le polymère n'a pas la même solidité que le métal des stents classiques.

Il est également noté qu'aucun événement cardiaque ischémique n'a été référencé durant l'hospitalisation des patients. Un suivi clinique est ensuite prévu à 180 et 270 jours.

L'utilisation de stent associant le curcuma à un polymère synthétique biodégradable: le PGLA (Polylactic acid-*co*-glycolic acid) a été évaluée sur des critères de coagulation *in vitro* : adhésion plaquettaire, activation et adsorption de fibrinogène[90]. Le curcuma a en effet montré récemment de nombreuses activités pharmacologiques : antithrombotique, antioxydant, antiprolifératif et anticarcinogène.

423. Des stents spécifiques des bifurcations

De nombreuses techniques ont été développées par des cardiologues pour réduire les problèmes d'obstruction du vaisseau collatéral et de resténose: elles consistent en la pose d'une endoprothèse dans l'artère principale et en une dilatation de l'artère collatérale, suivie ou non d'une pose de stent selon diverses approches ("T-Stent", "Y-stent", "Culotte", "Crush stent" ...). Ces procédures sont plus longues et plus difficiles à réaliser par rapport aux angioplasties classiques, elles nécessitent une manipulation fine des guides pour passer entre les mailles du stent et accéder à la collatérale. De plus, ces techniques entraînent des déformations des endoprothèses avec forçage des mailles pour dilater la collatérale ou écrasement des endoprothèses ("Crush stent").

Ainsi, des endoprothèses spécifiques sont nécessaires afin de simplifier la procédure et améliorer les résultats cliniques à long terme.

Deux endoprothèses dédiées au traitement des bifurcations sont à l'étude actuellement ; il s'agit du Multilink RX Frontier® et le Nile®. Ces deux endoprothèses coronaires en acier possèdent des caractéristiques techniques qui diffèrent sensiblement : le Multilink Frontier® est un stent conique monté sur un cathéter unique à double ballons en extrémité, alors que le Nile® est une endoprothèse classique prémontée sur 2 cathéters à ballonnet indépendants, dont un est enchassé dans les mailles du stent.

Les techniques d'implantation de ces deux endoprothèses nécessitent plusieurs étapes et des enchaînements complexes: pour le Multilink Frontier®, la technique d'implantation est complètement originale, alors que pour le Nile®, elle s'apparente à un "Kissing Balloon" après pose de stent. On ne retrouve qu'une seule publication dans Medline sur le Multilink Frontier®: il s'agit d'un registre multicentrique international non comparatif incluant 105 patients dont l'objectif principal est la détermination du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs à 6 mois. Ceux-ci s'élèvent à 17.1%, équivalent selon les auteurs aux meilleurs résultats observés avec stents classiques pour cette indication. Le taux de resténose à 6 mois chez ces patients était de 44%: (25% pour l'artère principale, et 29% pour la collatérale).

On ne retrouve pas de publication dans Medline sur le Nile® et on ne dispose pas de données cliniques sur ce dispositif médical implantable.

Il faut souligner le manque de données cliniques disponibles sur ces dispositifs, le faible recul d'utilisation, et l'absence d'essais comparatifs avec d'autres endoprothèses. Néammoins, ces dispositifs médicaux implantables présentent un intérêt par rapport aux stents actifs car si ceux-ci sont plus efficaces sur les resténoses (5% sur l'artère principale, 20% sur la collatérale), ils entraînent autant d'événements cardiovasculaires majeurs à 6 mois (13 à 18%) que les stents nus.

Une étude de coût[91] conclue que l'utilisation des endoprothèses pour bifurcations générerait, selon la technique et la nature de l'implant utilisé, des économies comprises entre 100 et 1594 € HT par procédure.

En conclusion, ces endoprothèses non actives dédiées au traitement des bifurcations présentent un intérêt clinique à l'ère des stents actifs. L'évaluation de ces dispositifs reste cependant insuffisante et ne permet pas une mise concurrence des endoprothèses pour bifurcation.

THESE SOUTENUE PAR : Audrey Gonzalez

TITRE : Les stratégies antithrombotiques en 2007 et perspectives futures.

CONCLUSION

La maladie thromboembolique veineuse est, aujourd'hui encore, trop fréquente et ce malgré la multiplication des recommandations. L'efficacité des molécules est remise en question mais s'agit-il uniquement d'un problème de molécule? Il semblerait que non. Plusieurs études insistent sur le fait que l'uniformisation des prises en charge passant notamment par la rédaction de recommandations d'experts et le suivi rigoureux de celles-ci est primordiale. Une utilisation élargie des moyens disponibles pourrait également constituer une solution. De récentes études ont ainsi cherché à évaluer, plus précisément que ce qui avait été fait jusque là, l'impact des mesures de compressions veineuses. Les résultats obtenus ont été plutôt positifs et ont motivé leur inclusion au sein des dernières recommandations. Reste à les appliquer au sein des services cliniques…

Concernant les pathologies thrombotiques artérielles et valvulaires à savoir les cardiopathies emboligènes et les valves cardiaques mécaniques, un constat similaire peut être fait. Le suivi scrupuleux des recommandations de mise en place d'un traitement AVK et de sa surveillance n'est visiblement pas encore optimal. De plus, les moyens d'implication et d'éducation des patients doivent également être développés tels qu'ils le sont déjà dans de nombreux pays européens.

En cardiologie interventionnelle se pose toujours le problème de la resténose intra-stent dont l'incidence reste élevée malgré l'évolution des endoprothèses coronaires et la bithérapie aspirine-clopidogrel. Cette association n'est-elle pas suffisante? Pas maintenue assez longtemps? Ou finalement sans grand impact sur ce phénomène ? Les interrogations demeurent.

Quoi qu'il en soit, les nouvelles molécules devront présenter une efficacité au moins comparable aux produits actuellement disponibles voire supérieure dans certaines indications et ceci avec un plus en terme de maniabilité et de sécurité d'emploi; la combinaison de ces critères explique le faible nombre de molécules accédant en phase III de développement.

Parmi elles, l'idraparinux biotinylé apparaît comme le plus prometteur. Son efficacité et sa tolérance devraient se rapprocher de celles de l'idraparinux du fait de leur similarité avec l'avantage de pouvoir être antagonisé rapidement et spécifiquement en cas de besoin. Ainsi, si les résultats de l'étude CASSIOPEA se révèlent satisfaisant, la molécule pourrait faire l'objet d'une mise sur le marché, révolutionnant, nous l'espérons, la prise en charge de la TVP et l'EP. Bien entendu, la prudence sera de rigueur durant les premières années de commercialisation, des effets indésirables importants pouvant, de la même manière qu'avec le mélagatran, être mis en évidence en phase IV.

Concernant les antiagrégants plaquettaires, le prasugrel, n'apparaît pas comme un médicament révolutionnaire mais pourrait diminuer le taux de non-répondeurs; son bénéfice sur le clopidogrel dépendra de la manière dont celui-ci sera finalement optimisé.

On attend également beaucoup des prochaines endoprothèses coronaires principalement sur le point de la resténose tardive. Diverses évolutions sont annoncées : l'amélioration du système de libération des stents actifs qui doit maintenant être testé *in vivo*, l'essai de nouvelles molécules issues de classes pharmacologiques diverses mais également la conception de stents biodégradables. Ces derniers sont, pour le moment, une perspective intéressante dont l'évolution devra être suivie avec attention.

On notera également qu'un des challenges pour ces futures stratégies est de présenter un rapport coût/bénéfice acceptable car, lorsqu'on songe au nombre de malades susceptibles de recevoir de tels traitements, on conçoit qu'il puisse s'agir d'un problème majeur de santé publique.

Enfin, des études médico-économiques seront nécessaires pour préciser les indications des nouvelles molécules et probablement restreindre, du moins dans un premier temps, leur utilisation. Les traitements les plus anciens conserveront donc vraisemblablement une place importante dans la

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 15 mai 2007

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLO

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R. DE PHARMACIE GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE LA THESE

C. RIBUOT

ANNEXE 1. Evolution entre 1993 et 2001 des différents types de traitements invasifs des sténoses coronaires.

	1993	1997	1998	1999	2001
Nombre de séjours pour traitement invasif de sténose coronaire	52 400	91 900	96 100	100 000	116 600
dont avec :					
traitement chirurgical (1)	21 800	23 300	23 300	22 400	24 400
traitement percutané seul	30 600	68 600	72 800	77 600	92 200
dont proportion avec (en %) :					
pontage(s) veineux isolé(s)	*27,9*	*4,1*	*3,4*	*3,0*	*2,8*
pontage(s) mammaire(s) isolé(s)	*5,5*	*4,1*	*3,9*	*3,8*	*4,6*
pontage(s) veineux associé(s) à pontage(s) mammaire(s)	*5,8*	*14,4*	*14,1*	*12,7*	*10,3*
autres types de ponteges (2)	*0,3*	*2,7*	*2,8*	*2,9*	*3,2*
avec mise en place de stent	*///*	*43,0*	*50,3*	*56,7*	*64,7*

(1) Inclus les séjours comprenant un traitement chirurgical et un traitement percutané (environ 350 en 2001).
(2) associés ou non à des pontages veineux ou mammaires.
Champ : France métropolitaine.
Source : Drees, enquête de morbidité hospitalière 1992-1993 et base nationale PMSI.

Référence : DREES études et résultats [6].

ANNEXE 2. Échelle de gradation utilisée par la SFAR pour ses recommandations pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.

Niveau de preuve	Grade des recommandations
Niveau de preuve 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	**A** **Preuve scientifique établie**
Niveau de preuve 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Essais contrôlés non randomisés bien conduit Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple)	**B** **Présomption scientifique**
Niveau de preuve 3 Etudes cas-témoins **Niveau de preuve 4** Essais contrôlés présentant des biais Etudes rétrospectives et cas cliniques (séries de malades) Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	**C** **Niveau de preuve faible**
Pas de niveau de preuve	**D** **Accord professionnel**

ANNEXE 3. INR cibles en fonction des indications

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes Fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes : Age < 65 ans avec facteurs de risque * 65 à 75 ans > 75 ans **	cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire
* *antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral.* *En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.*	
** *après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque*	cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie
valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.	
prothèses valvulaires * prothèses mécaniques en position mitrale * prothèses mécaniques en position aortique - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération - sans autre facteur de risque ou de 2ème génération * prothèses mécaniques en position triscupide * prothèses biologiques	 cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois
Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récidive d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.	cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récidives, en relais de l'héparine. * *Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).*	cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.	cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thrombo-embolique
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.

ANNEXE 4. Rappels sur la TIH2

Depuis 1980, il est distingué deux types de thrombopénie survenant chez les patients traités par héparines [24].

La TIH1 qui concerne 10 à 20% des cas. D'apparition précoce, elle est bénigne du fait de l'absence de complication thrombotique et de sa régression malgré la poursuite du traitement.

La TIH2 est, elle, potentiellement grave puisque responsable d'une morbi-mortalité de l'ordre de 40% en l'absence de reconnaissance diagnostique et de traitement spécifique rapide. Elle est d'apparition plus tardive que la précédente et d'origine immune : c'est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire modifié par l'héparine. Le diagnostic doit être évoqué devant une numération plaquettaire inférieure à 100 G/l et/ou une diminution de la numération plaquettaire initiale supérieure à 40%. Sa fréquence est estimée entre 1 et 5% des patients traités par HNF et est plus élevée en milieu chirurgical (environ 3%), qu'en milieu médical (environ 1%). Les TIH2 chez les patients traités par HBPM sont plus rares mais possibles (risque inférieur à 0,2%).

Ses conséquences biologiques sont :

- une thrombopénie secondaire à l'élimination des plaquettes opsonisées, l'agrégation des plaquettes entre elles et la constitution de complexes leuco-plaquettaires.
- des thromboses provoquées par la combinaison d'une agrégation plaquettaire à une activation pluricellulaire ainsi qu'à une génération de thrombine, une neutralisation de l'héparine par le facteur 4 plaquettaire et des lésions vasculaires préexistantes.

Les mécanismes biologiques impliqués dans sa survenue [92] ***:***

1. l'héparine injectée se fixe au F4P ce qui induit la formation de complexes héparine/F4P immunogènes.
2. Production d'Ac (IgG IgA IgM) dirigés le plus souvent contre le complexe héparine/F4P.
3. Phase d'activation pluricellulaire:

Les IgG sont responsables d'une activation plaquettaire directe par fixation du fragment Fc de l'IgG sur le récepteur FcγRIIa membranaire (CD32).

Les IgG, M et A activent les cellules endothéliales par l'intermédiaire du facteur 4 plaquettaire (complexé aux glycosaminoglycanes, analogues de l'héparine) d'ou une élévation de l'expression de facteur tissulaire induisant la génération de thrombine.

ANNEXE 5. Doses recommandées pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses par les différentes HBPM.

Produit	Rapport anti-Xa/anti-IIa	Dose U anti-Xa	Héparinémie Moyenne U anti-Xa	Allongement TCA
Prévention risque modéré				
Innohep®	1,8	2500 U/24h	0	0
Fragmine®	2,5	2500 U/ 24h	0	0
Fraxiparine®	3,2	3000 U/ 24h	0	0
Clivarine®	3,2	1750 U/ 24h	0	0
Lovenox®	3,6	2000 U/ 24h (1)	0	0
Prévention risque élevé				
Innohep®	0	4500 U/ 24h (2)	0	0
Fragmine®	0	5000 U/ 24h	0	0
Fraxiparine®	0	3000 U/ 24h (3)	0	0
Clivarine®	0	4250 U/ 24h	0	0
Lovenox®	0	4000 U/ 24h	0	0
Traitement thrombose veineuse				
Fragmine®	0	100 U/kg/ 12h	0,6 U/ml	++
Fraxiparine®	0	90 U/kg/ 12h	0,9 U/ml	+
Lovenox®	0	100 U/kg/ 12h	1 U/ml	+
Innohep®	0	175 U/kg/ 24h	0,8 U/ml	+++ (5)
Fraxodi®	0	180 U/kg/ 24h (4)	1,3 U/ml	++

(1) La dose de Lovenox® s'exprime aussi en mg : 1 mg = 100 U.

(2) Lorsque le risque est jugé intermédiaire, la dose recommandée est 3500 U.

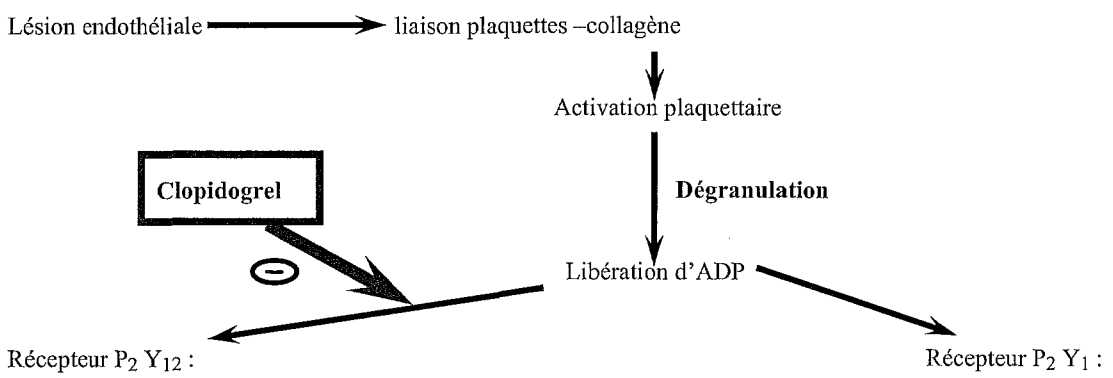
(3) En cas de chirurgie orthopédique la dose recommandée est de 40 U/kg pendant les 3 premiers jours puis 60 U/kg les jours suivants soit pour un poids de 70 kg 2800 U puis 4200 U.

(4) Fraxodi® correspond à Fraxiparine® 2 fois concentrée. Noter que l'héparinémie générée est différente de celle de Innohep® malgré une dose administrée comparable.

(5) L'allongement du TCA est ici très significatif (2 à 3 fois le témoin), tandis qu'il est modéré avec Fraxiparine® et Lovenox® (1.2 à 1.4 fois le témoin). Ce renseignement est donné à titre d'information, le TCA l'a pas lieu d'être demandé pour la surveillance d'un traitement par HBPM, car il ne prédit ni le risque hémorragique, ni l'efficacité antithrombotique.

ANNEXE 6. Mécanisme d'action du clopidogrel.

Le clopidogrel est un promédicament nécessitant une biotransformation hépatique par les cytochromes P450-2B6 et 3A4 par oxydation en 2-oxo-clopidogrel qui se fixe au récepteur plaquettaire $P_2 Y_{12}$ de manière rapide et réversible.



- Mobilisation de Ca2+
- Activation des récepteurs GP IIb/IIIa
- Agrégation plaquettaire

changement de forme des plaquettes

ANNEXE 7. Classification simplifiée du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie ou de procédure. D'après JD Douketis.[44]

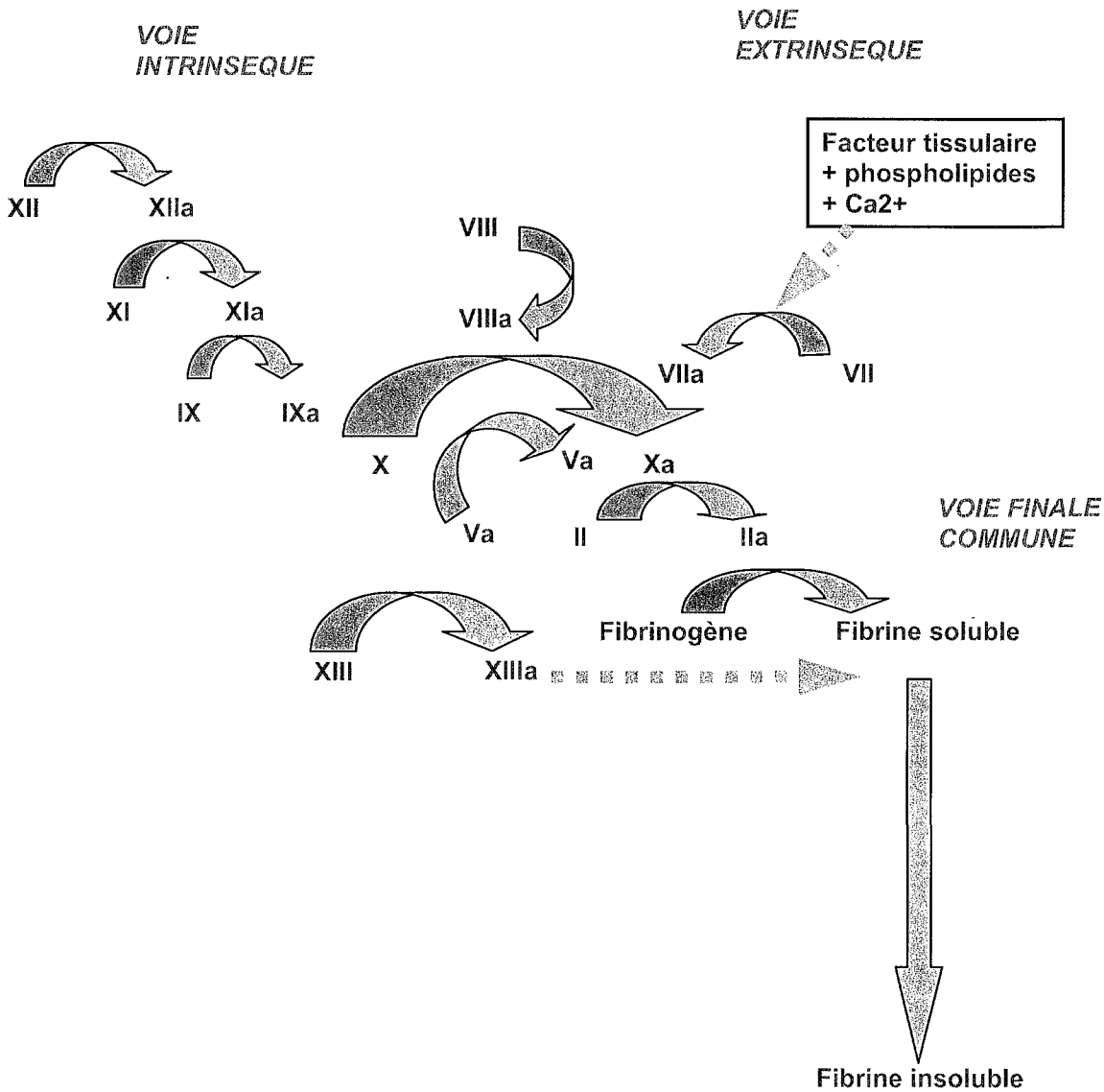
Risque hémorragique	Chirurgie ou procédure
Haut risque	Neurochirurgie Prostatectomie/chirurgie viscérale Chirurgie cardiaque Chirurgie vasculaire majeure Biopsie rénale, polypectomie intestinale Chirurgie cancéreuse majeure
Risque modéré	Chirurgie intra-abdominale majeure Chirurgie vitréenne ou du globe oculaire Chirurgie thoracique majeure Chirurgie orthopédique majeure Mise en place de stimulateur cardiaque
Faible risque	Chirurgie de la cataracte Chrirurgie cutanée Laparoscopie, cholécystéctomie, cure de hernie Angiographies

Table II. Phase III Studies evaluating Fondaparinux.

Indication	Study	Patient population	Conclusions
VTE prophylaxis	PENTAMAKS (Bauer *et al*, 2001)	Total knee arthroplasty	Fondaparinux 2·5 mg daily starting 4–8 h postoperatively is more effective but causes more major bleeding than enoxaparin
	EPHESUS (Lassen *et al*, 2002)	Total hip arthroplasty	
	PENTATHLON 2000 (Turpie *et al*, 2002a)	Total hip arthroplasty	
	PENTHIFRA (Eriksson *et al*, 2001)	Hip fracture	
	ARTEMIS (Cohen *et al*, 2006)	General medical patients	Compared with placebo, fondaparinux 2·5 mg daily reduces the risk of VTE without increasing risk of major bleeding
	PEGASUS (Agnelli *et al*, 2005)	Major abdominal surgery	Fondaparinux 2·5 mg daily is non-inferior to dalteparin for prevention of VTE and is not associated with a significant increase in the risk of major bleeding
	APOLLO (Turpie *et al*, 2005a)	Major abdominal surgery	The addition of fondaparinux to intermittent pneumatic compression reduces the risk of venous thromboembolism but is associated with an increased risk of major bleeding
Extended VTE prophylaxis	PENTIFRA-PLUS (Eriksson *et al*, 2003a)	Hip fracture	Extended prophylaxis with fondaparinux 2·5 mg daily is more effective than placebo and not associated with a statistically significant increase in major bleeding
DVT treatment	MATISSE DVT (Buller *et al*, 2004)	Acute DVT	Fondaparinux 7·5 mg daily followed by warfarin is non-inferior to and as safe as enoxaparin followed by warfarin
PE treatment	MATISSE PE (MATISSE Investigators, 2003)	Acute PE	Fondaparinux 7·5 mg daily followed by warfarin is non-inferior to and as safe as intravenous heparin followed by warfarin
Acute coronary syndrome treatment	OASIS 5 (Yusuf *et al*, 2006a)	Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction	Fondaparinux is non-inferior to enoxaparin at preventing death, new infarction and ischemia and is associated with lower rates of clinically important bleeding
	OASIS 6 (Yusuf *et al*, 2006b)	Acute ST-segment elevation myocardial infarction	Addition of fondaparinux to usual care reduces mortality and re-infarction without increasing bleeding

VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis, PE, pulmonary embolism; PENTAMAKS, Pentasaccharide in Major Knee Surgery; EPHESUS, European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study; PENTATHLON, Pentasaccharide in Total Hip Replacement Surgery ARTEMIS, Arixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study; PEGASUS, PEntasaccharide in GenerAl SUrgery Study; APOLLO, Safety Study of Fondaparinux Sodium to Prevent Venous Thromboembolic Events; PENTHIFRA/PENTHIFRA-PLUS, Pentasaccharide in Hip Fracture Surgery; MATISSE, Mondial Assessment of Thromboembolism treatment Initiated by Synthetic pentasaccharide with Symptomatic Endpoints; OASIS, Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes.

ANNEXE 9. La cascade de coagulation



ANNEXE 10. Stade de développement des anticoagulants utilisables par voie orale dans la prévention du risque thromboembolique en chirurgie orthopédique majeure[75].

Table I. Recently completed (C) or ongoing (O) studies with new oral anticoagulants in major orthopaedic surgery

Drug class/ name	Company	Stage, status	Study name	Study population	No. of patients randomised	Dosage and administration schedule (mg)	Time of first dose	Treatment duration (d)	Comparator	References
Direct FIIa inhibitors										
Dabigatran etexilate	Boehringer Ingelheim	IIa, C	BISTRO I	THR	314	12.5, 25, 50, 100, 150, 200, 300 bid; 150, 300 od	4–8h PO	6–10	Nil	20
		IIa, C	BISTRO Ib	THR	59	150	1–3h PO	Single dose	Nil	21
		IIb, C	BISTRO II	THR/TKR	1973	50, 150, 225 bid; 300 od	1–4h PO	6–10	E 40mg od	22
		III, O	RE-NOVATE	THR	3330[a]	150/220 od[b]	1–4h PO	28–35	E 40mg od	23
		III, O	RE-MODEL	TKR	2010[a]	150/220 od[b]	1–4h PO	6–10	E 40mg od	24
		III, O	RE-MOBILIZE	TKR	2610[a]	150/220 od[b]	6–12h PO	12–15	E 30mg bid	25
		IIb, O[c]	NK	TKR	400[a]	110/150/220 od[b]	1–4h PO	11–14	Placebo	26
Indirect FIIa inhibitors										
Odiparcil	GlaxoSmithKline	IIa, C	TEMPEST	THR	225[a]	125/500 bid	NK	28	Nil	27,28
		IIb, O	TOPVENT	TKR	915[a]	NK	NK	8–12	W	29
FXa inhibitors										
Rivaroxaban	Bayer	IIb, C	ODIXa-KNEE	TKR	621	2.5, 5, 10, 20, 30 bid	6–8h PO	5–9	E 30mg bid	30
		IIb, C	ODIXa-HIP	THR	722	2.5, 5, 10, 20, 30 bid	6–8h PO	5–9	E 40mg od	31
		IIb, C	ODIXa-HIP	THR	873	5, 10, 20, 30, 40 od	6–8h PO	6–10	E 40mg od	32
LY-517717	Eli Lilly	IIa, C	NK	THR/TKR	511	25, 50, 75, 100, 125, 150 od[d]	6–8h PO	6–10	E 40mg od	33
YM150	Astellas	IIa, C	ONYX	THR	178	3, 10, 30, 60 od	6–10h PO	7–10	E 40mg od	34
DU-176b	Daiichi	IIa, O	NK	THR	402[a]	NK	NK	NK	NK	35
Apixaban	Bristol-Myers Squibb	II, O	NK	TKR	1202[a]	NK	NK	NK	E 30mg bid, W	36
GSK-813893[e]	GlaxoSmithKline	I, NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	37
FIXa inhibitors										
TTP889	Transtech	IIa, O	FIXIT	HFS	300[a]	300 od	5–9d PO	21	Placebo	38

a Expected.

b 75 or 110mg on day of surgery.

c Conducted in Japan.

d 25, 50, 75mg doses stopped early because of lack of efficacy.

e Reported to be still in phase I for prevention of stroke in atrial fibrillation.[37]

bid = twice daily; **BISTRO** = Boehringer Ingelheim Study in ThROmbosis; **E** = enoxaparin sodium; **FIIa** = factor IIa; **FIXa** = factor IXa; **FIXIT** = Factor IX Inhibition in Thrombosis Prevention trial; **FXa** = factor Xa; **HFS** = Hip fracture surgery; **NK** = not known; **od** = once daily; **ODIXa-HIP** = Oral Direct Factor Xa inhibitor-HIP; **ODIXa-KNEE** = Oral Direct Factor Xa inhibitor-KNEE; **ONYX** = Oral direct iNhibition by YM150 of factor Xa; **PO** = post-operative; **TEMPEST** = ThromboEMbolism Prevention Efficacy and Safety Trial; **THR** = total hip replacement; **TKR** = Total knee replacement; **W** = warfarin.

ANNEXE 11. Détails des études sur les principaux antithrombotiques utilisables par voie orale en chirurgie orthopédique majeure[75].

Table II. Endpoints and adjudication in recent or ongoing studies with new oral anticoagulants in major orthopaedic surgery

Drug name	Study name	Study hypothesis	Primary efficacy endpoint	Type of VTE assessment	Primary safety endpoint	Independent adjudication committee	Venogram adjudication committee	References
Direct FIIa inhibitors								
Dabigatran etexilate	BISTRO I	Safety dose-response	VTE[a]	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	Gothenburg	20
	BISTRO Ib	PK	PK characteristics	Venography, clinical	NA	NA	NA	21
	BISTRO II	Efficacy dose-response	VTE[a]	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	Gothenburg	22
	RE-NOVATE	Non-inferiority	Composite of VTE[a] plus A-CM	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	Amsterdam	23
	RE-MODEL	Non-inferiority	Composite of VTE[a] plus A-CM	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	Gothenburg	24
	RE-MOBILIZE	Non-inferiority	Composite of VTE[a] plus A-CM	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	Gothenburg	25
Indirect FIIa inhibitors								
Odiparcil	TEMPEST	Efficacy dose-response	Composite of VTE[a] plus A-CM	Venography, clinical	Major bleeding	NK	NK	26,27
	TOPVENT	Efficacy dose-response	VTE[a]	Venography, clinical	Major bleeding	NK	NK	28
FXa inhibitors								
Rivaroxaban	ODIXa-KNEE	Efficacy dose-response	Composite of VTE plus A-CM	Venography, ultrasound, clinical	Post-op major bleeding	Yes	Gothenburg	30
	ODIXa-HIP	Efficacy dose-response	Composite of VTE plus A-CM	Venography, ultrasound, clinical	Post-op major bleeding	Yes	Gothenburg	31
	ODIXa-HIP	Efficacy dose-response	Composite of VTE plus A-CM	Venography, ultrasound, clinical	Post-op major bleeding	Yes	Gothenburg	32
LY-517717	NK	NK	All VTE[a]	Venography, clinical	Major bleeding	Yes	NK	33
YM150	ONYX	Safety dose-response	All VTE[a]	Venography, clinical	Major bleeding and/or clinically relevant non-major bleeding	Yes	Gothenburg	29
DU-176b	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	35
Apixaban	NK	NK	Composite of VTE plus A-CM	Venography, clinical	Major and minor bleeding	NK	NK	34
FIXa inhibitors								
TTP889	FIXIT	NK	NK	NK	NK	NK	NK	38

a Includes venographic proximal and distal deep-vein thrombosis (DVT), symptomatic DVT and pulmonary embolism during treatment period.

A-CM = all-cause mortality; **BISTRO** = Boehringer Ingelheim Study in ThROmbosis; **FIIa** = factor IIa; **FIXa** = factor IXa; **FIXIT** = Factor IX Inhibition in Thrombosis Prevention trial; **FXa** = factor Xa; **NA** = not applicable; **NK** = not known; **ODIXa-HIP** = Oral Direct Factor Xa inhibitor-HIP; **ODIXa-KNEE** = Oral Direct Factor Xa inhibitor-KNEE; **ONYX** = Oral direct iNhibition by YM150 of factor Xa; **PK** = pharmacokinetic; **post-op** = post-operative; **TEMPEST** = ThromboEMbolism Prevention Efficacy and Safety Trial; **VTE** = venous thromboembolism.

ANNEXE 12. Résultats de l'étude PERSIST évaluant l'idraparinux *versus* la warfarine

Critères de jugement de l'efficacité primaires basés sur la recherche d'une détérioration :

- TVP symptomatique
- EP fatale
- Analyse de l'examen Echo-Doppler et/ou scintigraphie pulmonaire :
- TVP récente (nouveau thrombus de > 2 mm de diamètre)
- Modification non significative de l'examen
- Normailsation de l'examen (thrombi < 2 mm de diamètre et/ou scintigraphie pulmonaire de perfusion normale).

Résultats obtenus :

	Idraparinux 2,5 mg	**Idraparinux 5 mg**	**Idraparinux 7,5 mg**	**Idraparinux 10 mg**	**warfarine**
N	125	128	118	119	124
Normalisation (n)	26	*24*	25	25	25
Modification non significative (n)	70	70	69	62	68
Détérioration (n)	5	6	7	13	7
Hémorragie majeures (%)	0	3	1,5	6,9	0,8
Hémorragies totales (%)	2,3 (p=0,03)	11,9 (NS)	13,8 (NS)	15,3 (NS)	8,3

ANNEXE 13. Résultats des études de phase II évaluant le rivaroxaban

Table 1: Results From the Two Phase IIb Studies of Twice-daily Rivaroxaban (ODIXa-HIP2 and ODIXa-KNEE), and the Phase IIb Study of Once-daily Rivaroxaban (ODIXa-HIP) for the Prevention of Venous VTE After Total Hip or Total Knee Replacement Surgery. Incidences of the Primary Efficacy End-point (the Composite of any DVT, PE, and All-cause Mortality), the Secondary Efficacy End-point 'Major VTE' (the Composite of Proximal DVT, PE, and VTE-related Death), and the Primary Safety End-point of Major Post-operative Bleeding are Shown. Results are Shown as n/N (%)

	Rivaroxaban Total Daily Dose (mg)						Enoxaparin[a]
	5	10	20	30	40	60	
Any DVT, PE, and All-cause Mortality[b]							
ODIXa-HIP2	16/104 (15.4)	15/109 (13.8)	12/101 (11.9)	-	18/99 (18.2)	2/29 (6.9)*	18/106 (17.0)
ODIXa-KNEE	20/63 (31.7)	23/57 (40.4)	14/60 (23.3)	-	20/57 (35.1)	15/59 (25.4)	31/70 (44.3)
ODIXa-HIP OD	14/94 (14.9)	12/113 (10.6)	9/106 (8.5)	14/104 (13.5)	6/94 (6.4)	-	27/107 (25.2)
Major VTE[b]							
ODIXa-HIP2	3/104 (2.9)	1/109 (0.9)	1/101 (1.0)	-	3/99 (3.0)	1/29 (3.4)*	5/106 (4.7)
ODIXa-KNEE	2/63 (3.2)	3/57 (5.3)	4/60 (6.7)	-	2/57 (3.5)	0/59 (0.0)	3/70 (4.3)
ODIXa-HIP OD	8/94 (8.5)	3/113 (2.7)	1/106 (0.9)	2/104 (1.9)	1/94 (1.1)	-	3/107 (2.8)
Major Post-operative Bleeding[c]							
ODIXa-HIP2	1/132 (0.8)	3/136 (2.2)	3/133 (2.3)	-	6/134 (4.5)	2/37 (5.4)*	2/132 (1.5)
ODIXa-KNEE	1/100 (1.0)	0/102 (0.0)	2/103 (1.9)	-	3/98 (3.1)	8/106 (7.5)	2/104 (1.9)
ODIXa-HIP OD	3/128 (2.3)	1/142 (0.7)	6/139 (4.3)	7/142 (4.9)	7/137 (5.1)	-	3/157 (1.9)

a Enoxaparin 40mg OD beginning pre-operatively was used in the hip studies; 30mg BID beginning after surgery was used in the knee study.

b Per-protocol populations

c Safety populations

** Recruitment into the 60mg total daily dose group was suspended because of the requirements of a single national agency.*

ANNEXE 14. Portefeuille recherche & développement de Sanofi-aventis présenté le 13/02/07[93].

Phases	Molécules et indications cibles			
Approuvé / Lancé	**PLAVIX® clopidogrel** Angor instable ; prévention des événements thrombotiques après IM, AVC et MAP ; Infarctus du myocarde (IM) ; Syndrome coronarien aigu (SCA)/Japon	**LOVENOX® énoxaparine** TVP prophylaxie (remplac. hanche/genou, chirurgie abdo., chez des patients médic.) ; traitement TVP avec/sans EP, AI/IM sans onde Q	-	-
Soumis	**LOVENOX® énoxaparine** Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie à haut risque ; Prévention TVP/Japon ; IMA/USA/Europe	**PLAVIX® clopidogrel** Stent/Europe	-	-
Phase III	**idraparinux "long-acting" pentasaccharide ; inhibiteur indirect du Facteur Xa** Traitement long terme TVP/EP ; Fibrillation auriculaire	**idraparinux biotynilé "long-acting" pentasaccharide** ; Traitement et prévention secondaire de TVP; EP	**PLAVIX® clopidogrel** Prévention chez des patients "à risque" ; FA ; Extension pédiatrique ; SCA à dose d'attaque élevée	**LOVENOX® énoxaparine** Stylo
Phase IIb	**otamixaban (XRP0673) inhibiteur direct du Facteur Xa** Syndrome coronarien aigu	**AVE5026 inhibiteur indirect des Facteurs Xa/IIa** Prévention des événements thrombo-emboliques	**SR 123781 "short-acting" hexadécasaccharide ; inhibiteur indirect des Facteurs Xa/IIa** Prévention des événem. cardiovas. majeurs dans le syndrome coronar. aigu ; Prévention primaire des événements thrombo-emboliques	-
Phase I	**AVE3247 inhibiteur direct (oral) du Facteur Xa** Maladies thrombo-emboliques	-	-	-
Pré clinique	**SSR 128428 "long-acting" hexadécasaccharide ; inhibiteur indirect des Facteurs Xa/IIa**	**SSR 128429 inhibiteur indirect des Facteurs Xa/IIa ; backup SSR 123781**	**SAR377142 inhibiteur oral du Facteur Xa**	-

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] SAMAMA M., ELALAMY J., CONARD J., ACHKAR A., HORELLOU M.. et al.. Hémorragies et thromboses. ABREGES. Masson, 2004. ISBN : 2-225-85668-0

[2] JAN F. Réussir les épreuves classantes nationales. Cardiologie. 2ème édition, Masson, Paris, 2005. ISBN : 2-294-01467-7

[3] LEGER P., BARCAT D., BOCCALON C.,GUILLOUX J., BOCCALON H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. Encyclopédie médico-chirurgicale. 11- 730-A-10. Elsevier 2004.

[4] GARDON-MOLLARD C., RAMELET A-A. La compression médicale. Collection Abrégés de Médecine, MASSON,2ème édition, Paris 2005.

[5] www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/cardioCD consulté en avril 2007.

[6] OBERLIN P., MOUQUET M.C., FOLLIGUET T. pour la DREES. Etudes et résultats: « le traitement invasif des maladies coronariennes ». N°289.Février 2004.

[7] HAIAT R., LEROY G. La cardiologie du praticien. 225 points-clés. Edition Frison Roche, Paris 2005. ISBN : 2-87671-466-3.

[8] GILBERT J-C., SAFAR M. ABREGES. Risque vasculaire cardiaque et cérébral. 33 questions et 7 ordonnances, Edition Elsevier Masson ,2006.

[9] COUPPIE P., DE POLI F.,THALOUARN F., FELLINGER F., HANSSEN M., DICKELE M. C. Le stent « actif » en 2005 : remplit-il ses promesses? Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 54 (2005) 325–331.

[10] MACDOUGLALL DA., FELIU AL, BOCCUZZI SJ., LIN J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. AM J Heart Syst Pharm 2006, 63 (20 Suppl 6) : S5-S15.

[11] La maladie thromboembolique veineuse : acquisitions récentes concernant la stratégie diagnostique et thérapeutique publié sur le site GITA thrombose le 24/11/2006

[12] TURPIE AG., BAUER KA., ERIKSSON BI., LASSEN MR. Fondaparinux vs enoxaparine fort he prevention of venous thromboembolism with fondaparinux in major orthopedic surgery: a meta analysis of 4 randomised double blind studies. Arch Intern Med 2002;162:1833-40

[13]ERIKSSON BI., LASSEN MR., Pentassacharid in Hip-fracture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromoembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arch Interm Med 2003;163 : 1337- 42

[14] GEERTS WH, PINEO GF, HEIT JA, BERGQVIST D, LASSEN MR, COLWELL CW, RAY JG. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP consensus Conference on antithrombotic and thrombolytiqc therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S

[15] DECOUSUS H., DELSART D., GARNIER P., MISMETTI P., TARDY B., TARDY-PONCET B. Les anticoagulants Pratiques actuelles. Collection pathologie science formation. Paris, John Libbey Eurotext, 2006.ISBN: 2-7420-0611-7. ISSN 1271-9145.

[16] Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. SFAR

[17] BECATTINI C., AGNELLI G., EMMERICH J., BURA A., WEITZ JI. Initial treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006 ; 96 : 242-50.

[18]http://www.sfmu.org/documents/consensus/IDM%20Version%20longue%20finale%20MEL.pdf consulté en Mars 2007.

[19]Conférence de consensus de l'HAS. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie.23 novembre 2006.

[20] Iatrogénie AVK. Le Moniteur des Pharmacies du 22/04/2006, n°2625, Cahier II.

[21] GEHT, Recommandations : utilisation AVK en Pratique courante, Société Française d'hématologie accessible sur http://www.geht.org/fr/pages/avk_text.html consulté en Octobre 2006.

[22] http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php#132553

[23] BONEU B. Anticoagulants-utilisation pratique. Encyclopédie médico-chirurgicale. 11-913-A-10. Edition Scientifique et Médicale Elsevier SAS. 2000.www.emc-consulte2.pdf.

[24] Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'experts 2002. Texte court. Accessible sur le site de la SFAR : www.sfar.org consulté en février 2007.

[25] VIDAL 2006, le dictionnaire

[26] GIRARDEL J.M., SAMAMA C.M. Les nouveaux antithrombotiques : une thérapeutique en mutation, des perspectives d'avenir. Réanimation 15, 2006. 117-123. publié par Elsevier SAS pour la Société de réanimation de langue française.

[27] www.geht.org/fr/pages/thrombolytiques_text.html consulté en mai 2007.

[28] Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations du 18 mai 2005 sur les implants endovasculaires dits « stents » couverts ou non couverts. Ligne générique. Accessible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr

[29] BOISSIER C., GUILMOT J-L., QUENEAU P., Thérapeutiques médicales non médicamenteuse. Edition Masson, 1998.

[30] RODERICK P., FERRIS G., WILSON K., HALLS H., JACKSON D., COLLINS R., BAIGENT C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 49

[31] ROSENCHER N, VIELPEAU C, EMMERICH J, FAGNANI F, SAMAMA CM. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. J Thromb Haemost 2005; 3: 2006-14.

[32] www.centres-pharmacovigilances.net/amiens/vigipharm/Vigipharm_mars_2005.pdf

[33] www.centres-pharmacovigilances.net/amiens/vigipharm/Vigipharm_juin_juillet_2004.pdf

[34] O'DONOGHUE M., WIVIOTT S. Clopidogrel response Variability and Future Therapies. Circulation. 2006, 114, 600-606.

[35] Assessment of biochemical aspirin resistance at rest and immediately after exercise testing. Blood coagulation and fibrinolysis, 2007, 18 (1), 9-13

[36] SAMAMA M. L'absence de suivi des recommandations dans la prophylaxie de la thrombose veineuse. 1ère rencontre francophone vasculaire franco-maghrébines et pan-africaine de la SFA. Revue de formation médicale continue. Organe officiel de la société française d'angéiologie et de l'union internationale d'angéiologie. Supplément Mai 2006 accessible sur le site : http://www.angeiologie.fr/pdf/marrakech1.pdf

[37] CALOP J., GRAIN F., SCHMITT D., AMRO S. Iatrogenie In GIMENEZ F.,BRAZIER M., CALOP J., DINE T., TCHIAKPE L. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson. Paris. 2002. 10-20.

[38] LEAPE LL. et al., Systems analysis of adverse drug event ADE Prevention Study Group. Jama, 1995, 274(1), 35-43.

[39] BATES DW. Et al., Relationship between medication errors and adverse drug events. J. Gen. Intern. Med., 1995, 10(4), 199-205.

[40] EL HAJJ KARNIB A., Etude des événements iatrogènes médicamenteux hémorragiques au sein de deux services d'urgence. Elaboration d'un outil de prédiction de risque, Thèse Pharmacie, Grenoble 2005.

[41] BOCCALON H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 55 (2006) 22–26

[42] Comité de la iatrogénie médicamenteuse (AFSSAPS), Etude des hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK/ Etude de modalités de prescription des anticoagulants et de la connaissance des patients sur leur traitement/ Etude du suivi biologique du traitement par AVK, 3 études, 2000.

[43] GRUEL Y., MAAKAROUN A. Comment améliorer le suivi des malades traités par antivitamine K ? Journées de Septembre 2002.
http://fmc.med.univ-tours.fr/pages/JS2002/JS2002gruel.html

[44] CALDERON J., MOUTON CH., JANVIER G. Gestion en période périopératoire de l'anticoagulation des valves cardiaques prothétiques. Conférences d'actualisation. Elsevier 2004. 41-55.

[45] Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèse coronaire. www.sfar.org

[46] FRANCOIS P. Les stents actifs en cardiologie interventionnelle : une révolution ou une évolution? Médecine thérapeutique Cardiologie. 2004 ; volume 2 ; numéro 2 : 69-77.

[47] PHILIPPE F., DIBIE A., LARRAZET F., MEZIANE T. ; FOLLIGUET T., LABORDE F., Les stents à élution de médicaments: preuves, incertitudes et pratiques. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2005 ; 54 : 201–211.

[48] PERRON C., TAILLON I. Thrombose aiguë d'un tuteur médicamenté. Pharmactuel. Vol 40. N° 1. janvier-février 2007.

[49] SCHUCHMAN M. Trading. restenosis for thrombosis ? New questions about drug-eluting stents. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1949-52

[50] http://www.theheart.org/article/775043.do consulté en Mars 2007

[51] VARIN R, MIRSHAHI S, MIRSHAHI P et al. Clot structure modification by fondaparinux and consequence on fibrinolysis: A new mechanism of antithrombotic activity. Thromb Haemost 2007 ; 97 : 27-31.

[52] SMOGORZEWSKA et al. Effect of Fondaparinux on Coagulation Assays: Results of College of American Pathologists Proficiency Testing.Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1605-11.

[53] BAUER K.A. New Anticoagulants. The American Society of Hematology. 2006 ;1 : 450-60.

[54] Avis du 21 septembre 2005 de la Haute Autorité de Santé sur Arixtra® sur le site www.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/avis/data/ct032192.pdf consulté en février 2007

[55] Fondaparinux. Nouvelles indications mais l'absence de progrès se confirme. Prescrire. 2006. 26.(269).94-100.

[56] Rapport public d'évaluation de l'AFSSAPS. Mise à jour de février 2006 sur le Mélagatran AstraZeneca 3mg/0,3ml® solution injectable en seringue pré-remplie et Exanta 24 mg®, comprimé pelliculé.

[57] PISO B., JIMENZ-BOJ E., KRINNINGER B., WATZKE H. The quality of oral anticoagulation before, during and after a period of patient self-management, Thromb. Res., 15/04/2002, 106 (2): 101.

[58] SAMAMA MM., ELALAMY I. Surveillance des antiplaquettaires: possibilité et utilité? Disponible sur le site : www.cardiologie-francophone.com/articles/beyrouth05/samama.htm consulté en février 2007

[59] www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa3.php consulté en mai 2007.

[60] ELALAMY I., GEROTZIAFAS G., SAMAMA M.M. Les nouveaux traitements anticoagulants. 1ère rencontre francophone vasculaire franco-maghrébines et pan-africaine de la SFA. Revue de formation médicale continue. Organe officiel de la société française d'angéiologie et de l'union internationale d'angéiologie. Supplément Mai 2006 accessible sur le site : http://www.angeiologie.fr/pdf/marrakech1.pdf

[61] BATES S., WEITZ J., The status of new anticoagulants, British Journal of Haematology, 2006, 134, 3-19.

[62] HELF G. Les nouveaux anticoagulants dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et veineuse. AMC pratique n°140. Juin 2005. www.webcardio.com

[63] Site internet: www.ibcp.fr/ediss/jsc/jsc2-98/resume/trnspa_/Baggetto.html consulté en Mars 2007.

[64] MATSUSHIMA N., JAKUBOWSKI J.A., ASAI F., NAGANUMA H., BRANDT J.T., HIROTA T., FREESTONE S., WINTERS K.J. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor: A multiple-dose study in healthy humans. Platelets, June 2006; 17(4): 218–226

[65] www.theheart.org/article/694977.doc.Le prasugrel, un concurrent sérieux pour le clopidogrel, doit confirmer son efficacité en clinique. Mai 2006.

[66] WIVIOT SD. JUMBO-TIMI 26: Joint utilisation of medications to block platelets optimally [présnetation orale]. ESC Congress, 2004 Aug 28-Sep1, Munich, Germany, available:
http::/www.escardio.org/initiatives/News/events/esc_congress/hotline_JUMBO.htm

[67] Médicament émergent. Le prasugrel chez les patients souffrant de syndrome coronaire aigu devant subir une angioplastie percutanée. Offices canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. N°63. Juin 2005 accessible sur le site: www.ccohta.ca consulté en avril 2007.

[68] O'DONOGHUE M., WIVIOTT S. Clopidogrel response Variability and Future Therapies. Circulation. 2006, 114, 600-606.

[69] HELFT G., Les nouveaux anticoagulants dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et veineuse. AMC pratique. N°140. Juin 2005. 29-34.

[70] www.nuvelo.com consulté en mars 2007

[71] WEITZ J.I. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2006, 96, 274-84.

[72] BIJSTERVELD N.R., VINK R., VAN AKEN B.E., FENNEMA H., PETERS R.J.G., MEIJERS J.C.M., BULLER H.R., LEVI M. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. Britisch journal of Haematologie. 2004, 124, 653-658.

[73] PERSIST INVESTIGATORS. A novel long-acting synthétic Factor Xa Inhibitor (San Org 34006) To Replace Warfarin for Secondary Prevention in Deep Vein Thrombosis. A Phase II Evaluation. J. Thromb Haemost. 2004, 2 (1), 47-53.

[74] Communiqué de presse de Sanofi Aventis du 10 décembre 2006 : « résultats encourageants d'idraparinux dans le programme d'études cliniques Van Gogh » accessible sur le site :

[75] ERIKSSON B.I.; QUINLAN D.J. Oral anticoagulants in development. Focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery. Drugs 2006, 66, 11, 1411-1429.

[76] A Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement. Circulation. 2006, 114, **22**, 2374-2381.

[77] KWONG L-M. Rivaroxaban-A Novel, Oral Anticoagulant for Thromboprophylaxis after Major Orthopaedic Surgery. US Musculoskeletal Review 2006. accessible sur le site www.touchmusculoskeletaldisease.com

[78] HIRSH J., O'DONNELL M., WEITZ J.I. New anticoagulants. Blood. 2005, 105, (2), 453-463.

[79] ANSELL J. E., WEITZ J.I., COMEROTA A. J. Advances in therapy and the management of antithrombotic drugs for venous thromboembolism. The American Society of hemotology. Accessible sur le site www.asheducationbook.org.

[80] YEH R.W., JANG I-K. Argatroban: Update. American Heart Journal. 2006, 151, 1131-8.

[81] LINCOFF A.M., BITTL J.A., HARRINGTON R.A.et al. Bivalirudin and provisional GPIIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA.2003, 289, 853-863.

[82] HAMON M., LABLANCHE J.M. Mécanismes de la thrombose : physiopathologie de la thrombose, rôle de la thrombine et de son inhibition par les traitements actuels. Nouvelles avancées dans le traitement antithrombotique lors d'angioplasties coronaires. Archives des maladies du cœur et de vaisseaux. 2006, 99 (NS3) : 5-9.

[83] HAUEL N.,NAR H., PRIEPKE H., RIES U., STASSEN J-M., WIENEN W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. J. Med. Chem. 2002, 45, 1757-1766.

[84] Communiqué de presse de Boehringer Ingelheim du 18janvier 2006 accessible sur le site : www.prnewswire.co.uk consulté en février 2007.

[85] ERIKSSON B. et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement : the BISTRO II randomized trial. J. Thromb Haemost. 2005 Janv, 3 (1): 103-11.

[86] News Release. Le plus large programme d'essais cliniques sur la maladie thromboembolique lancé par Boehringer Ingelheim. www.prnewswire.co.uk

[87] RUSCONI CP., SCARDINO E., LAYZER E., PITOC GA., ORTEL TL., MONROE D., SULLENGER BA. RNA aptamers as reversible antagonists of coagulation factor IXa. Nature, 2002, 419(6902): 90-4.

[88] Compte rendu du 18ème congrès international sur la thrombose : Ljubjlana 20-24 juin 2004. Les nouveaux antithrombotiques. www.gita-thrombose.org

[89] ATAR D., SEREBRAUNY V.L., STEBBING J.D. Dyspnoea after antiplatelet agents: the AZD6140 controversy; International Journal of clinical Practice.

[90] PAN C.J. , SHAO Z.Y., TANG J.J., WANG J., HUANG N. In vitro studies of platelet adhesion, activation, and protein adsorption on curcumin-eluting biodegradable stent materials. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 26 février 2007.

[91] HUSSON J-F., JUNOT H., GOEURY D., DOREAU C. Nouveaux stents pour le traitement des sténoses des bifurcations coronaires : quelles perspectives d'achat ?

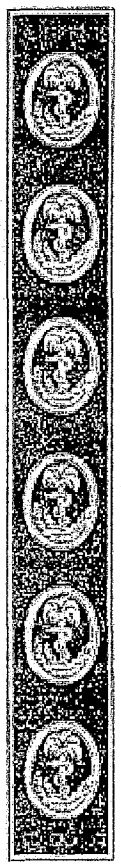
[92] http://tih.organon.fr consulté en mars 2007.

[93] www.sanofi-aventis.com/rd/portfolio/p_rd_portfolio_thrombo.asp consulté en mai 2007.

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MEDECINE - PHARMACIE

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Les stratégies antithrombotiques en 2007 et perspectives futures.

Thèse soutenue le 15 Juin 2007 par mademoiselle Audrey Gonzalez

RESUME

Les pathologies thrombotiques, veineuses et artérielles restent, en 2007, un vrai problème de santé publique et ce malgré la multiplication des recommandations de pratique. La recherche de nouvelles stratégies antithrombotiques est donc toujours d'actualité. Ce travail fait le bilan des recommandations disponibles à ce jour, tente de dégager les orientations choisies pour les améliorer et détaille les molécules en cours de développement.

Les anticoagulants à l'étude, ciblent spécifiquement un facteur de coagulation : le facteur IXa (TTP 889), Xa (rivaroxaban, apixaban, YM150, inhibiteurs directs actifs par voie orale et l'idraparinux biotinylé, inhibiteur indirect actif par voie parentérale), le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa (rNAPC2), et la thrombine (argatroban, bivalirudine, dabigatran etexilate). La recherche de nouveaux antiagrégants plaquettaires se poursuit avec l'objectif de restreindre le nombre de « mauvais répondeurs ». Parallèlement, de nouveaux stents sont développés afin de limiter la resténose tardive: stents à élution délivrant de nouvelles molécules, stents spécifiques des bifurcations ou biodégradables …

Mots clés : antithrombotiques, antithrombines directes, antiXa, stents biodégradables

JURY composé de :

Monsieur C. RIBUOT, Président

Madame M-H. BARTOLI, Directeur de thèse

Monsieur P. MOREIGNE

Monsieur P. BEDOUCH