



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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

LE RISQUE THROMBOTIQUE EN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE MAJEURE
ET SA PREVENTION PAR LES
TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 Janvier 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Arnaud MISTLER**

né le 26 Septembre 1985 à Creutzwald (57)

Membres du Jury

Président : Mme. Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Biologie cellulaire, Hématologie

Directeur de thèse : Mr. Julien PERRIN, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Hématologie biologique

Juges : Mr. Stéphane ZUILY, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Médecine vasculaire

Mme. Marie-Hélène KALINOWSKI-VILLARD, Pharmacien d'officine

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

LE RISQUE THROMBOTIQUE EN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE MAJEURE
ET SA PREVENTION PAR LES
TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 Janvier 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Arnaud MISTLER**

né le 26 Septembre 1985 à Creutzwald (Moselle)

Membres du Jury

Président : Mme. Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Biologie cellulaire, Hématologie

Directeur de thèse : Mr. Julien PERRIN, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Hématologie biologique

Juges : Mr. Stéphane ZUILY, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Médecine vasculaire
Mme. Marie-Hélène KALINOWSKI-VILLARD, Pharmacien d'officine

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section CNU

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL ✕	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE ✕	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN ✕	82	Hématologie Biologique
Marie SOCHA ✕	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé

Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT ☐	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS	SectionCNU	Discipline d'enseignement
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ *En attente de nomination*

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'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.

Ɖe 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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse,

Monsieur Julien PERRIN.

Maître de conférences en hématologie biologique à la faculté de Pharmacie de Nancy et praticien hospitalier.

*Je tiens à vous remercier,
Pour avoir accepté de diriger ce travail.
Pour vos conseils, votre écoute et votre disponibilité.
Pour l'aide précieuse que vous m'avez fournie.
Veuillez croire en ma profonde gratitude.*

A ma présidente de thèse,

Madame Béatrice FAIVRE.

Professeur des Universités en hématologie et biologie cellulaire à la faculté de Pharmacie de Nancy.

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.
Pour votre enseignement à la faculté,
et les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir.
Je vous témoigne mon plus profond respect
et toute ma reconnaissance.*

A mes juges,

*Madame Marie-Hélène KALINOWSKI-VILLARD.
Pharmacien d'officine*

*Pour avoir accepté de juger ce travail.
Pour m'avoir accueilli dans votre officine,
en stage de sixième année.
Pour votre gentillesse et votre compréhension.
Pour m'avoir appris mon métier
et m'avoir aidé à grandir professionnellement.
Veuillez trouver le témoignage de mes
plus sincères remerciements à vous et à toute votre équipe.*

*Monsieur Stéphane ZUILY
Maître de conférences en médecine vasculaire à la Faculté de
Médecine de Nancy et praticien hospitalier au CHU de Nancy.*

*Pour avoir gentiment accepté de juger mon travail
et pour y avoir apporté votre vision médicale.*

A mes parents,

*Pour m'avoir toujours épaulé et soutenu !
A ma mère, pour avoir subi sans broncher
mes longues récitation de cours,
même si tu n'y comprenais pas grand chose.
Pour ton aide et ton soutien en toutes circonstances.
Pour tout l'amour que tu m'as apporté et que tu m'apporteras.
Je t'en remercie, infiniment.
A mon père, pour le modèle que tu as été.
Pour avoir toujours cru en moi
et m'avoir aidé à devenir adulte.
Je sais que cela n'a pas toujours été facile,
mais tu as été là quand j'avais besoin de toi.
Encore merci.*

*Pour tous ce que vous m'avez apporté,
et sans quoi je ne serai jamais devenu ce que je suis!
Que vous puissiez être fiers de votre fils en ce jour.*

A mes grands parents,

*A ma grand-mère, Solange,
Merci pour m'avoir éduqué et supporté étant petit.
Pour les éclairs au café et la tarte au fromage que tu m'apportais
pendant mes révisions.
Pour avoir prié Saint Jude avant mes examens,
cela m'a peut être aidé.*

*A mes trois grands parents défunts.
Je suis certain que vous auriez
aimé être à ma soutenance.
J'espère que de là où vous êtes,
vous en serez tout de même témoins.*

A ma sœur, mon beau frère et mon neveu,

Pour votre présence et ces bons moments partagés.

A mon amie Adeline,

*Merci d'être à mes côtés dans les bons,
comme les mauvais moments.
Merci pour ta joie de vivre, ta bonne humeur,
et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.
Je t'aime*

A mes amis,

*A Daniel, même si la distance nous sépare,
Nous souvenirs communs resteront inoubliables.*

*A mes amis de la faculté,
Mon binôme, Thibault,
Benjamin, David, les deux Jérôme, Marceau,
Christelle, Delphine, Anne-laure et Charlotte.
Pour toutes ces années partagées sur les bancs de la fac.
Pour nos fou rires en TP comme ailleurs.
Pour nos soirées arrosées,
et tous ces moments inoubliables passés ensemble.*

A tous mes amis, que notre amitié dure toujours !

A mon chien Ghana,

*Pour ne pas ne pas avoir fait de bêtises,
ni m'avoir dérangé pendant mes longues heures de rédaction.*

A vous toutes celles et ceux que j'ai cités, je vous dédie cette thèse...

TABLE DES MATIERES (1)

TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX.....	18
INTRODUCTION	19
Partie I : De la physiologie de l'hémostase à la maladie thromboembolique.....	
veineuse en chirurgie orthopédique majeure	20
1. Rappels physiologiques sur l'hémostase	21
1.1 Physiologie de l'hémostase primaire	21
1.2 Physiologie de la coagulation.....	24
1.3 Physiologie de la fibrinolyse	29
2. La maladie thromboembolique veineuse.....	30
2.1 Introduction	30
2.2 Epidémiologie	31
2.3 Physiopathologie des thromboses veineuses	31
2.4 La maladie thromboembolique veineuse : Une maladie aux multiples facettes ...	34
2.5 Facteurs de risques d'ETEV liés au profil du patient	38
2.5.1 Les facteurs de risque prédisposant acquis.....	38
2.5.2 Les facteurs favorisant transitoirement la survenue d'un ETEV	39
2.5.3 Situations pathologiques favorisant la survenue d'un ETEV	40
3. La maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure..	42
3.1 Introduction	42
3.2 Coxarthrose et gonarthrose.....	42
3.3 Arthroplastie de la hanche	44
3.4 Arthroplastie du genou	45
4. La chirurgie orthopédique majeure et le risque de TVP.....	46
4.1 Epidémiologie	46
4.2 Facteurs de risque d'ETEV en chirurgie orthopédique	47
4.2.1 Mécanisme et cinétique d'apparition des TVP après PTH	47
4.2.2 Mécanisme et cinétique d'apparition des TVP après PTG	48
4.2.3 Autres facteurs de risques opératoires d'ETEV potentialisant le risque	
thrombotique.	50
5. Diagnostic des TVP des membres inférieurs et des EP.....	54
5.1 Signes Cliniques.....	54
5.2 Examens complémentaires	55

TABLE DES MATIERES (2)

Partie II : Prévention des TVP en chirurgie orthopédique majeure 57

<u>1.</u>	<u>Constat.....</u>	<u>58</u>
<u>2.</u>	<u>Les moyens non médicamenteux de prévention des TVP.....</u>	<u>60</u>
2.1	La marche	60
2.2	Les exercices musculaires	60
2.3	La posture déclive.....	60
2.4	La contention veineuse.....	61
2.5	Les appareils de compression.....	61
<u>3.</u>	<u>Les moyens médicamenteux de prévention des TVP</u>	<u>62</u>
3.1	Les Antagonistes de la vitamine K (AVK)	63
3.2	Les héparines	64
3.2.1	Les héparines non-fractionnées : HNF.....	65
3.2.1.1	Mécanisme d'action.....	65
3.2.1.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	65
3.2.1.3	Présentations et indications	66
3.2.2	Les Héparines de bas poids moléculaire : HBPM	67
3.2.2.1	Mécanisme d'action.....	68
3.2.2.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	68
3.2.2.3	Présentations et indications	68
3.2.2.4	Posologie et mode d'administration	69
3.2.2.5	Mode d'administration et surveillance biologique.....	71
3.2.2.6	Efficacité thérapeutique.....	71
3.2.3	Effets indésirables communs aux héparines	72
3.2.4	Contre indications à l'utilisation des héparines	73
3.2.5	Interactions médicamenteuses des héparines	73
3.2.6	Antidote aux héparines	74
3.3	Le Fondaparinux sodique (Arixtra®-GSK).....	74
3.3.1	Mécanisme d'action.....	74
3.3.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	75
3.3.3	Présentations et indications	76
3.3.4	Posologie et modalités d'administration	76
3.3.5	Effets indésirables	76
3.3.6	Contre indications	77
3.3.7	Interactions médicamenteuses	77
3.3.8	Antidote	77
3.4	Les nouveaux anticoagulants oraux : Les inhibiteurs directs de la Thrombine (Pradaxa®) et du facteur Xa (Xarelto®/ Eliquis®).....	78
3.4.1	Le Rivaroxaban (Xarelto®-Bayer Santé).....	79
3.4.1.1	Mécanisme d'action.....	79
3.4.1.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	80
3.4.1.3	Présentation et indications.....	82
3.4.1.4	Posologie et mode d'administration	82
3.4.1.5	Effets indésirables	82
3.4.1.6	Contre indications	83
3.4.1.7	Interactions médicamenteuses	83

TABLE DES MATIERES (3)

3.4.1.8	Antidote	85
3.4.2	Dabigatran Etexilate (Pradaxa®-Boehringer)	85
3.4.2.1	Mécanisme d'action.....	86
3.4.2.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	86
3.4.2.3	Présentation et indications.....	87
3.4.2.4	Posologie et mode d'administration	88
3.4.2.5	Effets indésirables	88
3.4.2.6	Contre indications	89
3.4.2.7	Interactions médicamenteuses	89
3.4.3	Apixaban (Eliquis®-Bristol Myers Squibb/Pfizer)	90
3.4.3.1	Mécanisme d'action.....	90
3.4.3.2	Caractéristiques pharmacocinétiques	91
3.4.3.3	Présentation et indications.....	91
3.4.3.4	Posologie et mode d'administration	92
3.4.3.5	Effets indésirables	92
3.4.3.6	Contre indications	92
3.4.3.7	Interactions médicamenteuses	93
3.4.3.8	Antidote	93
4.	<u>Efficacité des nouveaux anticoagulants : Présentation des études cliniques .</u>	95
4.1	Etudes cliniques concernant Arixtra®	95
4.2	Etudes cliniques concernant Xarelto®	97
4.3	Etudes cliniques concernant Pradaxa®	103
4.4	Etudes cliniques concernant Eliquis®	108
5.	<u>Discussion sur le bénéfice apporté par les nouveaux anticoagulants oraux</u>	112
5.1	Des questionnements.....	113
5.2	Avantages et/ou inconvénients	114
5.3	Un avantage indéniable	115
5.4	Inconvénients.....	116
5.5	Avis des autorités de santé	120
6.	<u>Conclusion</u>	121
	<u>Références bibliographiques</u>	122

LISTE DES FIGURES (1)

Figure 1 : Rappel des étapes principales de l'hémostase primaire.....	23
Figure 2 : Représentation des deux voies classiques de la coagulation et de l'activation successive des différents facteurs aboutissant à la formation de thrombine	26
Figure 3 : Représentation moderne de la coagulation	27
Figure 4 : Régulation physiologique de la coagulation et ses différents acteurs	28
Figure 5 : Représentation de la fibrinolyse.....	30
Figure 6 : Développement des thrombis au niveau des sacs valvulaires des veines du membre inférieur	34
Figure 7 : Migration d'un caillot d'une veine du membre inférieur vers les poumons ...	37
Figure 8 : Illustration destinée au patient qui explique de façon simple et accessible les différentes étapes d'une arthroplastie pour PTH	44
Figure 9 : Illustration destinée au patient qui explique de façon simple et accessible les différentes étapes d'une arthroplastie pour PTG	45
Figure 10 : Cinétique d'apparition des complications thromboemboliques symptomatiques après PTH et PTG pendant les 3 mois suivant la chirurgie	49
Figure 11 : Représentation du réseau veineux profond du membre inférieur	49
Figure 12 : Stratégie diagnostique de la TVP	56
Figure 13 : Persistance de TVP phlébographiques totales et proximales malgré une prophylaxie avec HBPM	59
Figure 14 : Évolution depuis 1930 des médicaments anticoagulants.....	62
Figure 15 : Interactions entre la séquence pentasaccharidique, l'AT, la chaîne mucopolysaccharidique et l'activité anti Xa ou anti IIa	64
Figure 17: Formule du fondaparinux sodique.....	74
Figure 18 : Mécanisme d'action du Fondaparinux : Un inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa.....	75
Figure 19 : Formule du rivaroxaban	79
Figure 20 : Cible et mode d'action des nouveaux anticoagulants.....	80
Figure 21 : Inhibition concentration dépendante de la génération de thrombine par le rivaroxaban.....	80
Figure 22 : Concentrations plasmatiques de Rivaroxaban dans différentes sous-populations avec 10 mg en prise unique à l'état d'équilibre	81

LISTE DES FIGURES (2)

Figure 23 : Mécanisme d’efflux par la P-gP d’un substrat présent dans la membrane cellulaire ou dans le compartiment intracellulaire d’une cellule vers l’extérieur de la cellule	84
Figure 24 : Formule du dabigatran etexilate	85
Figure 25 : Formule de l’Apixaban	90
Figure 26 : Comparaison des principales caractéristiques pharmacocinétiques des NACO	94
Figure 27 : Design des études RECORD 3 et RECORD 1	99
Figure 28 : Synthèse des résultats pour l’étude RECORD 1.....	100
Figure 29 : Synthèse des résultats pour l’étude RECORD 3	101
Figure 30 : Design des études REMODEL et RENOVATE.....	104
Figure 31 : Evaluation du critère d’efficacité primaire de l’étude RE-NOVATE: ETEV totaux et décès toutes causes après PTH pour les deux dosages de dabigatran testés et l’enoxaparine 4000UI.....	106
Figure 32 : Evaluation du critère d’efficacité primaire de l’étude RE-MODEL: ETEV totaux et décès toutes causes après PTG pour les deux dosages de dabigatran testés et l’enoxaparine 4000UI	106
Figure 33 : Evaluation du critère principal de tolérance des études RE-NOVATE et RE-MODEL: Evènements hémorragiques majeurs sous dabigatran 150mg et 220mg	107
Figure 34 : Récapitulatif des études du rivaroxaban et du dabigatran etexilate pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure. Comparaison en terme d’efficacité et de tolérance	108
Figure 35 : Evaluation des critères principaux d’efficacité et de tolérance de l’étude ADVANCE-2.....	111
Figure 36 : Evaluation des critères principaux d’efficacité et de tolérance des l’étude ADVANCE-3.....	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Numéro, nom et fonction des différents facteurs de la coagulation	24
Tableau 2 : Physiopathologie des TVP en orthopédie	50
Tableau 3 : Résumé des autres facteurs de risque d'ETEV liés à l'intervention chirurgicale.	53
Tableau 4 : Différentes HBPM disponibles sur le marché et leur rapport antiXa/antiIIa	69
Tableau 5 : Posologie usuelle et durée de traitement des principales HBPM disponibles dans l'indication de prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure.....	70
Tableau 6 : Effets indésirables et interactions des NACO	94
Tableau 7 : Résultats des études PENTATHLON 2000, EPHESUS et PENTAMAKS en termes d'efficacité primaire et de tolérance	96
Tableau 8 : Résultats en termes d'efficacité des études RECORD.....	102
Tableau 9 : Résultats en terme d'efficacité des études RENOVATE et REMODEL. ...	105
Tableau 10 : Nombre (%) de patients ayant présenté des événements hémorragiques au cours de la période de traitement en fonction de la dose de dabigatran etexilate journalière administrée, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV	107
Tableau 11 : Résultats en termes d'efficacité des deux études pivot de phase III.....	110
Tableau 12 : Résultats de tolérance des deux études de phase III.....	110
Tableau 13 : Comparatif des couts de traitement journalier des principaux traitements disponibles en prévention des TVP après chirurgie orthopédique majeure.....	115
Tableau 14: Différentes posologies de Pradaxa® suivant ses deux indications, la posologie usuelle et les adaptations posologiques en fonction du terrain pathologique.	117

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse est une complication grave pouvant survenir dans différents contextes, notamment après une intervention chirurgicale, et particulièrement en chirurgie orthopédique majeure qui est de par sa nature à haut risque thrombotique.

La survenue d'une thrombose veineuse résulte d'un déséquilibre de la très fine homéostasie de la coagulation dont les facteurs favorisants, nous les verrons, sont à la fois dépendants de l'intervention chirurgicale en elle-même mais également du contexte physiopathologique propre à chaque patient.

Après avoir mis en place, dans une première partie le cadre physiologique et les rappels nécessaires à la compréhension de ces mécanismes complexes, nous nous intéresserons à la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse et à ses facteurs de risques intrinsèques.

Ce qui nous amènera dans une seconde partie à étudier le risque thrombotique spécifique à la chirurgie orthopédique des membres inférieurs et ses moyens de dépistage.

Dans la troisième partie, nous verrons l'ensemble des moyens prophylactiques en axant tout particulièrement sur les nouveaux anticoagulants oraux qui m'ont donnés l'idée de ce travail.

Enfin dans une dernière partie, nous allons porter un regard critique sur ces nouvelles molécules en essayant de démêler les réels bénéfices apportés des risques inhérents à leur utilisation.

Partie I :

De la physiologie de l'hémostase à la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure

1. Rappels physiologiques sur l'hémostase [1], [2], [3], [4]

Pour commencer, définissons le terme « hémostase ».

On entend par hémostase l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement, à la prévention des saignements spontanés et des thromboses.

Lorsque le système vasculaire est lésé, une série de processus cellulaires et biochimiques se mettent alors en place afin d'obturer une brèche et d'assurer le contrôle du saignement.

On distingue classiquement deux étapes interdépendantes, qui se déroulent simultanément et qui seront explicitées ci-dessous de manière séparée pour une meilleure compréhension.

Il s'agit de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique, auxquelles s'ajoute une troisième étape tout aussi nécessaire au retour d'une fonction vasculaire normale, la fibrinolyse.

1.1 Physiologie de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes et certains facteurs de coagulation, aboutissant à la formation du « clou plaquettaire », qui permet d'obturer rapidement une brèche vasculaire.

Suite à une lésion vasculaire, il s'agit du premier mécanisme à entrer en jeu. Il est communément divisé en trois étapes : L'adhérence des plaquettes au sous-endothélium, l'activation métabolique des plaquettes et l'agrégation des plaquettes entre elles pour aboutir à la formation du « clou plaquettaire ».

- L'adhérence des plaquettes au sous-endothélium.

La surface luminale, celle qui est en contact avec le sang circulant est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales reposant sur du tissu conjonctif appelé sous-endothélium. Ces deux couches formant « l'intima » reposent elles mêmes sur une autre couche de cellules musculaires lisses qui constituent la « media » et qui permet la contraction vasculaire. La surface luminale, à l'état physiologique n'est pas thrombogène, notamment les plaquettes circulantes ne peuvent y adhérer. A l'inverse, lorsqu'un vaisseau est lésé, la surface du sous-endothélium est mise à nu.

Celle-ci est intrinsèquement thrombogène car elle contient d'une part des molécules adhésives que sont, le collagène et le facteur de von Willebrand (FvW) et d'autre part le facteur tissulaire (FT), principal déclencheur de la coagulation comme nous expliciterons ultérieurement. Des interactions rapides médiées par ces protéines adhésives et différents récepteurs cellulaires à la surface des plaquettes se mettent alors en place. Ce processus aboutit à la formation d'une monocouche de plaquettes adhérentes au niveau du site de lésion. L'adhérence de cette première couche de plaquettes au sous-endothélium va déclencher leur activation métabolique.

- Activation métabolique des plaquettes

Les plaquettes activées vont d'une part changer de forme, pour devenir sphériques et former des pseudopodes leur permettant de s'étaler à la surface des vaisseaux. Et d'autre part relarguer le contenu de leurs granules et générer divers médiateurs proagrégants.

- Agrégation des plaquettes et formation du « clou plaquettaire »

Les plaquettes vont s'agréger entre elles grâce au fibrinogène, une protéine synthétisée par le foie qui jouera aussi un rôle majeur dans la coagulation comme nous le verrons dans la prochaine partie. Ce fibrinogène a la faculté de créer des ponts adhésifs entre les plaquettes. On parle alors de « clou plaquettaire ». Ce dernier est temporaire et fragile, il doit être consolidé par le système de la coagulation qui verra à son étape ultime la formation d'un réseau stable de fibrine insoluble se former autour de lui.

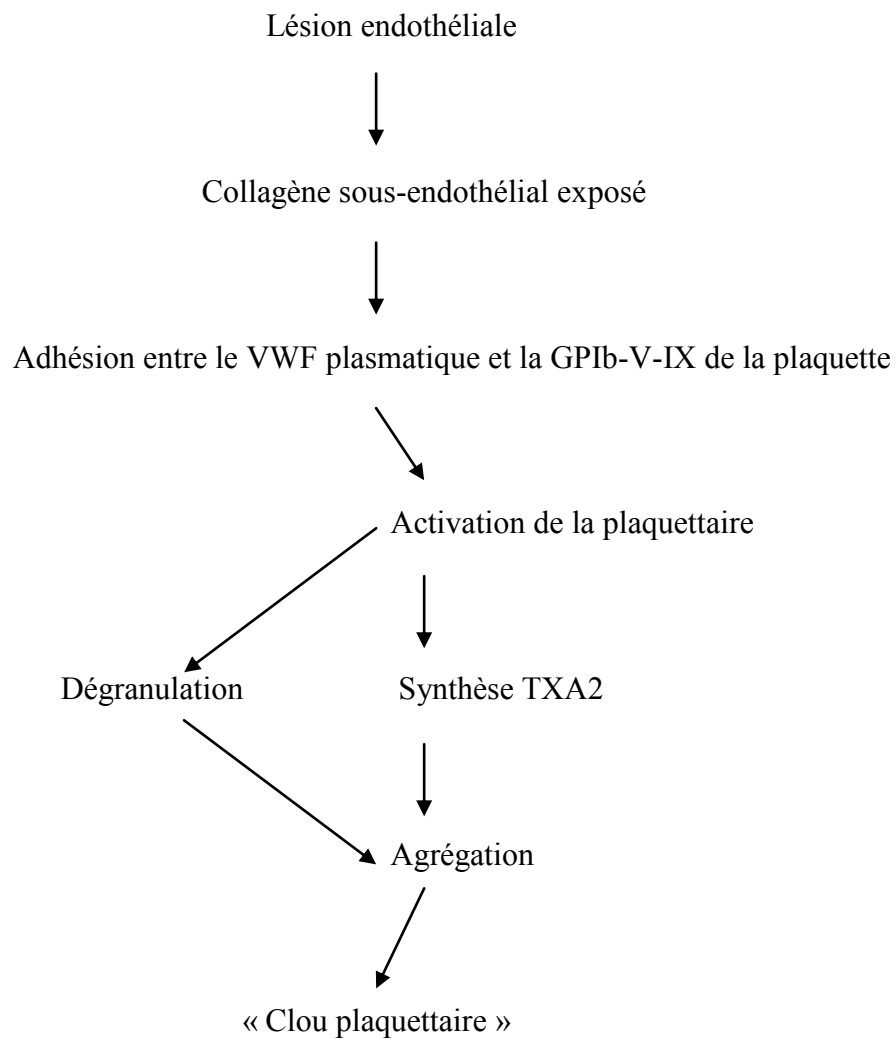


Figure 1 : Rappel des étapes principales de l'hémostase primaire

Parallèlement à l'hémostase primaire que nous venons d'étudier, se déroule la coagulation plasmatique, complémentaire, simultanée et indissociable, elle permettra la finalisation du processus d'hémostase et l'obturation stable de la brèche vasculaire.

Cette partie sera développée plus particulièrement car c'est à cette étape qu'agiront les médicaments que nous étudierons dans cette thèse et qui seront développés dans la dernière partie.

1.2 Physiologie de la coagulation

La coagulation plasmatique fait intervenir différentes activations enzymatiques successives au cours desquelles un facteur de coagulation inactif sera converti en une forme active qui elle-même activera ensuite le facteur de coagulation suivant. C'est pour cela qu'on parle de cascade de la coagulation. Ce processus aboutissant à la génération de l'enzyme clé permettant la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, la thrombine.

Les différents facteurs de la coagulation sont tous synthétisés par le foie, à l'exception du facteur VIII et du FT. Parmi eux, certains nécessitent également la présence de vitamine K au cours de leur synthèse pour être actifs, on parle de facteurs vitamine K-dépendants, il s'agit des facteurs II, VII, IX, X, ainsi que la protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S (PS).

Tableau 1: Numéro, nom et fonction des différents facteurs de la coagulation [5]

N°	Nom usuel	Fonction
I	Fibrinogène	Substrat
II	Prothrombine	Protéase à sérine
III	Thromboplastine tissulaire ou Facteur tissulaire	Cofacteur
IV	Calcium	Cofacteur
V	Proaccélérine	Cofacteur
VII	Proconvertine	Protéase à sérine
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Cofacteur
IX	Facteur anti-hémophilique B ou Facteur de Christmas	Protéase à sérine
X	Facteur de Stuart	Protéase à sérine
XI	Antécédent plasmatique de la thromboplastine	Protéase à sérine
XII	Facteur de Hageman	Protéase à sérine
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Transglutaminase
	Prékallikréine	Protéase à sérine
	Kininogène de haut poids moléculaire	Protéase à sérine

Dans ce nouveau paragraphe nous allons détailler la coagulation plasmatique et sa cascade enzymatique.

La coagulation doit être appréhendée sous forme dynamique se déroulant en trois phases.

Après son initiation, elle s'amplifie puis se propage mais elle doit rester localisée à la brèche vasculaire et ne pas s'associer à une hypercoagulabilité circulante ou systémique, délétère à l'organisme et à l'origine de thromboses. C'est ce que l'on observe notamment chez les sujets atteints d'un déficit constitutionnel ou acquis en l'un ou plusieurs des facteurs régulateurs de la coagulation. [6]

On distingue deux représentations de la coagulation.

Une première, dite classique, qui distingue deux voies distinctes convergentes en une seule voie commune aboutissant à la formation de fibrine. Ces deux voies sont, d'une part la voie extrinsèque, qui se déclenche en quelques secondes suite à l'exposition du FT par lésion d'un vaisseau. On le rappelle, ce dernier étant présent au niveau du sous endothélium vasculaire, mais également exprimé par certains macrophages et monocytes. La cascade enzymatique qui découle de l'exposition du FT est formée par les facteurs VII ou proconvertine, le facteur X de Stuart et le facteur Va ou proaccélérine. Il s'agit de la voie la plus significative physiologiquement.

D'autre part, la voie intrinsèque, qui quant à elle est déclenchée par l'activation par contact du FXII, est beaucoup plus lente et jouerait un rôle moindre dans les phénomènes thrombotiques, elle découle de l'activation successive des facteurs XII, XI, X et du facteur V.

Il faut noter que ces deux voies sont tributaires l'une comme l'autre de la présence de calcium et des phospholipides présents à la surface des plaquettes activées pour permettre l'activation du facteur X.

Ces deux voies ont pour but de permettre l'activation du F Xa, qui en présence du F Va, de phospholipides et de calcium formera le complexe prothrombinase permettant la génération de F IIa et aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine.

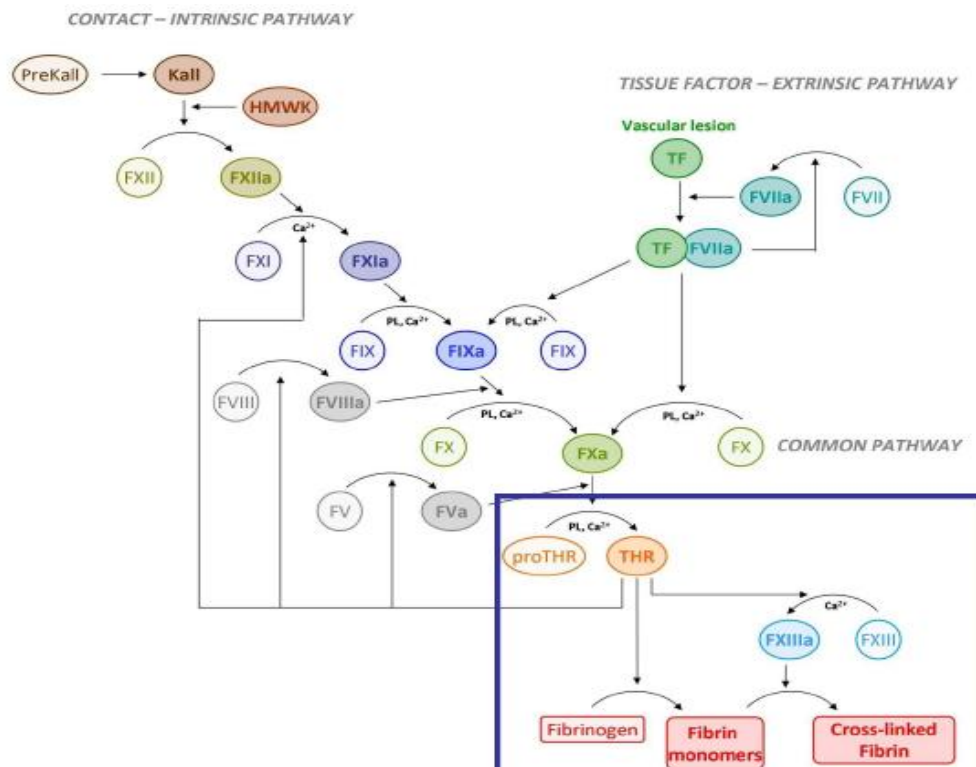


Figure 2 : Représentation des deux voies classiques de la coagulation et de l'activation successive des différents facteurs aboutissant à la formation de thrombine. [5]

Une seconde représentation, dite moderne, et plus dynamique que la précédente mais également plus représentative des phénomènes *in vivo* est initiée par la mise à nu du FT présent dans le sous endothélium.

Dans cette représentation, l'initiation se fait au niveau de la voie extrinsèque de la représentation classique, tandis que la voie intrinsèque est garante de la propagation du processus. Dans cette représentation, le F XIIa n'interviendrait pas, ce qui expliquerait qu'un déficit de ce facteur ne soit pas responsable d'hémorragie contrairement à d'autres. Le FT est le « starter » qui enclenche le processus de coagulation par son contact avec le FVIIa, présent à l'état de trace sous sa forme activée dans le plasma. Normalement, l'endothélium sain empêche ce contact, mais lors d'une brèche vasculaire, l'exposition du FT entraîne l'initiation de la cascade de coagulation. C'est donc la voie extrinsèque de la représentation classique qui est la plus importante pour la coagulation.

Après cette phase d'initiation, le processus s'amplifie grâce à la petite quantité de thrombine formée à l'étape précédente. Celle-ci va activer les facteurs V, VIII et IX présents à la surface de plaquettes qui contribuent à la génération « explosive de thrombine ».

Enfin, l'étape de propagation verra les FVIIIa et IXa activer le FX et le complexe prothrombinase permettant de prolonger la génération de thrombine jusqu'à un seuil suffisant pour générer de la fibrine. La fibrine formée est ensuite polymérisée et stabilisée par le FXIII, qui permet la « consolidation du clou plaquettaire ».

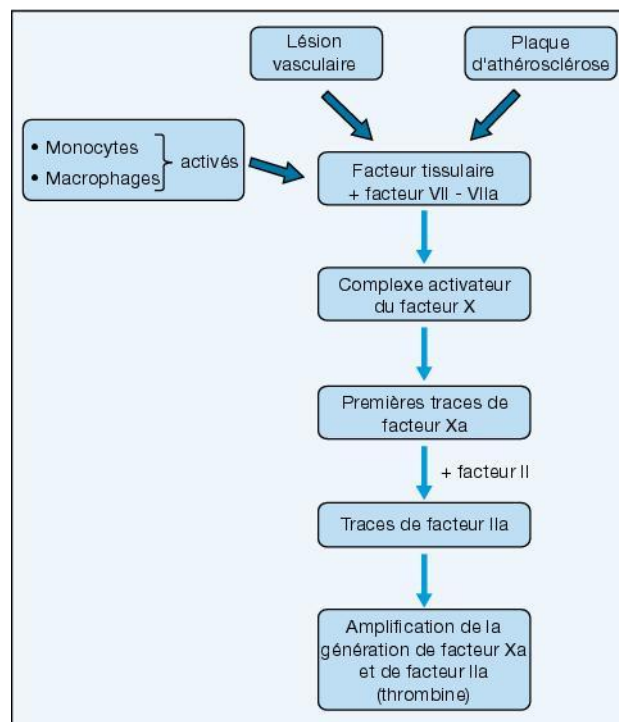


Figure 3 : Représentation moderne de la coagulation [7]

En outre, tout processus biologique doit être régulé pour éviter qu'il ne s'emballe, c'est pourquoi il existe des inhibiteurs physiologiques de la coagulation permettant de contrôler et de limiter l'extension du caillot et d'éviter la diffusion à distance de la lésion, la génération de thrombine. Il existe trois mécanismes anticoagulants principaux.

- L'inhibiteur de la voie du FT

Le tissue factor pathway inhibitor (TFPI) est un inhibiteur plasmatique synthétisé par la cellule endothéliale qui inhibe l'activité du complexe FT/FVIIa grâce au FXa.

- Système PC/ PS / TM

La thrombine générée en présence de thrombomoduline (TM) permet l'activation de la protéine C en protéine C activée (PCa) capable d'inhiber en présence de son cofacteur, la PS, les facteurs Va et VIIa cofacteurs respectifs du facteur IXa et du facteur Xa. Cette boucle de rétro activation négative ou « feed back négatif », démontre la complexité du phénomène et son caractère dynamique, en parfait équilibre en cas d'hémostase normale mais qui, dans le cas contraire, peut vite s'emballer.

- L'antithrombine

L'antithrombine (AT) se lie aux protéoglycanes héparane-sulfate et inhibe l'activité des facteurs FXIIa, FXIa, FIXa, mais surtout celle des FXa et du FIIa. Son rôle est donc essentiel pour freiner les mécanismes de coagulation.

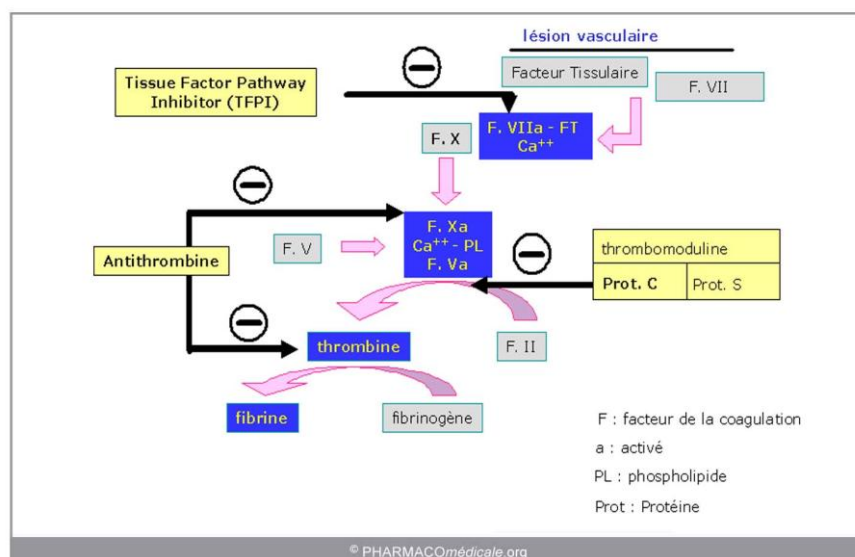


Figure 4 : Régulation physiologique de la coagulation et ses différents acteurs [8]

1.3 Physiologie de la fibrinolyse

La fibrinolyse se définit comme un processus physiologique permettant la dissolution progressive du caillot de fibrine. Mais elle permet également de prévenir de son extension afin d'éviter l'occlusion de la lumière vasculaire et d'assurer la reperméabilisation d'un vaisseau après la formation d'un thrombus.

La dissolution du caillot de fibrine passe par l'action d'une enzyme clé, la plasmine.

Le système fibrinolytique comprend des molécules à activité protéolytique contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs comme pour la coagulation qui permet une régulation fine du processus de génération de la plasmine. Dans le plasma normal circule le plasminogène, glycoprotéine synthétisée par le foie qui sera activée en plasmine par des activateurs plasmatiques ou tissulaires. La plasmine, quant à elle, est une enzyme douée d'une activité protéolytique principalement sur la fibrine, mais aussi sur le fibrinogène et les facteurs V et VIII de la coagulation. Cette enzyme permet de lyser le caillot en libérant des produits de dégradation de la fibrine (PDF). Ces derniers étant des marqueurs importants de suspicion d'une embolie pulmonaire comme nous le verrons plus tard.

Le contrôle de la génération de plasmine par l'action du tissu plasminogen activator (t-PA) est assuré par un inhibiteur, le plasminogen activator inhibitor (PAI). Il existe également des inhibiteurs directs de la plasmine, qui neutralisent les traces en excès, que sont l' α_2 antiplasmine et l' α_2 macroglobuline.

Enfin, un autre facteur régulant la fibrinolyse a été récemment décrit, il s'agit du thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) qui agit en diminuant la fixation du plasminogène à la fibrine. Le TAFI est synthétisé sous forme inactive comme les facteurs de la coagulation et ce n'est qu'après son activation par le facteur IIa en présence de TM qu'il acquiert une activité enzymatique, dont le rôle dans la fibrinolyse est encore méconnu en pathologie. [9]

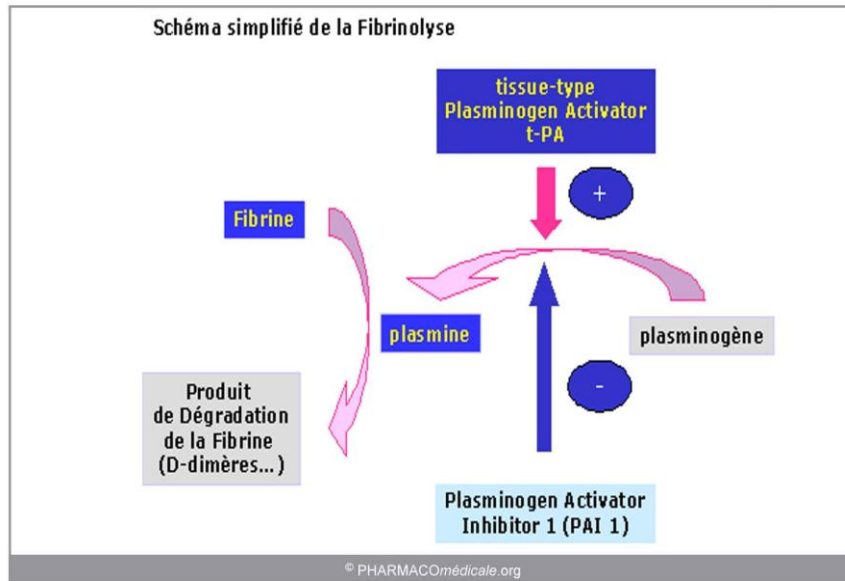


Figure 5 : Représentation de la fibrinolyse [8]

Après avoir mis en place le cadre physiologique de ce travail, on comprend aisément que dans cette régulation très fine, un léger déséquilibre entre facteurs de la coagulation et facteurs anticoagulants au profit des premiers va impliquer des conséquences parfois graves comme celles que nous allons décrire dans cette seconde partie.

2. La maladie thromboembolique veineuse

2.1 Introduction

Dans cette introduction, nous allons définir différents termes récurrents au vue de la place prépondérante qu'ils occupent dans ce sujet.

Qu'appelle-t-on, maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ?

Evènement thromboembolique veineux (ETEV) ? Thrombose veineuse profonde (TVP), ou encore une embolie pulmonaire (EP) ?

Lorsque l'on parle de MTEV, il s'agit d'un terme générique regroupant en réalité deux pathologies à la fois distinctes mais indissociables que sont la thrombose veineuse profonde ou TVP, improprement appelée phlébite et sa complication la plus grave, l'embolie pulmonaire ou EP.

Chacune d'entre elles correspond à un ETEV qui peut rester isolé ou au contraire récidiver au cours de la vie du patient. [10]

2.2 Epidémiologie

« La thrombose est une réalité qui tue chaque année plus que le SIDA, le cancer du sein et que les accidents de la route réunis », avec plus de 500 000 décès par an dans l'union européenne. [11]

En réalité, de par la nature imprévisible de la TVP ou de l'EP et de leur diagnostic problématique, il est difficile d'en évaluer l'incidence, la morbidité et la mortalité.

Certaines estimations indiquent que la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs est de 70 000 cas par an en France et que 2% des français auront un accident thromboembolique au cours de leur vie. [12]

Selon une autre étude, l'étude VITAE (VTE impact Assessment group in Europe) réalisée dans l'Union Européenne, on répertorie plus d'1,5 millions de cas d'ETEV mortels ou non par an dont 684 000 TVP symptomatiques, 435 000 EP et 543 000 décès chaque année.

L'objectif 69 de la loi de santé publique d'août 2004 visait à obtenir une réduction de la mortalité des TVP de 15% par an jusqu'en 2008. Selon le rapport du haut conseil de la santé publique chargé de l'évaluation de ces objectifs, paru en avril 2010 ; « Le taux standardisé de mortalité par thromboses veineuses profondes a atteint l'objectif de diminution de 15%. »

2.3 Physiopathologie des thromboses veineuses

Une thrombose veineuse consiste en l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus dont le mécanisme de formation résulte d'une coagulation intra vasculaire localisée, induite principalement par la conjugaison de trois facteurs regroupés sous le terme de **triade de Virchow**, car décrit par ce dernier en 1856.

Ces trois facteurs sont primordiaux, additifs et complémentaires dans la compréhension du mécanisme de formation d'une thrombose veineuse. Cependant ils ne sont pas nécessairement présents tous les trois en cas de thrombose. De plus, il est difficile d'en retenir un plutôt que l'autre dans le déterminisme des thromboses veineuses, d'autant que selon les circonstances de survenue, l'un ou l'autre peut être plus spécifiquement impliqué.

Ces trois facteurs sont, la stase sanguine, les lésions vasculaires endothéliales et l'hypercoagulabilité plasmatique. [10]

- La stase veineuse.

C'est-à-dire un ralentissement du flux sanguin dans les veines, favorise d'une part l'accumulation des différents facteurs pro coagulants et d'autre part limitent l'élimination des facteurs activés, ce qui déstabilise le fragile équilibre de l'hémostase en faveur de la thrombose.

Ce ralentissement du flux sanguin peut être lié à différents mécanismes. Une réduction de la mobilité induisant un ralentissement du retour veineux par défaut de contraction musculaire ou une déshydratation qui renforce l'hypercoagulabilité plasmatique et l'hémoconcentration des facteurs pro coagulants.

En outre, la stase entraîne une hypoxie locale qui favorise l'apparition de lésions endothéliales et l'expression du FT [13].

Certes, si la stase est un phénomène physique important de la thrombogénèse, elle semble incapable à elle seule de générer un thrombus. D'autres phénomènes comme l'hypercoagulabilité et les lésions endothéliales y participent également activement

- Les lésions endothéliales [14]

Bien que les lésions endothéliales jouent un rôle apparemment plus important dans le déterminisme des thromboses artérielles que veineuses, comme l'athérosclérose.

De nombreux facteurs peuvent être responsables de lésions de l'endothélium vasculaire, augmentant le risque thrombotique veineux.

Notamment la stase veineuse, et l'hypoxie qui en résulte génère la production de radicaux libres d'oxygène qui agressent directement l'endothélium vasculaire, formant des lésions et mettant à nu le sous-endothélium. Ce phénomène favorise l'adhérence des leucocytes et des plaquettes à ce dernier. Parmi ces leucocytes, certains comme les monocytes ont la capacité de se lier à la paroi et d'exprimer du FT tandis que d'autres comme les polynucléaires neutrophiles génèrent des espèces réactives de l'oxygène qui altèrent l'intégrité des vaisseaux. Les antécédents d'ETEV chez un patient sont une autre cause potentielle de lésions endothéliales. En effet, celles-ci laissent des séquelles phlébologiques comme la dégradation valvulaire et la distension musculaire pariétale qui limitent le retour veineux et aggravent la stase.

On constate ainsi l'intrication et la complémentarité des différents acteurs dans le processus thrombotique.

- L'hypercoagulabilité plasmatique [14]

Dernier facteur de la triade de Virchow, il n'en est pas moins important.

Ce terme caractérise la propension particulière du plasma à coaguler excessivement et anormalement sous l'effet d'un déficit en AT, PC, PS ou en TFPI, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. [15]

Cette hypercoagulabilité peut être acquise en raison de l'état physiopathologique du patient. Par exemple certains cancers, mais également la grossesse ou l'âge avancé sont autant de causes d'hypercoagulabilité. D'autres causes peuvent être héréditaires à déterminisme génétique. On parle alors de « thrombophilie familiale », terme qui désigne des patients qui présentent une prédisposition particulière au développement des thromboses veineuses et dont la cause est génétique. Ce terme générique désigne des pathologies hétérogènes, caractérisées d'une part par des situations cliniques où surviennent des thromboses veineuses précoces, récidivantes ou de localisation inhabituelle et d'autre part des situations biologiques caractérisées par une hypercoagulabilité. Il existe différents types de thrombophilies familiales que nous n'explicitons pas car elles dépassent le cadre du sujet mais il faut savoir qu'elles sont liées à une génération accrue de thrombine en cas de déficit en inhibiteurs de la coagulation.

En résumé, la combinaison de ces trois facteurs de risque, stase, lésions endothéliales et hypercoagulabilité n'aboutit non pas à une simple sommation, mais souvent à une véritable potentialisation du risque thrombotique.

2.4 La maladie thromboembolique veineuse : Une maladie aux multiples facettes

Ce titre est évocateur, mais au juste qu'est-ce qu'une thrombose veineuse ?

Une thrombose veineuse, comme nous l'avons défini précédemment, consiste en l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus suite à une « aberration de l'hémostase physiologique », dont le développement repose sur des acteurs ou des facteurs étiologiques privilégiés [16]. Elle peut atteindre les veines superficielles ou profondes.

Le thrombus veineux se développe généralement dans les zones de bas débit sanguin comme les sinus veineux ou les sacs valvulaires des veines profondes des membres inférieurs comme le montre la figure 6.

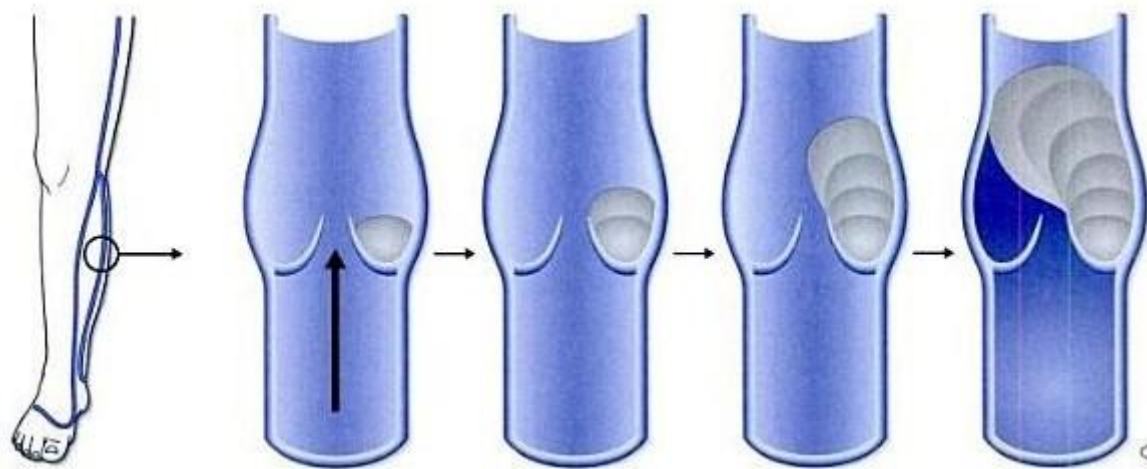


Figure 6 : Développement des thrombis au niveau des sacs valvulaires des veines du membre inférieur [17]

Il faut différencier la TVP de la thrombose veineuse superficielle (TVS) également appelée péri ou para-phlébite de part leur localisation comme de leurs complications potentielles. La TVS se caractérise par la formation d'un caillot dans le réseau veineux superficiel du membre inférieur qui s'oppose à la circulation du sang.

Cette pathologie est une complication fréquente de la maladie variqueuse. En effet, une veine variqueuse est anormalement dilatée et présente un contour sinueux entraînant un reflux sanguin en aval, on parle alors d'insuffisance veineuse.

Cette hémodynamique altérée est propice au développement d'un caillot qui, par extension, peut atteindre le système veineux profond par les veines perforantes et se compliquer d'une TVP. Heureusement cette complication est rare. La TVP ou phlébite quant à elle trouve ses origines dans le même mécanisme physiopathologique mais cette fois ci directement dans le système veineux profond.

Au niveau clinique, les signes d'une TVP sont souvent polymorphes.

Classiquement une TVP se caractérise par une douleur au mollet ou une sensibilité des veines du mollet. Une dilatation veineuse laissant souvent apparaître un cordon palpable sur l'ensemble du trajet de la veine atteinte. Un membre atteint plus chaud et plus rouge que l'autre, souvent œdémateux avec présence du signe de « Homans », à savoir qu'à la dorsiflexion du pied la douleur est exacerbée. En cas d'œdème massif et brutal, les structures situées sous l'aponévrose musculaire sont comprimées, notamment la circulation artérielle, ce qui se manifeste par des signes d'ischémie avec une cyanose s'étendant sur tout le membre. Celle-ci peut parfois s'accompagner d'un état de choc, c'est la phlébite bleue qui constitue une urgence thérapeutique. Ce type particulier de TVP est très rare représentant moins de 1% des TVP.

A contrario, dans la majorité des cas, les signes cliniques sont frustrés, voir même inexistants. Pour preuve, on estime que 80 % des TVP sont silencieuses cliniquement et qu'ainsi, une TVP asymptomatique est retrouvée chez 70 à 90 % des patients présentant une EP confirmée cliniquement. Ce qui pose un problème de diagnostic majeur. [18], [19]

Concernant les TVP, il faut également différencier les TVP proximales, c'est-à-dire celles touchant des veines situées à la racine du membre, qui sont beaucoup plus à risque de se compliquer d'une EP car le caillot est situé dans des veines de plus gros calibre et plus proche du cœur, des TVP distales situées davantage vers l'extrémité du membre, qui à l'inverse ne se compliquent que beaucoup moins fréquemment d'une EP même si ce risque n'est pas à exclure.

Nous venons d'étudier ce qu'était une TVP, mais pourquoi sont elles si préoccupantes en terme de santé publique ?

Cela tient du fait que la complication majeure de ces TVP du membre inférieur est l'EP, une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital. [20]

Le taux de mortalité peut atteindre 40% sans traitement mais cela dépend du type d'EP, de la tolérance hémodynamique individuelle et du terrain. A l'origine de l'EP, il y a une fragmentation du thrombus formé puis une migration de celui-ci via le système veineux jusqu'à la circulation pulmonaire.

On distingue deux types d'EP, les EP massives et non massives. Les premières sont les plus graves car elles oblitèrent totalement le tronc de l'artère pulmonaire ou l'une des ses branches provoquant une ischémie du parenchyme pulmonaire et une chute du débit sanguin pulmonaire pouvant conduire à un choc cardiogénique. Ces conséquences délétères peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome de cœur pulmonaire aigu correspondant à une insuffisance du cœur droit et survenant brutalement et consécutivement à une augmentation de la pression à l'intérieur des artères pulmonaires. [21]

A l'extrême et sans traitement approprié, la défaillance cardiaque peut conduire à un arrêt cardiaque et au décès du patient. Suivant le type d'EP, les manifestations cliniques peuvent être très variables. Elles peuvent être discrètes ou même absentes lorsque le thrombus est de petite taille ou se manifester plus clairement en cas d'EP massive. Dans ce cas, les signes les plus fréquents sont une gêne ou des douleurs thoraciques, une toux, des hémoptysies en cas d'infarctus pulmonaire, une dyspnée d'apparition brusque, une polypnée avec des signes d'hypoxie comme la cyanose des extrémités, une tachycardie ou des signes d'instabilité hémodynamique.

Cette complication gravissime étant souvent insidieuse, on comprend ainsi l'importance d'une prophylaxie appropriée et d'un dépistage systématique dans des contextes à haut risque de thrombose comme la chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur.

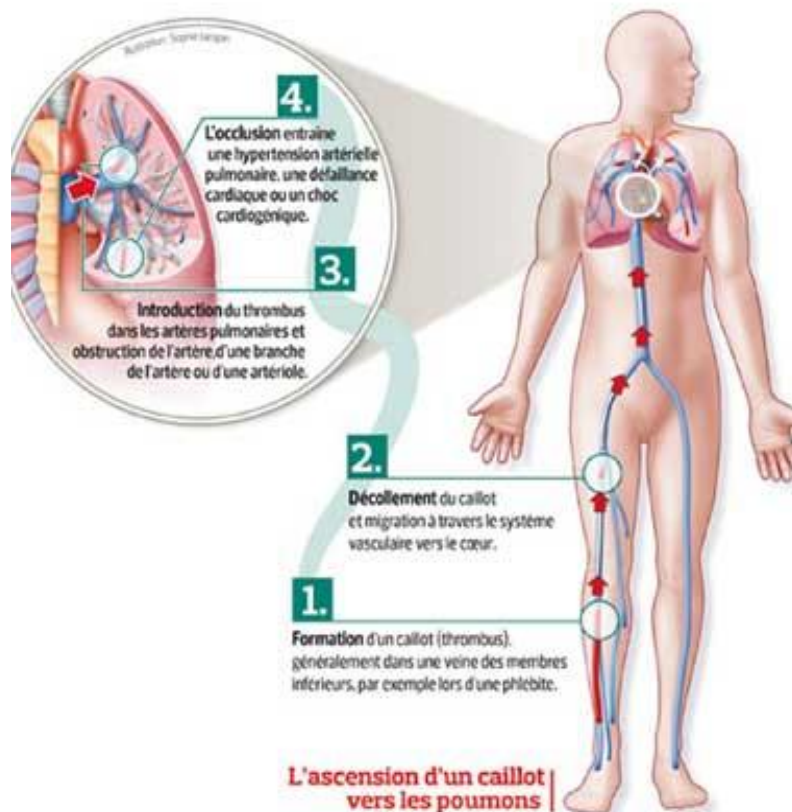


Figure 7 : Migration d'un caillot d'une veine du membre inférieur vers les poumons [22]

Une autre complication des TVP est le syndrome post-phlébitique. Il se caractérise soit par une obstruction induite par un œdème, soit par un reflux avec suppléance ou développement des réseaux saphènes, ou encore un reflux avec reperméation et destruction du système valvulaire entraînant une stase importante [21]. Dans tous les cas, ces mécanismes concourent au développement de symptômes invalidants comme des œdèmes réfractaires, des varices, une dermite ocre, des ulcères variqueux ou encore des lésions eczématiformes. Toutefois, cette complication ne met pas en jeu le pronostic vital, seulement le pronostic fonctionnel du membre atteint, ce qui est tout de même problématique.

Après toutes ces précisions, on comprend donc aisément que suivant la localisation superficielle ou profonde, proximale ou distale du caillot, les conséquences sont très variables. Intéressons nous désormais aux facteurs de risques des thromboses veineuses, c'est-à-dire aux facteurs qui vont favoriser leur formation.

2.5 Facteurs de risques d'ETEV liés au profil du patient

Premier constat, de façon globale, le risque d'ETEV est fonction du nombre d'autres facteurs de risque associés. En effet, l'étude SIRIUS a montré que les patients atteints d'un ETEV avaient généralement un facteur de risque ou plus par rapport à un groupe contrôle ($1,7 \pm 0,05$ versus $0,78 \pm 0,03$) et que la majorité de ces patients avait en fait plus de deux facteurs de risque identifiés. [23]

Ces divers facteurs sont d'une part propres au sujet, on parle de facteurs intrinsèques, et d'autre part liés à une circonstance favorisante, on parle de facteurs extrinsèques, comme une intervention chirurgicale par exemple.

Dans cette partie nous nous intéresserons exclusivement aux facteurs de risques propres au terrain physiopathologique du patient.

2.5.1 Les facteurs de risque prédisposant acquis

- L'âge

Le risque thrombotique augmente exponentiellement avec l'âge puisqu'il passe de 1/10 000 avant 40 ans à 1/1 000 après 40 ans et à 1/100 au-delà de 75 ans. On estime ainsi qu'il augmente d'un facteur 1,9 tous les dix ans après 40 ans. [24]

Plusieurs mécanismes sont proposés. Par exemple la limitation de la mobilité physique favorisant une stase sanguine et une hypoxie locale accrue par diminution de la pompe musculaire du mollet. Ce risque augmente d'autant plus avec la présence de comorbidités associées dont la prévalence augmente avec l'âge comme les cancers et les syndromes inflammatoires chroniques diverses.

- Les antécédents chirurgicaux récents

Les actes chirurgicaux augmentent de façon globale le risque thrombotique. Certaines chirurgies sont plus à risque que d'autres, particulièrement la chirurgie orthopédique qui est associée à l'un des plus forts risques de MTEV. [25], [26]

- L'obésité caractérisée par un indice de masse corporelle supérieur à 30

Plusieurs études ont montrées une association entre TVP et obésité. [23], [27]

L'explication tient au fait que l'obésité est responsable d'une mobilité réduite qui accentue donc la stase veineuse. Celle-ci, associée à une anomalie de certains facteurs de l'hémostase, une augmentation modérée des protéines inflammatoires et à une réduction de l'activité fibrinolytique majorerait le risque de TVP postopératoire.

- Les antécédents familiaux de MTEV

Les thrombophiles constitutionnelles potentialisent le risque de thrombose veineuse.

2.5.2 Les facteurs favorisant transitoirement la survenue d'un ETEV

- La contraception orale œstroprogestative, l'hormonothérapie substitutive et les traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes

Le risque relatif de développer une thrombose sous contraceptif oral œstroprogestatif est globalement voisin de 4. Il est lié à l'éthinylestradiol mais également au type de progestatif associé. En effet, pour les progestatifs de 3^e génération comme le désogestrel ou le gestodène, ce risque relatif est voisin de deux par rapport à un progestatif de 2^e génération. Ce type de pilules ne sera d'ailleurs plus remboursé à compter du 30 Septembre 2013 [28].

- Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur prédisposant indépendant, proportionnel au nombre de cigarettes fumées [27]. Le tabac est connu comme étant un facteur de risque important de pathologies cardiovasculaires. Cela tient principalement au fait que le monoxyde de carbone formé par sa combustion entraîne une hypoxie qui favorise l'apparition de lésions endothéliales concourant au processus thrombotique. Mais ce dernier favorise aussi l'agrégation plaquettaire et donc le processus d'hémostase primaire. Il entraîne indirectement des conséquences sur la viscosité du sang, car pour palier le défaut d'oxygène, l'organisme réagit en augmentant le nombre d'hématies avec parallèlement, une augmentation du nombre des leucocytes. En outre, le tabac augmente le taux de fibrinogène plasmatique, cette protéine, on le sait étant le précurseur de la fibrine et favorise donc l'étape ultime de la cascade de la coagulation.

2.5.3 Situations pathologiques favorisant la survenue d'un ETEV

- Les antécédents personnels de MTEV

Qu'il s'agisse de thromboses veineuses superficielles, de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires ou même d'insuffisance veineuse, les séquelles phlébologiques occasionnées prédisposent à la survenue d'un nouvel ETEV. [23], [25], [26], [27]

- Une immobilisation prolongée

Une immobilisation, un alitement suite à un traumatisme, une paralysie, une hospitalisation ou un long trajet en avion par exemple sont autant de causes favorisant la stase veineuse.

- Les cancers et leurs traitements (hormonal, chimiothérapie, antiangiogéniques ou radiothérapie)

Il faut savoir que la survenue d'un épisode thrombotique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années le diagnostic de néoplasie évolutive. En effet, chez les patients cancéreux, on retrouve les trois composantes de la triade de Virchow. Une stase, par compression directe de la tumeur. Des atteintes de la paroi vasculaire par envahissement des cellules tumorales. Et une hypercoagulabilité en rapport avec la production par les cellules cancéreuses de substances entrant en interaction avec les plaquettes, le système de la coagulation et de la fibrinolyse [29]. Il faut également signaler que certains cancers sont à plus fort risque de thrombose que d'autres comme les hémopathies malignes, le cancer du poumon, le cancer du sein, de la prostate ou les cancers digestifs.

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [30], [31], [32]

Les complications thrombo-emboliques au cours de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique, ont une prévalence de 1 à 8.

- Le syndrome néphrotique [33]

Le risque de survenue des thromboses veineuses découle de l'association d'une hypercoagulabilité plasmatique, d'une hémococoncentration et d'une diminution des concentrations plasmatiques en AT.

- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Cette pathologie limite le périmètre de marche des patients et favorise donc directement la stase veineuse en limitant le retour veineux par défaut de la pompe musculaire du mollet.

- L'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance cardiaque congestive ou un infarctus du myocarde (IDM)

- La prise d'un traitement antipsychotique [34], [35]

Qu'il s'agisse de neuroleptiques classiques ou atypiques, plusieurs études ont démontrées une augmentation du risque thromboembolique chez les patients traités par ces médicaments. Toutefois aucun rapport causal n'a été clairement établi.

- La grossesse [36], [37], [38]

La grossesse majore le risque thrombotique, d'une part par de fortes concentrations d'œstrogènes provoquant une hypotonie veineuse et donc stase accrue et d'autre part par le développement de l'utérus qui provoque une gêne mécanique au retour veineux. Si la grossesse est associée au tabagisme, à des antécédents de TVS, une grossesse tardive, une multiparité, une prise de poids excessive ou une césarienne, ce risque est encore augmenté.

En conclusion la MTEV est une pathologie fréquente associée à des situations cliniques diverses et variées. Les causes sont multifactorielles, qu'elles soient d'origines génétiques ou acquises, elles sont de mieux en mieux connues.

Après avoir étudié la physiopathologie des thromboses veineuses et leurs facteurs de risques liés au patient. Essayons de comprendre pourquoi la chirurgie orthopédique est à risque thrombotique élevé dans cette nouvelle sous partie.

3. La maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure

3.1 Introduction

Dans cette nouvelle partie nous allons traiter de la chirurgie orthopédique et du risque particulier de thromboses veineuses qu'elle génère.

La chirurgie orthopédique se définit comme l'ensemble des actes chirurgicaux intéressant l'appareil locomoteur qu'il s'agisse des os, des articulations, des muscles, des ligaments ou des tendons.

La chirurgie orthopédique est la spécialité chirurgicale la plus pratiquée en France.

L'âge moyen des patients opérés en chirurgie orthopédique augmente avec l'espérance de vie et avec l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques.

À titre d'exemple, plus de 100 000 prothèses de hanche sont posées chaque année en France. Les patients opérés d'une arthroplastie de hanche sont âgés de 67 ± 21 ans, ceux bénéficiant d'une prothèse de genou ont 71 ± 7 ans avec une prédominance de femmes [39].

3.2 Coxarthrose et gonarthrose

L'atteinte cartilagineuse de l'articulation de la hanche se nomme coxarthrose alors que celle du genou se nomme gonarthrose. Le terme d'arthrose englobe toutes les atteintes cartilagineuses quelle qu'en soit l'étendue ou la profondeur. L'arthrose est un phénomène de vieillissement de l'articulation, elle apparaît plus ou moins précocement suivant les individus en fonction du terrain génétique mais aussi de la sollicitation de l'articulation. L'excès de poids étant souvent un facteur aggravant.

Le cartilage, à l'état physiologique est une substance blanche, nacréée, parfaitement lisse, qui recouvre les extrémités osseuses afin d'éviter une interposition directe entre les structures osseuses. La vascularisation du cartilage étant limitée, les possibilités de régénérescence sont mauvaises, ce qui explique que, dès lors qu'une lésion est constituée, elle peut prendre un caractère plus ou moins définitif. Les stades lésionnels peuvent être observés depuis l'atteinte très superficielle correspondant à une simple fissuration du cartilage jusqu'à atteinte cartilagineuse majeure, aboutissant à une exposition du tissu osseux en regard de cette lésion.

Si les lésions les plus superficielles n'ont que peu de conséquences du moins dans un premier temps, les atteintes cartilagineuses graves se traduiront généralement par l'altération des capacités motrices, une limitation des amplitudes articulaires et des douleurs lors de la mobilisation de l'articulation.

Les atteintes superficielles relèvent souvent d'un simple traitement médical par des mesures hygiéno-diététiques visant la réduction pondérale et une médication antalgique, anti-inflammatoire voire une viscosupplémentation en infiltration locale.

Il faut noter que la douleur n'est pas toujours en corrélation avec les signes radiologiques, or c'est elle qui va guider l'indication de la chirurgie par arthroplastie.

Ce traitement sera proposé pour les atteintes arthrosiques sévères, irréversibles, douloureuses et engendrant un retentissement important sur qualité de vie des patients.

La décision d'une intervention chirurgicale est prise conjointement entre le patient et son chirurgien, une fois la date d'entrée en clinique ou à l'hôpital fixée, un rendez-vous avec un anesthésiste est pris dans le mois précédent l'intervention.

Ce dernier prescrit une série d'examens fonction de l'état de santé du patient et obligatoirement un examen cytbactériologique des urines ainsi qu'un examen dentaire pour vérifier l'absence de foyer infectieux qui présenterait un risque opératoire majeur.

L'intervention chirurgicale peut se faire sous anesthésie générale ou anesthésie loco régionale (ALR). Cette dernière est généralement privilégiée car l'ALR périmédullaire aurait un effet protecteur vis-à-vis de la maladie thromboembolique. En effet, une étude a montré que chez 147 patients opérés d'une PTH, ayant bénéficié d'une ALR axiale et portant des bas de contention, l'incidence des TVP est à l'avantage du groupe traité versus placebo (14 % versus 37 %). Avec cependant une seule TVP clinique dans chaque groupe lors du suivi [40]. De plus, elle permet une récupération plus rapide, de maintenir le patient éveillé et donc de limiter les risques d'une anesthésie générale. Les autres solutions disponibles sont l'anesthésie par péridurale et la rachianesthésie.

3.3 Arthroplastie de la hanche

Il existe de nombreux types de prothèses de hanche et de matériaux utilisés en chirurgie orthopédique de la hanche. Ces matériaux appartiennent à trois groupes ; d'une part les métaux dont des alliages de chrome et cobalt, de titane, d'acier inoxydable, pouvant être revêtus d'hydroxyapatite pour améliorer la fixation à l'os, d'autre part les polymères plastiques comme les polyéthylènes de très haute densité ou bien encore les céramiques permettant une meilleure friction entre les surfaces articulaires.

Pour l'arthroplastie de la hanche, il n'existe qu'un seul type de prothèse, la prothèse totale de hanche (PTH).

Une PTH est composée de deux parties. L'implant fémoral qui remplace la tête du fémur et l'implant cotyloïdien qui remplace sa surface articulaire au niveau de l'os iliaque du bassin. L'implant fémoral est composé lui-même de deux parties, la tige qui le fixe dans la diaphyse du fémur et la tête qui correspond à la nouvelle tête du fémur.

Certaines prothèses sont « cimentées », c'est-à-dire qu'un ciment acrylique en polyméthyl – métacrylate peut être utilisé afin d'améliorer la fixation initiale de la prothèse dans l'os. Alors que d'autres ne le sont pas, si la forme de la prothèse et de l'os permettent une adaptation satisfaisante et une tenue mécanique d'emblée.

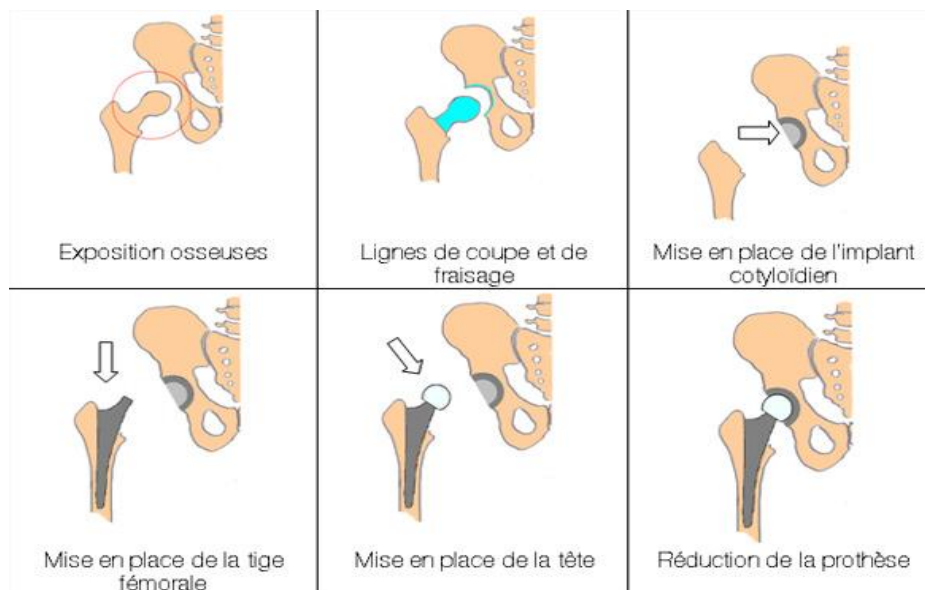


Figure 8 : Illustration destinée au patient qui explique de façon simple et accessible les différentes étapes d'une arthroplastie pour PTH [41]

3.4 Arthroplastie du genou

Contrairement aux PTH, dans les prothèses de genou, seuls les alliages de métaux et les polymères plastiques sont utilisés.

Il existe deux types de prothèse du genou, la prothèse totale ou PTG, la plus fréquente. Et la prothèse à seul compartiment destinée à remplacer soit la partie externe ou la partie interne du genou quand une seule de ces deux parties est touchée par l'arthrose.

La PTG, quant à elle, est destinée aux patients dont l'arthrose touche l'ensemble de l'articulation du genou, elle est constituée de quatre parties. L'implant fémoral, l'implant tibial en alliage de métaux, le plateau intermédiaire et l'implant rotulien en polyéthylène.

L'indication de cimentation comme pour la PTH dépend de l'adaptation et de la tenue mécanique de l'articulation.

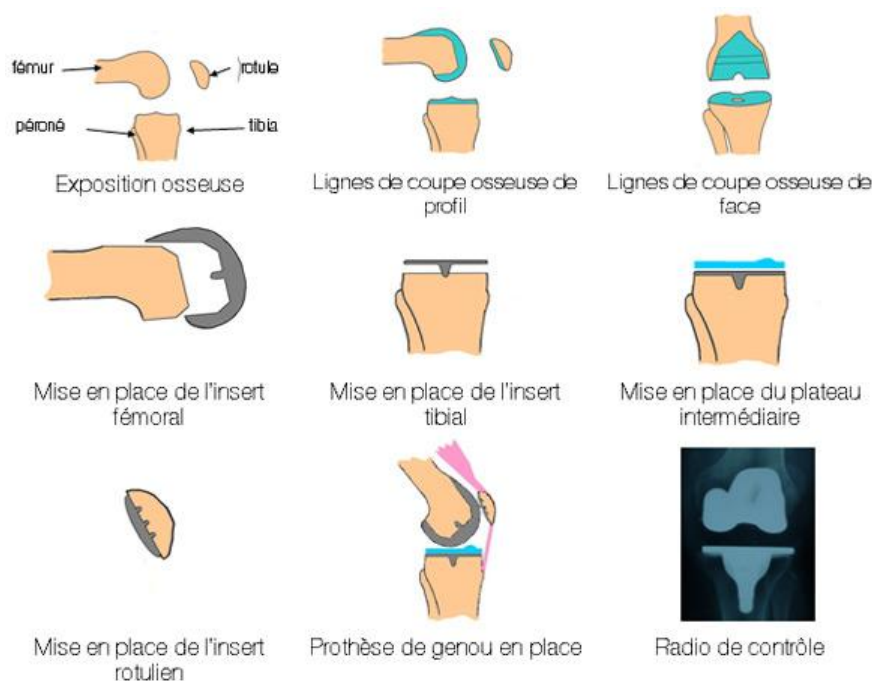


Figure 9 : Illustration destinée au patient qui explique de façon simple et accessible les différentes étapes d'une arthroplastie pour PTG [42]

4. La chirurgie orthopédique majeure et le risque de TVP

4.1 Epidémiologie

Aujourd'hui encore le nombre d'ETEV est particulièrement élevé en chirurgie orthopédique majeure, pour les interventions chirurgicales de la hanche ou du genou [43].

Pour illustrer ce propos, il faut savoir que le risque de développer une TVP en l'absence de prophylaxie varie de 10% en chirurgie générale à plus de 50% en chirurgie orthopédique.

Plus spécifiquement, on sait qu'en l'absence de prophylaxie après la pose d'une PTG, la prévalence de survenue d'une TVP est de 41% à 85 %, alors que dans le cas d'une PTH elle est un peu moindre mais toujours importante, de l'ordre de 42 à 57 % [44].

Leur complication la plus redoutable, l'EP est associée dans 80% des cas à une TVP [45], avec une incidence estimée entre 0,9 et 28% après PTH et entre 1,5 et 10% après PTG en l'absence de prévention [43].

Certes, une prophylaxie correctement menée réduit l'incidence des TVP asymptomatique, mais le risque d'ETEV demeure toujours élevé entre 16% et 30% selon les études avec un risque d'EP de 0,1 à 0,4 % [46]. Pour une chirurgie dite de « confort », ne justifiant pas d'une obligation d'ordre vital, ce risque est tout de même à prendre en considération.

Pour confirmer ces dires, une étude internationale, l'étude « ENDORSE » présentée au XXIIe congrès de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) qui s'est tenu du 06 au 12 Juillet 2007 à Genève, a recueilli des données sur plus de 60 000 patients dans 358 hôpitaux sélectionnés de manière aléatoire dans 32 pays, sur cinq continents. Tous les hôpitaux participants ont suivi le même protocole multinational standardisé pour étudier les patients hospitalisés dans les différents services.

Les résultats sont sans appel, le nombre de patients à risque d'ETEV est très élevé, 52 % des patients hospitalisés pris en compte dans cette étude, dont près des deux tiers étant des patients de chirurgie.

L'étude montre par ailleurs que seulement 50 % des patients, parmi lesquels 59% de patients chirurgicaux, toutes chirurgies confondues, à risque de thromboses ont bénéficié d'un traitement prophylactique à l'hôpital, conformément aux recommandations de l'American College of Chest Physician (ACCP) [47].

Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur sont à haut risque de thrombose, plus encore pour ceux opérés d'une PTG que ceux opérés d'une PTH, bien que le risque d'EP soit plus élevé après PTH. Ce risque est bien pris en compte pour les patients de chirurgie orthopédique mais d'autres domaines chirurgicaux devraient s'en inspirer afin d'éviter aux patients des conséquences graves en termes de complications postopératoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner des hospitalisations pléthoriques ayant des répercussions aussi bien économiques qu'en termes de vies humaines.

4.2 Facteurs de risque d'ETEV en chirurgie orthopédique

Dans la partie précédente, nous avons précisé les facteurs de risque intrinsèques au patient ou à sa pathologie. Ici nous allons spécifiquement nous intéresser aux facteurs de risques de la triade de Virchow adaptés à la chirurgie orthopédique.

Premier constat, la genèse des TVP en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur diffère suivant le type de chirurgie.

4.2.1 Mécanisme et cinétique d'apparition des TVP après PTH

Concernant l'arthroplastie de la hanche, le mécanisme de formation des TVP est double [48]. Que la voie d'abord soit antérieure ou postérieure il est parfois nécessaire de luxer la hanche au début l'intervention. Cette luxation provoque à la fois une stase veineuse en amont de la veine fémorale et une agression directe sur celle-ci favorisant le développement de lésions de l'endothélium. Ces deux facteurs de la triade de Virchow sont responsables du développement de TVP proximales isolées, homolatérale au membre opéré, à fort risque de complications emboliques par des caillots de petite taille, logés aux creux des valvules de la veine fémorale superficielle qui peuvent rapidement migrer.

Bien que la stase existe déjà dans le membre arthrosique avant l'intervention du fait d'une impotence partielle, elle est majorée après l'opération.

Cependant, dans le membre non opéré, la stase n'est que passagère en période postopératoire immédiate, mais associée à l'hypercoagulabilité postopératoire cette fois ci, elle est responsable du développement des TVP distales controlatérales, ou parfois bilatérales.

En ce qui concerne, la cinétique d'apparition des TVP après PTH, on constate qu'il existe deux pics de fréquence. Le premier vers le 4^e jour post chirurgie avec essentiellement des TVP de localisation proximale par des mécanismes explicités précédemment et le second se manifestant autour du 13^e jour [49].

En outre, chez les patients indemnes de TVP à la sortie du service de chirurgie, certains peuvent développer des ETEV cliniques jusqu'à trois mois après l'intervention avec une médiane de survenue de 17 jours [50].

4.2.2 Mécanisme et cinétique d'apparition des TVP après PTG

Concernant l'arthroplastie du genou, les TVP se forment généralement au cours de l'intervention, environ 86 % des TVP et elles sont surtout localisées au membre du genou opéré et se développent dans les veines distales profondes situées sous la prothèse. (Voir Figure 11 : Schéma du réseau veineux profond du membre inférieur). Ces thromboses sont essentiellement liées à la stase qui se développe par dysfonctionnement de la pompe musculaire du mollet. Les TVP proximales, quant à elle sont beaucoup moins fréquentes qu'en PTH.

La cinétique d'apparition des TVP diffère du cas précédent, dans le cas d'une PTG, les thromboses naissent essentiellement en peropératoire directement [51]. Mais le risque thrombotique comme après PTH subsiste plusieurs jours après l'intervention. Certains ETEV cliniques pouvant se manifester jusqu'à un mois après l'intervention avec une médiane de survenue de 7 jours, donc plus courte qu'après PTH [51].

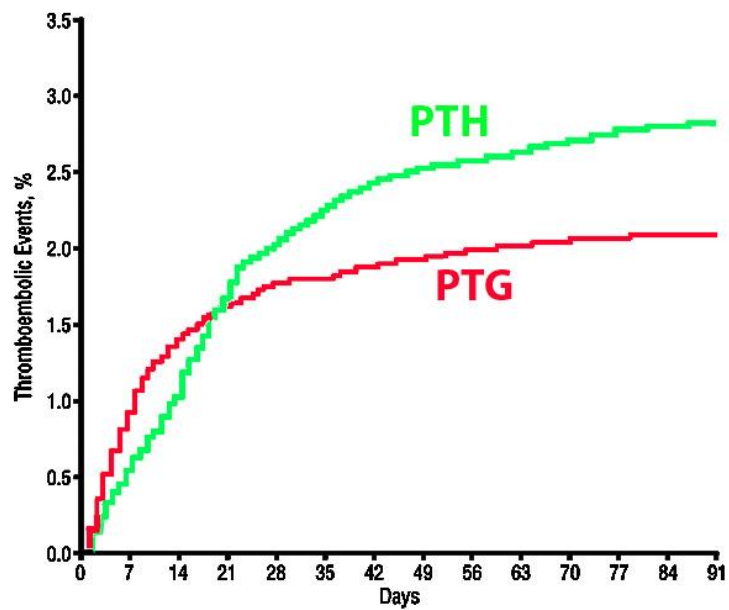


Figure 10 : Cinétique d'apparition des complications thromboemboliques symptomatiques après PTH et PTG pendant les 3 mois suivant la chirurgie [52]

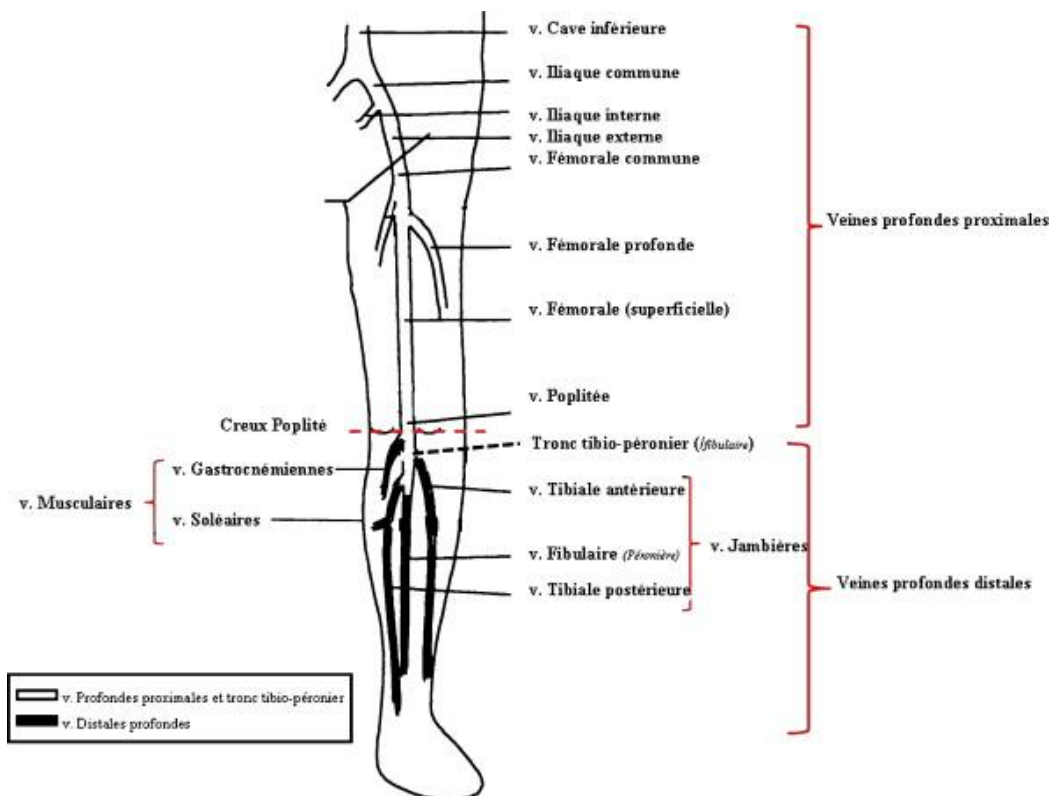


Figure 11 : Représentation du réseau veineux profond du membre inférieur [53]

Tableau 2 : Physiopathologie des TVP en orthopédie [49]

	Naissance	Mécanisme principal	Distribution
PTH	3/4 à J + 4-6 1/4 à J + 13	Luxation hanche + stase	2/3 fémorales H 3/4 H + 1/4 C
PTG	Peropératoire	Pompe veineuse du mollet	Distales H 90% H + 10% C

H : Homolatérales (c'est-à-dire au membre opéré) C : Controlatérales (l'autre membre)

Si les mécanismes principaux à l'origine de la formation des TVP sont principalement liés à la stase pour la PTG et à la stase plus la luxation de la hanche pour la PTH, d'autres mécanismes viennent potentialiser ceux-ci et majorer encore le risque thrombotique.

Parmi eux, certains méritent d'être explicités en les remettant dans le cadre des trois facteurs de la triade de Virchow qui en découlent.

4.2.3 Autres facteurs de risques opératoires d'ETEV potentialisant le risque thrombotique.

- Lésions de la paroi veineuse.

Au cours d'une intervention en chirurgie orthopédique, nombreuses sont les causes possibles de lésion de la paroi endothéliale. L'expérience du chirurgien joue un rôle prépondérant afin d'en limiter la survenue.

Au cours de la pose d'une PTH, le chirurgien est amené à luxer l'articulation ce qui provoque une angulation et un rétrécissement de la veine fémorale en regard du petit trochanter. Cette plicature ralentit d'une part le flux sanguin mais agresse aussi directement la veine.

Il en va de même pour les clamps vasculaires qui compriment la veine et qui sont posés pour interrompre la circulation et ainsi limiter les pertes sanguines au cours de l'intervention. Ils sont également responsables de l'activation de la coagulation en favorisant la stase sanguine et l'hypoxie locale.

Concernant la pose d'un garrot pneumatique, on trouve dans la littérature scientifique des données contradictoires.

Pour certains experts, le garrot ne majore pas le risque thromboembolique que ce soit en PTH ou en PTG. Pour d'autres comme les membres du collège de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, la pose de garrot n'est pas toujours indispensable et doit être justifiée par l'acte opératoire en appréciant le rapport bénéfice/risque.

Si le garrot a pour objectif de diminuer le saignement peropératoire, de faciliter ainsi le geste chirurgical et donc de raccourcir le temps opératoire. La vérification de ces objectifs par des études prospectives randomisées n'a pas permis d'en confirmer le bien-fondé. Ainsi, pour un geste chirurgical à haut risque hémorragique, comme la mise en place d'une PTG, il apparaît que l'utilisation d'un garrot ne modifie pas le saignement global, ni ne diminue, pour un même opérateur, la durée de l'intervention [54].

Dans tout les cas s'il y a bénéfice à la pose de garrot, il s'agit toujours d'un bénéfice modeste largement contrebalancé par les conséquences délétères de cette technique en termes de risque thromboembolique. En effet, on constate une incidence plus élevée de TVP après la pose d'un garrot 72-80% contre 40-60% sans la pose de garrot.

De plus, d'autres effets néfastes sont également à déplorer suite à l'utilisation d'un garrot comme les lésions tissulaires, l'inflammation locale ou la douleur.

Une autre cause d'agression directe de la paroi veineuse est le cathétérisme veineux central. Il s'agit d'une perfusion longue, insérée dans une veine de suffisamment gros calibre pour pouvoir perfuser de manière continue un patient. Le cathéter peut être un facteur d'activation de la coagulation et par là même, provoquer la survenue de caillots autour de ce cathéter et donc la constitution d'une thrombose veineuse [55].

- Stase veineuse.

La stase veineuse est inhérente à ce type d'intervention chirurgicale. Si la stase induite par l'immobilisation, par la pose de clamp vasculaire ou d'un garrot compressif ont été détaillés dans le paragraphe précédent, d'autres mécanismes vont être expliqués dans celui-ci.

Tout d'abord précisons ce qui semble évident, la présence d'œdèmes ou d'hématomes induit par l'acte chirurgical peuvent comprimer les structures sous jacentes, en particulier les veines favorisant la stase.

Un autre point moins évident est la relation entre la position du patient au cours de l'opération et le risque de thrombose. En effet, cette position joue un rôle dans le risque thromboembolique.

Pour la pose d'une PTH, le patient est placé en décubitus latéral alors que pour la pose d'une PTG il est placé en décubitus dorsal strict. Ces positions, l'une comme l'autre, peuvent avoir un rôle défavorable en provoquant un ralentissement local du flux sanguin par compression des vaisseaux par le poids du corps sur la table d'opération. En outre, la mise en place d'appuis qui vont comprimer et gêner le retour du flux sanguin est un autre facteur favorisant la survenue d'une thrombose veineuse.

- Modifications de l'hémostase.

Les lésions tissulaires entraînées par la chirurgie ou la pose d'un garrot sont des causes d'hypercoagulabilité post-opératoire. Plusieurs études ont mis en évidence une activation du système de la coagulation par libération de FT, consécutive à une brèche vasculaire comme nous l'avons expliqué dans la première partie de rappels sur la coagulation. Cette protéine membranaire présente dans les fibroblastes de la paroi des vaisseaux, également exprimée par la cellule endothéliale lésée ou activée et par le monocyte stimulé joue le rôle de « starter » de la coagulation.

Cette activation de la cascade de coagulation explique l'hypercoagulabilité résultante d'une agression des vaisseaux directement liée à l'acte chirurgical.

Parallèlement se produit une diminution de la fibrinolyse endogène après chirurgie, ceci s'explique par une diminution de l'activité du t-PA, une augmentation de l'activité du PAI-1 et des produits de dégradation du fibrinogène, du complexe F IIa-AT et des D-dimères immédiatement après l'intervention et jusqu'à 14 à 21 jours postopératoires [56], [57]. Plusieurs autres facteurs peuvent aggraver l'hypercoagulabilité induite par la chirurgie et donc le risque d'ETEV.

Parmi eux, l'anesthésie générale, la déshydratation périopératoire entraînant une hémococoncentration des facteurs de la coagulation, le décubitus, la stase veineuse, l'arrêt préalable à l'intervention des médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants pour prévenir le risque hémorragique chirurgical.

Enfin, contrairement aux idées reçues, un autre facteur souvent évoqué comme favorisant la survenue d'ETEV après chirurgie orthopédique du membre inférieur n'est pas pro thrombotique au sens propre du terme. Il s'agit de la cimentation de la prothèse par des polymères acryliques qui assurent une fixation purement mécanique des implants dans la cavité fémorale.

En effet, l'impaction de la pièce fémorale entraîne une augmentation de la pression intracavitaire dont le contenu (ciment liquide, air, débris fibrinocruoriques, particules graisseuses) est expulsé vers le réseau veineux intra-osseux. Ce qui provoque rapidement après l'impaction et pendant environ un quart d'heure une pluie d'embolies, qui peuvent être observés échographiquement [58].

Ces embolies ne sont pas des thromboses veineuses, mais peuvent avoir des conséquences toutes aussi graves.

Tableau 3 : Résumé des autres facteurs de risque d'ETEV liés à l'intervention chirurgicale.

Lésions de la paroi veineuse	Stase veineuse	Modification de l'hémostase
<ul style="list-style-type: none"> • Lésions endothéliales liées à l'acte chirurgical. • Clamps vasculaire • Traumatismes vasculaires et musculaires par pose d'un garrot • Cathétérisme veineux 	<ul style="list-style-type: none"> • Immobilisation/Alitement avant, au cours et après l'intervention. • Durée de l'intervention • Pose d'un garrot • Clamps vasculaire • Œdème local • Hématome compressif • Position opératoire/Mise en place d'appuis 	<ul style="list-style-type: none"> • Libération du FT par le traumatisme vasculaire • Activation de la cascade de la coagulation et génération de thrombine • Inhibition post-opératoire de la fibrinolyse endogène

En conclusion, les facteurs de risque propres à la chirurgie orthopédique majeure sont principalement liés à la stase sanguine, avec pour la PTH un facteur de risque supplémentaire qu'est l'agression directe de la veine fémorale par luxation de la hanche. Mais à eux seuls ils n'expliquent pas la forte incidence d'ETEV survenant après ce type d'intervention. D'autres facteurs, liés à l'hypercoagulabilité post opératoire notamment entrent en jeu.

De plus, le risque thrombotique perdurant plusieurs semaines après l'opération, il nécessite une prophylaxie adaptée, non seulement en périopératoire mais également après la sortie du patient du service de chirurgie orthopédique afin de prévenir au mieux la survenue d'un

éventuel ETEV. C'est justement ce que nous allons étudier dans une prochaine partie.

5. Diagnostic des TVP des membres inférieurs et des EP

5.1 Signes Cliniques

Le développement des signes cliniques d'une TVP que nous avons décrits précédemment résulte essentiellement de deux facteurs ; la réaction inflammatoire de la paroi vasculaire et l'obstruction liée au caillot. De l'importance de chacun d'entre eux va dépendre la symptomatologie clinique. Elle peut être légère ou même absente quand le caillot est de petite taille et non occlusif et ne s'accompagner d'aucun phénomène inflammatoire. Elle est, au contraire, majeure lorsque obstruction et inflammation sont présents. Il faut noter que ces signes manquent de sensibilité et de spécificité. En effet les signes cliniques dont nous allons traiter sont surtout utiles pour évoquer le diagnostic mais ne permettent jamais à eux seuls de l'affirmer ou de le réfuter. Car ils peuvent être présents dans une multitude de pathologies aussi diverses et variées, graves comme l'insuffisance cardiaque droite, ou bien bénignes comme de simples hématomes ou claquages musculaires. Leur recherche représente cependant une étape préliminaire indispensable pour justifier le recours à des examens complémentaires.

Le premier signe, le plus fréquent et le plus important est la **douleur**, elle est présente dans 60 % des cas de TVP et relève de plusieurs mécanismes ; la stase veineuse, le spasme veineux et l'inflammation de la veine. Elle peut être spontanée et dans ce cas très évocatrice, mais peut être minime ou même absente, dans ce cas le praticien doit l'exagérer ou la provoquer par la palpation le long du trajet veineux. Pour ce faire, il pratique une compression manuelle du mollet ou la dorsi-flexion du pied, c'est le signe de Homans que nous avons évoqués dans la partie précédente. Mais celui-ci n'est pas spécifique et peut s'observer dans des d'autres affections.

L'**œdème** quant à lui n'est présent que lorsque le caillot est massif et entraîne une gêne au retour veineux. Plus la thrombose est proximale, plus l'œdème peut être important comme c'est le cas lorsque la TVP est occlusive et siège au niveau des veines poplitée, fémorale ou iliaque. L'œdème est dur, résistant et ne prend pas le signe du godet, contrairement aux œdèmes provoqués par l'insuffisance cardiaque. Il s'accompagne généralement au niveau de

la peau, d'une hyperthermie locale et d'une dilatation des veines superficielles.

Les **signes généraux** sont généralement peu intenses et eux aussi sont peu spécifiques. Un léger fébricule peut être observé, une tachycardie légère s'installe généralement de façon progressive, on parle de « pouls grimant de Mahler », un état d'anxiété est souvent associé.

En résumé, ce qu'il faut retenir c'est que toute cette symptomatologie est d'autant plus évocatrice si elle est unilatérale. En effet, il est exceptionnel qu'une TVP se développe simultanément dans les deux membres inférieurs [59].

En outre, le diagnostic de TVP ne peut se baser uniquement sur les signes cliniques, particulièrement en chirurgie orthopédique où les œdèmes et la douleur post opératoire sont très fréquents par la nature même de l'acte chirurgical, ce serait prendre le risque d'un traitement inutile, économiquement pléthorique voir dangereux.

C'est sur ces signes cliniques que l'on évoque la possibilité d'une TVP, mais le clinicien met ceux-ci en relation avec les circonstances favorisantes, la probabilité clinique a priori de TVP est d'autant plus élevée lorsqu'elles sont présentes. Le diagnostic de certitude n'est apporté que par des examens complémentaires.

5.2 Examens complémentaires

Divers examens complémentaires sont disponibles afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MTEV. Parmi eux, des méthodes biologiques comme le dosage des D-dimères, essentiellement utilisé pour le diagnostic des EP [60], des méthodes d'imagerie comme la phlébographie ou la pléthysmographie occlusive, ou encore des techniques ultrasoniques, notamment l'écho-doppler veineux.

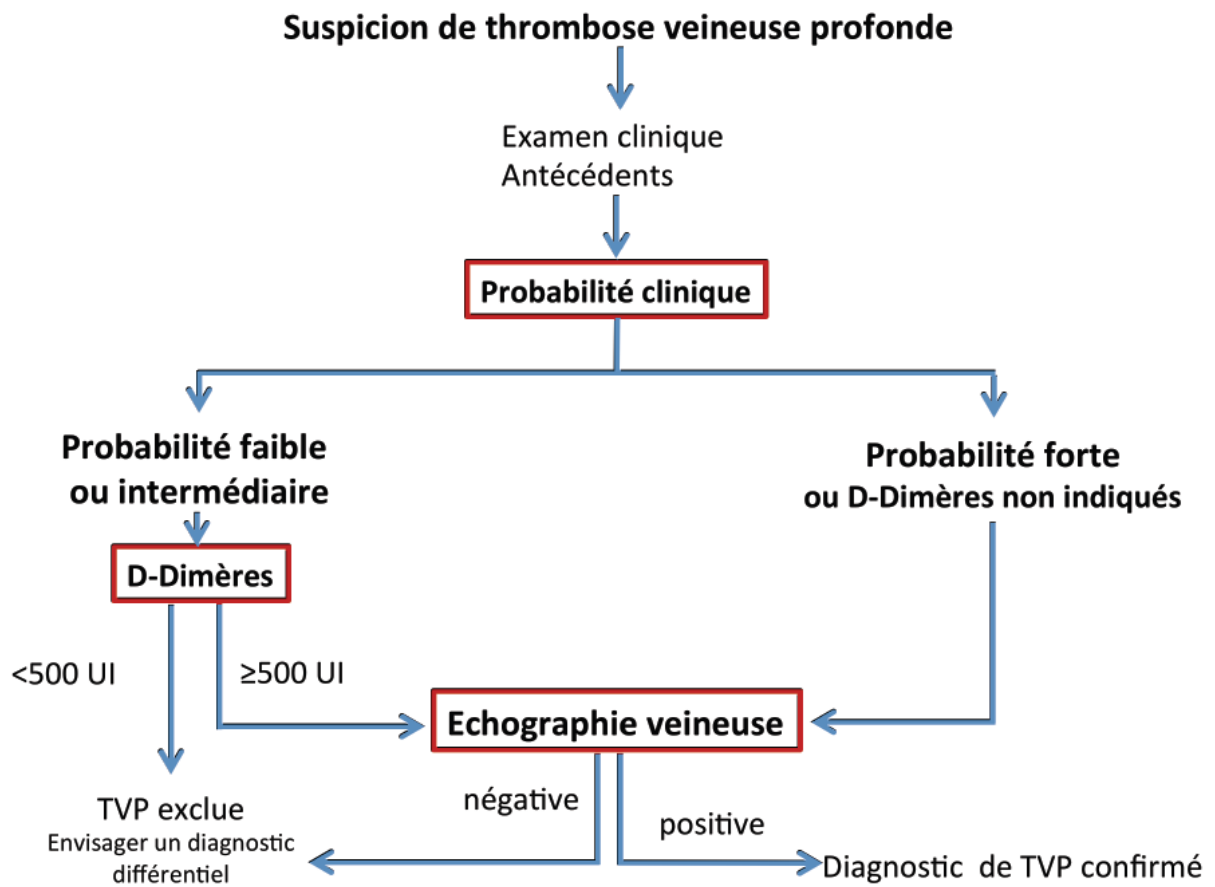


Figure 12 : Stratégie diagnostique de la TVP [59]

Partie II :

Prévention des TVP en chirurgie orthopédique majeure

La prévention des TVP repose à la fois sur des moyens médicamenteux, par des anticoagulants qui réduisent le risque thromboembolique en inhibant un ou plusieurs facteurs de la coagulation. Mais également sur des moyens non médicamenteux de compression mécanique facilitant le retour veineux. Ces deux moyens sont complémentaires et indissociables. Les médicaments anti-thrombotiques ont pour rôle de s'opposer à la naissance et/ou à l'extension des TVP. Néanmoins, ils impliquent tous un risque hémorragique potentiel, le principe directeur de l'utilisation de ces médicaments est d'évaluer le bénéfice antithrombotique face au risque hémorragique pour chaque patient.

1. Constat

La mortalité postopératoire dans l'ensemble des domaines chirurgicaux a notablement diminué au cours des dernières décennies, la chirurgie orthopédique n'y fait pas exception. Cette baisse fut permise grâce aux progrès des différentes spécialités médicales l'anesthésie, notamment.

Le risque thromboembolique veineux en chirurgie orthopédique majeure, quant à lui, a très peu évolué ces dernières années et demeure toujours élevé.

Ainsi, on estime le risque d'ETEV postopératoire sans prophylaxie à 50% concernant les ETEV asymptomatiques et entre 5 et 15 % pour les ETEV cliniques [61].

Le risque d'ETEV postopératoire après PTH reste élevé pendant encore 4 à 6 semaines après l'intervention malgré une prophylaxie médicamenteuse, alors que le risque d'ETEV après PTG est beaucoup plus court mais tout aussi important. Ce qui justifie une prescription systématique de mesures prophylactiques pendant une durée variable qui est fonction du type d'intervention et de la durée du risque thromboembolique qu'il implique.

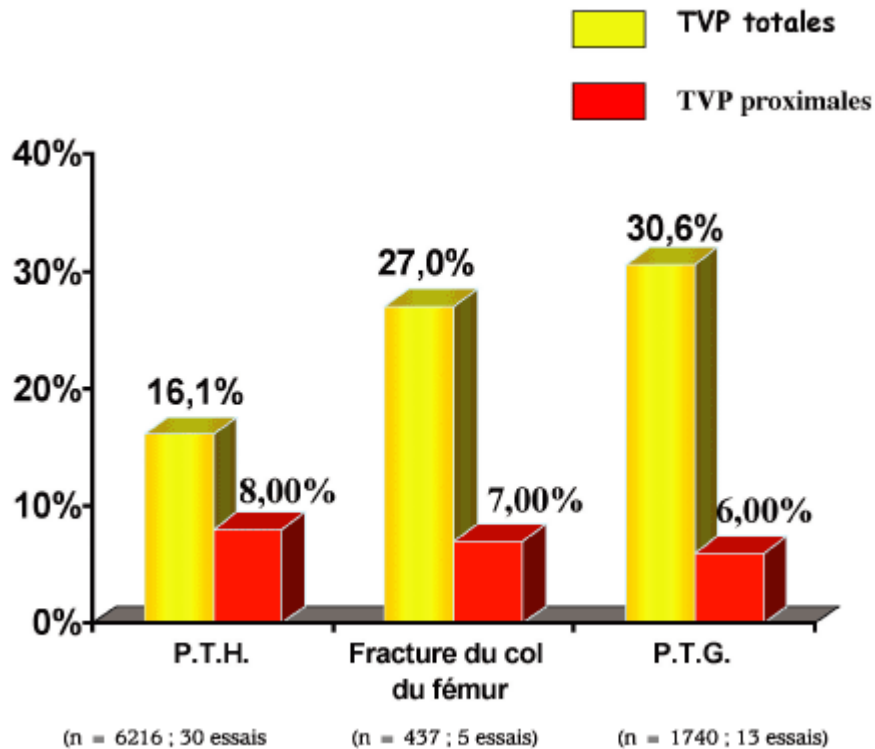


Figure 13 : Persistance de TVP phlébographiques totales et proximales malgré une prophylaxie avec HBPM [48]

En orthopédie, il est également important de noter la grande influence de l'âge, qui apparaît comme un facteur indépendant dans l'évolution du risque, il est multiplié par 1,1 par tranche de 10 ans au-dessus de 50 ans, ainsi, après 80 ans ce risque semble doubler par rapport à un sujet de 40 ans [63], ce qui est à prendre en compte dans le choix thérapeutique et le suivi de ce type de patients.

Intéressons nous tout d'abord aux moyens non médicamenteux de prévention des TVP.

2. Les moyens non médicamenteux de prévention des TVP

Le traitement physique préventif propose diverses techniques complémentaires qui ont depuis longtemps démontré leur efficacité mais qui ne peuvent être utilisées seules chez les patients à risque thromboembolique élevé comme les patients orthopédiques.

2.1 La marche

C'est la technique de prévention des thromboses la plus simple et la moins onéreuse. Idéalement, le 1^{er} lever doit s'effectuer le 1^{er} ou le 2^e jour après l'opération puis la marche en appui complet devrait être reprise à l'aide de béquilles dès que l'état du patient le permet. Ce moyen de prévention est très efficace, en effet, l'incidence des thromboses veineuses n'est que de l'ordre de 2 % chez les patients capables de déambuler alors qu'elle est de l'ordre de 12,5 % chez les patients strictement alités.

2.2 Les exercices musculaires

Leur efficacité sur l'accélération du retour veineux est incontestable. La mobilisation précoce commence par des exercices de flexion-extension des orteils sur le pied, du pied sur la jambe, puis de la jambe sur la cuisse, répétés durant au moins 5 minutes toutes les heures. Elle est complétée par une rééducation respiratoire rendant toute son amplitude au diaphragme. Leur mise en œuvre nécessite une forte participation du patient et/ou de son entourage une fois de retour au domicile.

2.3 La posture déclive

Elle consiste à allonger le patient de telle sorte à ce que la tête soit plus basse que le reste du corps, ce qui permet donc de lutter contre la stase veineuse au niveau du membre inférieur. Il suffit pour cela de relever les pieds du lit de quelques centimètres. Cette simple surélévation accroît la vitesse de circulation veineuse.

2.4 La contention veineuse

C'est certainement la principale méthode de prévention non médicamenteuse des thromboses.

Son utilisation en orthopédie réduit de moitié l'incidence des thromboses veineuses.

Elle possède une synergie d'action avec les traitements anticoagulants, mais peut également être utilisée seule lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée, pour les patients à risque thromboembolique faible ou modéré.

Pour être bien tolérée et obtenir une observance maximale de son port, elle doit être expliquée au patient et justifiée, c'est notamment le rôle du pharmacien d'officine. Ce dernier doit également vérifier l'absence de contre-indications car la prescription est quasi systématique.

Il ne faut donc pas oublier de signaler au patient que pour qu'elle soit efficace, elle doit être remise en place au minimum deux à trois fois par jour et que la durée de port doit être conforme aux recommandations, pour une chirurgie à haut risque de thromboses comme la chirurgie orthopédique, elle est de 7 semaines [64].

2.5 Les appareils de compression

La compression pneumatique intermittente, peu utilisée en France est un des modes principaux de prévention des thromboses aux Etats-Unis. Elle est débutée en préopératoire ou en début d'intervention et poursuivie en postopératoire jusqu'à reprise d'une déambulation satisfaisante.

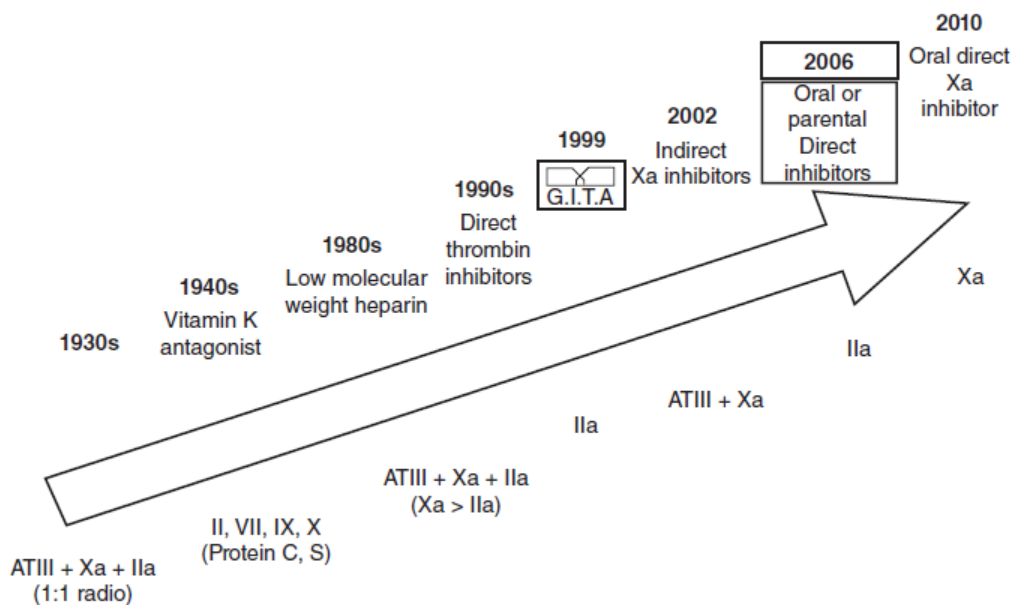
La compression pneumatique intermittente agit sur deux des composantes de la triade de Virchow. La stase veineuse d'une part car la compression aide à la circulation veineuse palliant les défauts de contractions de la voute plantaire et du mollet et d'autre part ils limitent l'hypercoagulabilité par activation de la fibrinolyse.

3. Les moyens médicamenteux de prévention des TVP

Depuis les années 1930, les médicaments anticoagulants ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des ETEV. Premièrement avec les antagonistes de la vitamine K puis, avec les héparines. Ces deux classes sont des inhibiteurs indirects de la coagulation.

Cette dernière décennie, la prise en charge a encore évolué avec la mise à disposition de nouvelles molécules inhibant directement certains facteurs de la coagulation et alliant efficacité et confort d'utilisation [65].

La plupart des anticoagulants utilisés actuellement dans la prévention des TVP agissent au niveau de la thrombine, soit directement, en bloquant de façon réversible ou irréversible son site actif, soit indirectement en freinant sa génération par inhibition de l'activation des facteurs impliqués dans la cascade de la coagulation.



GITA : Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques

Figure 14 : Évolution depuis 1930 des médicaments anticoagulants [66]

3.1 Les Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Les AVK sont des médicaments anticoagulants oraux. Ils demeurent les anticoagulants de référence pour les traitements au long cours après un ETEV ou une valvuloplastie. Ainsi en France, 600 000 patients sont traités par AVK, soit près d'1 % de la population [67]. Si leur efficacité n'est plus à démontrer. Leur délai d'action très long, leurs inconvénients alliant une surveillance biologique stricte, aux ajustements posologiques fréquents et complexes, ainsi qu'à de multiples interactions médicamenteuses, auxquels s'ajoutent des effets indésirables nombreux et potentiellement graves, comme le risque hémorragique en cas de surdosage notamment, en font des molécules à substituer par d'autres, ayant des effets indésirables moins délétères dès que possible [68].

C'est en partie à cause du risque iatrogène que le rôle des AVK dans la prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur est limité.

Leur utilisation se limite donc au relai de l'héparinothérapie, si celle-ci se prolonge pour des raisons inhérentes au patient, au-delà de la durée maximale de traitement recommandée.

En France, trois molécules sont commercialisées : L'acénocoumarol (Sintrom® et Minisitrom®), la Fluindione (Previscan®) et la warfarine (Coumadine®).

Nous ne détaillerons pas cette classe davantage car elle occupe une place mineure dans le sujet qui nous intéresse.

3.2 Les héparines

Les héparines, notamment certaines, les héparines de bas poids moléculaire ou HBPM représentent encore aujourd'hui un intérêt tout particulier dans la prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure et demeurent le traitement de première intention.

Les héparines sont des substances naturelles d'origine animale, présentes au niveau de la muqueuse intestinale du porc et du poumon du bœuf. Elles sont constituées de longues chaînes composées par des unités de D-glucosamine et d'acide D-glucuronique avec plusieurs groupements sulfatés, chargés négativement autorisant des liaisons non spécifiques avec nombreuses espèces chimique.

Les héparines forment un groupe hétérogène de molécules et leur mode d'action pharmacologique se caractérise par une potentialisation de l'activité anticoagulante de l'AT sur les serines protéases de la coagulation, en particulier les facteurs Xa et IIa.

L'interaction entre l'héparine et l'AT se fait par l'intermédiaire d'un pentasaccharide formé par l'association de cinq sucres, unis par des liaisons associés à une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue. Les héparines à chaînes polysaccharidiques longues, les HNF ont une activité équivalente à la fois anti-IIa et anti-Xa, alors que les héparines à chaînes polysaccharidiques plus courtes, les HBPM ont une action essentiellement anti-Xa.

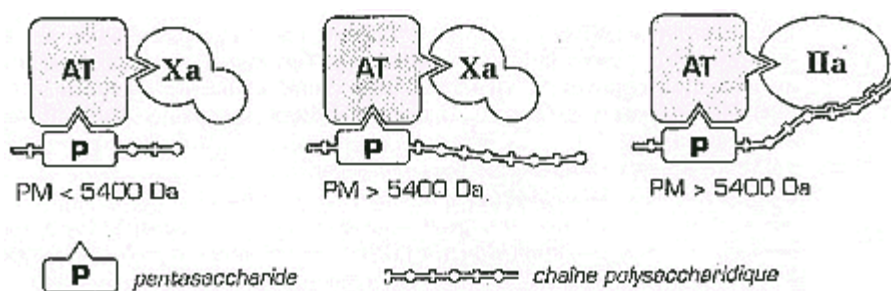


Figure 15 : Interactions entre la séquence pentasaccharidique, l'AT, la chaîne mucopolysaccharidique et l'activité anti Xa ou anti IIa[69]

On distingue classiquement deux types d'héparines : Les Héparines non fractionnées ou HNF et les HBPM. On peut y ajouter une molécule synthétique qui n'entre dans aucune de ces deux classes au sens strict mais qui en dérive directement, le fondaparinux sodique.

3.2.1 Les héparines non-fractionnées : HNF

Les HNF sont des polysaccharides sulfatés naturels de structure glycosaminoglycannique, présents dans les mastocytes et extraits de l'intestin du porc, dont le poids moléculaire varie entre 4000 et 30 000 Daltons.

Cette grande hétérogénéité entraîne une variabilité de leur activité anticoagulante que nous expliciterons ultérieurement.

3.2.1.1 Mécanisme d'action

Les HNF ne sont actives qu'une fois liée à l'AT comme le montre la figure précédente (Figure 15 : Interaction entre la chaîne mucopolysaccharidique et l'AT). Cette dernière n'agissant seule, que très lentement.

Lorsque la liaison HNF-AT est effectuée, l'action de l'AT devient immédiate et puissante. L'action inhibitrice des HNF s'exerce de façon équivalente dans l'inhibition du facteur Xa que dans celle du facteur IIa.

3.2.1.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les HNF ne peuvent être absorbées au niveau digestif car elles sont détruites par les enzymes digestives, par conséquent, seule une administration parentérale est envisageable.

Les HNF ne traversent ni le placenta ni les barrières séreuses que ce soit la plèvre ou le péritoine. Elles peuvent donc être utilisées chez la femme enceinte, ce qui en fait une caractéristique de choix.

Après injection en sous-cutanée, le pic plasmatique est de l'ordre de 120 à 150 minutes, il s'agit du moment où la concentration maximale dans le sang est atteinte. Quant à la demi-vie apparente, à savoir le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux au cours de la phase d'élimination, elle dépend de la dose administrée, plus elle est importante plus la demi-vie augmente. Il est admis qu'elle est d'environ 4 heures [70]. Cette demi-vie courte nécessite plusieurs administrations par jour pour obtenir un effet anticoagulant prolongé mais l'avantage est qu'elle permet d'interrompre rapidement le traitement le cas échéant. La biodisponibilité, terme qui mesure la vitesse d'absorption et la quantité absorbée, est assez faible par voie sous-cutanée, de l'ordre de 25%.

Une fois passée dans la circulation une partie de l'héparine administrée, environ un tiers se liera à l'AT pour jouer son rôle pharmacologique. Quant à la fraction non liée, elle sera neutralisée par le facteur plaquettaire 4, le fibrinogène, le système réticulo-endothélial et par captation cellulaire. L'élimination des HNF ne passe par voie rénale ce qui en fait une caractéristique permettant leur administration au sujet insuffisant rénal.

Cependant, il faut noter que les différents paramètres de neutralisation, d'élimination et d'association aux cofacteurs varient d'un sujet à l'autre et chez un même sujet d'un moment à l'autre. Ce qui en fait un inconvénient majeur car il est difficile de prédire qu'elle sera son activité anticoagulante, ce qui nécessite un suivi biologique étroit au cours de son utilisation.

3.2.1.3 Présentations et indications

La quantité d'héparine est exprimée en unité internationales UI/ml et non en milligrammes comme dans la plupart des spécialités pharmaceutiques.

Il existe deux HNF sur le marché en France ;

- Pour la voie intra veineuse :

L'héparinate de sodium commercialisé par différents laboratoires (Héparine Choay®, Léo® ou Roche®...)

L'héparinate de calcium (Calciparine® IV) sous forme d'ampoules de 1 à 2 ml ou de flacon de 5 ml (1 ml = 5 000 UI) à diluer dans un soluté isotonique Glucose 5% ou NaCl 0,9 %.

- Pour la voie sous-cutanée qui est préférée en ambulatoire, seul l'héparinate de calcium (Calciparine® s/c, Héparine Calcique Léo®) est commercialisé avec des dosages allant de 7500UI/0,3ml à 12500UI/0,5ml.

L'héparine sodique est indiquée en traitement curatif des thromboses artérielles et veineuses alors que l'héparine calcique n'est indiquée que pour le traitement curatif et préventif de la MTEV.

Dans ce dernier cas elles n'ont que peu d'intérêt chez le sujet sain car comme nous l'avons détaillé précédemment, les variabilités intra individuelle et interindividuelle de l'activité anticoagulante, la nécessité de suivi biologique, la voie parentérale exclusive et la demi-vie courte nécessitant plusieurs injections quotidiennes sont autant de freins à son utilisation. Par conséquent, les HNF sont utilisées chez les insuffisants rénaux sévères ou les femmes enceintes chez qui les HBPM et les nouveaux anticoagulants oraux sont contre-indiqués.

Comme cité précédemment, les HNF ne pouvant franchir la barrière digestive, elles sont donc administrées par voie intra veineuse ou sous-cutanée. La voie intra musculaire est à proscrire à cause du risque d'hématome au point d'injection. En prophylaxie des thromboses veineuses, la posologie usuelle est de 5000 UI, deux fois par jour avec une première injection 2 heures avant l'intervention. Les HNF nécessitent un suivi biologique lors de leur administration. Le temps de céphaline + activateur (TCA), est mesuré 4 heures après la première injection puis une fois par jour pendant toute la durée du traitement. Pour la prophylaxie des TVP après chirurgie orthopédique, il doit être compris entre 1,5 et 2,5 fois la valeur du témoin.

Il est également nécessaire de surveiller l'apparition d'une thrombopénie induite par héparine (TIH) que nous détaillerons plus tard par une numération plaquettaire deux fois par semaine lors du premier mois, puis une fois par semaine au-delà jusqu'à la fin du traitement.

En prophylaxie des TVP post chirurgie orthopédique du membre inférieur, une classe d'héparine est plus intéressante, nous allons la décrire dans ce prochain paragraphe.

3.2.2 Les Héparines de bas poids moléculaire : HBPM

Elles sont obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des longues chaînes d'héparine standard ou non fractionnées traitées dans le paragraphe précédent.

Elles sont donc composées de chaînes plus courtes et leur poids moléculaire varie entre 200 et 1200 Daltons. Cette différence de structure diminue leur aptitude à inhiber le facteur IIa, sans modifier leur activité anti-Xa. Ainsi plus la chaîne sera courte plus l'activité anti-Xa sera supérieure à l'activité anti-IIa.

Pourquoi une choisir HBPM au lieu d'une HNF ?

L'utilisation des HBPM offre certains avantages par rapport aux HNF. En particulier leurs propriétés pharmacocinétiques et leur biodisponibilité rendent leur utilisation plus facile, autorisant un rythme d'injection quotidien par voie sous cutanée. Leur activité biologique, évaluée par l'activité anti-Xa, est prédictible par rapport au poids sauf dans les situations de poids très élevé ou très faible. Cette meilleure adaptation aux particularités du patient diminue la variabilité de l'activité anticoagulante inter-individu et le risque de survenue d'effets indésirables notamment hémorragique. Ainsi, avec une dose adaptée au poids, plus de 75 % des patients sont dans la zone thérapeutique dès la première injection et le demeurent tout le long du traitement.

Le traitement par HBPM est donc prescrit à une dose adaptée au poids sans contrôle biologique de son activité anticoagulante hormis chez les insuffisants rénaux ou les obèses.

3.2.2.1 Mécanisme d'action

Comme les HNF, les HBPM accélèrent la vitesse d'action de l'AT et s'y lient par l'intermédiaire du site pentasaccharidique commun aux deux types d'héparines.

(Voir Figure 16: Interactions entre la séquence pentasaccharidique, l'AT, la chaîne mucopolysaccharidique et l'activité anti Xa ou anti IIa).

Leur activité pharmacologique est fonction de la longueur de leur chaîne polysaccharidique.

3.2.2.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

La famille des HBPM comprend un grand nombre de molécules, ayant pour chacune des caractéristiques propres liées pour l'essentiel à leur mode d'obtention. Mais nous ne les définiront pas exhaustivement pour toutes les HBPM.

La biodisponibilité est beaucoup plus importante en sous-cutané que pour les HNF. Elle est quasi totale. De plus, leur demi-vie est plus longue et elles présentent une moindre liaison aux protéines plasmatiques que les HNF. Ces différences pharmacocinétiques permettent une administration sous-cutanée une ou deux fois par jour, un effet anticoagulant plus stable et une surveillance biologique simplifiée. En outre, l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine est plus faible.

Leur catabolisme est essentiellement hépatique par désulfatation et dépolymérisation [71].

L'élimination s'effectue par voie rénale par un mécanisme non saturable et par voie biliaire.

Il faut signaler que la variabilité des paramètres pharmacocinétiques intra et inter-patients est également plus faible contrairement aux HNF.

3.2.2.3 Présentations et indications

Comme pour les HNF, le dosage d'HBPM est exprimé en UI mais cette fois ci en UI d'activité anti Xa/ ml. De nombreuses spécialités commercialisées par différents laboratoires sont sur le marché, classées en fonction du rapport de leur activité antiXa/anti IIa, voici les principales représentées dans le tableau 4 : Différentes HBPM disponibles sur le marché et leur rapport antiXa/antiIIa.

Tableau 4 : Différentes HBPM disponibles sur le marché et leur rapport antiXa/antiIIa

HBPM	Anti Xa/anti IIa
Tinzaparine sodique (Innohep®)	1,5 à 2
Daltéparine sodique (Fragmine®)	2 à 3
Enoxaparine sodique (Lovenox®)	3 à 4
Nadroparine calcique (Fraxiparine®)-(Fraxodi®)	3 à 4
HNF	1

Les indications sont déterminées en fonction du dossier d'AMM et ne peuvent être extrapolées d'une HBPM à l'autre en raison de leur composition, de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques.

On distingue classiquement deux contextes d'utilisation des HBPM. Le premier en traitement prophylactique de la MTEV dans des situations à haut risque comme la chirurgie orthopédique par exemple et le second en traitement curatif des TVP ou des EP constituées et objectivement documentées [72].

3.2.2.4 Posologie et mode d'administration

Comme pour les HNF, la quantité d'HBPM est exprimée en UI, mais pour faciliter la comparaison avec d'autres anticoagulants, certains auteurs convertissent les UI en milligrammes. Ainsi, 100UI équivalent à 1mg. La posologie est calculée par rapport au poids total du patient. Ce qui implique un risque d'anticoagulation supratherapeutique chez les patients dont le pourcentage de masse maigre diminue par rapport au poids total. Ce qui est le cas chez les patients obèses ou âgés. Cette propriété est liée au caractère hydrophile des HBPM. Un suivi et une adaptation de la posologie peuvent donc être nécessaires le cas échéant. La posologie varie également en fonction de l'indication, curative ou préventive, selon le niveau de risque thromboembolique individuel lié au patient, au type d'intervention et le risque thrombotique qu'il implique. La durée du traitement est également variable. Le traitement doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient, toutefois si le risque thromboembolique veineux persiste au delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Tableau 5 : Posologie usuelle et durée de traitement des principales HBPM disponibles dans l'indication de prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure.

HBPM	Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie orthopédique majeure pour PTH ou PTG
Fraxiparine®/ Fraxodi®	38 UI anti-Xa/Kg/par jour 12h avant l'intervention puis pendant les 3 premiers jours post opératoire puis 57 UI anti-Xa/Kg/jour à partir du 4e jour. La durée maximale du traitement est de 7 jours
Lovenox®	4000 UI une fois par jour en sous cutané en traitement d'entretien et soit 4000 UI 12h avant l'intervention soit 2000 UI 2h avant l'intervention en posologie initiale. La durée maximale du traitement est de 10 jours pour PTG et 4 à 5 semaines pour PTH
Innohep®	4500 UI anti-Xa une fois par jour à débiter par une première dose 12h avant l'intervention. La durée maximale du traitement est de 10 jours
Fragmine®	2500 anti- Xa UI à 5000 anti-Xa UI une fois par jour en fonction du poids. La première dose est administrée soit 2h avant l'intervention et renouvelée 12h plus tard, dans ce cas on administre 2500UI dans les deux cas, soit une dose de 5000UI le soir précédant l'intervention et renouvelée 24h plus tard. La durée maximale du traitement est de 35 jours

3.2.2.5 Mode d'administration et surveillance biologique

Les HBPM autorisent l'absence de surveillance biologique hormis la surveillance bihebdomadaire des plaquettes pendant les 21 premiers jours puis hebdomadaire si la durée du traitement se prolonge au-delà [73].

3.2.2.6 Efficacité thérapeutique

Les dernières recommandations de la SFAR et de la HAS pour la prophylaxie des thromboses en chirurgie orthopédique font état d'une réduction significative du risque de TVP totales et proximales, et des EP, sans augmentation significative du risque hémorragique versus placebo.

Leur efficacité est supérieure aux AVK et aux HNF et le risque hémorragique est significativement réduit par rapport aux HNF.

Les HBPM ont fait progresser de façon considérable la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et ont permis de raréfier la survenue d'une EP.

Mais la variabilité de leur mode de production et de leurs propriétés pharmacologiques propres n'étant probablement pas équivalentes, il est recommandé de privilégier les molécules les plus étudiées en orthopédie, à savoir l'énoxaparine (Lovenox®) et dans une moindre mesure la daltéparine sodique (Fragmine®).

Dans ce nouveau paragraphe nous traiterons des effets indésirables communs aux HNF et aux HBPM.

3.2.3 Effets indésirables communs aux héparines

Les deux effets indésirables principaux à redouter avec les héparines sont :

Le **risque hémorragique** est inférieur à 7% avec les HNF et inférieur à 3% pour les HBPM [74]. Ce risque dépend de nombreux facteurs à savoir, un surdosage, la présence d'une plaie vasculaire, ou d'un âge avancé par exemple.

Le second risque majeur est la **thrombopénie induite par héparines** (TIH), il s'agit d'une complication redoutable dont on distingue deux types :

- La TIH de type I, bénigne car modérée où les plaquettes demeurent supérieures à 100 G/l, d'origine non immune par activation directe des plaquettes, d'apparition précoce (avant le 4^E jour) et sans complications.
- Le type II est la conséquence d'une réaction immunologique se manifestant par un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps. Ces anticorps sont des immunoglobulines de type G, qui reconnaissent le complexe Facteur 4 plaquettaire/Héparine, provoquant une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir à des thromboses veineuses et/ou artérielles.

La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical, environ 3%. Elle est plus élevée en chirurgie cardiaque et orthopédique pouvant atteindre une valeur de 5%. Les TIH chez les patients traités par HBPM sont plus rares mais possibles [75].

La TIH survient classiquement vers les 5-10^{ème} jours de traitement, ou le 1^{er} jour si un traitement par héparine a eu lieu dans les cent jours précédents.

La suspicion d'une TIH de type II doit être évoquée par toute chute des plaquettes supérieure à 50% de la valeur de base ou un nombre de plaquettes inférieur à 100 G/l et/ou une survenue de thrombose artérielle ou veineuse sous héparinothérapie convenablement conduite.

Cette suspicion doit imposer l'arrêt de l'héparinothérapie, un score « pré-test » basé sur la règle des 4 « T » : Thrombopénie, Temps de survenue de la thrombopénie, Thrombose ou autres complications et autres causes de Thrombopénie, permet d'établir une probabilité de TIH forte, moyenne ou faible.

Seule la réalisation des tests de confirmation diagnostique comme le test fonctionnel d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine (HIPAA) et test ELISA de détection des anticorps spécifiques.

Un traitement substitutif antithrombotique est nécessaire tant qu'existe une hypercoagulabilité plasmatique (environ 10 jours) à base de Danaparoïde sodique (Orgaran®) ou plus rarement, la Lepirudine (Refludan®). Un relai par AVK est ensuite préconisé dès l'augmentation de la numération plaquettaire.

Il faut noter que le pronostic d'une TIH est grave, marqué par une mortalité entre 10 et 20% avec des complications fréquentes d'origine thromboembolique veineuse ou artérielle.

3.2.4 Contre indications à l'utilisation des héparines

Les contre indications communes aux HNF et HBPM sont : l'hypersensibilité à l'un des constituants, l'hypersensibilité croisée pour les héparines, des antécédents de TIH de type II sous HNF ou sous HBPM, des maladies hémorragiques constitutionnelles, des saignements évolutif ou des lésions susceptible de saigner, un AVC ischémique en phase aigue ou une endocardite infectieuse aigue. Plus spécifiquement aux HBPM, l'insuffisance rénale sévère.

3.2.5 Interactions médicamenteuses des héparines

Ces interactions sont d'ordre synergique, c'est-à-dire, que toute substance agissant sur l'hémostase et/ou la coagulation potentialise les effets des héparines. On peut citer les interactions avec l'aspirine à dose antalgique et les AINS par voie générale, ce qui entraîne une augmentation du risque hémorragique. L'acide acétylsalicylique et les AINS inhibent la fonction plaquettaire et agressent directement la muqueuse gastro-duodénale. Il en va de même de l'association avec le Dextran 40 par voie parentérale qui inhibe également la fonction plaquettaire.

De même, l'association d'HBPM qui sont hyperkaliémiantes avec un médicament ayant la même propriété est déconseillée à cause du risque de majoration de l'hyperkaliémie.

En outre, il existe aussi des incompatibilités médicamenteuses. L'association de l'héparine dans un même flacon de perfusion est fortement déconseillée avec les antibiotiques, les psychotropes, les glucocorticoïdes et les antalgiques morphiniques.

3.2.6 Antidote aux héparines

En cas d'accident hémorragique grave, il est possible de neutraliser l'effet des HNF par le sulfate de protamine à la dose de 1 mg de sulfate de protamine pour 1000 UI d'héparine. Le sulfate de protamine ne peut neutraliser que les héparines dont le PM dépasse 5400 Da. Ainsi, les HNF seront totalement neutralisées alors que pour les HBPM, seule l'activité anti IIa le sera.

3.3 Le Fondaparinux sodique (Arixtra®-GSK)

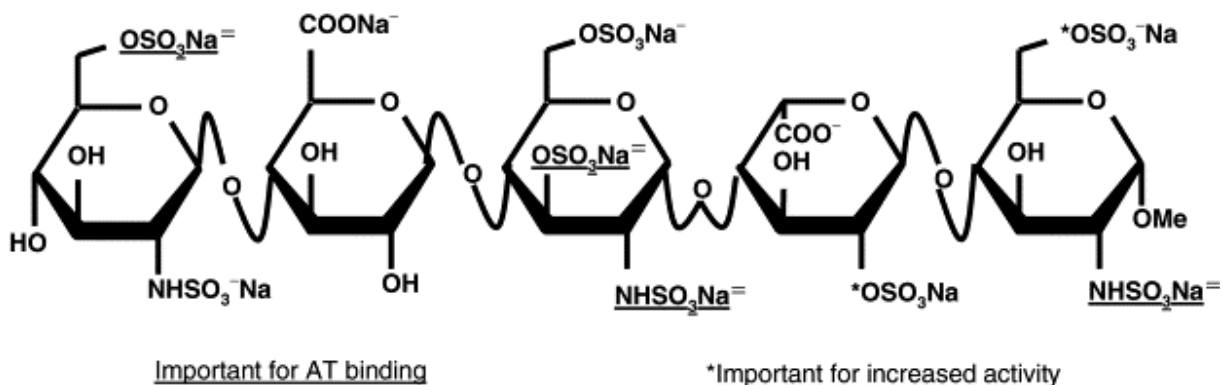


Figure 17: Formule du fondaparinux sodique [76]

3.3.1 Mécanisme d'action

Le fondaparinux est un anticoagulant synthétique similaire à la partie biologiquement active des héparines et résultat de leur dépolymérisation ultime. Il n'est formé que du pentasaccharide formant le site actif de liaison entre héparine et AT. Il est donc inhibiteur sélectif du facteur Xa de la coagulation

Il se lie avec une très haute affinité, 250 fois plus importante que l'AT non liée [77], de façon rapide et réversible.

L'inhibition du facteur Xa aboutit à une inhibition dose-dépendante de la formation de thrombine [78],[79]. Le complexe Fondaparinux/AT va inhiber le facteur Xa de manière hautement sélective. Le fondaparinux aux concentrations plasmatiques thérapeutiques ne présente :

- Aucune activité anti IIa à l'inverse des héparines ainsi le TCA n'est pas modifié significativement.
- Aucun effet sur le taux d'AT.
- Pas d'effet sur le temps de saignement, ni d'effet proagrégant plaquettaire, et aucune réactivité croisée avec les héparines en présence de plasma prélevé au cours d'une TIH.

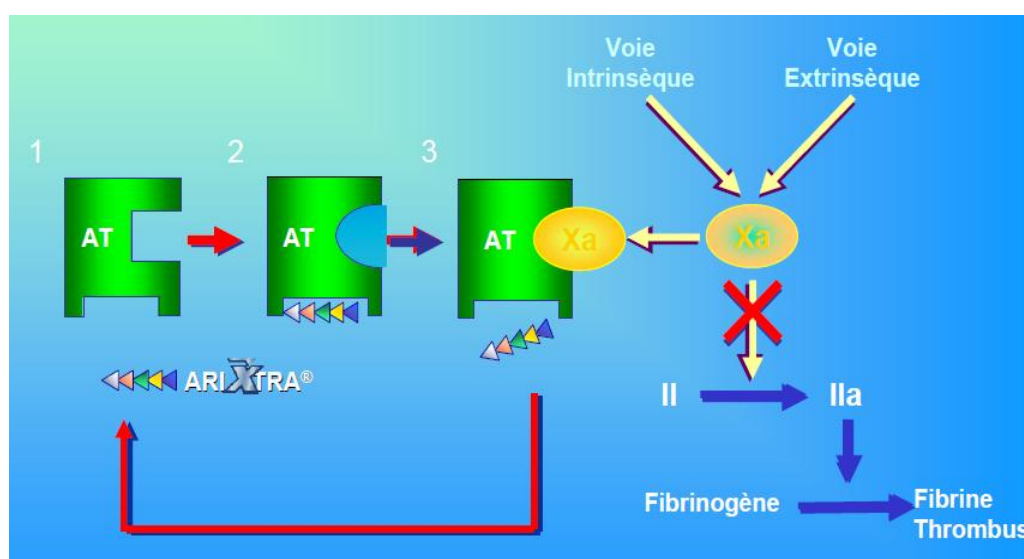


Figure 18 : Mécanisme d'action du Fondaparinux : Un inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa [80]

3.3.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après injection sous-cutanée l'absorption est complète, rapide, indépendante de la dose et la biodisponibilité absolue est totale. Le pic plasmatique est atteint environ 2h après l'injection en dose unique. Le fondaparinux n'est pas métabolisé par le foie et il est éliminé essentiellement par le rein sous forme inchangée avec une demi-vie de 17h [81]. La conséquence de cette élimination rénale quasi-exclusive est que, chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux, la demi-vie est allongée. Cela ne nécessite pas d'adaptations posologiques en dehors de l'insuffisant rénal sévère chez qui le fondaparinux est de toute façon contre-indiqué. Ces propriétés autorisent l'administration du fondaparinux en sous-cutané une seule fois par jour.

3.3.3 Présentations et indications

Arixtra® est indiqué en prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, en prévention des ETEV en chirurgie abdominale à fort risque de thrombose, en prévention des ETEV chez le patient alité pour une affection aigue, en traitement des thromboses veineuse superficielles spontanées aigues symptomatiques des membres inférieurs sans TVP associées, en traitement de l'angor instable et dans certains cas des IDM.

Arixtra® existe sous plusieurs dosages :

- 2,5 mg/0,5ml, solution limpide et incolore
- 5 mg/0,4ml, 7,5 mg/0,6ml, 10 mg/0,8ml, solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

3.3.4 Posologie et modalités d'administration

Le fondaparinux ne doit jamais être administré en intra musculaire comme pour les héparines à cause du risque d'hématomes intra musculaire au point d'injection.

En prophylaxie des ETEV en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs la posologie recommandée est de 2,5 mg une fois par jour en post-opératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivit jusqu'à déambulation complète et active du patient comme pour les héparines au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention que ce soit dans le cas d'une PTG ou d'une PTH [82].

3.3.5 Effets indésirables

Les complications les plus fréquentes d'un traitement par fondaparinux sont : le risque hémorragique et l'anémie qui peut en découler.

3.3.6 Contre indications

On retrouve sensiblement les mêmes que pour les héparines à savoir : l'hypersensibilité au fondaparinux ou à l'un de ses excipients. En revanche, aucun rapport causal entre le fondaparinux et une thrombopénie induite par héparine n'a été décrit à ce jour [83].

Les saignements évolutifs cliniquement significatifs, les endocardites bactérienne aigue et l'insuffisance rénale sévère avec une $\text{ClCr} < 20\text{ml/min}$ pour Arixtra® 2,5mg et $\text{ClCr} < 30\text{ml/min}$ pour les dosages supérieurs, sont quant à elles des contre indications formelles.

3.3.7 Interactions médicamenteuses

Dans la littérature aucune interaction significative n'est à recenser concernant le fondaparinux. Cependant, l'association de ce médicament avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement et par conséquent est à éviter tant que possible.

3.3.8 Antidote

Contrairement aux héparines, le sulfate de protamine ne neutralise pas l'activité anti-Xa exclusive du fondaparinux. Il n'existe donc aucun antidote spécifique disponible à ce jour.

3.4 Les nouveaux anticoagulants oraux : Les inhibiteurs directs de la Thrombine (Pradaxa®) et du facteur Xa (Xarelto®/Eliquis®)

La recherche d'une alternative aux héparines, en raison notamment de leurs inconvénients liés à leurs modalités d'administration a conduit au développement des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dont les deux représentants ayant une place de choix dans la thérapeutique antithrombotique actuelle sont le dabigatran etexilate (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®). Depuis peu, une troisième molécule est disponible, l'apixaban (Eliquis®).

La stratégie thérapeutique recommandée après chirurgie programmée pour pose d'une PTH ou d'une PTG est d'utiliser pendant les 10 jours suivant l'acte chirurgical, en première intention des HBPM ou le fondaparinux 2,5 mg et en cas d'insuffisance rénale sévère, une HNF si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.

La poursuite de la thromboprophylaxie post-opératoire au-delà des 10 premiers jours est recommandée après PTH et peut également, dans certains cas, l'être après une PTG.

Seules l'HNF et deux HBPM, l'énoxaparine et la daltéparine, sont indiquées au delà des 10 premiers jours et jusqu'à 35 jours, pour prévenir le risque de TIH. La durée de traitement du fondaparinux quant à elle ne devant pas excéder 9 jours après chirurgie programmée pour prothèse de la hanche ou du genou.

Les NACO, quant à eux, peuvent être prescrits en première intention comme alternative aux HBPM et jusqu'à 35 jours dans le cas d'une PTH.

3.4.1 Le Rivaroxaban (Xarelto®-Bayer Santé)

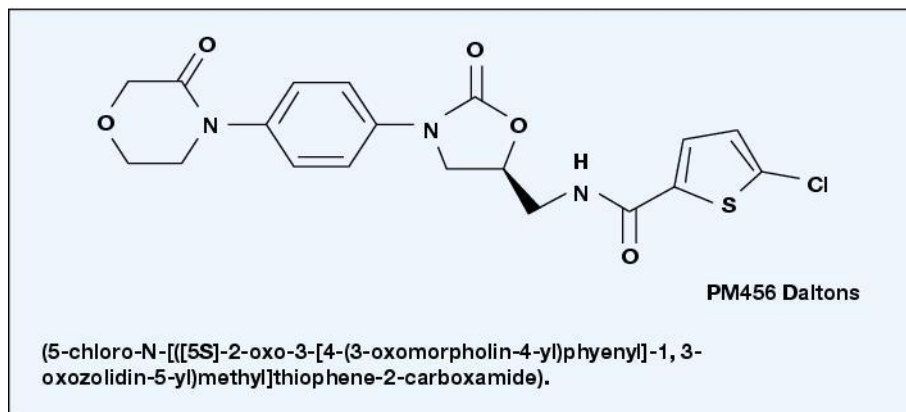
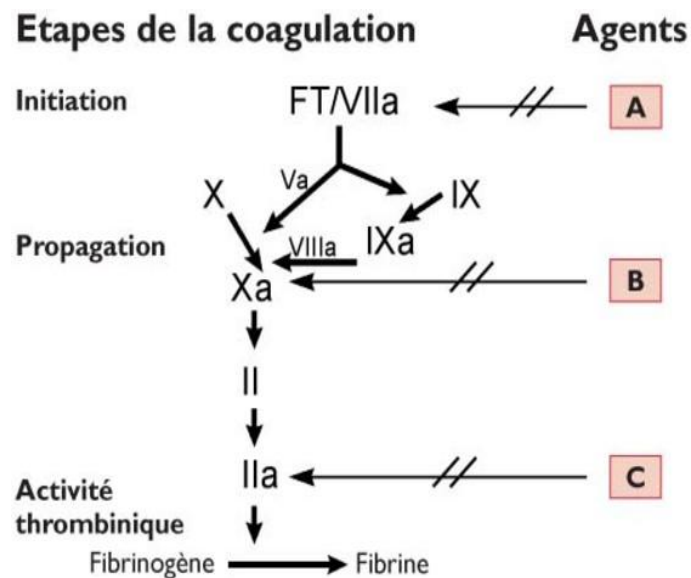


Figure 19 : Formule du rivaroxaban [7]

3.4.1.1 Mécanisme d'action

Le Rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct et compétitif du facteur Xa libre et du facteur Xa lié au complexe prothrombinase. Contrairement au fondaparinux traité précédemment qui lui est un inhibiteur indirect du facteur Xa et doit être lié à l'AT pour être actif. Le facteur Xa est un facteur de la coagulation carrefour entre les deux voies de la coagulation permettant la formation de thrombine [84].



- A.** Inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (FT)/facteur VIIa
- B.** Inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (exemples : idraparinux, rivaroxaban, apixaban).
- C.** Inhibiteurs spécifiques de la thrombine (exemple : dabigatran)

Figure 20 : Cible et mode d'action des nouveaux anticoagulants [85]

3.4.1.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Le rivaroxaban possède une très haute sélectivité pour le facteur Xa, plus de 10 000 fois celle des sérines protéases qui sont les ligands naturels et inhibe de manière concentration dépendante et réversible le facteur Xa [86].

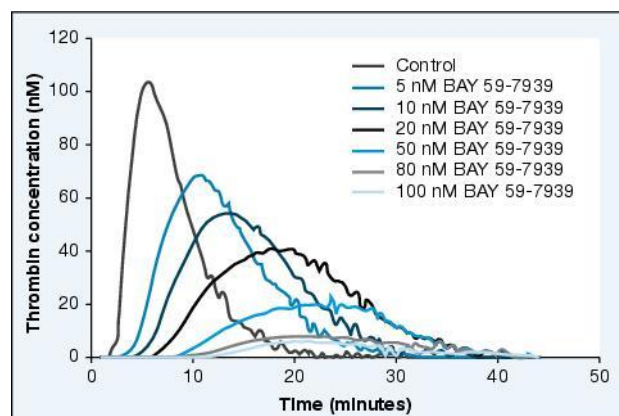


Figure 21 : Inhibition concentration dépendante de la génération de thrombine par le rivaroxaban [7]

Une étude *in vitro* comparant des plasmas riches et pauvres en plaquettes, montre que le rivaroxaban prolonge la phase d'initiation de génération de la thrombine, où elle est produite en petite quantité et réduit sa production beaucoup plus importante à la phase de propagation [87], [88].

L'absorption du rivaroxaban par voie orale est rapide et le pic plasmatique intervient rapidement 2 à 4h après son administration. Sa biodisponibilité par voie orale pour une dose de 10mg (dose thérapeutique) est élevée, de l'ordre de 80% à 100% [89].

Le rivaroxaban est un médicament à faible clairance avec une demi-vie plasmatique qui est de 7 à 11h et se lie très fortement aux protéines plasmatiques (92 à 95%), notamment l'albumine mais également la P-Gp. La dégradation par voie métabolique du rivaroxaban représente deux tiers de la dose administrée et passe par les CYP 3A4 et CYP2J2 qui l'oxydent en de nombreux métabolites. Il existe aussi d'autres mécanismes indépendants des CYP[89].

Son élimination se fait ensuite à la fois par voie rénale et par voie fécale/biliaire pour moitié chacune, le tiers restant subit une élimination directe par voie rénale sous forme inchangée par sécrétion rénale active[90]. Cette élimination mixte permet de prescrire ce principe actif à dose fixe quel que soit l'âge ou le poids du patient [91], et ne nécessite pas d'adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

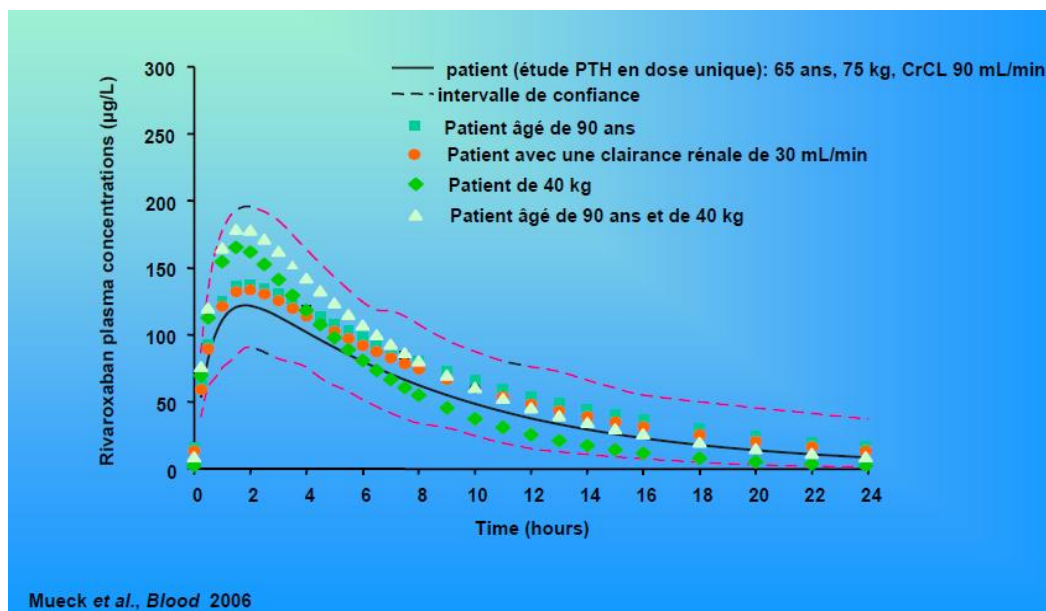


Figure 22 : Concentrations plasmatiques de Rivaroxaban dans différentes sous-populations avec 10 mg en prise unique à l'état d'équilibre [80]

3.4.1.3 Présentation et indications

Xarelto® est indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Depuis décembre 2011, l'agence européenne du médicament a autorisé l'extension d'AMM du rivaroxaban à la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque. Cette extension d'AMM a été relayée par un avis positif de la commission de transparence en mars 2012 malgré une demande de données complémentaires [92]. Ainsi au dosage de 10 mg utilisé pour la prophylaxie des ETEV après chirurgie orthopédique, viennent s'ajouter les dosages de 15 mg et 20 mg.

3.4.1.4 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est toujours de 10 mg en une prise orale quotidienne avec une dose initiale qui doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

En règle générale pour une PTH, une durée de traitement de cinq semaines est recommandée, alors qu'elle n'est que de deux semaines en cas de PTG

3.4.1.5 Effets indésirables

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre de trois études de phase III (RECORD 1, 2 et 3) que nous détaillerons plus tard.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : le risque hémorragique et de sécrétion des plaies chirurgicales en particulier chez les patients très maigres [93].

Des cas d'hépatotoxicité et dans une moindre mesure des réactions allergiques cutanées ont été signalés.

Il est donc recommandé pour le rivaroxaban, comme pour les autres médicaments antithrombotiques, une utilisation avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement.

En ce qui concerne l'hépatotoxicité, aucune donnée n'est malheureusement disponible sur des études concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent et par mesure de précaution, Xarelto® est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie. Les autres effets indésirables fréquents décrits ont été : les nausées, une élévation de la gamma glutamyl transférase et une élévation des transaminases hépatiques.

3.4.1.6 Contre indications

Les principales contre indications de Xarelto® sont : l'hypersensibilité au rivaroxaban ou l'un des autres constituants du médicament, les saignements évolutifs cliniquement significatifs ou un syndrome hémorragique, les hémophiles, les atteintes hépatiques ou l'insuffisance hépatique sévère en particulier si elle est associée à une coagulopathie et à un risque de saignement. Ainsi qu'en cas de grossesse, d'allaitement ou d'insuffisance rénale terminale.

3.4.1.7 Interactions médicamenteuses

- Avec les inhibiteurs ou inducteurs de P-gP (P-glycoprotéine).

Commençons par définir la P-gP, la P-gP est une pompe à efflux, responsable de l'expulsion hors des cellules de nombreuses molécules, endogènes et exogènes potentiellement toxiques, la P-gP protège ainsi l'organisme. Elle est exprimée principalement dans les organes et les tissus suivants, l'intestin, le foie, la barrière hématoencéphalique, le placenta, les reins, ou encore les lymphocytes.

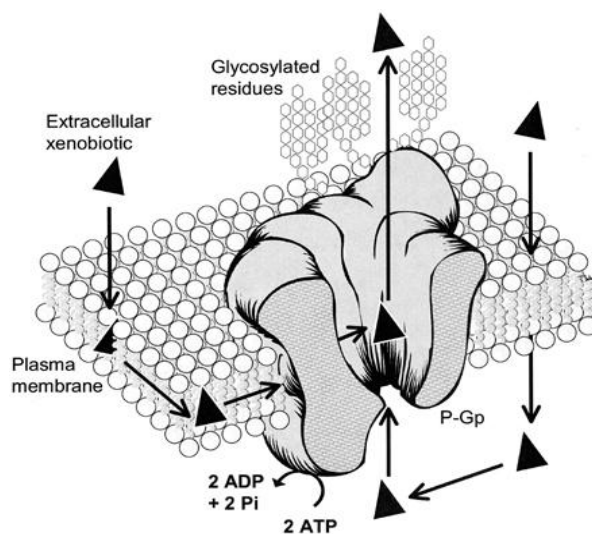


Figure 23 : Mécanisme d'efflux par la P-gP d'un substrat présent dans la membrane cellulaire ou dans le compartiment intracellulaire d'une cellule vers l'extérieur de la cellule [94]

▲ : Substrat ATP/ADP : Adenosine Tri/Di Phosphate

L'expression de la Pgp peut [93]: soit être augmentée en présence d'inducteurs (P-gP-ind), comme la rifampicine, le millepertuis, le ritonavir, la phénytoïne, la dexaméthasone, la vinblastine, la doxorubicine et donc faciliter l'élimination d'autres substrats de cette protéine comme le rivaroxaban, ce qui se traduira par une diminution de sa biodisponibilité et donc de son efficacité thérapeutique.

Soit être diminuée en présence d'inhibiteurs (P-gP-inh), comme l'amiodarone, la dronédarone, le diltiazem, le vérapamil, l'atorvastatine, le tamoxifène, la clarithromycine, la méfloquine, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou la ciclosporine. Ce qui lors d'une administration concomitante avec le rivaroxaban se traduira par une augmentation d'activité et un risque hémorragique accru.

- Avec d'autres anti-coagulants ou anti aggrégants plaquettaires

Selon le titulaire de l'AMM, il n'existe pas d'interactions pharmacocinétiques cliniquement démontrées entre le rivaroxaban et d'autres anticoagulants comme l'énoxaparine, administrés à doses thérapeutiques. Cependant un effet cumulatif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé lors de l'administration concomitante d'énoxaparine 4000UI en dose unique et de rivaroxaban 10mg en dose unique, sans effet supplémentaire il est vrai sur les tests de coagulation.

Compte tenu du risque de saignement accru chez des patients à risque, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant.

Concernant les AINS et anti agrégants plaquettaire, le même constat s'impose, il n'existe pas d'interaction significative démontrée, ni d'allongement du temps du saignement que ce soit avec le naproxène 500 mg, l'aspirine 500 mg ou le clopidogrel à 300 mg en dose de charge puis dose d'entretien à 75 mg. Cependant, dans le domaine du possible et par mesure de prudence leur association est à éviter.

3.4.1.8 Antidote

Il n'existe pas d'antidote spécifique au rivaroxaban et celui-ci n'est pas dialysable du fait de sa liaison protéique importante à l'albumine. Cependant, une étude menée au sur douze volontaires sains au Pays-Bas a démontré l'efficacité d'un complexe prothrombinique non activé neutralisant totalement le rivaroxaban. Un leurre du facteur Xa est également en cours de développement.

3.4.2 Dabigatran Etxilate (Pradaxa®-Boehringer)

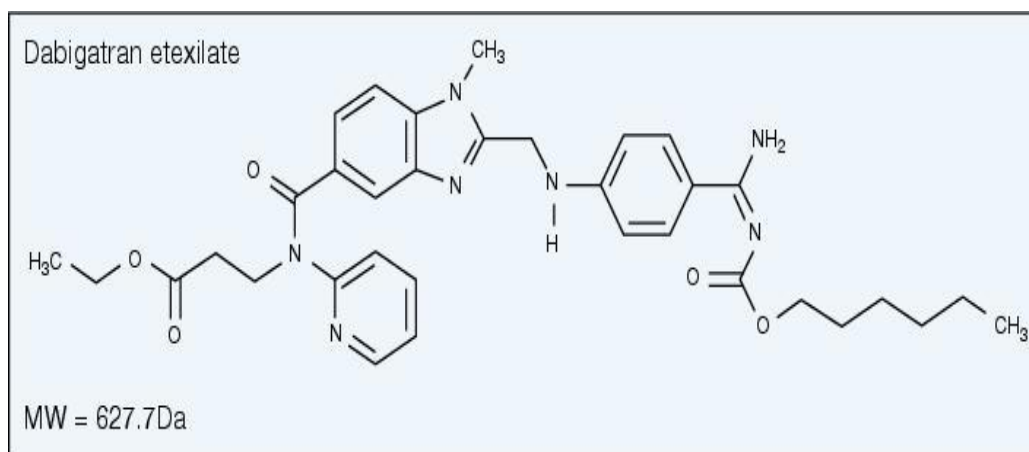


Figure 24 : Formule du dabigatran etxilate [7]

3.4.2.1 Mécanisme d'action

Le dabigatran etexilate est un anticoagulant oral administré sous forme de prodrogue, c'est-à-dire sans activité pharmacologique.

Pour devenir actif, le dabigatran etexilate est rapidement hydrolysé en dabigatran, cette réaction est catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie.

Le dabigatran est un inhibiteur puissant, direct, compétitif et réversible de la thrombine libre ou fixée à la fibrine et inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine [95]. Il agit à un niveau de la cascade de coagulation différent du rivaroxaban mais à la même finalité.

3.4.2.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

La biodisponibilité du dabigatran après administration par voie orale est d'environ 6,5% [66], elle est améliorée en milieu acide, mais toujours beaucoup plus faible que celle du rivaroxaban. Ceci explique l'importance des doses journalières à administrer (150 ou 220 mg). Il faut noter que la coprescription de médicaments modifiant la motilité gastrique ou l'acidité, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons affectent de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran, mais les modifications observées ne semblent pas avoir de conséquences cliniques et ne justifient pas de précautions particulières [96].

Une autre remarque très importante est que cette biodisponibilité peut être augmentée de 75% lorsque l'on ouvre l'enveloppe de la gélule pour administrer Pradaxa® sous forme de granules au lieu de la gélule entière. Ainsi, les gélules doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une augmentation de sa biodisponibilité et par conséquent un risque hémorragique involontairement accru [97].

L'absorption est très rapide, le pic plasmatique étant observé entre 30 minutes et 2 heures après l'administration chez un sujet sain. En revanche, une étude a démontré qu'en période post-opératoire, le pic plasmatique est retardé et n'est atteint qu'6 heures après la prise et les concentrations plasmatiques ont un profil plus régulier et sans pic plasmatique élevé. Cela s'explique sous l'effet de divers facteurs comme, l'anesthésie par des drogues opioïdes provoquant le ralentissement de la motricité gastro-intestinale et des effets chirurgicaux. [96]

L'alimentation n'influe pas sur la biodisponibilité du dabigatran mais ralentit l'apparition de son pic plasmatique d'environ 2 heures. Concernant sa distribution, le dabigatran est faiblement lié aux protéines plasmatiques, environ 35% et cette faible liaison n'est pas dose dépendante.

La pharmacocinétique du dabigatran est également caractérisée par une faible distribution tissulaire avec un volume de distribution de 60 à 70 litres, excédant donc le volume d'eau corporelle. La demi vie d'élimination est d'environ 7 à 17 heures chez un sujet sain et indépendante de la dose [98]. L'élimination se fait pour la grande majorité par voie urinaire sous forme inchangée (80% et très minoritairement par voie fécale/biliaire avec 6% de la dose administrée sous forme inchangée également [99].

Contrairement au rivaroxaban, le dabigatran n'est pas métabolisé par les CYP, mais subit pour une faible fraction une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il en existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma, ce qui explique que la somme de l'excrétion par voie urinaire ou fécale du dabigatran sous forme inchangée soit inférieure à 100%.

En résumé, la pharmacocinétique du dabigatran est linéaire, avec une faible variabilité inter individuelle traduisant par un profil pharmacodynamique prévisible autorisant une seule administration quotidienne.

3.4.2.3 Présentation et indications

Pradaxa® est indiqué comme Xarelto® dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Dans cette indication, Pradaxa® se présente sous forme de gélule et existe sous deux dosages, 75mg et 110 mg

Il existe un 3^e dosage de gélules à 150 mg indiqué dans la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque.

3.4.2.4 Posologie et mode d'administration

Dans le cas d'une PTG, à l'instauration du traitement par voie orale, la posologie recommandée est d'une seule gélule de 110 mg, une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale.

La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de deux gélules de 110mg soit 220 mg en une seule prise par jour à heure fixe, pendant ou en dehors des repas. La durée du traitement étant de 10 jours après PTG et de 28 à 35 jours après PTH.

Le dosage à 75 mg est quant à lui recommandé chez le sujet présentant une insuffisance rénale modérée ou le sujet âgé de plus de 75 ans, chez qui la posologie journalière n'est pas de 220 mg mais de 150 mg. Il en va de même lors de l'administration concomitante de Pradaxa® et des puissants inhibiteurs de la P-gP que sont l'amiodarone, la quinidine ou le verapamil.

Bien que cette association soit à éviter lorsque ce n'est pas possible Pradaxa® 75mg et l'inhibiteur de la P-gP doivent être administrés simultanément.

3.4.2.5 Effets indésirables

Selon le RCP de Pradaxa®, les principaux effets indésirables attendus sont le risque hépatotoxique et le risque hémorragique. L'évaluation des paramètres de la fonction hépatique n'a pas révélé de risque hépatotoxique particulier avec dabigatran etexilate pour une durée d'exposition allant jusqu'à 35 jours qui est la durée maximale de prophylaxie des ETEV après une chirurgie programmée pour PTH.

Toutefois, les patients avec un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale n'avaient pas été inclus dans les essais cliniques. Ce qui occasionne un biais de sélection.

Même sans rapport direct, il faut noter que le Ximélagatran commercialisé en France sous le nom d'Exanta®, proche chimiquement du dabigatran etexilate s'est révélé hépatotoxique, ce qui a conduit à un arrêt de sa commercialisation au niveau mondial en février 2006, peu après sa mise sur le marché. L'administration de Pradaxa® n'est donc pas recommandée par mesure de précaution chez ces patients.

Quant au risque hémorragique, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, les études montrent que la fréquence des événements hémorragiques majeurs incluant les saignements au niveau de la plaie chirurgicale a été inférieur à 2%.

Une surveillance clinique étroite par recherche des signes d'hémorragie ou d'anémie est recommandée pendant toute la durée du traitement.

3.4.2.6 Contre indications [99]

Les contre indications du dabigatran sont l'hypersensibilité au dabigatran ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$), des saignements évolutif cliniquement significatif ou un syndrome hémorragique, des lésions organiques susceptibles de saigner, des altérations spontanées ou pharmacologique de l'hémostase, l'insuffisance hépatique ou des maladies du foie susceptibles d'avoir un impact sur la survie.

3.4.2.7 Interactions médicamenteuses

- Avec les inhibiteurs de la P-gP

Comme le rivaroxaban, le dabigatran est un substrat de la P-Gp. Par conséquent l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp comme le kétoconazole, l'itraconazole et la ciclosporine est contre indiquée. Pour d'autres elle nécessite une surveillance étroite, il s'agit de l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine. Quant à l'association avec la clarithromycine elle n'est pas recommandée. Toutes ces associations augmenteraient les concentrations plasmatiques de dabigatran et majoreraient le risque hémorragique.

- Avec les inducteurs de la P-gP

L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gP comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou la phénytoïne devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et donc une perte d'efficacité, elles doivent donc être évitées.

- Avec les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires

L'utilisation concomitante de dabigatran et d'HBPM n'a pas été étudiée spécifiquement, mais à éviter par mesure de précaution.

Une nouvelle concurrence est apparue récemment avec la commercialisation depuis le 15 Juillet 2012 d'un nouvel anticoagulant oral, l'apixaban (Eliquis®) par les laboratoires Bristol Myers Squibb et Pfizer.

3.4.3 Apixaban (Eliquis®-Bristol Myers Squibb/Pfizer)

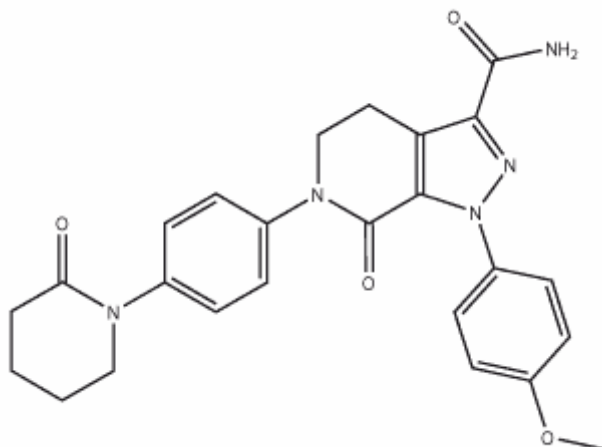


Figure 25 : Formule de l'Apixaban [100]

3.4.3.1 Mécanisme d'action

L'apixaban est, comme le rivaroxaban un inhibiteur puissant, réversible, hautement sélectif et direct du facteur Xa, car il ne nécessite pas pour exercer son activité d'être lié à l'AT. L'apixaban inhibe le facteur Xa qu'il soit libre ou lié au caillot, et l'activité du complexe prothrombinase et ce faisant, il prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus [101].

3.4.3.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'apixaban est caractérisée par une absorption gastro-intestinale rapide avec un pic plasmatique obtenu en 3-4 heures après la prise par voie orale et une biodisponibilité d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg.

La prise concomitante d'aliments n'affecte pas la cinétique de l'apixaban, il peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. La liaison de l'apixaban avec les protéines plasmatiques est d'environ 87 % chez l'homme et son volume de distribution d'environ 21 litres.

Sa demi-vie plasmatique est de 8 à 11h en prise biquotidienne et de 12 à 15h en prise unique. L'apixaban est métabolisé principalement par le CYP 3A4/5 et très minoritairement par les CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. En outre, l'apixaban est comme les autres NACO un substrat de la P-gP [100].

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples, environ trois quart de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites.

La voie fécale est la voie prédominante d'élimination de l'apixaban, environ 65%, quant à la voie rénale, elle ne représente que 25% de son élimination et la voie biliaire la fraction restante. Cette élimination mixte permet l'utilisation de l'apixaban chez l'insuffisant rénal léger à modéré sans adaptation posologique, ce qui en fait une caractéristique de choix et un atout par rapport à ses concurrents [102].

3.4.3.3 Présentation et indications

Eliquis® comme les autres NACO est indiqué dans la prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG, un seul dosage à 2,5mg est disponible. Contrairement aux médicaments précédents et disponibles depuis plus longtemps, l'apixaban n'a pas encore obtenu l'extension d'AMM à la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque.

3.4.3.4 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'apixaban est de deux comprimés de 2,5 mg en une prise par jour.

La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale l'heure, le choix de l'heure d'administration dans cet intervalle sera fonction de la balance entre bénéfice préventif des ETEV et risque de saignements postchirurgicaux.

La durée du traitement varie selon l'indication, elle sera de 32 à 38 jours pour une PTH et de 10 à 14 jours pour une PTG.

3.4.3.5 Effets indésirables

La tolérance de l'apixaban a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase II est de 3 études de phase III. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont comme pour les autres molécules, le risque de saignements et l'anémie. De plus, quelques rares cas d'élévation des transaminases hépatiques ont été décrits [103].

3.4.3.6 Contre indications

Les contre indications principales à la prise d'apixaban sont : l'hypersensibilité à l'apixaban ou à l'un des excipients, des saignements évolutifs cliniquement significatifs, des lésions organiques susceptibles de saigner, une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un traitement concomitant par un autre anticoagulant, que ce soit des HNF, des HBPM, le fondaparinux ou un autre anticoagulant oral [104].

3.4.3.7 Interactions médicamenteuses

- Avec les inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gP [101], [103] :

L'administration concomitante d'apixaban et d'inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la P-gP, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques d'apixaban, majorant le risque hémorragique. Parmi ces inhibiteurs puissants, on trouve essentiellement les antifongiques azolés et les inhibiteurs de la protéase du VIH. Dans ces circonstances et si l'association ne peut être évitée, des adaptations posologiques pourraient être nécessaires bien qu'il n'existe aucun schéma définit.

- Avec les inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gP :

La coadministration d'apixaban et d'inducteurs puissant du CYP 3A4 et de la P-gP comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis, diminue les concentrations plasmatiques d'apixaban. Cependant, contrairement aux inhibiteurs, cela ne nécessite pas d'adaptation posologique mais la prudence reste de mise.

- Avec les AINS, les antiagrégants plaquettaires et autres anticoagulants.

Lors d'une administration simultanée d'énoxaparine 4000UI en dose unique et d'apixaban 5mg (dose usuelle) en dose unique un effet cumulatif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé et constitue une contre indication formelle. De même si les patients sont traités simultanément par des AINS ou l'acide acétylsalicylique, un risque de saignement accru est à prévoir, ainsi l'utilisation concomitante d'Eliquis® avec d'autres médicaments antiagrégants plaquettaires ou antithrombotiques n'est pas recommandée.

3.4.3.8 Antidote

Il n'existe pas d'antidote spécifique comme pour les autres NACO. Cependant l'utilisation d'un complexe prothrombinique ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée, mais il n'existe aucune donnée attestant de l'efficacité de ces antidotes.

	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Etexilato Pradaxa®	Apixaban Eliquis®
Mécanisme d'action	Direct Anti-Xa	Direct Anti-IIa	Direct Anti-Xa
Délai d'action	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate
Biodisponibilité	80 - 100 %	Faible : 6,5 % prodogue	> 50 %
Élimination	Élimination rénale, fécale et hépatique partielle	80 % éliminé par le rein	30 % éliminé par le rein
½ vie terminale d'élimination	7 à 11 heures	8 heures	8 à 15 heures
Surveillance biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique
Antidote spécifique	Pas d'antidote	Pas d'antidote	Pas d'antidote
Traitements des surdosages	Concentrés prothrombiniques FEIBA rVIIa	Dialysable Charbon actif Concentrés prothrombiniques FEIBA r-VIIa	Non communiqués

Figure 26 : Comparaison des principales caractéristiques pharmacocinétiques des NACO [66]

Tableau 6 : Effets indésirables et interactions des NACO [105]

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Profil d'effets indésirables	Saignements, élévation des enzymes hépatiques		
		Eruptions cutanées, prurit	
Interactions pharmacodynamiques	Majoration du risque hémorragique en cas d'association avec d'autres traitements influant sur l'hémostase ou la coagulation (AVK, héparines et dérivés, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques, AINS et salicylés)		
Interactions pharmacocinétiques via les isoenzymes du CYP 450		Substrats de l'isoenzyme 3A4 du CYP450, d'où un risque majoré de saignement en cas d'association à un inhibiteur de ce CYP. (inhibiteurs calciques, amiodarone, ticagrélor, macrolides, antifongiques azolés, antirétroviraux, cimétidine)	
Interactions pharmacocinétiques via la P-gP	Substrats de la Pgp, d'où un risque majoré de saignement en cas d'association à un inhibiteur de ce transporteur. (quinidine, inhibiteurs calciques, amiodarone, atorvastatine, ticagrélor, macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH, ciclosporine)		

4. Efficacité des nouveaux anticoagulants : Présentation des études cliniques

Il existe différents types d'études cliniques réalisées chez l'homme. Les principales et les plus importantes dans le développement des médicaments sont les études dites de phase II, de recherche de doses. On augmente les doses progressivement jusqu'à la dose définie comme maximale au-delà de laquelle le risque de survenue d'effets indésirable est jugé comme trop important, ainsi est défini une dose optimale. Puis des études de phase III, réalisées en pratique sur des patients ayant donné leur accord et concernés par l'indication. Leur objectif est de démontrer l'efficacité d'une nouvelle molécule soit par rapport à un placebo ou à un comparateur actif, généralement le traitement de référence dans l'indication déterminée. Comme nous le détaillerons par la suite, l'objectif est défini avant l'étude, il peut être de démontrer la non infériorité c'est-à-dire que le nouveau traitement n'est pas moins efficace que le précédent ou la supériorité, c'est-à-dire que le nouveau traitement est plus efficace que le précédent. Des résultats de ces études de phase III dépendront la commercialisation ou non du nouveau médicament c'est pourquoi nous ne traiterons que celles-ci dans le prochain chapitre.

4.1 Etudes cliniques concernant Arixtra®

Les études de phase III sont au nombre de trois concernant le fondaparinux dans les indications de PTG et de PTH :

- L'étude PENTATHLON 2000 concernant la PTH en prophylaxie courte versus enoxaparine 3000UI x 2/j
- L'étude EPHEBUS concernant aussi la PTH mais en prophylaxie courte versus enoxaparine 4000UI/j
- L'étude PENTAMAKS concernant la PTG en prophylaxie courte mais versus enoxaparine 3000UI x2/j

Ces trois études ont été réalisées en double aveugle, randomisées comparant fondaparinux et énoxaparine pendant 7 ± 4 j avec une phlébographie à la fin du traitement et un suivi clinique à J42 \pm 7.

Les critères d'évaluation sont les mêmes dans les trois études. Pour l'efficacité primaire, terme qui désigne le critère principal d'efficacité sur lequel seront basées les conclusions de l'étude, il s'agit des TVP phlébographiques et des événements symptomatiques TVP et EP à J11.

Pour le critère principal de tolérance, qui correspond à la survenue d'effets indésirables graves, il s'agit des hémorragies majeures, c'est-à-dire fatales, touchant des organes critiques, conduisant à une réintervention, ou à un bleeding index supérieur à 2 (nombre de g/dl d'hémoglobine perdu + nombre de concentrés globulaires transfusés) .

Dans une méta-analyse [106], reprenant les conclusions des 4 études cliniques de phase III de façon globales sur 7344 malades, à été observé une augmentation significative des hémorragies majeures sous fondaparinux (2,7% versus 1,7 sous enoxaparine ; $p= 0,008$), toutefois les hémorragies graves touchant un organe vital ou conduisant à une réintervention n'ont pas différées entre le fondaparinux et son comparateur actif l'énoxaparine (0,3% versus 0,3%).

- Résultats :

Tableau 7 : Résultats des études PENTATHLON 2000, EPHESUS et PENTAMAKS en termes d'efficacité primaire et de tolérance

	EPHESUS (PTH)		PENTATHLON 2000 (PTH)		PENTAMAKS (PTG)	
Traitement	Fond	Enox	Fond	Enox	Fond	Enox
n	1140	1143	1128	1129	517	517
TVP tot*	4%	9%	6%	8%	12,5%	27,8%
TVP prox	1%	2%	2%	1%	2,4%	5,4%
TVP-EP cliniques	0,4%	0,3%	1%	0,1%	0,6%	1,4%
Hémorragies Majeures**	4,1%	2,8%	1,8%	1%	2,1%	0,2%
Hémorragies graves	0,04%	0,03%	0,2%	0,2%	0,4%	0%

* Critère principal d'efficacité

Fond= Fondaparinux

** Critère principal de tolérance

Enox= Enoxaparine

Quelque soit l'étude, on observe un effet significatif en terme de réduction de l'incidence de l'issue primaire, à savoir les TVP totales, mais celui-ci s'accompagne d'un risque accru d'hémorragies majeures sous fondaparinux.

En terme clinique, il n'y a pas de différence significative entre fondaparinux et enoxaparine concernant les TVP et EP symptomatiques, comme les hémorragies graves touchant un organe vital ou conduisant à une réintervention.

Ces résultats prêtent à caution. En effet, ils ont été largement discutés d'une part par l'absence des critères d'efficacité clinique et d'autre part par la majoration du risque hémorragique.

L'explication tient en partie sur le fait que ces études ont été construites pour satisfaire la demande des autorités d'enregistrement au moment de ces études qui ne demandaient pour valider un produit dans la prophylaxie de la MTEV que la démonstration d'une réduction des TVP phlébographiques [107].

Pour démontrer un effet identique sur les TVP et les EP cliniques il aurait fallu inclure plus de 20 000 malades pour avoir un résultat statistiquement significatif compte tenu de l'incidence de ces événements.

4.2 Etudes cliniques concernant Xarelto®

Pas moins de huit études cliniques évaluent le bénéfice de Xarelto® en prévention de la MTEV après chirurgie orthopédique pour PTH ou PTG.

Quatre études de phase II de recherche de doses que nous ne détaillerons pas et quatre études cliniques de phase III, randomisées, contrôlées en double aveugle, double placebo et en groupes parallèles ont comparées l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban à la dose de 10mg/jour par rapport à ceux de l'énoxaparine.

- Etude RECORD 1 (REgulation of Coagulation in major Orthopedic surgery Reducing risk of Deep vein thrombosis and pulmonary embolism), une étude internationale sur les patients opérés d'une PTH avec prophylaxie de 5 semaines dans les deux groupes (Rivaroxaban 10 mg par jour /Enoxaparine 4000UI/ jour)
- Etude RECORD 2, qui concerne également les patients opérés d'une PTH avec prophylaxie de 5 semaines sous rivaroxaban 10 mg/ jour, mais comparé à 14 jours d'énoxaparine 4000UI / jour, puis placebo.

- Etude RECORD 3, qui concerne quant à elle les patients opérés d'une PTG avec prophylaxie de deux semaines dans le groupe rivaroxaban 10mg/ jour comme le groupe enoxaparine 4000/jour.
- Etude RECORD 4, qui concerne les patients opérés d'une PTG avec prophylaxie pendant deux semaines dans les deux groupes, le premier avec du rivaroxaban à 10mg/jour, le second avec l'énoxaparine à 3000UI x 2/jour.

Les études RECORD 1 et 3, sont les deux études pivot la première pour la PTH et la seconde pour la PTG, elles concernent à elles deux près de 7000 patients.

L'efficacité et la tolérance de 10 mg/j de rivaroxaban ont été comparées à celles de 4000/jour d'énoxaparine pour la thromboprophylaxie des ETEV chez des patients âgés de 18 ans et plus, devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée pour pose d'une PTH (RECORD 1) ou d'une PTG (RECORD 3).

Dans cette étude, l'efficacité primaire correspond à tous les événements thromboemboliques phlébographiques et symptomatiques, tous les décès quelle qu'en soit la cause et toutes les EP non fatales durant le traitement.

L'efficacité secondaire, concernait quant à elle toutes les TVP majeures qu'elles soient proximales ou non, les EP fatales ou non fatales ainsi que les TVP symptomatiques.

La tolérance évaluait à la fois les complications hémorragiques avec comme critère primaire les « saignements majeurs » et la tolérance sur la fonction hépatique.

Dans le programme RECORD, les événements hémorragiques majeurs au niveau des organes critiques ont été différenciés des saignements au niveau du site opératoire, ce qui se traduit par des pourcentages d'événements hémorragiques majeurs plus faibles que dans d'autres études cliniques concernant d'autres anticoagulants.

En effet, la définition de saignement diffère d'une étude clinique à l'autre, la comparaison directe des différents produits est impossible [108].

L'objectif des ces différentes études était de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine et en cas de validation de l'hypothèse de non-infériorité, d'établir la supériorité du rivaroxaban.

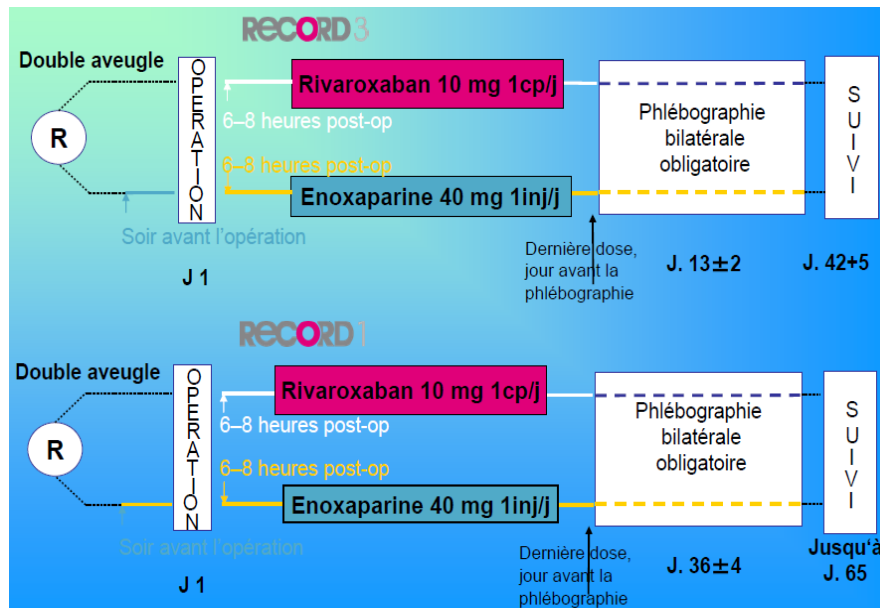


Figure 27 : Design des études RECORD 3 et RECORD 1[80]

- Résultats :

➤ Pour l'étude RECORD 1 :

Les critères d'efficacité sont évalués sur 3153 patients alors que les critères de tolérance le sont sur 4433 patients.

La marge de non infériorité pour l'efficacité primaire est fixée à 3,5% [109], les résultats en terme d'efficacité primaire montrent que 1,1 % des patients ont eu un évènement sous rivaroxaban contre 3,7% sous enoxaparine (IC95 : 1,5 – 3,7), ce qui donne une réduction du risque absolu de 2,6%.

Concernant plus spécifiquement les ETEV majeurs, ils sont de 0,2 % sous rivaroxaban contre 1,7% sous enoxaparine (IC95 : 1,0 – 2,5).

Quant aux ETEV symptomatiques, au bout d'un mois de traitement on observe qu'une très faible différence entre les deux groupes, 0,3 % sous rivaroxaban contre 0,5% sous enoxaparine, ceci s'explique par la rareté des ces évènements.

Enfin, des saignements majeurs sont intervenus chez 0,3% des patients traités par rivaroxaban contre 0,1% chez ceux traités par enoxaparine.

En termes de tolérance, il n'existe pas de différence pendant le traitement ou pendant le suivi à la fin du traitement en termes d'élévation des transaminases hépatiques ou de complications cardiaques dans les deux groupes.

En résumé, il existe bien une supériorité significative en termes d'efficacité primaire sur les événements thromboemboliques mais sans différence significative sur les critères d'efficacité secondaire sur les ETEV majeurs et symptomatiques.

La tolérance, qu'elle soit hépatique ou qu'elle concerne les saignements est comparable entre les deux groupes.

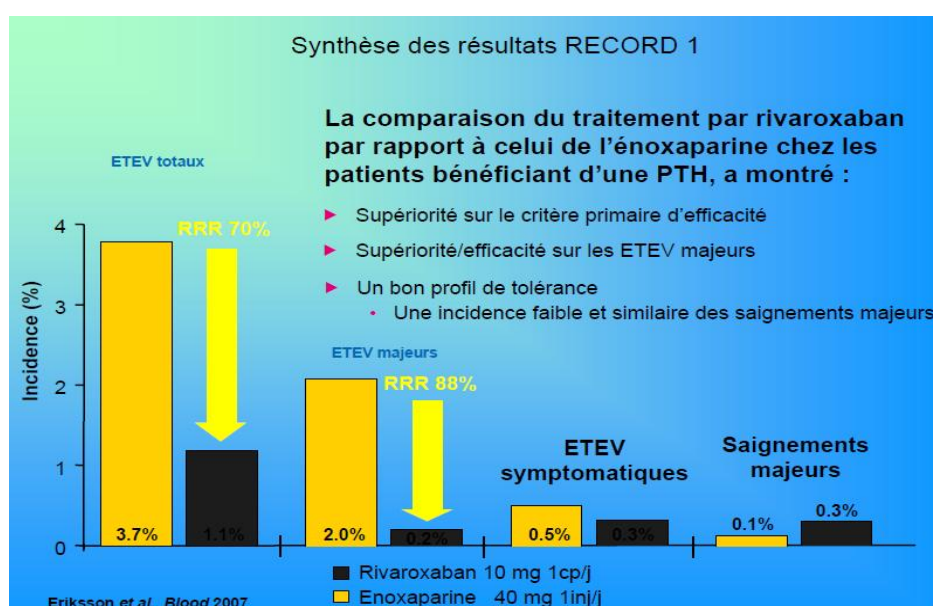


Figure 28 : Synthèse des résultats pour l'étude RECORD 1[80]

➤ Pour l'étude RECORD 3 :

Cette étude compare en termes d'efficacité et de tolérance 10mg/jour de rivaroxaban à 4000UI/jour d'énoxaparine après PTG pendant 13 à 17 jour [110].

Dans cette étude, la marge de non infériorité est fixée à 4% pour l'efficacité primaire, concernant celle-ci, 9,6% des patients sous rivaroxaban contre 18,9% sous enoxaparine ont eu un évènement thromboembolique (IC95 : 5,9-12,4), quant aux ETEV majeurs plus spécifiquement, ils concernent 1% des patients sous rivaroxaban contre 2,6% sous enoxaparine (IC95 : 0,4 – 2,8).

Il faut souligner que dans cette étude comparative, avec la même durée de traitement et la même indication, on observe une diminution significative du nombre d'ETEV symptomatique. En effet, ils concernent 2% des patients sous enoxaparine contre seulement 0,7% sous rivaroxaban.

Pour la tolérance comme dans les autres études, aucune différence significative aussi bien pour les saignements déclarés que pour les saignements majeurs n'a été établis entre les deux groupes.

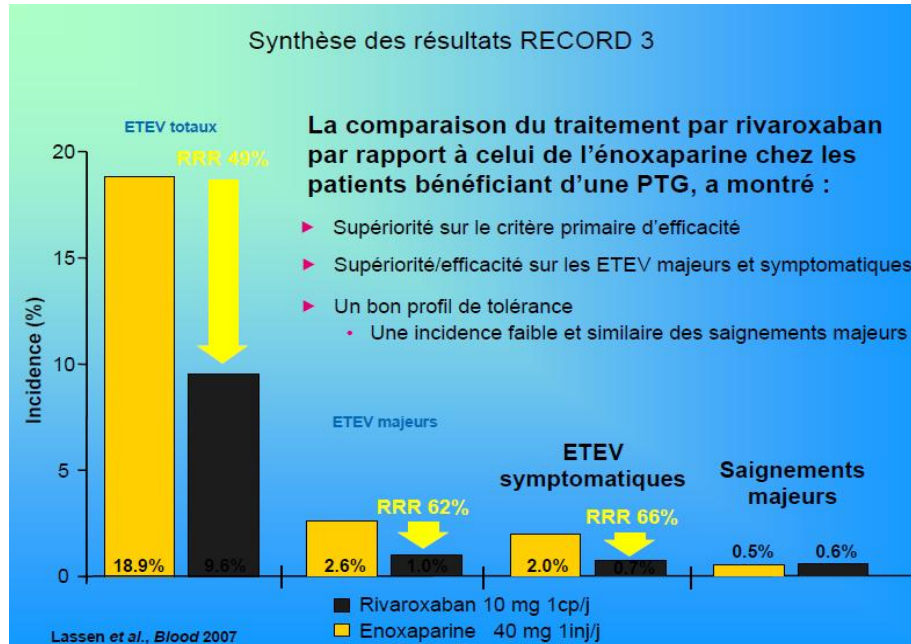


Figure 29 : Synthèse des résultats pour l'étude RECORD 3 [80]

Tableau 8 : Résultats en termes d'efficacité des études RECORD

Etude	TI	N	Enox dose	Rivaro dose	ETEV/EP/DC		ETEV sympto	
			Durée	Durée	%	RRR		RRR
Record 1	PTH	4541	4000UI/j	10mg/j	3,7 vs 1,1 %	70%	0,5 vs 0,3%	NS
			35 j	35 j				
Record 2	PTH	2509	4000UI /j	10mg/j	9,3 vs 2 %	79%	1,2 vs 0,2%	80%
			10 à 14 j	31 à 39 j				
Record 3	PTG	2531	4000UI /j	10mg/j	18,9 vs 9,6%	49%	2 vs 0,7%	66%
			10 à 14j	10 à 14 j				
Record 4	PTG	3148	3000UI x 2/j	10mg/j	10,1 vs 6,9%	31%	1,2 vs 0,7%	NS
			10 à 14j	10 à 14 j				

TI : Type d'intervention

DC : Décès

NS : Non significatif

N : Nombre de patients

RRR : Réduction du risque relatif

4.3 Etudes cliniques concernant Pradaxa®

Concernant le Pradaxa®, les deux études pivot de phase III sont les études RE-NOVATE pour l'indication PTH et RE-MODEL pour l'indication PTG.

-L'étude RE-NOVATE [111], est une étude internationale de non infériorité, randomisée, en double aveugle concernant 3494 patients opérés d'une PTH en Europe, en Afrique du sud et en Australie. Le dabigatran est testé aux doses de 150 mg et 220 mg par jour administrées 1 à 4 heures après l'intervention avec comme comparateur actif l'énoxaparine à dose de 4000UI/jour administré le soir avant l'intervention, si l'hémostase était adéquate la première dose de dabigatran été diminuée de moitié. La durée du traitement conformément aux recommandations est de 28 à 35 jours.

La marge de non infériorité a été déterminée par une analyse combinée des études comparatives entre enoxaparine et placebo, la différence entre ces deux derniers en termes de survenue ETEV a été estimée par les auteurs à 32,8%. La marge de non infériorité a donc été fixée à 7,7% pour maintenir un intervalle de confiance d'au moins deux tiers de la différence entre enoxaparine et placebo.

-L'étude RE-MODEL [112], est une étude internationale de non infériorité concernant 2101 patients opérés d'une PTG en Europe, en Afrique du sud et en Australie.

Le dabigatran est testé aux doses de 150 mg et 220 mg par jour administrées 1 à 4 heures après l'intervention avec comme comparateur actif l'énoxaparine à dose de 4000UI/jour administrée le soir avant l'intervention. Si l'hémostase était adéquate, la première dose de dabigatran était diminuée de moitié. La durée du traitement, conformément aux recommandations est de 6 à 10 jours. La marge de non infériorité a été fixée à 9,2% afin de préserver comme pour l'étude RE-NOVATE au moins les deux tiers de l'intervalle de confiance de la différence d'efficacité entre enoxaparine et placebo évaluée entre 30 et 48% selon les auteurs.

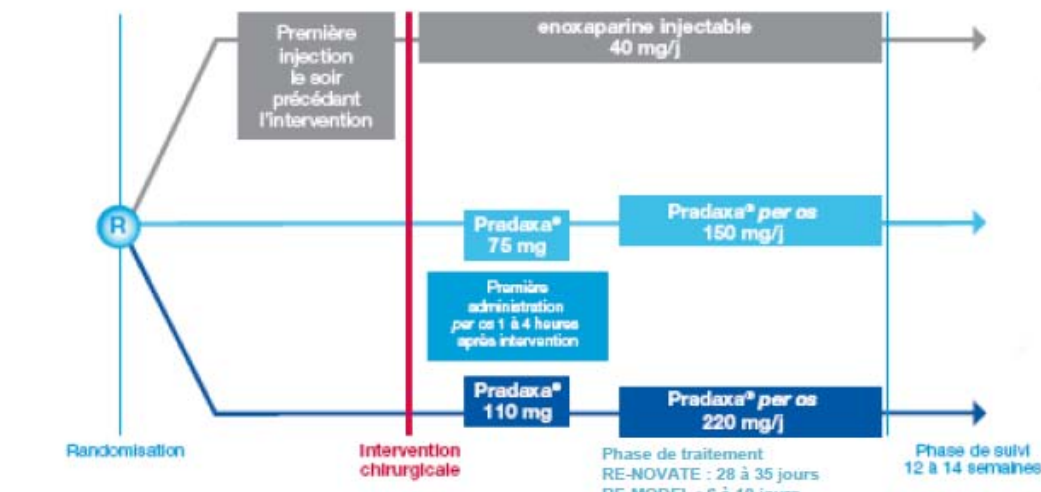


Figure 30 : Design des études REMODEL et RENOVATE [80]

- L'étude RE-MOBILIZE, quant à elle, est une étude Nord-Américaine, concernant 2615 patients opérés d'une PTG. Le dabigatran est testé aux doses de 150 mg et 220 mg par jour administrées 6 à 12 heures après l'intervention avec comme comparateur actif l'énoxaparine à dose de 3000UIx 2/jour, administré 12heures et 24heures après l'intervention. La durée du traitement, conformément aux recommandations de la FDA est de 12 à 15 jours. Nous ne détaillerons pas plus cette étude car de nombreux pays dont la France n'ont pu y participer en raison des divergences avec les pays d'Amérique du Nord en termes de prise en charge du risque thromboembolique veineux après chirurgie orthopédique majeure.

- Résultats :

➤ Pour l'étude RE-NOVATE :

Le critère primaire d'efficacité de cette étude regroupait les TVP symptomatiques et phlébographique, les EP symptomatiques et toutes les causes de décès confondues, seuls 76% des patients de la population initiale ont été retenus pour l'évaluation de celle-ci.

La conclusion est que l'issue primaire a été relevée chez 6% des patients ayant reçu la dose de dabigatran 220 mg (IC95 : 4,5- 7,6), 8,6% des patients recevant la dose de dabigatran 150 mg (IC95 : 6,7-10,4), et 6,7% des patients recevant l'énoxaparine (IC95 : 5,1-8,3). Par conséquent, la non infériorité a été prouvée pour la dose de 220 mg par jour comme celle de 150 mg par jour car une différence de 1,9% n'est pas significative au vue de la marge de non infériorité considérée.

Concernant la tolérance et les saignements observés, la définition des événements hémorragiques majeurs dans les études RE-NOVATE et RE-MODEL comprenait les hémorragies fatales, tout saignement majeur associé à une perte en hémoglobine ≥ 20 g/L, tout saignement majeur plus important que prévu, des hémorragies symptomatiques rétropéritonéales, intracrâniennes, intraoculaires ou intrarachidiennes, des hémorragies nécessitant l'arrêt du traitement, des hémorragies nécessitant une nouvelle intervention. Les résultats obtenus ne présentent aucune différence entre les trois groupes.

➤ Pour l'étude RE-MODEL :

L'issue primaire de cette étude regroupait les mêmes ETEV que dans l'étude RE-NOVATE et sur toutes les causes de décès confondues, seuls 73% des patients de la population initiale ont été retenus pour l'évaluation.

En conclusion, l'issue primaire a été révélée chez 36,4% des patients ayant reçu la dose de dabigatran 220mg (IC95 : 32,2-40,6), 40,5% des patients recevant la dose de dabigatran 150mg (IC95 : 36,3-44,7), et 37,7% (IC95 : 33,5 – 41,9) des patients recevant l'énoxaparine. La non infériorité pour le critère primaire d'efficacité a donc été prouvée pour les deux doses de dabigatran étudiées comme pour l'étude RE-NOVATE. Comme précédemment, aucune différence significative n'a été démontrée en termes de survenue de saignements majeurs entre les groupes.

Tableau 9 : Résultats en terme d'efficacité des études RENOVATE et REMODEL.

Etudes	RENOVATE		REMODEL	
Indication	PTH		PTG	
N	3494		2101	
Enoxaparine dose	4000UI/jour SC 12h en préchirurgie le 1 ^{er} jour			
Dabigatran dose	220 mg PO 1 à 4 h en postchirurgie le 1 ^{er} jour à demi dose	150 mg PO 1 à 4 h en postchirurgie le 1 ^{er} jour à demi dose	220 mg PO 1 à 4 h en postchirurgie le 1 ^{er} jour à demi dose	150 mg PO 1 à 4 h en postchirurgie le 1 ^{er} jour à demi dose
Durée	28 à 35 jours		8 jours ± 2	
ETEV totaux/Décès toutes causes	6,7% vs 6%	6,7% vs 8,6%	37,7% vs 36,4%	37,7% vs 40,5%
RRR	10%	-28%	3%	-7%
ETEV majeurs/Décès liés aux ETEV	3,9% vs 3,1%	3,9% vs 4,3%	3,5% vs 2,6%	3,5% vs 3,8%
RRR	21%	-10%	26%	-9%

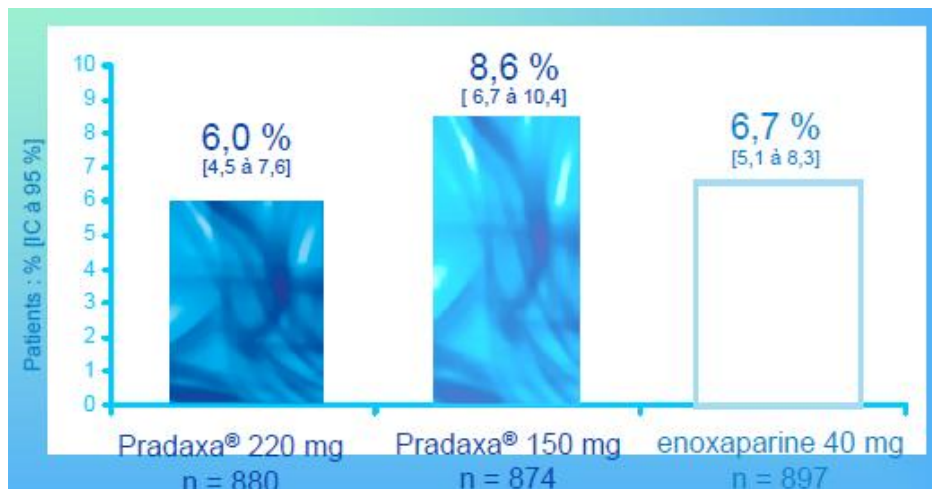


Figure 31 : Evaluation du critère d'efficacité primaire de l'étude RE-NOVATE: ETEV totaux et décès toutes causes après PTH pour les deux dosages de dabigatran testés et l'enoxaparine 4000UI [80]

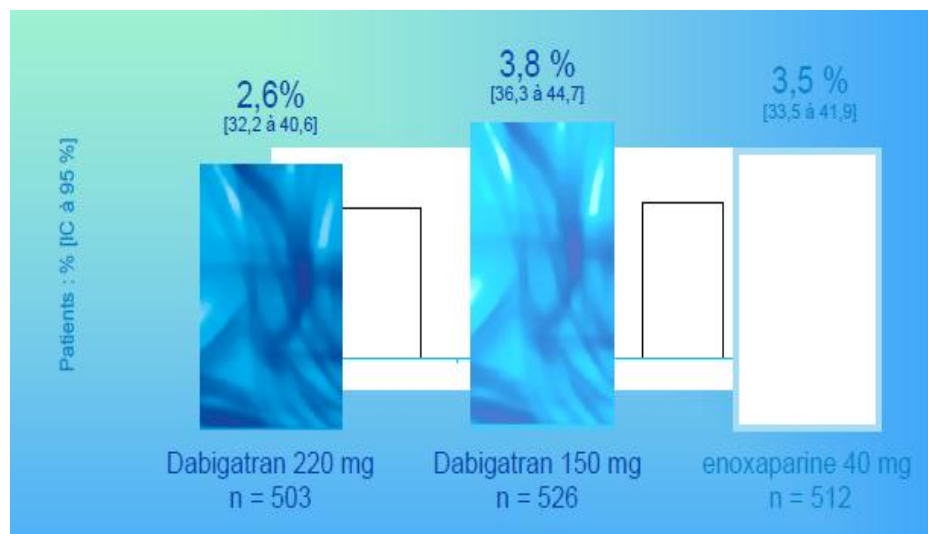


Figure 32 : Evaluation du critère d'efficacité primaire de l'étude RE-MODEL: ETEV totaux et décès toutes causes après PTG pour les deux dosages de dabigatran testés et l'enoxaparine 4000UI [80]

Tableau 10 : Nombre (%) de patients ayant présenté des événements hémorragiques au cours de la période de traitement en fonction de la dose de dabigatran etexilate journalière administrée, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV

	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par jour n (%)	Enoxaparine n (%)
Traités	1866 (100,0%)	1825 (100,0%)	1848 (100,0%)
Hémorragie majeure	24 (1,3%)	33 (2%)	27 (1,6%)
Hémorragie de tout type	258 (13,8%)	251 (13,8%)	247 (13,4%)

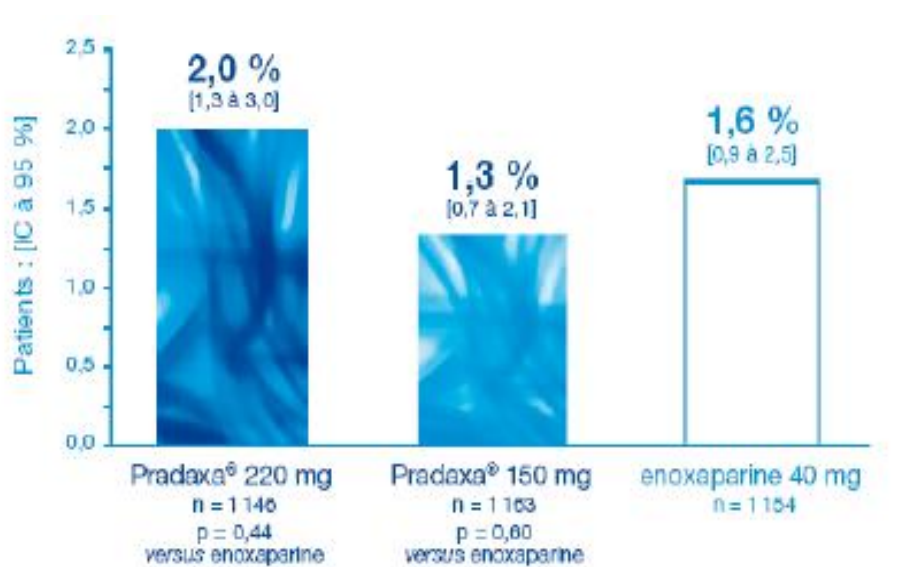


Figure 33 : Evaluation du critère principal de tolérance des études RE-NOVATE et RE-MODEL: Evènements hémorragiques majeurs sous dabigatran 150mg et 220mg [80]

Etudes (indication, nombre)	Evénements thromboemboliques majeurs *		Hémorragies majeures	
	Rivaroxaban	Enoxaparine	Rivaroxaban	Enoxaparine
RECORD 1 ⁶ (PTH, 3153)	10 mg, 0,2% (p < 0,001)	40 mg, 2%	0,3% (NS)	0,1%
RECORD 3 ⁸ (PTG, 1702)	10 mg, 1% (p < 0,001)	40 mg, 2,6%	0,6% (NS)	0,5%
RECORD 4 ⁹ (PTH, 2300)	10 mg, 1,2% (NI)	60 mg, 2%	0,7% (NS)	0,3%
RECORD 2 ⁷ (PTH ext, 1733)	10 mg, 0,6% ** (p < 0,001)	40 mg, 5,1%	0,1% (NS)	0,1%
	Dabigatran	Enoxaparine	Dabigatran	Enoxaparine
RE-NOVATE ¹⁰ (PTH, 3494)	150 mg, 4,3% NI 220 mg, 3,1%	40 mg, 3,9%	150 mg, 1,3% 220 mg, 2%	1,6%
RE-MODEL ¹¹ (PTG, 2101)	150 mg, 3,8% NI 220 mg, 2,6%	40 mg, 3,5%	150 mg, 1,3% 220 mg, 1,5%	1,3%
RE-MOBILIZE ¹² (PTG, 2615)	150 mg, 3% NI 220 mg, 3,4% ***	60 mg, 2,2%	150 mg, 0,6% 220 mg, 0,6%	1,4%

* Comprendent les thromboses veineuses proximales, les embolies pulmonaires non mortelles et la mortalité de toutes causes.
** 35 jours de prophylaxie par rivaroxaban versus douze jours par énoxaparine suivis par placebo.
*** Critères de non-infériorité non atteints par rapport au groupe contrôle (énoxaparine 60 mg/j).
NI: non-infériorité établie par rapport au groupe contrôle; PTH: prothèse totale de la hanche; PTG: prothèse totale du genou.

Figure 34 : Récapitulatif des études du rivaroxaban et du dabigatran etexilate pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure. Comparaison en terme d'efficacité et de tolérance [85]

4.4 Etudes cliniques concernant Eliquis® [113]

Le programme clinique concernant Eliquis® a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de ce dernier en prévention des ETEV, chez une large population de patients adultes bénéficiant d'une PTH ou d'une PTG.

Un total de 8 464 patients a été randomisé dans deux études pivots, en double aveugle, comparant 2x2,5 mg/j d'apixaban par voie orale à 4000UI/j d'énoxaparine.

La population totale incluait 1 262 patient âgés de 75 ans ou plus, 1004 patients ayant un faible poids corporel (≤ 60 kg), 1 495 patients ayant un IMC ≥ 33 kg/m², et 415 patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Ces 8464 patients ont été répartis dans deux études de phase III, les études ADVANCE-2 et ADVANCE-3.

- L'étude ADVANCE-2 est une étude multicentrique randomisée, menée en double aveugle, les patients opérés pour la pose d'une PTG uni- ou bilatérale (n=3057) ont reçu soit l'apixaban par voie orale (2,5 mg x 2/j), soit l'énoxaparine sous-cutanée (4000UI/j). Le traitement était instauré selon les recommandations, entre 12 et 24 heures après la fin de l'intervention pour l'apixaban et 12 heures avant l'intervention pour l'énoxaparine, les deux anticoagulants étant prescrits pendant 10 à 14 jours, jusqu'à la réalisation d'une phlébographie bilatérale.

- L'étude ADVANCE-3 est une étude similaire réalisée chez les patients opérés pour la pose d'une PTH (n=5407) et compare comme pour ADVANCE-2, l'apixaban 2,5mgx2/j à l'énoxaparine 4000UI/j selon les mêmes modalités d'instauration du traitement mais pour une durée de 32 à 38 jours jusqu'à réalisation d'une phlébographie bilatérale. Le critère primaire d'efficacité était composite rassemblant ETEV et décès de toutes causes. Le critère secondaire d'efficacité, quant à lui, rassemblait les ETEV majeurs, comme TVP proximales, les EP non-fatales et les décès liés aux ETEV [114]. Les critères de tolérance étaient également un composite rassemblant les hémorragies majeures et les hémorragies non-majeures cliniquement pertinentes.

- Résultats :

➤ Pour l'étude ADVANCE 2 :

La survenue du critère primaire d'efficacité a été rapportée chez 15,06 % des patients traités par apixaban contre 24,37 % sous enoxaparine, soit une réduction absolue en faveur de l'apixaban de 9,27 %. Les événements hémorragiques majeurs ont concerné 2,7% des patients recevant l'apixaban et 3,7% de ceux traités par enoxaparine [114].

➤ Pour l'étude ADVANCE-3 :

La survenue du critère primaire d'efficacité a été rapportée chez 1,39% des patients sous apixaban contre 3,86% sous enoxaparine, soit une réduction absolue du risque en faveur de l'apixaban de 2,47 %. Les événements hémorragiques majeurs (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement pertinentes) ont concerné 3,6% des patients recevant l'apixaban et 4,3% de ceux traités par enoxaparine.

En conclusion, l'apixaban a démontré une réduction statistiquement supérieure du critère principal d'efficacité et ce, quel que soit l'étude. Pour le critère principal de tolérance, à savoir les hémorragies majeures et les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes, il n'y a pas de différence significative entre apixaban et enoxaparine. Néanmoins, et comme pour Pradaxa® et Xarelto®, l'interprétation des résultats des études sur la thromboprophylaxie menées avec ces NACO reste difficile, en l'absence de définition cohérente et claire des saignements majeurs dans les études antérieures réalisées.

Tableau 11 : Résultats en termes d'efficacité des deux études pivot de phase III [113]

Etude	ADVANCE-3 (hanche)			ADVANCE-2 (genou)		
Traitement de l'étude	Apixaban	Enoxaparine	p	Apixaban	Enoxaparine	p
Dose	2,5 mg po	40 mg sc		2,5 mg po	40 mg sc	
Durée du traitement	2x/j	1x/j		2x/j	1x/j	
	35 ± 3 j	35 ± 3 j		12 ± 2 j	12 ± 2 j	
Total ETEV/ décès toutes causes						
Nombre d'évènements/sujets	27/1 949	74/1 917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Taux d'Evènements	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Risque relatif	0.36			0,62		
95% IC	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
ETEV Majeurs						
Nombre d'évènements/sujets	10/2 199	25/2 195	0,0107	13/1 195	26/1 199	0,0373
Taux d'Evènements	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Risque relatif	0.40			0.50		
95% IC	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Tableau 12 : Résultats de tolérance des deux études de phase III* [113]

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po 2x/j 35 ± 3 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 35 ± 3 j	Apixaban 2.5 mg po 2x/j 12 ± 2 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 12 ± 2 j
Patients traités	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
<i>Période de traitement¹</i>				
Majeures	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatales	0	0	0	0
Majeures+ NMCP	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Toutes	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<i>Période de traitement postopératoire²</i>				
Majeures	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Toutes	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

*Tous les critères hémorragiques y compris hémorragie au site chirurgical

NMCP : Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

¹Inclus les évènements survenus après la première administration d'énoxaparine (avant l'intervention chirurgicale)

²Inclus les évènements survenus après la première administration d'apixaban (après l'intervention Chirurgicale)

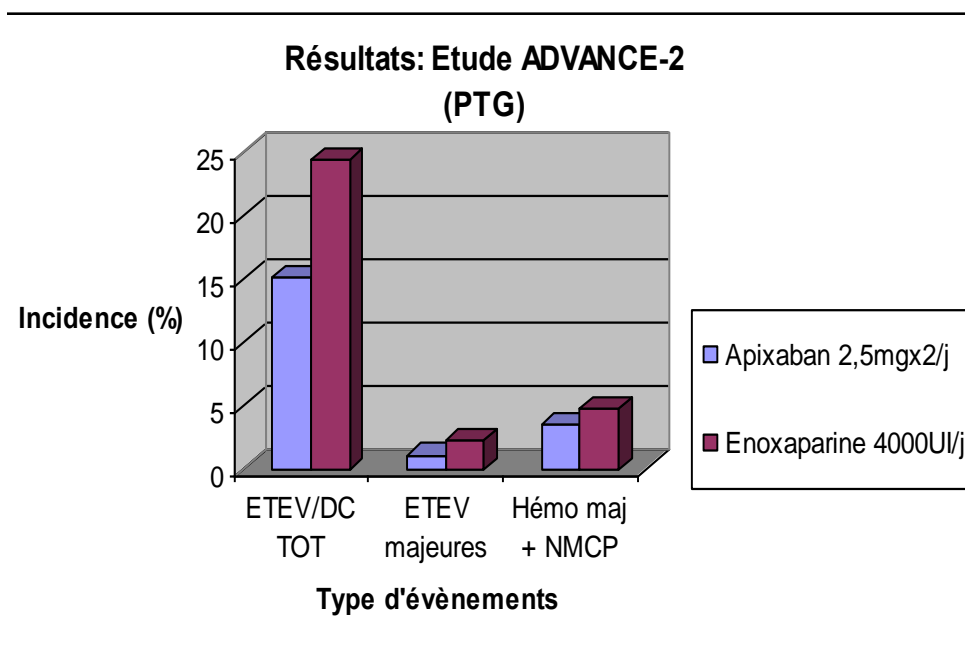


Figure 35 : Evaluation des critères principaux d'efficacité et de tolérance de l'étude ADVANCE-2

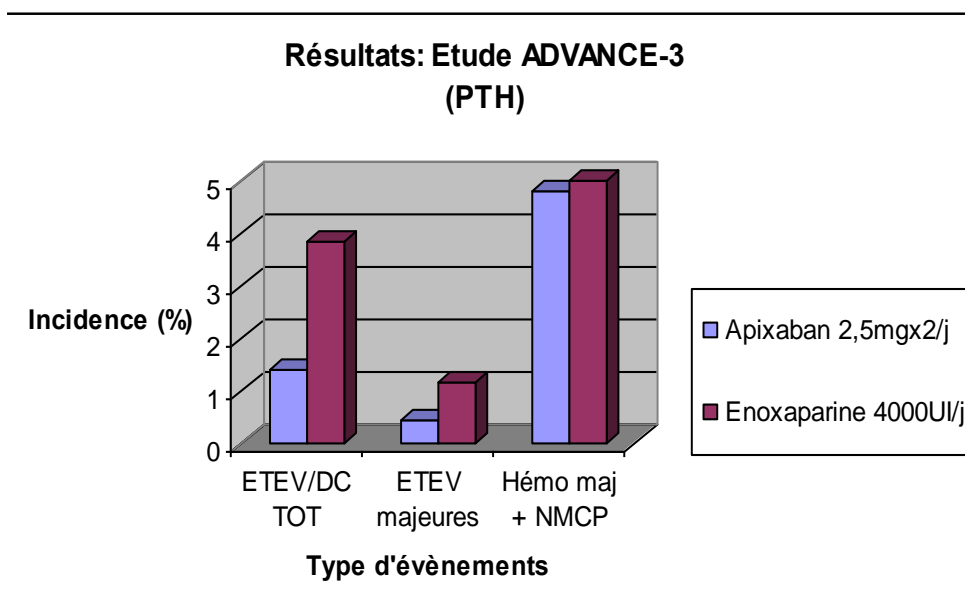


Figure 36 : Evaluation des critères principaux d'efficacité et de tolérance des l'étude ADVANCE-3

5. Discussion sur le bénéfice apporté par les nouveaux anticoagulants oraux

Dans cette dernière partie, nous allons porter un regard critique sur les données des études cliniques des différents médicaments au cœur du sujet et répertorier les avantages et les inconvénients de chacun d'entre eux.

Le développement de ces nouvelles molécules fit suite à un constat, les traitements classiques présentaient des inconvénients majeurs, notamment une administration parentérale exclusive et/ou index thérapeutique étroit et/ou variabilité de réponse nécessitant un suivi biologique et des adaptations posologiques fréquentes et/ou risque d'iatrogénie grave.

Partant de là une question se pose, qu'est ce que l'anticoagulant idéal ?

L'anticoagulant « idéal » devrait être administrable par voie orale, facile à prescrire, avoir une action immédiate, prévisible et reproductible. Ne pas présenter d'interactions avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation et pouvoir être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère, chez l'insuffisance hépatocellulaire, chez le sujet très âgés ou de poids extrêmes avec des schémas posologiques identiques. Tout en étant efficace, avec peu d'effets secondaires et disposer d'un antidote [115]. Ces pistes ont permis de développer des molécules présentant certaines de ces caractéristiques pour améliorer la sécurité d'utilisation et le confort des patients.

Mais présentent-elles réellement un rapport bénéfice/risque plus important que leurs aînées ? C'est la question à laquelle nous allons essayer de répondre.

5.1 Des questionnements

Tout d'abord, portons notre attention sur l'objet de ces études. Pour le dabigatran comme pour le rivaroxaban ou l'apixaban, il s'agissait de démontrer la non-infériorité de ces molécules par rapport à l'énoxaparine et non pas leur supériorité en termes d'efficacité primaire et de tolérance, du moins dans un premier temps. Ce qui réduit grandement le progrès de santé publique escompté et explique la faible amélioration du service médical rendu (ASMR) de ces principes actifs.

Il faut également discuter l'interprétation clinique des résultats, souvent sujette à discussions. En effet, les études cliniques étant très onéreuses, elles sont souvent axées sur la demande des autorités d'enregistrement pour valider l'indication et l'autorisation de mise sur le marché de la molécule au détriment de critères qui paraissent cliniquement plus pertinents, comme nous l'avons vu précédemment avec les études sur le fondaparinux. En effet, la définition du critère primaire d'efficacité, point essentiel qui permettra de valider la supériorité ou la non-infériorité d'une nouvelle molécule par rapport à son comparateur actif diffère entre les études des trois NACO que nous venons d'étudier. Ainsi, si l'on peut conclure à la supériorité ou à la non infériorité par rapport à l'énoxaparine, aucune comparaison directe n'est permise entre ces molécules. Autre point plus problématique, le sur-risque hémorragique, évalué non pas sur l'ensemble des hémorragies, y compris les hémorragies mineures ou asymptomatiques, mais exclusivement sur des hémorragies majeures dont l'analyse peut parfois prêter à caution selon la définition utilisée. Par exemple, les études RECORD 1 et 2, les deux plus cliniquement pertinentes pour le rivaroxaban, avaient comme critère d'évaluation principal de tolérance, un critère très vaste à savoir les hémorragies majeures [116]. Alors que dans les études concernant Pradaxa®, le critère principal de tolérance était mieux défini et concernait les hémorragies fatales, les hémorragies plus importantes que prévues, celle nécessitant une réintervention, l'arrêt du traitement ou des hémorragies symptomatiques d'organes bien définis. Dans les études concernant Arixtra®, la définition était proche de celle de Pradaxa® à la différence que dans les études RE-NOVATE et RE-MODEL les hémorragies majeures étaient fonction de la perte d'hémoglobine, alors que pour les études cliniques d'Arixtra® elles étaient fonction d'un « bleeding index ». Enfin dans les études ADVANCE, le critère principal de tolérance incluait les « hémorragies non majeures cliniquement pertinentes », une définition vague qui comme pour Xarelto® laisse entrevoir une appréciation différente d'un

observateur à l'autre.

En résumé, aucune des études concernant ces différentes molécules, qui toutes sont utilisées dans la même indication n'ont ni la même définition de l'efficacité primaire, ni la même définition des saignements évaluant le critère primaire de tolérance. Ces variations d'une étude à l'autre, excluant même parfois le saignement du site opératoire, alors même qu'il s'agit d'évaluer la sécurité d'une molécule après chirurgie prètent à caution d'une part et d'autre part empêchent de comparer la tolérance de ces nouvelles molécules entre elles [110].

Dernier point important, le profil des patients des études cliniques ne correspond pas toujours à celui des patients concernés en pratique quotidienne, en effet les études cliniques excluent souvent les patients à risque comme les obèses morbides, les insuffisants rénaux, les patients présentant une augmentation des transaminases avant l'étude ou les sujets très âgés. Or, ces derniers représentent une part non négligeable des patients en chirurgie orthopédique, une nouvelle fois les résultats obtenus dans les études peuvent présenter un biais d'interprétation.

5.2 Avantages et/ou inconvénients

Bien évidemment, le confort lié à la voie d'administration et l'absence de suivi biologique du traitement semblent à priori être des avantages indéniables, mais paradoxalement ils peuvent mettre en exergue certaines difficultés.

La voie orale nécessite que le patient soit conscient et qu'il adhère à son traitement, or un patient comateux ou présentant une pathologie altérant son état de conscience ne peut donc en bénéficier. Ce rare inconvénient de la voie orale n'est certes pas fondamental chez les patients ayant eu une arthroplastie de la hanche ou du genou qui sont relativement en bonne santé. Mais il est à prendre en compte étant donné l'inexistence de formes destinées à l'administration parentérale de ces médicaments, notamment depuis l'extension de leur AMM. L'absence de suivi du traitement, qui est un autre avantage mis en avant par les laboratoires titulaires de l'exploitation, ne permet ni de déceler une éventuelle anomalie biologique révélatrice de la survenue d'effets indésirables comme une anémie par saignement ou une augmentation des transaminases hépatiques témoins d'une affection hépatique, ni de vérifier l'observance du patient. Or, on le sait, l'observance c'est-à-dire le fait que le patient prenne correctement et jusqu'à la fin son traitement est un point crucial pour l'efficacité de ce dernier. En effet et peut être plus encore pour ces traitements, une bonne observance est nécessaire car l'oubli de 2 ou 3 prises conduit à une inefficacité complète du médicament [65].

Les héparines n'étaient certes pas très commodes d'utilisation car nécessitant la venue d'une infirmière pour administrer la ou les doses quotidiennes mais avaient pour avantage l'assurance que le traitement était administré en temps et en heure et aussi longtemps que nécessaire.

5.3 Un avantage indéniable

D'un point de vue pharmaco-économique, la balance penche clairement en faveur des NACO.

Tableau 13 : Comparatif des couts de traitement journalier des principaux traitements disponibles en prévention des TVP après chirurgie orthopédique majeure.

	Eliquis®		Pradaxa®		Xarelto®		Arixtra®		Lovenox®	
Posologie	2,5mg x 2/j		110 mg x 2/j		10mg/j		2,5mg/j		4000UI/j	
Indication	PTH	PTG	PTH	PTG	PTH	PTG	PTH	PTG	PTH	PTG
Durée traitement	32-38j*	10-14j*	28-35j*	10j	35j	14j	33j	7j	35j	10j
CTJ	5,85€	3,23€	2,53€	2,82€	2,57€	2,98€	7,4€ **	7,06€ **	8,65€ **	7,4€ **

CTJ : Cout du traitement journalier en prenant en compte le conditionnement le plus économique.

* Durée moyenne prise en compte de 35j pour Eliquis® en PTH, de 10j en PTG et de 30j pour Pradaxa® en PTH, pour le calcul du CTJ.

** CTJ ne tenant pas compte du surcoût engendré par le déplacement et l'administration du traitement à domicile par un infirmier, ni d'une éventuelle numération bihebdomadaire des plaquettes (Lovenox®).

A ceci il faut ajouter le tarif d'une injection sous cutanée d'HBPM ou d'Arixtra® correspondant à 1 AMI soit 3,15€, une indemnité forfaitaire de déplacement au domicile du patient (IFA) soit 2,5€, si l'infirmier se déplace uniquement pour cette injection une majoration à l'acte unique (MAU) de 1,35€ soit un total de 7€ pour une injection et par jour remboursé à 65% par la sécurité sociale pour le régime général. Il faut également ajouter le cout d'une numération plaquettaire deux fois par semaine, la prise de sang correspondant à 1,5 AMI soit 4,73€ ainsi que la MAU et l'IFA pour un total de 17,16€ par semaine remboursé dans les mêmes conditions. En cas d'injection sous cutanée et de prise de sang le même jour, les MAU pour les deux actes sont supprimées [117].

L'analyse de ces résultats met en lumière l'intérêt économique majeur des nouveaux anticoagulants oraux par rapport à Arixtra® et au Lovenox® avec une différence significative avoisinant les 5 € par jour de traitement sans tenir compte du surcout notable engendré par le déplacement et l'administration du traitement par l'infirmier au domicile du patient ainsi que de la numération plaquettaire pour les HBPM. Toutefois, Eliquis®, dernier né des NACO reste plus onéreux que ces Pradaxa® ou Xarelto®.

A l'heure des questionnements sur l'avenir de la protection sociale en France et sur les moyens de réduire le déficit de la branche maladie de la sécurité sociale, qui était de 8,6 milliard d'euros pour l'année 2011, le développement des prescriptions de ces nouveaux anticoagulants oraux serait un réel exemple de maîtrise des dépenses de santé.

5.4 Inconvénients

La mise sur le marché de ces nouveaux anticoagulants laisse entrevoir un problème majeur, que faire en cas de surdosage ?

L'absence d'antidote spécifique aux nouveaux anticoagulants oraux est un problème fréquemment soulevé. Certes la demi-vie de ces produits n'est pas excessive de 14 à 17 h pour le dabigatran, de 5 à 9 h pour le rivaroxaban et de 8 à 11h pour l'apixaban ce qui pourrait rendre acceptable l'absence d'antidote spécifique dans de nombreux cas. Mais en cas d'hémorragie massive ou d'urgence chirurgicale, un antidote reste nécessaire. S'il existe des antidotes pour les AVK que sont notamment la vitamine K injectable, ou des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants et pour l'héparine standard le sulfate de protamine.

Qu'en est-il pour ces molécules ?

Comme nous l'avons expliqué précédemment, selon une étude menée aux Pays-Bas qui ne concernait que 12 volontaires sains. Un complexe prothrombinique non activé annulait l'effet anticoagulant du rivaroxaban, en revanche pour le dabigatran, ce complexe s'est avéré inefficace, du moins dans les conditions définies et à la dose testée [118].

De même en cas d'hémorragie majeure, l'hémodialyse est efficace pour le dabigatran, mais ne le serait pas pour le rivaroxaban en raison de sa liaison importante avec l'albumine.

Pour y pallier un « leurre » du facteur Xa, qui est un antidote spécifique du rivaroxaban et de l'apixaban, est en cours de développement. Pour l'apixaban, l'administration d'un des procoagulants suivants pourra être envisagée en cas d'hémorragie critique. Un concentré de complexe prothrombinique ou du facteur VIIa recombinant, mais il n'existe pour le moment aucune donnée sur le traitement de patients avec ces médicaments [119].

Pour Arixtra® non plus aucun antidote n'est disponible, la commission nationale de pharmacovigilance insiste d'ailleurs sur l'intérêt de son développement.

La commission de transparence a rendu un avis positif le 29 février 2012 pour l'extension d'AMM de Pradaxa® et le 14 mars 2012 pour l'extension d'AMM de Xarelto® dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en cas de non contrôle de l'INR. Cette extension d'AMM laisse entrevoir une augmentation conséquente des patients traités par ces nouveaux anticoagulants. Le corolaire sera inéluctablement une augmentation des risques de surdosages et d'hémorragies. L'intérêt du développement rapide d'antidotes spécifiques se fait donc de plus en plus pressant.

Un autre inconvénient découle de cette extension d'AMM pour Pradaxa®, il s'agit de posologies parfois identiques mais pour des indications différentes, ce qui crée un risque de confusion pour le pharmacien lors de la délivrance.

En effet les posologies peuvent être identiques dans les deux indications comme le montre ce tableau

Tableau 14: Différentes posologies de Pradaxa® suivant ses deux indications, la posologie usuelle et les adaptations posologiques en fonction du terrain pathologique.

Pradaxa®	Posologie usuelle	Adaptation chez le sujet très âgé (>80ans), l'insuffisant rénal léger à modéré et en association avec le Vérapamil
Prévention des AVC chez les patients souffrant de Fibrillation auriculaire	150mg x 2/j	110mg x 2/j
Prévention des TVP et EP après PTH ou PTG	110mg x 2/j	75mg x 2/j

Les nouveaux anticoagulants sont des molécules sous surveillance en raison de leurs effets indésirables potentiellement graves.

En effet, pour toutes nouvelles substances actives, un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne, celui-ci faisant partie du dossier d'AMM. Il permet à la fois de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller ses conditions réelles d'utilisation.

Le PGR implique également des mesures complémentaires aux activités de routine, comme une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation, des mesures de minimisation du risque [120]. Concernant Pradaxa® le PGR européen met en lumière deux risques principaux liés à son utilisation, le risque hémorragique et le risque d'atteintes hépatiques. En complément de la pharmacovigilance classique, sont mis en œuvre un recueil exhaustif d'information pour les cas de saignements et d'hépatotoxicité, mais également des mesures d'évaluation spécifiques dans des populations à risque comme les insuffisants rénaux modérés, les patients à risques cardiovasculaire ou hémorragique élevé. Quant à Xarelto® les risques mis en évidence par le PGR européen sont plus nombreux, on y retrouve le risque hémorragique et d'atteintes hépatiques, auxquels s'ajoutent le risque d'atteintes pancréatiques et de la fonction rénale. Ces deux médicaments ne font actuellement plus partie de la liste des médicaments sous surveillance renforcée de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) mise en place après le scandale de l'affaire Mediator®.

Le dernier état des lieux de surveillance des anticoagulants en France de Juillet 2012 de l'ANSM ne fournissait pas de données concernant le suivi national, la commercialisation d'Eliquis® étant trop récente dans notre pays, cependant un PGR européen est dore et déjà mis en place et comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques.

Arixtra®, quant à lui en fait toujours partie au motif de surveiller les complications hémorragiques et son utilisation inadaptée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal [121].

En effet, le rapport du 27 septembre 2011 de la commission nationale de pharmacovigilance a pointé du doigt l'utilisation hors AMM d'Arixtra® en médecine de ville pour les patients pris en charge pour des cancers ou nécessitant une anticoagulation à moyen voir long terme et pour lesquels un traitement par AVK n'est pas adapté, ces mésusages seraient responsables de plus de 50% des accidents hémorragiques.

Pour pallier ce problème, la commission nationale de pharmacovigilance propose la mise à disposition d'urgence d'une forme d'Arixtra® 1,5 mg qui limiterait selon elle la survenue d'un nombre non négligeable d'accidents hémorragiques.

En conclusion de ce paragraphe, on peut attester que cette surveillance post AMM représente un progrès important pour maîtriser le risque iatrogène mais n'a pour l'heure démontré aucune réduction du rapport bénéfice/risque pour ces nouvelles molécules.

Tableau 15: Avantages et inconvénients des trois principales classes d'anticoagulants utilisées en prophylaxie des ETEV après chirurgie orthopédique majeure.

	Avantages	Inconvénients
NACO (Pradaxa®/Xarelto®/Eliquis®)	Administration per os, action rapide Absence de suivi biologique Absence de TIH Origine synthétique Aspect pharmaco-économique Utilisation sans adaptation posologique chez l'IR léger à modéré pour Eliquis®	Observance Nombreuses interactions médicamenteuses Adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal léger à modéré et le sujet âgé (Pradaxa® et Xarelto®) Absence d'antidotes Faible recul
Arixtra®	Absence de suivi biologique Absence de TIH Origine synthétique Bonne observance Peu d'interactions médicamenteuses	Administration parentérale exclusive Contre indiqué chez l'insuffisant rénal Absence d'antidote
HBPM (Lovenox®)	Excellente biodisponibilité Recul sur la sécurité d'utilisation Bonne observance Peu d'interactions médicamenteuses Adaptation facile en fonction du poids Présence d'un antidote	Administration parentérale exclusive Origine animale Risque de TIH Contre indiqué chez l'IR Demi-vie longue Absence d'antidote

5.5 Avis des autorités de santé

Selon la commission de transparence, le service médical rendu (SMR) est important aussi bien pour Pradaxa®, que pour Xarelto®, que pour Eliquis®, au même titre que pour le Lovenox®, car il est évalué essentiellement sur la gravité de la pathologie traitée, à savoir la MTEV, cette dernière étant un véritable problème de santé publique représentant un risque de mortalité élevé. Ces deux nouvelles molécules présentent un rapport efficacité/effets indésirables importants mais aucun impact supplémentaire, par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle, en termes de réduction de la morbi-mortalité liée aux complications de la MTEV ou aux hémorragies majeures induites par les traitements anti-thrombotiques.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui quant à elle, évalue uniquement le bénéfice apporté par ces nouvelles molécules par rapport au traitement de référence préexistant à savoir le Lovenox®, sans tenir compte de la gravité de la pathologie à traiter est de niveau V pour le Pradaxa®, c'est-à-dire qu'il n'y a aucune amélioration dans la prévention des ETEV chez les patients opérés d'une PTH ou d'une PTG malgré une forme orale plus simple et plus confortable d'utilisation. Concernant le Xarelto® et Eliquis® il est de niveau IV c'est-à-dire qu'ils apportent une amélioration mineure dans cette même indication par rapport au Lovenox® en termes d'efficacité sans augmenter le risque de saignements.

6. Conclusion

En conclusion, l'absence de recul sur ces nouveaux médicaments mis en avant par certains, n'est à mon sens pas un argument suffisant pour les bannir de l'arsenal thérapeutique. Au contraire, seul le développement de leurs prescriptions accompagné d'un suivi post AMM permettra d'étayer les données disponibles en termes d'efficacité et de sécurité. De plus, ces molécules ont une large fenêtre thérapeutique. L'absence de contrôle régulier de l'hémostase et leur administration par voie orale ne requérant pas d'ajustement, leur origine synthétique offrant une sécurité d'approvisionnement et moins de risques de contamination que les HBPM et le potentiel gain économique pour l'assurance maladie devraient entraîner à préférer leur utilisation chez un grand nombre de patients dans les indications accordées par les autorités de santé [66].

Toutefois, si les nouveaux anticoagulants oraux apportent un confort d'utilisation indéniable au patient, alliant une efficacité semblable aux HBPM en termes de prévention des ETEV, sans augmenter pour autant le risque hémorragique, ils n'apportent que peu ou pas d'avancée sur le plan médical et ne modifient pas le fond de la prise en charge du risque thromboembolique en chirurgie orthopédique majeure.

La mise sur le marché d'un « anticoagulant idéal » requière encore quelques efforts. Seul un financement approprié permettra d'entrouvrir cette porte mais sans garanties de résultats, ni de bénéfices associés.

Alors que les grandes entreprises pharmaceutiques mondiales se trouvent dans un contexte de crise économique mondiale, de concurrence avec les génériqueurs et d'érosion de leur taux de rentabilité, cette solution coûteuse à court terme semble à écarter pour les prochaines années.

Références bibliographiques

- [1] Jobin F.
L'hémostase.
Les Presses de l'Université de Laval. 1995 ; p. 72-83
- [2] Sampol J.
Manuel d'hémostase.
Editions scientifiques et médicales, Elsevier. 1995 ; p. 37-70
- [3] Samama M.M et al.
Hémorragies et thromboses.
Masson. 2004 ; p. 3-8
- [4] Martin C, Riou B, Vallet B.
Physiologie humaine appliquée.
Réédition Wolters Kluwer France. 2009 ; p. 169-177
- [5] Robert S.
Diaporama : Cascade de la coagulation et inflammation.
Namur Thrombosis and Hemostasis Center. 2011-2012; 41p
- [6] Lévesque H. et al.
Accidents thrombotiques chez les patients artéritiques atteints d'une anomalie de l'hémostase.
Sang Thrombose des Vaisseaux, Mini-revues. 1997 : Vol 9, N° 4 ; p 227-234
- [7] Samama M.M, Depasse F.
Annales de Biologie Clinique. 2009. (67), N° 5 ; p 525-534
- [8] Hémostase : Antagonistes de la vitamine K.
Régulation physiologique de la coagulation et ses différents acteurs.
<http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=1419>, consulté le 12 Juin 2012
- [9] Juhan-Vague I, Alessi MC.
TAFI : Lien moléculaire entre les processus de coagulation et de fibrinolyse.
STV ; 1998. (10) ; p 57-74
- [10] Lapandry C, Lapostolle F.
Accidents thromboemboliques et voyages aériens. 2004. (83) ; p 81-96
- [11] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA. et al.
VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE).
Thromb Haemost. 2007. 98(4); p 756-764
- [12] Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.
L'état de santé de la population en France. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique.
Rapport 2009-2010. Objectif 72 ; p 268-271

- [13] Franco R, de Jonge E, Dekkers PE et al.
The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation.
Blood 2000. (96) ; p 554-559
- [14] Horellou MH, Elalamy I, Samama MM, Samama M.
Physiologie et facteurs de risque des thromboses veineuses.
Réédition Walters Kluwer France 2009 ;(14) :179-186
- [15] Rosendaal FR.
Venous thrombosis : The roles of genes environment and behaviour.
Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2005 ; p 1-12
- [16] Jude B, Watel A.
Physiologie de l'hémostase. In Hémorragies et thromboses péri-opératoires, approche pratique.
Masson. 2000 : p 3-8
- [17] Sevitt S.
The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins.
J Clin Pathol. 1974: (27); p 517-528
- [18] Hirsh J, Hoak J.
Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professional.
Circulation. 1996: (93); p 2212-2245
- [19] Turkstra F, Koopman MM, Büller HR.
The treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Thromb Haemost. 1997: (78); p 489-496
- [20] Agnelli G, Becattini C.
Acute pulmonary embolism.
N Eng J Med. 2010 : (363); p 266-274
- [21] Meneveau N.
Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : Etiologie, Physiopathologie, Diagnostic, Evolution, Pronostic et Traitements.
<http://besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php>, consulté le 01 septembre 2012.
- [22] Ben Abdelkader I.
Embolie pulmonaire, ça coince sur l'autoroute artérielle...
<http://www.livretsante.com/mes-pages/articles.php?arti=1933&PHPSESSID=c19ca1015835f9b675598e5d30cb4fed#>, consulté le 01 septembre 2012
- [23] Samama MM.
An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study.
Arch Intern Med. 2000: (160) ; p 3415-3420

- [24] Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al.
A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study.
Arch Intern Med. 1991;151 (5); p 933-938
- [25] Bonifacj C, Quere I, Dupuy C et al.
Case control studies of the risk factors for deep vein thrombosis in an adult population hospitalized in internal medicine.
Revue Épidemiol Santé Publique. 1997; 45 (6); p 465-473
- [26] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al.
Risk factors for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study.
Arch Intern Med. 2000; 160 (6); p 809-815
- [27] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al.
A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women.
JAMA. 1997; 277; p 642-645
- [28] Ministère des affaires sociales et de la Santé.
Communiqué de presse du 20 septembre 2012.
<http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/fin-du-remboursement-des-pilules,15158.html>, consulté le 26 septembre 2012
- [29] Donati MB.
Cancer and thrombosis.
Haemostasis. 1994; (24) 2; p 128-131
- [30] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS et al.
The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study.
Thromb Haemost. 2001; (85); p 430-434
- [31] Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al.
Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease.
Am J Gastroenterol. 2004; (99); p 97-101
- [32] Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araujo FM et al.
High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; (15); p 1157-1163
- [33] Cameron J.S.
Coagulation et complications thrombo-emboliques au cours du syndrome néphrotique.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Paris, Flammarion 1983 ; p 137- 173
- [34] Zornberg GL, Jick H.
Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism : a case-control study.
Lancet. 2000; (356) ; p 1219-1223

- [35] La Revue Prescrire.
Neuroleptiques : Thromboses veineuses et embolies pulmonaires ; À prendre en compte dans les choix et le suivi. 2006, N°275 ; p 588-589
- [36] Eldor A.
Thrombophilia, thrombosis and pregnancy.
Thromb Haemost. 2001: 86 (1); p 104-111
- [37] Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD et al.
Risk factors for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post-partum : a population based, case-control study.
Am J Obstet Gynecol; 2001: 184 (2); p 104-110
- [38] Simpson El, Lawrenson RA, Nightingale AL et al.
Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium : incidence and additional risk factors from a London perinatal database.
BJOG. 2001: 108 (1); p 56-60
- [39] Rosencher N, Boucebc KJ, Menichella G, et al.
Orthopaedic surgery transfusion haemoglobin European overview: the OSTHEO study (extended abstract).
Transfus Clin Biol. 2001: 8; p 211-213
- [40] Samama C, Barré J, Clergue F, Samii K.
Traitement anticoagulant et anesthésie loco-régionale.
Ann Fr Anesth Réanim. 1992: 11 ; p 282-287
- [41] Dr Chanzy N, chirurgien orthopédiste à Paris.
Différentes phases de l'intervention de la pose d'une prothèse totale de hanche.
<http://www.chirurgie-orthopedie-chanzy.com/chirurgie-orthopedique/prothese-de-hanche.php>, consulté le 07 aout 2012.
- [42] Dr Chanzy N, chirurgien orthopédiste à Paris.
Différentes phases de l'intervention de la pose d'une prothèse totale de genou.
<http://www.chirurgie-orthopedie-chanzy.com/chirurgie-orthopedique/prothese-de-genou.php>, consulté le 07 aout 2012.
- [43] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al.
Prevention of venous thromboembolism.
American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008: (133); p381-453.
- [44] Haas S, Lassen RL.
Venous thromboembolism after elective hip and knee replacement surgery.
EHJHPP. 2010: (16); p 17-19
- [45] Blann AD, Lip GY.
Venous thromboembolism.
BMJ. 2006: 332(7535); p 215-219

- [46] Nicolaides AN.
Prevention of venous thromboembolism.
International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence.
Int Angiol. 2001; (20); p 1-37
- [47] Cohen A.T et al.
Anderson Late Breaking Clinical Trial: A Large-Scale, Global Observational Study of Venous Thromboembolism Risk and Prophylaxis in the Acute Hospital Care Setting: The Endorse Study.
- [48] N. Rosencher et al.
Prévention thromboembolique en chirurgie orthopédique du membre inférieur.
Maîtrise Orthopédique n°117. 2002.
<http://www.maitrise-orthop.com/viewPage.do?id=970>, consulté le 23 août 2012.
- [49] Barré J et al.
La thrombose asymptomatique en orthopédie : outil méthodologique ou critère intermédiaire ?
Sang Thrombose Vaisseaux. Mini-revues. 2002 : Vol 14, N° 6 ; p 341-346.
- [50] White RH, Romano PS, Zhou H, et al.
Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty.
Arch Intern Med 1998; (158); p 1525-1531.
- [51] Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, et al.
Postoperative surveillance for deep venous thrombosis with duplex ultrasonography after total knee arthroplasty.
J Bone Joint Surg (Am). 1994; (76); p 1649-1657
- [52] C. Vielpeau.
Diaporama : Prévention de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique.
73p
- [53] Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Kien A, Laroche JP, Quéré I.
Thromboses veineuses profondes distales isolées des membres inférieurs : épidémiologie et prise en charge.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866312005280>, consulté le 07 septembre 2012.
- [54] Abdel-Salam A, Eyres KS.
Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study.
J Bone Joint Surg (Am). 1995; (77); p 250-253.
- [55] Phlébites et embolies pulmonaires : Une complication redoutée de la chirurgie.
Brochure de la ligue Française contre la maladie veineuse thromboembolique. Article 44.
<http://www.live-mvte.org/spip.php?article44>, consulté le 08 septembre 2012.
- [56] Dixon B, Santamaria J, Campbell D.
Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery.
Chest. 2005; 128; p 229-236.

- [57] Hinterhuber G, Bohler K, Kittler H, et al.
Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia.
Dermatol Surg. 2006; 32; p 632-639.
- [58] F. Aubrun, M. Le Guen.
Anesthésie en orthopédie.
Congrès national d'anesthésie et de réanimation. 2007. Les Essentiels. p 365-390
- [59] Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
Référentiel du collège national des enseignants de chirurgie et de médecine vasculaire. N° 135
http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135_mte.pdf, consulté le 08 septembre 2012.
- [60] Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al.
Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis.
N Engl J Med. 2003; 349; p 1227-1235.
- [61] Achkar A, Horellou MH, Parent F.
Conférences d'experts : Le traitement antithrombotique de la maladie thromboembolique veineuse.
Revue des maladies respiratoires. 2005 : Vol ; p 833 -840.
- [62] Geerts WH et al.
Persistance de TVP phlébographiques totales et proximales malgré une prophylaxie avec HBPM.
Chest 2001 : 119 ; p 132-175.
- [63] Mantilla CB.
Fréquence des événements thrombotiques sur 10 244 patients.
Coll Anesthesiology. 2002; 96(5); p1140-1146.
- [64] La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse.
HAS. 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf, consulté le 26 septembre 2012.
- [65] Dumont B, Faille D, Ajzenberg N.
Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse.
La Revue Médecine/sciences. 2011 : 27 ; p 493-500
- [66] Samama MM et al.
Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants.
Journal des Maladies Vasculaires.2011 : 36 ; p 10-15.
- [67] De nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients sous AVK.
Focus n°4-HAS. 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_718014/n4-focus, consulté le 19 septembre 2012.
- [68] Godier A, Samama CM.
Journal des Maladies Vasculaires. 2010 : 35 ; p 146-154

- [69] Boneu B, Casenave JP.
Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation. Seconde édition. 1997 ; p 259.
- [70] Monographie de Calciparine®. Thériaque. Consulté le 12 juillet 2012.
- [71] Correspondances en neurologie vasculaire.
Editorial N° 1. 2001
- [72] Guide de prescription des HBPM.
COMEDIMS du CHU d'Albi. Juin 2003
- [73] La Revue du Praticien- Médecine générale.
2000. Tome 14. N° 519.
- [74] Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al.
Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.
Chest. 2001 ; 119 ; p 108-121.
- [75] Thrombopénie induite par l'héparine.
Conférence d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation. 2002
- [76] Thrombosis research. 2003. Volume 109. Issue 1; p 1–11
- [77] Bauer KA et al.
Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide : the first of a new class of antithrombotic agents the selective for factor Xa inhibitor.
Cardiovasc Drug Review 2002; 20; p 37-52
- [78] Lormeau JC, Herault JP.
The effect of the synthetic pentasaccharide SR9017A/ORG31540 on thrombin generation ex vivo is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa.
Thromb Haemost. 1996; 74; p 1474-1417.
- [79] Walenga JM et al.
The inhibition of the generation of thrombin and the antithrombotic effect of a pentasaccharide with sole anti-factor Xa activity.
Thromb Res. 1988; 51; p 23-33.
- [80] Delecroix M.
Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique : du changement ! 2009
- [81] La lettre du Pharmacologue. 2003. Vol 17. N°4 ; p118-122
- [82] Steib A, Samama C.M.
Prévention de la maladie veineuse thromboembolique périopératoire.
Les Essentiels. 2005 ; p 309-322
- [83] Spahn D.R. et al.
Application de fondaparinux: Nouvelles recommandations pour l'anesthésiologie.
Groupe d'experts «Fondaparinux and Anesthesiology». 2009.
- [84] Petzborn E. et al.
Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor.
Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2010 ; 30 ; p 376-381.

- [85] Fontana P, Bounameaux H.
Nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009.
Rev Med Suisse. 2009 : 5 ; p 303-307
- [86] Petzborn E. et al.
In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor.
J.Thromb Haemost. 2005: 3; p 514-521
- [87] Petzborn E. et al.
Inhibition of thrombin generation by rivaroxaban BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor-in human plasma.
Hamostaseologie. 2007: 27; p 47
- [88] Bayer Schering Pharma.
Xarelto® (rivaroxaban 10mg tablets): EU summary of product characteristics.
http://xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30Sept2008.pdf, consulté le 22 juin 2012.
- [89] Lang D, Freudenberg C, Weinz C.
In vitro metabolism of rivaroxaban, an oral, direct Xa inhibitor, in liver microsomesl hepatocytes of rats, dogs, and humans.
Drug Metab Dispos; 2009: 37(5); p 1046-1055
- [90] Monographie Xarelto® 10mg. Thériaque, consulté le 22 juin 2012.
- [91] Bellamy L.
Experience d'une année de prescription du Xarelto®.
D'après la communication de Mouret P. Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil locomoteur. 2010 : 96 ; p 5-7.
- [92] Commission de transparence-HAS. Avis du 14 Mars 2012 relatif à Xarelto®.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf, consulté le 16 juillet 2012.
- [93] Xarelto®
La Revue Prescrire 2010.Tome 30. N°326. P 393
- [94] Catia Marzolini. et al.
Clinical Pharmacology & Therapeutics.
American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 2012.
http://www.nature.com/clpt/journal/v75/n1/fig_tab/clpt20042f1.html, consulté le 01 octobre 2012.
- [95] Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR, et al.
Direct thrombin inhibitors.
NEJM. 2005: 353; p 1028–1040
- [96] Troconiz IF. et al.
Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran étexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery.
J Clin Pharmacol. 2007: 47; 371-382

- [97] Commentaires sur les études concernant les NACO dans la FA et orientations pour la pratique.
Minerva 2012; 11(7); p 84-85
- [98] P. Mismetti, S. Laporte.
Dabigatran : données pharmaco-cliniques.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009 : 28 ; p8-14
- [99] Monographie Pradaxa® 110mg. Thériaque. Consulté le 22 juin 2012.
- [100] Raghavan N et al.
Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans.
Drug Metab Dispos. 2009 : 37(1) ; p 74-81)
- [101] BMS France.
Mentions légales et complètes ELIQUIS®.
http://www.bmsfrance.fr/IMG/pdf/mlc_eliquis_5_07_2012.pdf, consulté le 01 octobre 2012.
- [102] Carreiro J, Ansell J.
Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict.
Expert Opin Investig Drugs. 2008 : 17 ; p 1937-45
- [103] Monographie Eliquis ®. Thériaque. Consulté le 04 octobre 2012.
- [104] Summary of opinion: Eliquis, apixaban.
Communiqué du Committee for Medicinal Products for Human Use de l'EMA. 2012.
- [105] Roulet L. et al.
Nouveaux anticoagulants oraux en 2012 : aide à la gestion pratique. 2012 ; p14-16
- [106] Turpie AG et al.
For the pentasaccharide investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement.
NEJM. 2001 : 344 ; p 619-625
- [107] The European Agency for the evaluation of Medicinal Products.
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra-and-post-operative venous thromboembolic risk.
CPMP/EWP/707/98. 2000.
- [108] N.Rosencher.
Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2008 (27) ; p 22-27.
- [109] Eriksson BI. et al.
Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty.
NEJM. 2008; (358)26; p 2765-2775.
- [110] Lassen MR. et al.
Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty.
NEJM. 2008; 358; p 2776-2786.

- [111] Eriksson BI. et al.
Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomized, double blind, non inferiority trial.
Lancet. 2007: 370(9591); p 949-956.
- [112] Eriksson BI. et al.
Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial.
Journal of thrombosis & haemostasis 2007: 5(11); p 2178-2188.
- [113] Bristol-Myers Squibb/Pfizer.
Eliquis® RCP.
Circ_Eliquis_BMS_med_corrige.pdf, consulté le 28 septembre 2012.
- [114] Lassen MR. et al. ADVANCE-2 investigators.
Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial.
Lancet. 2010: 375; p 807-815.
- [115] L. Bertolotti, P. Mismetti.
Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse.
Revue des Maladies Respiratoires.2011 : 28 ; p 1008-1016.
- [116] Rivaroxaban : La voie orale ne fait pas tout.
La Revue Prescrire. 2009. Tome 29. N°307 : 327 ; p 326-329.
- [117] Ameli.fr.
Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). Version septembre 2012.
<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/gestionnaires-de-centres-de-sante/exercer-au-quotidien/ngap.php>, consulté le 29 septembre 2012.
- [118] Eerenberg ES. et coll.
Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombine complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.
Circulation 2011.
- [119] Spahn D.R. et al.
Groupe d'experts «Apixaban and anesthesiology»: Utilisation de l'apixaban.
Recommandations pour l'anesthésiologie. Edition 2012.
- [120] ANSM.
Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques.
<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/%28offset%29/3>, consulté le 17 septembre 2012.
- [121] ANSM.
Médicaments sous surveillance renforcée.
<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/%28offset%29/2>, consulté le 17 septembre 2012.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soumission : 15/01/2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Armand MESTIER</p> <p>Sur : LE RISQUE THROMBOTIQUE EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE MAJEURE ET SA PRÉVENTION PAR LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS.</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mme le Professeur Béatrice FAIVRE, PU Hématologie et Biologie Cellulaire</p> <p>Directeur : M le Docteur PERKIN, MCU-PH Hématologie Biologique</p> <p>Juges : - Madame Marie-Hélène KALINOWSKI- VILLARD, Pharmacien d'Officine - Monsieur Stéphane ZUILY, MCU-PH Médecine Vasculaire</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 15 novembre 2012</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center"> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 23.01.2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Principale KEDZIERZYCZ Vice-doyen  Francine BACHEUS</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 23.01.2012</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine</p> <p align="center"></p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 5619</p>

N° d'enregistrement : 6019

TITRE :

**LE RISQUE THROMBOTIQUE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE MAJEURE ET SA
PREVENTION PAR LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS**

**Thèse soutenue le 15/01/2013
Par Arnaud MISTLER**

RESUME :

Le concept de maladie thromboembolique veineuse regroupe en son sein deux entités apparemment distinctes, la thrombose veineuse profonde ou phlébite et l'embolie pulmonaire. En réalité la seconde est une complication de la première et peut avoir des conséquences graves, mettant en danger la vie du patient. Au plan physiopathologique, la maladie thromboembolique veineuse est considérée comme la résultante d'un déséquilibre entre facteurs anti et pro coagulants, initiée par une triade de facteurs que sont, la stase sanguine, les lésions de la paroi veineuse et l'hypercoagulabilité plasmatique. Ces dysfonctionnements de l'homéostasie veineuse sont regroupés sous le terme de triade de Virchow. Ils peuvent avoir pour origine, des causes propres au patient et/ou à son terrain, mais aussi des causes extérieures, la chirurgie orthopédique en est un parfait exemple. Ainsi, pour limiter le risque de thromboses dans ces circonstances, des moyens de prévention appropriés doivent être mis en œuvre. Les traitements anticoagulants y occupent une place prépondérante. Cette famille thérapeutique a connu une réelle évolution ces dernières années grâce à la mise sur le marché de nouvelles molécules, qui, administrées par voie orale sont destinées à remplacer les héparines dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur.

MOTS CLES : Risque thrombotique; Chirurgie orthopédique; Anticoagulants; Dabigatran; Rivaroxaban.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur Julien PERRIN Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier	Laboratoire d'Hématologie Biologique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
X– Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle