



Complications hémorragiques excessives sous fondaparinux : mythe ou réalité ?

Excessive bleeding with fondaparinux: fact or artifact?

G. Meyer*

Le fondaparinux fait partie des 70 médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). La publicité récente donnée à cette liste à l'occasion des événements liés au Mediator® vient jeter un doute sur la sécurité d'emploi de cette molécule, utilisée depuis 2003 pour la prophylaxie et depuis 2005 pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. La mise en place d'un plan de surveillance n'est pas récente : la décision en a été prise en 2007, date à laquelle une alerte de pharmacovigilance a été lancée à propos de complications hémorragiques survenues en France. Outre ces données de pharmacovigilance, nous possédons les résultats des grandes études qui ont évalué le fondaparinux dans la prévention et le traitement de la maladie veineuse thromboembolique par rapport aux traitements de référence que sont l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ; d'autres études ont rapporté des résultats sur des cohortes moins sélectionnées.

Une pharmacodynamique particulièrement sensible à la fonction rénale

La demi-vie d'élimination du fondaparinux est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids (1). Soixante-quatre à 77 % du fondaparinux sont excrétés par le rein sous forme inchangée. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 heures et de 72 heures chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Les sujets

de faible poids et les insuffisants rénaux sont ainsi les plus exposés à un risque de surdosage.

Résultats des essais thérapeutiques dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Le fondaparinux a fait l'objet de 2 études de grande envergure pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Les essais MATISSE figurent encore à ce jour parmi les plus grandes études d'évaluation d'un traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique : ils ont rassemblé plus de 4 400 malades atteints de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (2, 3). Aucun excès de complication hémorragique n'a été observé avec le fondaparinux. Dans l'essai sur les thromboses veineuses, le taux de complications hémorragiques graves durant la période initiale de traitement était de 1,1 % avec le fondaparinux et de 1,2 % dans le groupe traité par HBPM ; dans l'essai sur les embolies pulmonaires, les chiffres étaient de 1,3 % dans le groupe initialement traité par fondaparinux et de 1,1 % dans le groupe traité par héparine ; ces différences n'étaient pas significatives (2, 3). Dans l'essai sur les thromboses veineuses, l'âge moyen était de 61 ans, plutôt plus élevé que dans les autres essais portant sur cette pathologie ; dans l'essai sur les embolies pulmonaires, l'âge moyen était de 63 ans, et 16 % des patients traités par fondaparinux avaient une clairance à la créatinine entre 30 et 50 ml/mn ; toutefois, dans les 2 essais, le nombre de malades dont le poids était inférieur à 50 kg était très faible.

* Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité ; service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

Points forts

- » Les essais cliniques suggèrent une augmentation modérée du risque hémorragique avec le fondaparinux en prévention postopératoire de chirurgie de la hanche, mais pas dans les essais de traitement de la maladie veineuse thromboembolique.
- » Les accidents observés en routine sont souvent liés à un mésusage.

Mots-clés

Maladie veineuse thromboembolique
Embolie pulmonaire
Hémorragie
Fondaparinux

Respectivement, chez les patients de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans traités dans ces essais par fondaparinux pour cause de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, l'incidence des hémorragies était de 3,0 %, de 4,5 % et de 6,5 %, mais des chiffres similaires étaient observés dans les 2 groupes contrôles traités par HBPM ou par héparine non fractionnée (2, 3). Dans ces mêmes essais, l'incidence des hémorragies chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère était respectivement de 3,0 %, de 4,4 %, de 6,6 % et de 14,5 % sous fondaparinux, mais, là encore, des chiffres voisins étaient observés sous HBPM et sous héparine non fractionnée, témoignant du fait que le risque hémorragique chez les patients âgés et insuffisants rénaux augmente aussi avec les autres molécules, et ce dans des proportions similaires.

Autres sources

Dans un essai de prévention de la maladie veineuse thromboembolique en médecine, le fondaparinux a été comparé à un placebo et n'a pas été associé à un surcroît de complications hémorragiques graves (4). En revanche, dans les 4 études qui ont comparé le fondaparinux et l'énoxaparine pour la prévention des thromboses veineuses après chirurgie orthopédique, le taux d'hémorragies majeures était plus élevé chez les malades traités par fondaparinux (5). Enfin, l'analyse récente de 2 périodes dans un service de chirurgie thoracique a mis en évidence une augmentation des hémorragies pendant la période d'utilisation du fondaparinux comparativement à celle pendant laquelle l'énoxaparine était utilisée (6).

L'alerte de pharmacovigilance de 2007 et le suivi renforcé

Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 janvier 2007, 122 accidents hémorragiques ont été rapportés aux centres de pharmacovigilance français : il s'agissait de 64 hématomes et de 58 hémorragies. L'âge moyen était de 76 ans pour les hématomes et de 73 ans pour les hémorragies, plus élevé que celui des patients pour

lesquels un événement indésirable non hémorragique avait été signalé. Douze accidents (10 %) étaient intracrâniens, 36 (29 %) ont donné lieu à une transfusion, 14 (11 %) à une intervention chirurgicale de drainage et 18 (15 %) ont abouti au décès. Il s'agit donc d'accidents particulièrement sévères, mais il est probable qu'il y ait un biais de déclaration par notification des cas les plus graves. Le traitement préventif postopératoire était en cause dans 51 cas et le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique dans 66 cas ; une prescription hors AMM, témoignant d'un mésusage, était en cause dans 46 cas (38 %) et l'imputabilité du fondaparinux était considérée comme plausible ou vraisemblable dans 54 cas (44 %). La Commission nationale de pharmacovigilance, réunie le 27 mars 2007, a décidé d'adresser aux prescripteurs une lettre d'information pour leur rappeler les règles de bon usage et les appeler à une vigilance accrue chez les patients âgés, chez ceux de faible poids corporel et chez les insuffisants rénaux. La poursuite de la surveillance a également été décidée.

Une deuxième et une troisième analyses, effectuées respectivement en 2008 et en 2011, ont montré une diminution des notifications d'hémorragies par rapport au volume de prescription : il y avait 1 hémorragie notifiée pour 1795 patients traités jusqu'au 28 février 2007, puis 1 pour 2 624 patients traités du 1^{er} mars 2007 au 30 septembre 2008, et enfin 1 pour 2 820 patients traités du 1^{er} octobre 2008 au 31 mars 2011 (données colligées par le Centre régional de pharmacovigilance, hôpital européen Georges-Pompidou, selon une communication personnelle du Dr A. Lillo-Lelouet). Les accidents touchaient toujours plus souvent les patients âgés ; les données relatives au poids et à la fonction rénale étaient en revanche très parcellaires. La proportion d'accidents liés à un mésusage (traitement prolongé au-delà de la période recommandée, utilisation en dehors des indications, posologie inadéquate) restait élevée, de l'ordre de 50 %.

Que retenir ?

Les essais randomisés de grand effectif ont démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux en

Highlights

- » *Fondaparinux is associated with a slight increase in bleeding in the prophylaxis of venous thromboembolism after hip surgery but not in the treatment of established venous thromboembolism.*
- » *Bleedings events reported in real life are associated with malpractice in a significant number of cases.*

Keywords

Venous thromboembolism
Pulmonary embolism
Bleeding
Fondaparinux

prévention et lors de la phase initiale du traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse. Les propriétés pharmacodynamiques du fondaparinux, les études de prévention en orthopédie, des données de pharmacovigilance et des données rétrospectives suggèrent que le risque hémorragique induit par le fondaparinux pourrait être plus élevé que celui lié aux molécules plus anciennes chez les sujets âgés de poids inférieur à 50 kg et chez ceux dont la fonction rénale est altérée. Les données de pharmacovigilance montrent toutefois qu'une part importante des complications hémorragiques est liée à un mésusage. Comme les HBPM, le fondaparinux est contre-indiqué chez les malades atteints d'insuffisance rénale sévère. Dans ce cas, seule l'héparine non fractionnée peut être utilisée, ce qui implique une surveillance particulière du fait de l'augmentation des saignements observée avec tous les anticoagulants dans ce contexte. Chez les patients âgés, chez ceux dont la fonction rénale est modérément altérée, le fondaparinux peut être employé à condition de respecter scrupuleusement ses indications et la durée du traitement. Celle-ci est de 6 à 14 jours

pour la prévention de la maladie veineuse thromboembolique chez les patients alités pour cause médicale, de 6 à 9 jours après chirurgie viscérale chez des patients à haut risque ou après chirurgie orthopédique majeure programmée du membre inférieur, de 30 jours après chirurgie pour fracture de hanche, et de 7 à 10 jours lors de l'instauration du traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique, avec relais immédiat par les antagonistes de la vitamine K. À ce propos, il faut rappeler qu'il n'y a pas d'indication de traitement curatif au long cours avec le fondaparinux, notamment chez les patients atteints de thrombose au cours d'un cancer, qui doivent être traités par HBPM. ■

Conflits d'intérêts

– Essais cliniques, en qualité de co-investigateur, d'expérimentateur non principal ou de collaborateur à l'étude : Daichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis, Leo Pharma.
– Interventions ponctuelles : activités de conseil non rémunérées : Bayer, Leo Pharma.
– Conférences : invitations en qualité d'intervenant non rémunérées : Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim.
– Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) : Leo Pharma, Boehringer Ingelheim.

Références bibliographiques

1. Delavenne X, Zufferey P, Baylot D et al.; GETHCAM Study Group; POP-A-RIX Investigators. Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. *Thromb Haemost* 2010;104:252-60.

2. Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.

3. Büller HR, Davidson BD, Decousus H et al.; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.

4. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al.; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.

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

6. Girard P, Demaria J, Lillo-Le Louët A et al. Transfusions, major bleeding, and prevention of venous thromboembolism with enoxaparin or fondaparinux in thoracic surgery. *Thromb Haemost* 2011;106(6):1109-16.