



numéro 37  
août 2002

# Le fondaparinux dans la prévention de la thrombose veineuse postopératoire

### Sommaire

- ✓ **Le fondaparinux (Arixtra<sup>MC</sup>) appartient à une nouvelle classe d'anti-thrombotiques synthétiques, les pentasaccharides<sup>1</sup>.**
- ✓ **Dernièrement, Santé Canada a autorisé son utilisation dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTV) par suite de chirurgie orthopédique aux membres inférieurs, comme la chirurgie réparatrice de fracture de la hanche ou au genou, et l'arthroplastie de la hanche<sup>2</sup>.**
- ✓ **Dans trois essais cliniques de phase III sur les quatre comparant le fondaparinux et l'énoxaparine dans la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) ou de l'embolie pulmonaire (EP) par suite de chirurgie orthopédique majeure, le fondaparinux se révèle plus efficace que son rival<sup>3-6</sup>. Toutefois, la fréquence de l'embolie pulmonaire (EP) est semblable dans les deux groupes d'intervention des quatre essais en question<sup>7</sup>.**
- ✓ **Dans l'ensemble, la fréquence de l'hémorragie importante est plus élevée avec le fondaparinux qu'avec l'énoxaparine, quoique la portée statistique de cet écart fluctue<sup>8</sup>.**

### La technologie

Le fondaparinux est un anticoagulant synthétique, chef de file d'une nouvelle classe d'anti-thrombotiques appelés les pentasaccharides<sup>1</sup>. Par une inhibition indirecte sélective du facteur X activé (Xa), le médicament interrompt la cascade de la coagulation en empêchant la conversion du facteur II (prothrombine) en facteur IIa (thrombine)<sup>1</sup>. Au bout du compte, le médicament prévient la formation de caillots de fibrine.

### Stade de la réglementation

Au Canada, le fondaparinux (Arixtra<sup>MC</sup>) est indiqué dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse par suite de chirurgie orthopédique aux membres inférieurs, comme la chirurgie réparatrice de fracture de la hanche ou au genou, et l'arthroplastie de la hanche<sup>2</sup>. Aux États-Unis, son utilisation est approuvée dans la prophylaxie de la TVP, susceptible de provoquer une EP, par suite de la chirurgie réparatrice de fracture de la hanche, ou de l'arthroplastie de la hanche ou du genou<sup>9</sup>. Par ailleurs, l'Union européenne autorise son utilisation dans la prévention de la MTV par suite de chirurgie orthopédique majeure aux membres inférieurs, comme la réparation de la fracture de la hanche, la chirurgie majeure au genou et l'arthroplastie de la hanche<sup>10</sup>. Le médicament a été mis au point par Organon et Sanofi-Synthelabo.

### Groupe cible

La MTV englobe à la fois la TVP et l'EP, cette dernière étant une complication particulièrement grave pouvant causer la mort<sup>11</sup>. En 1999-2000, on compte plus de 40 000 arthroplasties totales de la hanche ou du genou au Canada<sup>12</sup>. Sans prophylaxie anti-thrombotique, la phlébographie confirmera un diagnostic de TVP dans 36 % à 84 % des cas de chirurgie orthopédique comme la chirurgie réparatrice de fracture de la hanche (CRFH), l'arthroplastie totale de la hanche (ATH) et l'arthroplastie totale du genou (ATG)<sup>11</sup>. Toutefois, on ne connaît pas vraiment la proportion de ces cas où la TVP a une réelle portée clinique. La TVP proximale est plus encline à provoquer l'embolisation pour causer une EP. La prévalence de l'EP, moins certaine, varie de 1 % à 30 % et elle est mortelle dans 1 % à 13 % des cas de CRFH, d'ATH et d'ATG<sup>11</sup>. Par conséquent, une prophylaxie appropriée de la TVP s'impose.

### Pratique courante

À sa sixième Conférence sur la thérapie anti-thrombotique, l'American College of Chest Physicians (ACCP) a recommandé l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de warfarine à dose ajustée en cas de CRFH,

d'ATH ou d'ATG<sup>11</sup>. La daltéparine, l'énoxaparine, la nadroparine et la tinzaparine sont les HBPM commercialisées actuellement au Canada. L'héparine non fractionnée (HNF) en doses variables représente également une option dans l'ATH et la CRFH. D'autres anticoagulants, comme le danaparoiide, peuvent être utilisés dans certains cas, en présence de thrombocytopenie provoquée par l'héparine par exemple. La prophylaxie par anticoagulation devrait durer au moins de sept à dix jours<sup>11</sup>. La prophylaxie prolongée hors de l'hôpital par une HBPM (au-delà de sept à dix jours) réduirait la fréquence des incidents thromboemboliques et elle est préconisée chez les patients à risque élevé<sup>11</sup>. Des mesures non pharmacologiques comme le port de bas élastiques (compression à taux progressif) ou la compression pneumatique intermittente peuvent également contribuer à prévenir la TVP<sup>11</sup>.

## Administration et coût

Le fondaparinux se présente sous forme de seringue préremplie unidose de 2,5 mg<sup>2</sup>. La dose recommandée est de 2,5 mg de fondaparinux en injection sous-cutanée une fois par jour, en commençant six heures après la chirurgie et en poursuivant pendant cinq à neuf jours<sup>2</sup>. Le prix de gros disponible d'Arixtra est de 140 \$CAN pour dix seringues prêtes à utiliser de 2,5 mg de fondaparinux<sup>13</sup>; toutefois, ce prix peut varier.

## Taux d'utilisation

On devra disposer de renseignements supplémentaires pour préciser le rôle du fondaparinux dans la prophylaxie ou le traitement de la TVP. Le fait que l'utilisation du médicament dans la prophylaxie de la thrombose veineuse soit indiquée dans les lignes directrices de l'ACCP pourrait favoriser l'usage répandu du médicament. Son usage en traitement ambulatoire pourrait également se répandre en raison de sa présentation en seringue déjà remplie pour injection sous-cutanée et de l'inutilité des analyses de laboratoire périodiques de détermination du temps de thromboplastine (TP) ou du temps de céphaline (TC).

En outre, si le fondaparinux est autorisé dans d'autres indications, son usage pourrait s'étendre à une plus grande population. Le médicament a été comparé à d'autres anti-thrombotiques comme la daltéparine dans le traitement de la TVP proximale, à l'énoxaparine dans le syndrome coronaire aigu et à l'HNF dans l'infarctus du myocarde aigu<sup>14</sup>. Des essais cliniques en cours comparent le fondaparinux et l'énoxaparine dans le traitement de la TVP et l'HNF dans le traitement de l'EP aigu<sup>14</sup>.

Sigles utilisés : TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, MTV : maladie thromboembolique veineuse, CRFH : chirurgie réparatrice de fracture de la hanche, ATH : arthroplastie totale de la hanche, ATG : arthroplastie totale du genou, HNF : héparine non fractionnée, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

## Activités dans le domaine

Le peptide anticoagulant nématode c2 (NAPc2), qui agit sur le facteur VIIa et le facteur tissulaire, est actuellement à l'étude dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique<sup>15</sup>. Il est actuellement mis à l'épreuve dans des essais cliniques de phase II en prophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou. D'autre part, des transporteurs ont été mis au point pour améliorer l'absorption gastro-intestinale de l'héparine et de l'HBPM en administration orale<sup>15,16</sup>. Ces composés hépariniques d'administration orale sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques de phase III portant sur la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective de la hanche ou du genou et dans la CRFH<sup>15</sup>. Le mélagatran (en injection sous-cutanée) et le ximélagatran (H376/95, en administration orale), inhibiteurs de la thrombine, sont à l'étude dans des essais cliniques de phase III axés sur la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective de la hanche ou du genou et sur le traitement de la thrombose veineuse<sup>15</sup>. L'hirudine recombinante inhibe la coagulation en se liant à la thrombine pour former un complexe dont le désassemblage est lent<sup>15</sup>.

## Données probantes

Quatre essais cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu évaluent le fondaparinux dans la prévention de la MTV par suite de diverses interventions chirurgicales orthopédiques majeures<sup>3-6</sup>. Les essais cliniques nord-américains [PENTAMAKS (axé sur l'ATG), PENTATHLON 2000 (centré sur l'ATH)] comparent le fondaparinux à la dose de 2,5 mg en injection sous-cutanée une fois par jour, 6±2 heures après la chirurgie, à l'énoxaparine à raison de 30 mg aux 12 heures en commençant après la chirurgie. Les essais à l'extérieur de l'Amérique du Nord étudient l'énoxaparine à la dose de 40 mg une fois par jour, la première dose administrée avant la chirurgie [PENTHIFRA (concernant la CRFH), EPHESUS (s'agissant de l'ATH)]. Dans les quatre études, la prophylaxie est d'une durée de 7±2 jours.

Dans les quatre essais cliniques, le principal critère de comparaison de l'efficacité est l'incidence de la MTV (définie comme étant une TVP, une EP ou les deux) dans les 11 jours de l'intervention, confirmée par la phlébographie des jambes effectuée après le cinquième jour et avant le onzième jour, mais pas plus de deux jours après la dernière dose du médicament. L'EP symptomatique est confirmée par l'angiographie pulmonaire, la tomographie hélicoïdale assistée par ordinateur ou à l'autopsie. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont la TVP globale, proximale ou distale, et l'EP (mortelle ou non) dans les 11 jours de l'intervention et l'EP (mortelle ou non) et la MTV symptomatique dans les 49 jours.

Tableau 1 : Sommaire des résultats sur l'efficacité comparative du fondaparinux et de l'énoxaparine<sup>3-7</sup>

	Pentamaks	Pentathlon 2000	Penthifra	Ephesus
Intervention chirurgicale	ATG	ATH	CRFH	ATH
Nombre de patients dans l'analyse de l'efficacité	724	1 584	1 250	1 827
Nombre de patients dans l'analyse de l'innocuité	1 034	2 257	1 673	2 273
Écart <sup>a</sup> du nombre de MTV au 11 <sup>e</sup> jour [IC de 95 %] <sup>b</sup>	-15,3 % [-22,3; -9,3]	-2,2 % [-5,5; 0,6]	-10,8 % [-15,3; -6,6]	-5,2 % [-8,1; -2,7]
Écart du nombre de TVP au 11 <sup>e</sup> jour [IC de 95 %]	-14,6 % [-21,4; -8,4]	-2,6 % [-5,9; 0,2]	-10,9 % [-15,4; -6,8]	-5,1 % [-8,0; -2,6]
Écart du nombre total de TVP proximales au 11 <sup>e</sup> jour [IC de 95 %] <sup>c</sup>	-3,0 % [-7,6; 0,4]	0,5 % [-1,0; 2,6]	-3,4 % [-6,1; -1,3]	-1,8 % [-3,7; -0,5]
Écart du nombre total d'EP (mortelles ou non) au 49 <sup>e</sup> jour [IC de 95 %] <sup>d</sup>	-0,4 % [-1,7; 0,9]	0,7 % [0,0; 1,5]	Pas d'écart	0,1 % [-0,5; 0,7]

<sup>a</sup> Les écarts indiqués correspondent au taux dans le groupe du fondaparinux moins le taux dans le groupe de l'énoxaparine.

<sup>b</sup> IC = intervalle de confiance de 95 %

<sup>c</sup> Le nombre de patients pour qui les données sur cette variable sont disponibles est plus élevé que le nombre de patients étudiés du point de vue de l'efficacité, puisque la visualisation des veines profondes proximales et distales des deux jambes ne constituait plus un préalable.

<sup>d</sup> Lorsque la valeur de l'IC de 95 % des écarts absolus était inconnue, elle a été calculée à l'aide de Confidence Interval Analysis, version 2.0.0.

Trois des quatre essais cliniques démontrent l'efficacité supérieure du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine d'après le principal critère d'évaluation de l'efficacité, la MTV ( $P < 0,001$ )<sup>7</sup>. Les résultats de l'essai PETATHLON 2000 vont dans le même sens que ceux des autres essais cliniques, mais sans portée statistique. Dans les quatre essais, la TVP au 11<sup>e</sup> jour est réduite de façon notable. Toutefois, la TVP proximale n'est réduite de façon significative ( $P < 0,005$ ) que dans les essais PENTHIFRA et EPHEBUS. Aucun des essais cliniques ne met en évidence d'écart statistiquement significatif de l'incidence de l'EP dans les 49 jours.

## Effets indésirables

Dans les quatre essais cliniques, les principaux critères d'évaluation de l'innocuité comprennent l'hémorragie mortelle, l'hémorragie dans un organe vital, l'hémorragie menant à la réintervention et le saignement apparent pourvu que l'indice de saignement soit supérieur à deux (correspondant au nombre d'unités de concentré de globules rouges ou de sang total transfusées plus la valeur de l'hémoglobine avant l'épisode de saignement moins la valeur de l'hémoglobine après l'épisode). Les critères secondaires d'évaluation de l'innocuité sont le décès, d'autres saignements et tous les autres effets indésirables.

Sigles utilisés : TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, MTV : maladie thromboembolique veineuse, CRFH : chirurgie réparatrice de fracture de la hanche, ATH : arthroplastie totale de la hanche, ATG : arthroplastie totale du genou, HNF : héparine non fractionnée, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Tableau 2 : Sommaire des résultats de l'évaluation de l'innocuité du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine<sup>3-8</sup>

	Pentamaks	Pentathlon 2000	Penthifra	Ephesus
Écart <sup>a</sup> du nombre d'hémorragies majeures au 11 <sup>e</sup> jour [IC de 95 %] <sup>b</sup>	1,9 % [0,6; 3,6]	0,8 % [-0,2; 1,8]	-0,1 % [-1,6; 1,4]	1,3 % [-0,2; 2,8]
Écart du nombre de saignements légers au 11 <sup>e</sup> jour	-1,0 % [-3,2; 1,2]	-0,6 % [-1,8; 0,5]	2,0 % [0,3; 3,7]	0,5 % [-1,1; 2,1]
Écart du nombre de décès toutes causes confondues au 49 <sup>e</sup> jour	-0,2 % [-1,3; 0,9]	0,3 % [-0,3; 0,9]	-0,4 % [-2,5; 1,7]	-0,2 % [-0,7; 0,3]
Écart du nombre d'effets indésirables graves au 11 <sup>e</sup> jour	1,9 % [-1,1; 5,0]	0,6 % [-1,1; 2,4]	0,8 % [-1,6; 3,2]	0,8 % [-0,8; 2,3]
Écart du nombre d'abandons	Pas d'écart	-0,4 % [-2,4; 1,5]	-1,3 % [-3,9; 1,2]	1,0 % [-0,9; 2,9]

<sup>a</sup> Les écarts indiqués correspondent au taux dans le groupe du fondaparinux moins le taux dans le groupe de l'énoxaparine.

<sup>b</sup> IC = intervalle de confiance de 95 %

<sup>c</sup> La valeur de l'IC des écarts absolus a été calculée à l'aide de Confidence Interval Analysis, version 2.0.0.

Le groupe du fondaparinux est caractérisé par une fréquence plus élevée d'hémorragie importante, quoique cela ne soit pas statistiquement significatif. Il n'y a pas d'écart statistiquement significatif d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables entre le groupe du fondaparinux et le groupe de l'énoxaparine<sup>8</sup>.

Le fondaparinux est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) et chez les patients pesant moins de 50 kg en raison du risque accru de saignement. À noter que les personnes âgées (de plus de 75 ans) sont également à risque de saignement<sup>9</sup>.

## Questions d'implantation

En raison des divers anti-thrombotiques efficaces disponibles, comme l'HNF, l'HBPM et les anticoagulants oraux, il n'est pas aisé de déterminer l'agent à utiliser dans des indications précises<sup>1</sup>. Reste à savoir si le coût du médicament constituera un facteur déterminant de sa diffusion. Somme toute, le but de la prophylaxie est de prévenir la morbidité et la mortalité associées à la TVP proximale et à l'EP. Même les quatre essais cliniques comparant le fondaparinux et l'énoxaparine n'ont pu établir clairement la capacité du fondaparinux à réduire le risque de la MTV d'importance clinique, et de préciser si la prophylaxie s'accompagne d'effets indésirables pires que ceux provoqués par l'énoxaparine, d'autres HBPM ou d'autres stratégies anti-thrombotiques.

## Références

1. Feret B. Fondaparinux. A novel synthetic antithrombotic for prevention of venous thromboembolism. **Formulary** 2001;36:831-7.
2. **PRARIXTRA\* 2.5 mg/0.5 mL (fondaparinux sodium injection). Solution for injection: synthetic antithrombotic** [product monograph]. Toronto: Organon Sanofi-Synthelabo Canada; 2002 May 31.
3. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG, Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. **N Engl J Med** 2001;345(18):1305-10.
4. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG, Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. **N Engl J Med** 2001;345(18):1298-304.
5. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, for the PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. **Lancet** 2002;359(9319):1721-6.
6. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG, for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. **Lancet** 2002;359(9359):1715-20.
7. Lu M. Medical officer's review. NDA 21-345 (BZ, BM). Arixtra (Org31540/SR90107A, fondaparinux sodium injection) [medical review parts 5-9]. In: **Arixtra (fondaparinux sodium) injection**. Company: Fonda BV. Application no.: 21-345. Approval date: 12/7/01. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2001. Available: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345\\_Arixtra.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345_Arixtra.htm) (accessed 2002 Feb 15).
8. Farrell AT. Medical officer's safety review. NDA 21345, BM. Arixtra™ (fondaparinux sodium, Org31540/SR90107A) [medical review parts 2-5]. In: **Arixtra (fondaparinux sodium) injection**. Company: Fonda BV. Application no.: 21-345. Approval date: 12/7/01. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2001. Available: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345\\_Arixtra.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345_Arixtra.htm) (accessed 2002 Feb 15).
9. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. **Arixtra (fondaparinux sodium) injection. Application number 21-345: final printed labelling**. Rockville (MD): The Center; 2001 Dec 7. Available: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345\\_Arixtra\\_prntlbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345_Arixtra_prntlbl.pdf) (accessed 2002 Mar 15).
10. Sanofi-Synthelabo SA - France (LS:SNF) and Organon's Arixtra® (fondaparinux sodium) receives marketing authorization in the European Union. **BioSpace** [serial online] 2002 Mar 27. Available: [http://www.biospace.com/news\\_story.cfm?StoryID=8304015&full=1](http://www.biospace.com/news_story.cfm?StoryID=8304015&full=1) (accessed 2002 Apr 8).
11. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr., et al. Prevention of venous thromboembolism. **Chest** 2001;119(1 Suppl):132S-75S.
12. Number of total hip and total knee replacement procedures performed in Canada, 1994/1995 to 1999/2000. In: **Canadian Institute for Health Information statistics a-z** [database online]; The Institute; 2002. Available: [http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw\\_page=statistics\\_a\\_z\\_e](http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=statistics_a_z_e) (accessed 2002 Apr 8).
13. Hudson N. **[Communication to wholesalers]** [letter]. Saint-Laurent (QC): Medis Health & Pharmaceutical Services; 2002.
14. Turpie AG. Pentasaccharide Org31540/SR90107A clinical trials update: lessons for practice. **Am Heart J** 2001;142(2 Suppl):S9-S15.
15. Hirsh J. New anticoagulants. **Am Heart J** 2001;142(2 Suppl):S3-S8.
16. Connors MS, Money SR. The new heparins. **Ochsner J** 2002;4(1):41-7.

Ce résumé a été préparé par  
**Kirsten Garces, B. Sc., B. Sc. Phm.;**  
OCCETS et a été examiné par :

**Muhammad Mamdani, Pharm. D., M.A., M.P.H.**  
Institut de recherche en services de santé,  
Toronto (Ontario)

**James P. McAuley, M.D., F.R.C.S.**  
Conseiller principal, Anderson Orthopedic  
Research Institute, professeur agrégé de clinique,  
Université du Maryland, Alexandria (Virginie)

**Michael Tierney, B. Sc. Pharm., M. Sc.**  
Directeur de la pharmacie, Hôpital d'Ottawa,  
Ottawa (Ontario)

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)  
Numéro de la convention  
de poste-publications : 40026386