

Mise au point

Que retenir de la littérature récente concernant les antithrombotiques ?

What's new on antithrombotics?

G. Helft^{a,*}, P. Leger^b

^a Institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service de cardiologie, clinique Pasteur, 43, avenue de Lombez, 31076 Toulouse, France

Reçu le 28 février 2008 ; accepté le 25 juillet 2008

Disponible sur Internet le 26 août 2008

Résumé

Le traitement de la maladie thromboembolique par antivitamine K (AVK) pourrait être amélioré par des molécules ne nécessitant pas de contrôle biologique et occasionnant moins d'hémorragies tout en étant efficace. Ainsi, l'idraparinux, dérivé anti-Xa a été comparé au traitement de référence dans la phlébite et l'embolie pulmonaire. Les résultats inattendus ont été meilleurs dans le cadre de la phlébite que de l'embolie pour l'idraparinux. Un traitement prolongé au-delà de six mois par l'idraparinux a-t-il un intérêt ? C'était l'objet d'une autre étude intéressante publiée. La prophylaxie de la maladie thromboembolique par des substances orales est aussi source d'études. Le dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine, s'est montré aussi efficace que l'énoxaparine pour réduire le risque de maladie thromboembolique lors de la mise en place d'une prothèse de hanche. En 2007, de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST ont été publiées. Elles ouvrent la voie à l'utilisation de nouvelles molécules comme la bivalirudine et le fondaparinux. Les anti-IIa, d'une part, les dérivés anti-Xa, d'autre part, sont des concurrents de l'héparine dans la prise en charge des SCA avec PCI. Le fondaparinux, et plus récemment l'otamixaban ont ouvert la brèche. Ces recommandations n'ont pas analysé, bien sûr, les données des essais de 2007. Quelle sera la place du prasugrel, nouvelle thiénopyridine, après l'étude l'ayant comparé au clopidogrel ? Si le prasugrel permet de diminuer la fréquence des événements ischémiques, il augmente celle des hémorragies graves. L'année 2007 a aussi permis de rassurer la communauté cardiologique quant à l'absence de surmortalité avec les stents actifs ! De nombreuses publications et méta-analyses ont abordé ce sujet.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Management of venous thromboembolism disease could be improved by new drugs with lower risk of bleeding and without the need of regular monitoring of anticoagulant effect. In this way, idraparinux, anti-Xa inhibitor, has been compared to conventional therapy (coumarins) for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Is it worth to treat patients more than six months ? This has been evaluated in an interesting study. Prophylaxis after hip replacement surgery is indicated to reduce the risk of venous thromboembolism, new drugs are under investigation. Dabigatran etexilate, a direct thrombin inhibitor, has been shown as effective as enoxaparin in reducing the risk of venous thromboembolism after total hip replacement surgery. In 2007, new european guidelines for non-STsegment elevation acute coronary syndromes have been published. Two new antithrombotic drugs, bivalirudin and fondaparinux, are now part of the different possible choices according to specific considerations. New factor Xa and factor IIa inhibitors are under investigation and are compared to heparin in PCI for NSTEMI-ACS. Fondaparinux and more recently otamixaban have given interesting results. These new recommendations have not yet taken into account new data published in 2007. What will be the positioning of prasugrel, a new thienopyridine, after the results of the TRITON trial ? In patients with SCA treated by PCI, prasugrel reduced the ischemic events, while increasing major bleedings. In 2007, numerous publications and meta-analyses on drug-eluting stents (DES) have been published and tempered the fear about a possible increase in mortality with the use of DES.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Thrombose ; Antithrombotiques ; Maladie veineuse thromboembolique ; Antiagrégant ; PCI

Keywords : Thrombosis ; Anticoagulant ; Coronary artery disease ; Venous thromboembolism disease ; Recommendations ; Antithrombotic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gerard.helft@psl.aphp.fr (G. Helft).

1. Traitement de la maladie thromboembolique

Le traitement habituel de la maladie thromboembolique comprend de l'héparine non fractionnée ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), suivie par un traitement par antivitamine K (AVK). L'intérêt d'un inhibiteur du facteur X (anti-Xa), à longue demi vie, comme alternative au traitement classique, a été évalué dans deux études randomisées de non infériorité comprenant 2900 patients dans un essai sur la thrombose veineuse des membres inférieurs et chez plus de 2200 patients dans un essai sur l'embolie pulmonaire [1]. Les patients ont reçu soit une injection sous-cutanée d'idraparinux (2,5 mg une fois par semaine), ou une héparine, suivie par un traitement par AVK pendant trois à six mois. Le critère d'efficacité principal était la survenue à trois mois d'un événement thromboembolique récidivant symptomatique.

Dans l'étude concernant la thrombose veineuse des membres inférieurs, l'incidence d'une telle récurrence thromboembolique à trois mois a été de 2,9 % dans le groupe sous idraparinux et de 3,0 % dans le groupe sous le traitement standard (Fig. 1). À six mois, les résultats étaient équivalents. La fréquence des saignements cliniquement significatifs à trois mois était de 4,5 % dans le groupe idraparinux, de 7 % dans l'autre groupe ($p=0,004$).

En revanche, dans l'étude concernant les patients souffrant d'embolie pulmonaire, l'incidence de récurrence à trois mois était de 3,4 % dans le groupe idraparinux alors qu'elle n'était que de 1,6 % dans le groupe sous traitement habituel, ce qui n'a pas permis de conclure à une non infériorité de l'idraparinux (Fig. 1).

Ainsi, de façon tout à fait inattendue et non expliquée, l'administration de l'idraparinux par voie sous-cutanée une fois par semaine, pendant trois à six mois, a une efficacité similaire à celle d'une héparine, suivie d'un traitement par AVK chez les patients souffrant d'une thrombose veineuse profonde. En revanche, chez les patients souffrant d'embolie pulmonaire, l'idraparinux s'est révélé moins efficace que le traitement de référence.

2. Durée de la prophylaxie antithrombotique de la maladie thromboembolique

La prolongation de la prescription des AVK dans la prophylaxie de la récurrence de la thrombose veineuse est limitée par les risques du traitement anticoagulant. L'intérêt d'une prolongation de six mois de cette prophylaxie par l'idraparinux, dérivé anti-Xa à longue durée d'action, a été évalué.

Après six mois d'un traitement AVK ou par idraparinux, une prolongation du traitement par 2,5 mg/jour d'idraparinux (voie sous-cutanée) a été testée versus placebo [2]. Aucun test de la surveillance de la coagulation n'était pratiqué, le critère principal comprenait la survenue d'une récurrence thromboembolique et la survenue d'un saignement majeur. Mille deux cent quinze patients ont été randomisés. Un pour cent des patients du groupe idraparinux a souffert d'une récurrence contre 3,7 % dans le groupe placebo ($p=0,002$). Des saignements majeurs sont survenus chez 1,9 % des patients dans le groupe idraparinux alors qu'aucun saignement n'est survenu dans le groupe

placebo. Sur les 11 épisodes de saignements majeurs, trois étaient des hémorragies intracrâniennes fatales.

En conclusion, une extension de six mois de la prophylaxie de la thrombose veineuse par idraparinux est efficace en termes de réduction des récurrences thromboemboliques, mais est associée à une augmentation du risque d'hémorragie grave, ce qui limite largement son intérêt.

3. Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique

Lors d'un geste chirurgical orthopédique comme la mise en place d'une prothèse totale de hanche, la prophylaxie de la maladie thromboembolique est recommandée pour diminuer le risque de maladie veineuse thromboembolique. Une telle prophylaxie peut diminuer le risque si on poursuit plusieurs semaines le traitement après la chirurgie. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de médicaments par voie orale semble attractive. Les inhibiteurs directs de la thrombine par voie orale pourraient représenter un traitement d'avenir. Dans ce cadre, le dabigatran a été testé. Un essai important incluant près de 3500 patients lors de la mise en place d'une prothèse totale de hanche a comparé un traitement oral par dabigatran à la dose soit de 220 mg, soit de 150 mg pour une durée d'environ 30 jours et le traitement de référence comprenant l'énoxaparine par voie sous-cutanée à 40 mg/j [3]. Le critère principal de l'étude associait toute manifestation thromboembolique veineuse et les décès de toutes causes.

Dans cet essai de non infériorité, le critère primaire principal a été retrouvé dans 6,0 % des cas sous dabigatran 220 mg/j (voie orale), dans 8,6 % des cas sous dabigatran à 150 mg/j et dans 6,7 % des cas sous enoxaparine. Il n'y a pas de différence significative en termes de saignements majeurs entre les trois groupes. Aucune augmentation significative des enzymes hépatiques et des événements coronaires aigus n'a été notée entre les trois groupes.

En conclusion, le dabigatran par voie orale s'est montré aussi efficace que l'énoxaparine pour réduire le risque de maladie veineuse thromboembolique après prothèse totale de hanche.

4. Antiagrégant et prévention primaire de la phlébite

Glynn et al. ont évalué l'efficacité de faibles doses d'aspirine au long cours sur la réduction du risque de maladie thromboembolique veineuse chez des adultes sains [4].

C'est une analyse secondaire de la Women's Health Study, essai randomisé, en double témoin, contrôlé contre placebo. Cette étude a inclus 39 876 femmes initialement en bonne santé, âgées de 45 ans ou plus. Chez 26 779 femmes ont été recherchés le facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine et le polymorphisme de la MTHFR 677C > T. La survenue d'un épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) documenté (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) et les TVP idiopathiques (sans chirurgie récente, sans traumatisme ou cancer) ont été évaluées de manière prospective. De l'aspirine à la posologie de 100 mg, ou du placebo étaient administrés en témoin un jour sur deux.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869314>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869314>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)