



D. HIMBERT
Département de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Syndromes coronaires aigus : faut-il passer au fondaparinux ?

L'un des enjeux du traitement des syndromes coronaires aigus est d'améliorer l'efficacité clinique des antithrombotiques tout en limitant leur risque hémorragique, qui constitue un facteur pronostique majeur à court et à long terme.

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique, inhibiteur sélectif du facteur Xa, à longue demi-vie et forte biodisponibilité, déjà utilisé pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en orthopédie.

Pour les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST, les résultats de l'étude OASIS-5 suggèrent, malgré certains biais méthodologiques, qu'il apporte un bénéfice clinique net (efficacité + sécurité) supérieur à celui du traitement de référence, l'énoxaparine.

Pour les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST, l'étude OASIS-6 indique qu'il réduit la mortalité et les réinfarctus face à un placebo ou à l'héparine non fractionnée sans augmenter le risque hémorragique ou d'accident vasculaire cérébral, principalement chez les sujets traités par thrombolyse intraveineuse ou ne recevant pas de traitement de reperfusion.

L'utilisation du fondaparinux doit être discutée en fonction de l'ensemble de la stratégie envisagée. Il pourrait devenir un traitement antithrombotique de premier plan pour un large éventail de syndromes coronaires aigus.

Les progrès accomplis au cours des dernières années dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA) sont dus en grande partie à ceux des traitements antithrombotiques, utilisés en association aux autres traitements ayant démontré leur efficacité dans ce contexte (bêtabloquants, aspirine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et souvent aux interventions de revascularisation, fibrinolyse intraveineuse et angioplastie coronaire. Malgré ces progrès, l'évolution des SCA, avec ou sans sus-décalage de ST, reste marquée par un risque trop élevé de décès et de récurrences ischémiques. Surtout, l'augmentation de l'effet antithrombotique s'accompagne d'un prix à payer qui est l'augmentation parallèle du risque hémorragique. Or il est maintenant bien établi que ce risque hémorragique rend compte d'une part importante de la mortalité précoce au décours des SCA et qu'il représente aussi un paramètre pronostique à long terme.

La prise en charge de ces complications pose de nombreuses et difficiles questions dans le contexte de coronaropathie instable, et en particulier les seuils d'hématocrite au-delà desquels les transfusions sont utiles ou délétères restent sujets à controverses [1, 2]. Dans ces conditions, le principal objectif pour l'avenir est de continuer à améliorer l'efficacité des traitements antithrombotiques (en réduisant encore la mortalité et les récurrences ischémiques), tout en limitant parallèlement leur risque de saignement, donc d'arriver à dissocier l'effet antithrombotique du risque hémorragique.

C'est de ce point de vue que doit être évalué le fondaparinux pour savoir s'il doit devenir le traitement antithrombotique de référence des SCA.

■ QU'EST-CE QUE LE FONDAPARINUX ?

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique, inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa [3]. Cet effet anti-Xa passe par sa liaison à l'antithrombine qui induit un changement de conformation de celle-ci et bloque la génération de thrombine. Quand l'inhibition du facteur Xa est obtenue, le fondaparinux est libéré et disponible pour une nouvelle liaison avec d'autres molécules d'antithrombine (*fig. 1*).

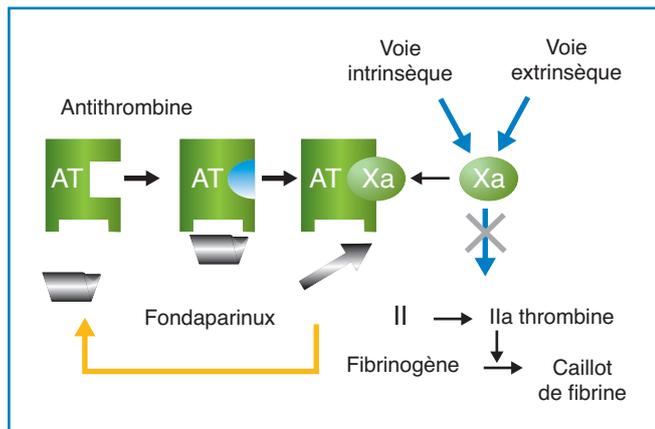


Fig. 1 : Fondaparinux : inhibiteur synthétique du facteur Xa. D'après [4].

1. – Quels sont ses avantages théoriques sur l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ?

Il s'agit d'une molécule entièrement synthétique qui n'interagit pas avec les plaquettes et n'est donc pas susceptible d'induire des thrombopénies comme l'héparine. Sa demi-vie est plus longue que celle de l'HNF et des HBPM, permettant une administration quotidienne unique par voie sous-cutanée. Le fondaparinux n'est pas métabolisé, sa biodisponibilité est complète et il ne subit pas de liaisons plasmatiques non spécifiques. Son effet anticoagulant est donc plus prédictible et n'impose pas de surveiller les paramètres de la coagulation.

2. – Les données cliniques actuelles

Elles concernent surtout la maladie veineuse thrombo-embolique [4] :

- En prévention après chirurgie orthopédique des membres inférieurs, trois études randomisées de phase III (EPHESUS, PENTAMARKS et PENTHIFRA) ont conclu à la supériorité du fondaparinux sur l'énoxaparine ; une quatrième étude (PENTHATLON 2000) a seulement montré une tendance non significative en faveur du fondaparinux. Les taux de saignements majeurs étaient identiques dans les groupes fondaparinux et énoxaparine. Le fondaparinux (Arixtra) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la "prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur".
- En traitement curatif, les résultats des études MATISSE DVT comparant le fondaparinux à l'énoxaparine et de MATISSE PE le comparant à l'HNF sont en attente.

■ FONDAPARINUX ET SYNDROMES CORONAIRES AIGUS SANS SUS-DECALAGE DE ST

1. – L'étude PENTUA (Phase II)

Elle a inclus 1 134 patients randomisés en 2 groupes de traitement de 3 à 7 jours : soit du fondaparinux à 4 posologies différentes (2,5 à 12 mg/j), soit de l'énoxaparine. Sur le critère primaire de jugement combinant décès/infarctus/récidives ischémiques à J9, une différence en faveur du fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j a été observée (30 % vs 40 % pour l'énoxaparine, $p = 0,04$). L'incidence des saignements a été faible ; aucun saignement majeur n'a été observé dans les groupes fondaparinux 2,5 mg et énoxaparine.

2. – L'étude OASIS-5 [5]

Cette étude a randomisé 20078 patients dans les 24 premières heures d'un SCA ST- vers un traitement par fondaparinux (2,5 mg par jour, en sous-cutané) ou par énoxaparine (1 mg/kg, 2 fois par jour) pendant 2 à 8 jours. Le critère primaire d'efficacité combinait décès/infarctus/récidives ischémiques à J9. Le critère primaire de sécurité était le taux de saignements majeurs à J9.

Concernant le critère primaire d'efficacité, les résultats montrent des taux identiques dans les deux groupes (5,8 % pour l'énoxaparine, 5,9 % pour le fondaparinux), les courbes sont superposables et le fondaparinux remplit les critères de non-infériorité par rapport à l'énoxaparine. En revanche, on constate une importante différence sur le critère de sécurité, avec une réduction de 47 % des saignements majeurs dans le groupe fondaparinux (2,1 % vs 4,0 % dans le groupe énoxaparine, $p << 0,0001$). Les transfusions sont beaucoup moins fréquentes dans le groupe fondaparinux (3,4 vs 4,4 %, $p << 0,0001$). Le bénéfice clinique net du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine – combinaison des résultats d'efficacité et de sécurité – est important (fig. 2), défini par un rapport de risque de 0,82 (intervalle de confiance à 95 % : 0,74-0,90, $p << 0,00001$).

Alors que la différence portant sur le critère de sécurité s'observe dans les tout premiers jours, les courbes d'efficacité divergent avec le temps et aboutissent à une supériorité du fondaparinux à 1 mois. La réduction de mortalité à 1 mois dans le groupe fondaparinux est directement expliquée par la plus faible incidence des saignements : sur les 57 décès supplémentaires dans le groupe énoxaparine, 39 (68 %) leur sont attribués. A 6 mois, la différence d'efficacité est encore plus marquée et tous les critères suivants : décès, décès/infarctus,

- Au cours des SCA, les complications hémorragiques sont un facteur de mauvais pronostic à court et à long terme.
- Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique ayant un effet anti-Xa sélectif à faible dose.
- L'étude OASIS-5 suggère un bénéfice clinique net (efficacité + sécurité) du fondaparinux supérieur à celui de l'énoxaparine dans les SCA ST-.
- L'étude OASIS-6 montre que, par rapport à l'HNF ou au placebo, l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des SCA ST+ dépend du type de stratégie de reperfusion mis en œuvre.
- Le rapport coût/efficacité du fondaparinux pourrait être meilleur que celui de l'énoxaparine.

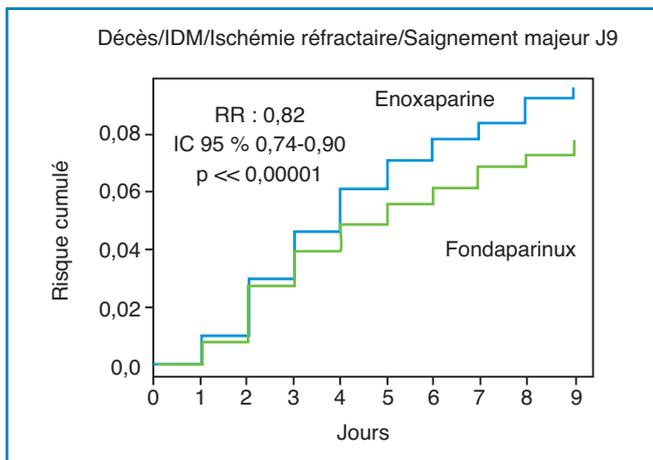


Fig. 2 : OASIS-5. Bénéfice clinique net. Yusuf S. ESC 2005 : Hot Line II.

accident vasculaire cérébral, sont significativement réduits dans le groupe fondaparinux (fig. 3). Pour Yusuf, investigateur principal de l'étude, le bénéfice du fondaparinux est observé dans tous les sous-groupes, quels que soient les types

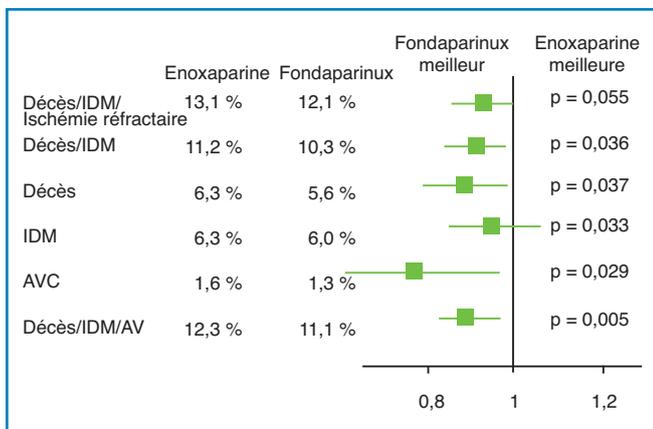


Fig. 3 : OASIS-5. Efficacité à 6 mois. Yusuf S. ESC. 2005 : Hot Line II.

d'hôpitaux (avec ou sans salle de cathétérisme) et de prise en charge (conservatrice ou invasive). Le traitement de 1 000 patients par du fondaparinux à la place de l'énoxaparine préviendrait 10 décès, 4 accidents vasculaires cérébraux et 25 saignements majeurs. Enfin, le coût du fondaparinux est inférieur à celui de l'énoxaparine. Son rapport coût/efficacité serait donc indiscutablement meilleur.

Plusieurs critiques ont cependant été opposées à l'enthousiasme suscité par ces résultats :

- Tout d'abord, concernant la dose élevée d'énoxaparine (1 mg/kg), non adaptée à l'âge ni à l'activité anti-Xa, qui a pu expliquer, au moins en partie et en priorité chez les sujets âgés, l'excès d'hémorragies observé dans ce groupe. De même, la dose d'HNF ajoutée lorsqu'une angioplastie était réalisée au-delà des 6 heures suivant l'administration de l'énoxaparine (100 U/kg sans anti-Gp IIb/IIIa, 65 U/kg avec anti-Gp IIb/IIIa) peut être considérée comme trop élevée, supérieure à celle habituellement utilisée en pratique courante, ce qui a pu contribuer à augmenter encore le risque hémorragique dans ce groupe.

- Par ailleurs, concernant un risque accru de thromboses sur cathéter au cours des interventions coronaires percutanées dans le groupe fondaparinux (1,3 vs 0,5 % dans le groupe énoxaparine). Parallèlement, une légère augmentation du risque de décès/infarctus a été observé dans ce groupe, jusqu'à ce qu'un amendement au protocole de l'étude autorise l'administration d'une petite dose d'HNF chez les patients sous fondaparinux avant une angioplastie.

■ FONDAPARINUX ET INFARCTUS MYOCARDIQUE AIGU AVEC SUS-DECALAGE DE ST

1. - L'étude PENTALYSE [6]

Cet essai de phase II a randomisé 326 patients traités par r-tPA dans les 6 premières heures d'un infarctus du myocarde ST+ vers un traitement par fondaparinux pendant 5 jours ou par HNF pendant 2 à 3 jours. Une coronarographie a été faite à 90 minutes et à 6 jours. A 6 jours, une tendance en faveur d'une diminution du risque de réocclusion de l'artère de l'infarctus a été observée dans le groupe fondaparinux (0,9 % vs 7 %, p = 0,06). Les revascularisations y étaient aussi moins fréquentes (39 % vs 51 %, p = 0,05). Le risque d'accident hémorragique grave, intracrânien ou nécessitant une transfusion, a été identique dans les 2 groupes.

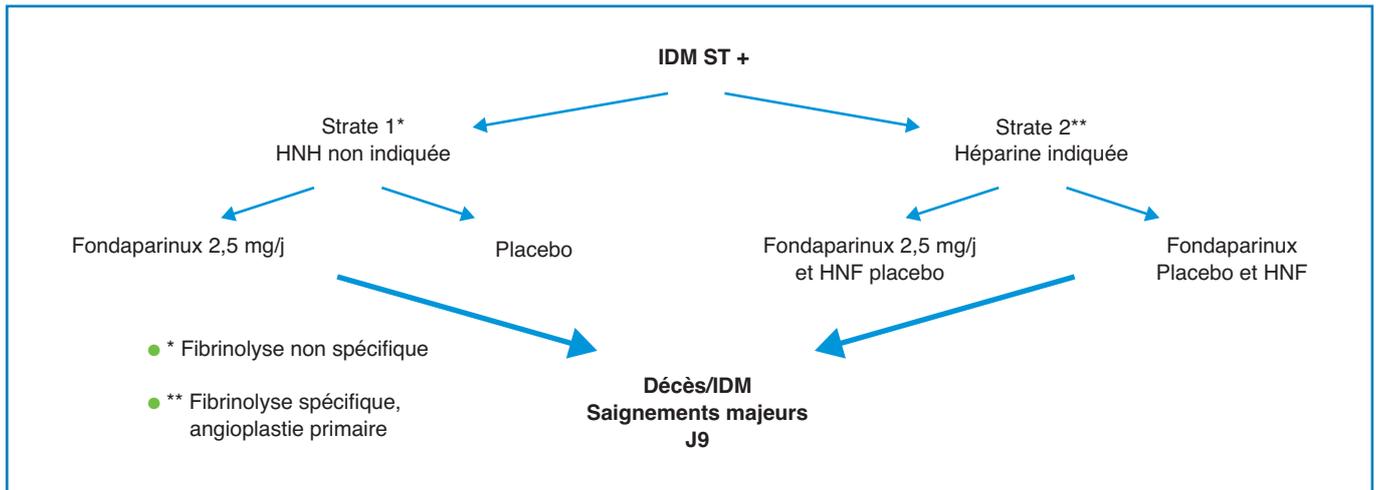


Fig. 4 : Michelangelo : OASIS-6.

2. – L'étude OASIS-6 (fig. 4)

Il s'agit d'un essai international randomisé de phase III dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la sécurité du fondaparinux par rapport à un traitement contrôle dans un large spectre de patients ayant un infarctus du myocarde ST+ [7].

Il comporte 2 strates de randomisation :

- la strate 1 concerne les patients n'ayant pas d'indication reconnue à l'HNF (fibrinolyse par agent non fibrinospécifique, ou aucun traitement de reperfusion) ; le fondaparinux y est comparé à un placebo,
- la strate 2 concerne les patients ayant une indication reconnue de l'HNF (thrombolyse par un agent fibrinospécifique, ou angioplastie primaire) ; le fondaparinux y est comparé à l'HNF.

Les critères primaires de jugement portent sur l'évaluation de l'efficacité du fondaparinux par rapport au contrôle (placebo ou HNF) dans la prévention des décès et récides d'infarctus à J9 et de sa sécurité vis-à-vis des saignements majeurs à J9. Ses principaux résultats figurent dans le **tableau I**. Globalement, on note une diminution de l'incidence des décès/réinfarctus sous fondaparinux par rapport au traitement contrôle. Cette réduction se retrouve dans les 2 strates de traitement par héparine, chez les patients traités par thrombolyse et chez ceux ne recevant pas de traitement de reperfusion, mais pas chez ceux traités par angioplastie primaire. Chez ces derniers, on observe comme dans les SCA ST- un taux plus élevé de thromboses de cathéters et de complications aiguës (thrombus intra-luminal, occlusion coronaire aiguë,...) sous fondaparinux que dans le groupe contrôle. Enfin, on note une tendance statistiquement non significative en faveur d'une réduction

	Fondaparinux	Contrôle*	p
Décès/IDM J30 (%)	9,7	11,2	0,008
Décès/IDM après ATL primaire (%)	6,0	4,9	0,12
Décès/IDM après thrombolyse (%)	13,6	10,9	0,003
Décès/IDM sans Tt de reperfusion (%)	12,2	15,1	0,003
Saignements sévères J9 (%)	1,0	1,3	0,13

* Héparine non fractionnée ou placebo, selon strate.

Tableau I : Etude OASIS-6. JAMA, 2006 ; 295 : 1519-30.

des saignements graves sous fondaparinux, avec en particulier moins de tamponnades que dans le groupe contrôle.

■ FAUT-IL PASSER AU FONDAPARINUX POUR TRAITER LES SCA ?

Dans l'ensemble, ces données sont encourageantes pour le fondaparinux. Sont-elles suffisantes pour envisager dès maintenant une modification des recommandations et des pratiques ?

- Sur le plan pharmacologique, le fondaparinux offre d'incontestables avantages sur l'HNF et les HBPM, du fait de sa nature entièrement synthétique, de l'absence de risque de thrombopénie induite, de sa longue demi-vie et de sa biodisponibilité.
- Sur le plan clinique :
 - dans les SCA ST-, la prééminence reconnue de l'énoxaparine repose sur un faisceau de preuves de haut niveau

acquises au terme d'essais méthodologiquement rigoureux et concordants. Les résultats d'OASIS-5 remettent cette prééminence en question, principalement du fait d'une forte diminution du risque de saignement sans diminution d'efficacité par rapport à l'énoxaparine. Néanmoins, il s'agit d'une étude unique, non dénuée de critiques méthodologiques, évoquées ci-dessus. Il serait donc prudent d'attendre leur confirmation avant d'envisager son éventuelle substitution à l'énoxaparine dans ce contexte,

– pour l'infarctus du myocarde ST+, le fondaparinux pourrait être une alternative intéressante à l'HNF ou à l'absence de traitement antithrombotique chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse ou ne recevant pas de traitement de reperfusion. Par contre, son utilisation sans adjonction d'HNF semble hasardeuse en cas d'angioplastie primaire du fait d'un risque accru de thrombose aiguë du matériel d'angioplastie et du vaisseau traité. La place du fondaparinux au cours des SCA ST+ doit donc être définie en fonction de l'ensemble de la stratégie de reperfusion envisagée.

- Sur le plan économique, les HBPM représentent un poste budgétaire important pour les hôpitaux, en particulier dans les services de cardiologie. Si le bénéfice clinique du fondaparinux se confirmait dans l'avenir, ce serait une bonne nouvelle puisque son coût est inférieur d'un tiers environ à celui de l'énoxaparine.

■ CONCLUSION

Le fondaparinux est une molécule originale, efficace à faibles doses et susceptible d'avoir une efficacité antithrombotique identique à celle des traitements de référence, au prix d'un risque hémorragique plus faible. Si ce bénéfice clinique net se confirmait, il pourrait dans l'avenir prendre une place de premier plan parmi les traitements antithrombotiques des SCA. ■

Bibliographie

1. RAO SV, JOLLIS JG, HARRINGTON RA *et al.* Relationship of blood transfusion and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 2004; 292: 1555-62.
2. HEBERT PC, FERGUSSON DA. Do transfusions get to the heart of the matter? *JAMA*, 2004; 292: 1610-2.
3. TURPIE AG. Fondaparinux, the first selective factor Xa inhibitor. *Curr Opin Hematol*, 2003; 10: 327-32.
4. TURPIE AG *et al.* A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med*, 2001; 344: 619-25.
5. The OASIS-5 Investigators. Comparison of fondaparinux compared to enoxaparin in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, In press.
6. COUSSEMENT PK *et al.* for the PENTALYSE Investigators. A synthetic factor-Xa inhibitor as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1716-24.
7. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2006; 295: 1519-30.

AOMI : le médecin généraliste au cœur du diagnostic et de la prise en charge

Le 20 septembre 2006, Sanofi Aventis France et Bristol-Myers Squibb ont présenté les résultats de l'étude IPSILON, dont l'objectif est de déterminer la prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de la mesure de l'index de pression systolique (IPS), dans une population de patients à haut risque cardiovasculaire consultant en médecine générale.

On retrouvait ainsi, dans la population étudiée, une prévalence élevée de l'AOMI, avec 28 % des patients artéritiques. L'étude IPSILON a porté sur 5679 patients et inclus 1219 médecins généralistes, tous formés au préalable à la mesure de l'IPS.

Même si elle est encore peu utilisée, 94,4 % des médecins interrogés dans le cadre de l'étude IPSILON estiment que la mesure de l'IPS a un intérêt pour le diagnostic de l'AOMI. La réalisation de cette mesure est considérée comme facile dans plus des deux tiers des cas. ■