

Le fondaparinux (Arixtra)

par Josée Martineau

LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE est une complication majeure qu'on doit craindre chez les patients qui doivent subir une chirurgie orthopédique. La présence de facteurs de risque, tels que l'âge avancé, l'obésité, des antécédents de thromboembolie, le cancer, l'accident vasculaire cérébral, la thrombophilie acquise ou congénitale et les états d'hypercoagulation augmentent le risque de thromboembolie lors d'une chirurgie¹⁻³. La thromboembolie veineuse englobe la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Elle peut, à long terme, augmenter les taux de morbidité, mais aussi de mortalité². En 1999-2000, plus de 40 000 arthroplasties totales de la hanche ou du genou ont été réalisées au Canada⁴. Faute de thromboprophylaxie, le taux de thrombose veineuse profonde confirmée à la phlébographie est de l'ordre de 36 % à 84 % chez la population ayant des problèmes orthopédiques². Toutefois, on ne connaît pas la proportion des cas où la thromboembolie revêt une signification clinique. On sait, cependant, que les thromboses veineuses profondes proximales risquent davantage de se compliquer. La prévalence d'embolie pulmonaire, qui est le résultat d'une telle complication, se situe entre 1 % et 30 %, et le taux de mortalité peut aller jusqu'à 13 %^{1,2}. Par conséquent, une thromboprophylaxie appropriée revêt une importance capitale.

Les études cliniques sur les antithrombotiques traditionnels, tels que la warfarine, l'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaire, ont montré que ces agents pouvaient effectivement diminuer l'incidence de maladie thromboembolique^{2,5-7}. Cependant, une prophylaxie par anticoagulation devrait durer au moins de sept à dix jours². Il semblerait qu'une prophylaxie ambulatoire qui se prolongerait au-delà de ce laps de temps réduirait la fréquence de thromboembolies, et serait à privilégier chez les patients à risque plus élevé². Certaines mesures non pharmacologiques peuvent également pré-

venir la thromboembolie, comme le port de bas élastiques ou la compression pneumatique intermittente². S'ajoute à ces mesures le traitement par un nouvel agent prophylactique à administration unique quotidienne, commercialisé depuis près d'un an sous le nom de fondaparinux (Arixtra^{MC}).

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le fondaparinux, premier médicament de sa génération, est un pentasaccharide synthétique doté d'une activité antithrombotique qui entraîne l'inhibition sélective du facteur X activé (Xa) par l'antithrombine III (ATIII). Grâce à sa sélectivité pour la liaison à l'ATIII, le fondaparinux potentialise pratiquement 300 fois l'amorce de la neutralisation du facteur Xa par l'ATIII⁸⁻¹¹. Bien qu'il n'inactive pas directement la thrombine (facteur II activé), en neutralisant le facteur Xa, il entraîne l'inhibition de la formation de thrombine laquelle, à son tour, prévient la formation du thrombus. Le fondaparinux n'a pas d'effet sur la fonction plaquettaire et, aux doses recommandées, n'affecte ni l'activité fibrinolytique ni le temps de saignement⁸⁻¹⁰.

Pharmacocinétique

Le fondaparinux, administré par voie sous-cutanée, est absorbé complètement et rapidement. Sa biodisponibilité est de 100 %. Après l'administration d'une seule injection sous-cutanée de 2,5 mg, la concentration maximale de 0,34 mg/l est atteinte en deux heures. Chez les patients qui doivent recevoir un traitement de quelques jours, la concentration plasmatique se situe entre 0,39 et 0,50 mg/l et est atteinte en trois heures⁸⁻¹¹. Chez l'adulte, à la suite de l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée, le volume de distribution est de 7 à 11 litres ce qui indique que le fondaparinux se répartit surtout dans le sang et très peu dans le liquide extravasculaire^{8,9}. Puisque le fondaparinux est lié au moins à 94 % à l'ATIII, il ne se lie pas

M^{me} Josée Martineau, pharmacienne, exerce à la Cité de la Santé de Laval et est responsable régionale, du Centre d'anticoagulothérapie, à la CSL-CHARL.

* Adapté de : Martineau J Le fondaparinux (Arixtra^{MD}) Québec Pharmacie mai 2003 ; 50 (5) : 387-92. Internet : www.quebecpharmacie.org

TABLEAU I

Résultats concernant l'efficacité du fondaparinux comparativement à celle de l'énoxaparine en prophylaxie des épisodes thromboemboliques après une chirurgie orthopédique¹²⁻¹⁵

Étude	Nombre de patients – analyse d'efficacité	Type de chirurgie	Posologie (IC 95 %)	Écart nombre MTV le 11 ^e jour (%) (IC 95 %)	Écart nombre TVP le 11 ^e jour (%) (IC 95 %)	Écart nombre TVP proximale le 11 ^e jour (%) (IC 95 %)	Écart nombre EP le 49 ^e jour (%)
PENTAMAKS ¹²	724	Arthroplastie genou	F = 2,5 mg s.-c. 1 fois par jour E = 30 mg s.-c. 2 fois par jour	-15,3 (de -22,3 à -9,3)	-14,6 (de -21,4 à -8,4)	-3,0 (de -7,6 à 0,4)	-0,4 (de -1,7 à 0,9)
PENTATHLON 2000 ¹³	1584	Arthroplastie hanche	F = 2,5 mg s.-c. 1 fois par jour E = 30 mg s.-c. 2 fois par jour	-2,2 (de -5,5 à 0,6)	-2,6 (de -5,9 à 0,2)	0,5 (de -1,0 à 2,6)	0,7 (de 0,0 à 1,5)
PENTHIFRA ¹⁴	1250	Chirurgie réparatrice pour fracture de hanche	F = 2,5 mg s.-c. 1 fois par jour E = 40 mg s.-c. 1 fois par jour	-10,8 (de -15,3 à -6,6)	-10,9 (de -15,4 à -6,8)	-3,4 (de -6,1 à -1,3)	Aucun écart
EPHESUS ¹⁵	1827	Arthroplastie hanche	F = 2,5 mg s.-c. 1 fois par jour E = 40 mg s.-c. 1 fois par jour	-5,2 (de -8,1 à -2,7)	-5,1 (de -8,0 à -2,6)	-1,8 (de -3,7 à -0,5)	0,1 % (de -0,5 à 0,7)

Légende : E = énoxaparine, EP : embolie pulmonaire, F = fondaparinux, IC = intervalle de confiance, MTV : maladie thromboembolique veineuse, s.-c. : sous cutané, TVP : thrombose veineuse profonde.

Note : Les écarts correspondent aux taux notés dans le groupe sous fondaparinux, moins les taux notés dans le groupe sous énoxaparine

notablement aux autres protéines plasmatiques⁸⁻¹⁰. Le fondaparinux est excrété par les reins, sous forme inactive, à un taux de 55 % à 77 %^{8,9}. L'élimination est donc moindre en présence d'insuffisance rénale : diminution de 25 % pour une clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) de 0,83 et 1,3 ml/s, de 40 % pour une Cl_{Cr} entre 0,5 et 0,83 ml/s et de 55 % pour une Cl_{Cr} de moins de 0,5 ml/s^{8,9}. Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, la clairance totale est diminuée de 25 % comparativement aux patients de moins de 65 ans^{8,9}. La demi-vie d'élimination se situe entre 13 et 21 heures^{8,9}. Il est à noter que le fondaparinux est un produit dialysable. La clairance totale peut augmenter de 20 % durant l'hémodialyse^{8,9}.

Indication et essai clinique

Le fondaparinux a comme indication officielle la prophylaxie des épisodes thromboemboliques veineux chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique des membres inférieurs, comme une opération pour une fracture de la hanche, un problème de genou ou pour remplacer une hanche (arthroplastie)⁸. Quatre études de phase III ont évalué l'efficacité du fondaparinux en prophylaxie des épisodes thromboemboliques à la suite d'une intervention en orthopédie : PENTAMAKS, PENTATHLON 2000, PENTHIFRA et EPHESUS. Au *tableau I*, nous résumons les caractéristiques de ces principales études.

Orthopédie

Au total, 1049 patients qui devaient subir une chirurgie majeure du genou ont participé à l'étude à double insu PENTAMAKS¹². Le traitement était amorcé après l'intervention et s'est poursuivi de cinq à neuf jours. Le fondaparinux, à une dose de 2,5 mg, administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, a été comparé à l'énoxaparine (Lovenox®) à 30 mg, administrée par voie sous-cutanée, deux fois par jour. L'objectif primaire était de déterminer l'incidence de la thromboembolie veineuse le 11^e jour, définie par une thrombose veineuse profonde décelée par veinographie bilatérale, une thrombose veineuse profonde symptomatique ou une embolie pulmonaire symptomatique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence des thromboses veineuses profondes totales, proximales ou distales le 11^e jour, ainsi que les épisodes thromboemboliques symptomatiques survenant le 11^e et le 49^e jour. Parallèlement aux objectifs primaire et secondaire, on a également évalué l'innocuité en comptabilisant l'incidence des saignements majeurs, lesquels comprenaient les saignements d'issue fatale, les saignements rétro-péritonéaux, intracrâniens, intraspinaux ou touchant un organe vital, les saignements dictant une nouvelle intervention chirurgicale et ceux qui étaient caractérisés par un indice de saignement ≥ 2 . Au total, 724 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité du fondaparinux. L'incidence de la thromboembolie veineuse le 11^e jour a été de 27,8 % dans le groupe sous énoxaparine, comparativement à 12,5 % dans le groupe sous fondaparinux (réduction relative du risque [RRR] = 55,2 %, $p < 0,001$). Comparativement à l'énoxaparine, le fondaparinux a diminué l'incidence de la thrombose veineuse profonde proximale de 54,5 % ($p = 0,06$) et distale de 55,9 % ($p < 0,001$). Le taux de thromboembolies veineuses symptomatiques les 11^e et 49^e jours a été similaire dans les deux groupes. Le 11^e jour, on a observé une seule embolie pulmonaire dans le groupe sous fondaparinux, comparativement à quatre dans le groupe sous énoxaparine, mais aucun des cinq cas signalés n'a mené à une issue fatale. Le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe sous fondaparinux (11 cas contre 1 cas pour l'énoxaparine, $p = 0,006$). Cependant, le traitement n'a dû être interrompu que dans trois des 11 cas déclarés. Aucun cas de saignement d'issue fatale ou touchant un organe vital, ni de thrombocytopénie n'a été signalé dans les deux groupes. Quant aux sai-

gnements mineurs, aucune différence significative entre les groupes n'a été constatée.

L'étude multicentrique PENTATHLON 2000 a été menée chez 2275 patients devant subir une chirurgie ou une révision pour un remplacement de la hanche¹³. La dose de fondaparinux était de 2,5 mg, par voie sous-cutanée, administrée une fois par jour, à partir de la sixième heure qui a suivi l'intervention, alors que celle d'énoxaparine était de 30 mg, par voie sous-cutanée, toutes les 12 heures, à commencer également après l'intervention. L'analyse des résultats par la phlébographie, réalisée le 49^e jour, fait état d'une incidence des thromboses veineuses profondes de 6,1 %, comparativement à 8,3 % dans le groupe sous énoxaparine (RRR = 26,2 %, $p = 0,099$). L'incidence des thromboembolies veineuses, notée le 11^e jour, a été la même dans les deux groupes, en tenant compte du sexe, de l'indice de masse corporelle, du type d'anesthésie ou de chirurgie ou des antécédents de thromboembolie. Le nombre d'épisodes traités le 11^e jour a été de 5,1 % pour le fondaparinux et de 7,1 % pour l'énoxaparine (différence non significative). Aucune différence significative n'a été signalée sur le plan des saignements et des décès.

La troisième étude, PENTHIFRA, a été conduite chez 1711 patients devant subir une chirurgie en raison d'une fracture de la hanche¹⁴. Lors de cette étude, on a comparé l'énoxaparine, administrée à raison de 40 mg par jour, par voie sous-cutanée, au fondaparinux, administré à une dose de 2,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour. On a administré la première dose d'énoxaparine 12 heures ± 2 heures avant la chirurgie, et la deuxième dans les 12 à 24 heures qui ont suivi l'intervention, alors que la première dose de fondaparinux a été administrée 6 heures ± 2 heures après la chirurgie, et la deuxième au moins 12 heures après la première. Si la chirurgie était retardée de 24 à 48 heures, la première dose de fondaparinux était administrée 12 heures ± 2 heures avant la chirurgie. Les objectifs de l'étude étaient les mêmes que ceux de l'étude PENTAMAKS. Au total, 1250 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Le principal facteur d'exclusion était l'absence de veinographie le 11^e jour ou une veinographie inadéquate. Le 11^e jour, 19,1 % des patients du groupe sous énoxaparine, comparativement à 8,3 % du groupe sous fondaparinux, ont développé une thromboembolie veineuse (RRR = 56,4 %, $p < 0,001$). Comparativement à l'énoxaparine, le fondaparinux a diminué l'incidence des thromboses veineuses profondes proximales de 78,7 %

($p < 0,001$) et distales de 55,4 % ($p < 0,001$). Le taux de thromboembolies symptomatiques les 11^e et 49^e jours était semblable dans les deux groupes, de même que le nombre d'embolies pulmonaires le 11^e jour (trois embolies pulmonaires par groupe). Quant aux saignements majeurs, 18 cas ont été signalés dans le groupe sous fondaparinux, comparativement à 19 dans le groupe sous énoxaparine. L'incidence des saignements mineurs, pour sa part, a été plus élevée dans le groupe sous fondaparinux que dans celui sous énoxaparine (34 % vs 18 %, $p = 0,02$). Toutefois, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait au nombre de transfusions. Il est important de noter que 74,4 % des patients sous énoxaparine n'ont pas reçu de dose avant l'intervention, alors que seulement 10,9 % des patients sous fondaparinux ont reçu une dose avant l'intervention, ce qui peut avoir une incidence sur l'efficacité et sur les saignements.

La dernière étude, EPHESUS, a été menée chez 2309 patients devant subir une chirurgie de remplacement de la hanche¹⁵. Le fondaparinux a été administré à une dose de 2,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour, et l'énoxaparine, à une dose de 40 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour. Les résultats obtenus le 11^e jour révèlent un taux de thromboembolies veineuses de 4,1 % pour le fondaparinux, et de 9,2 % pour l'énoxaparine (RRR = 55,9 %, $p < 0,001$). Le nombre d'épisodes traités le 11^e jour a été de 0,4 % pour le fondaparinux et de 0,3 % pour l'énoxaparine (différence non significative). On n'a pas révélé de différence significative pour ce qui est des taux de saignement et de décès.

Cardiologie

En dehors de l'orthopédie, le fondaparinux a aussi été étudié chez des patients souffrant de maladie coronarienne. Les deux études effectuées jusqu'à ce jour pourraient inciter les chercheurs à faire des recherches plus poussées pouvant donner lieu à de nouvelles indications.

L'étude PENTALYSE, une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire réalisée dans 24 centres européens, a regroupé 333 patients de moins de 75 ans ayant subi un infarctus du myocarde et présentant une élévation du segment ST¹⁶. L'objectif primaire était de déterminer si l'inhibition sélective du facteur Xa par le fondaparinux, pendant et après un traitement fibrinolytique par l'alteplase associé à l'aspirine, est sans danger et se révèle aussi efficace que l'héparine non fractionnée, et si l'administration

sous-cutanée prolongée permet de réduire la réocclusion tardive des artères touchées par l'infarctus. On a pratiqué une angiographie coronarienne après 90 minutes ainsi que les 5^e et 7^e jours afin de mesurer le flot sanguin selon les critères TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Les épisodes cliniques et le taux de saignements ont été évalués jusqu'au 30^e jour. Les patients randomisés dans le groupe sous héparine non fractionnée recevaient l'alteplase (Activase® rt-PA) en association avec un bolus intraveineux de 5 000 U. d'héparine standard, suivi d'une perfusion de 1 000 U./heure pendant de 48 à 72 heures. Les patients du groupe sous fondaparinux recevaient l'alteplase et des doses de pentasaccharide (Arixtra) de 4 mg, 8 mg ou 12 mg, par voie intraveineuse le 1^{er} jour, et par voie sous-cutanée par la suite, pendant de cinq à sept jours au total. Les résultats ont montré que le taux de saignement (selon les critères TIMI de grade 3) après 90 minutes était équivalent dans les quatre groupes de traitement. Parmi les 155 patients qui présentaient un taux correspondant aux critères TIMI de grade 3 après 90 minutes et qui n'avaient pas subi d'intervention coronarienne, la réocclusion des vaisseaux infarctés du 5^e au 7^e jour était légèrement moindre dans le cas du pentasaccharide (0,9 %, comparativement à 7,0 % pour le groupe sous héparine non fractionnée, $p = 0,065$). De plus, le 30^e jour, un moins grand nombre de revascularisations avaient dû être réalisées au sein du groupe sous pentasaccharide (39 %, comparativement à 51 %, $p = 0,054$). Sur le critère d'évaluation relatif à l'innocuité, on a noté que l'incidence combinée de l'hémorragie intracrânienne et du recours à la transfusion a été identique pour les deux groupes (7,1 %). Par ailleurs, on a signalé une seule hémorragie intracrânienne dans le groupe sous pentasaccharide. Cette étude permet de conclure que, combiné à l'alteplase, le fondaparinux semble aussi sûr et efficace que l'héparine non fractionnée. La revascularisation et la réocclusion avaient tendance à diminuer dans le groupe sous pentasaccharide. Cet agent pourrait donc s'avérer une option thérapeutique intéressante dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Enfin, l'étude PENTUA, menée auprès de patients atteints de syndrome coronarien aigu, comparait différentes doses de fondaparinux, administrées une fois par jour, à l'énoxaparine à 1 mg/kg en administration sous-cutanée, deux fois par jour. Les résultats préliminaires semblent indiquer que le fondaparinux est au moins aussi efficace que

l'énoxaparine pour réduire le nombre d'épisodes thrombotiques chez ces patients, mais les résultats de l'étude n'ont pas encore été publiés. Évidemment, d'autres études devraient être menées pour confirmer l'efficacité du fondaparinux chez les patients souffrant de maladie coronarienne¹⁷.

Effets indésirables

Le principal effet indésirable signalé dans le cas du fondaparinux est le risque de saignement. Toutefois, lors de toutes les études réalisées, ce risque était faible, et aucun saignement d'issue fatale ou touchant un organe vital n'a été observé. L'administration du fondaparinux avec des agents pouvant augmenter le risque hémorragique est cependant déconseillée. Ces agents comprennent les fibrinolytiques, les antagonistes des récepteurs des GP IIb/ IIIa, les héparines et les héparinoïdes, ainsi que les héparines de faible poids moléculaire. L'association de warfarine est possible, mais il faut arrêter d'administrer le fondaparinux lorsqu'on atteint un RIN thérapeutique. Quant aux associations d'antiplaquettaires et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut faire preuve de prudence^{9,10}.

Au cours des études de phase III en chirurgie orthopédique, aucun cas d'hypercoagulabilité ou de thrombocytopenie immuno-allergique n'a été rapporté à la suite de l'administration répétée de fondaparinux à 2,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 11 jours¹²⁻¹⁵. Toutefois, il est recommandé d'effectuer une numération plaquettaire au début et en fin de traitement, surtout si le traitement est suivi de l'administration d'héparine non fractionnée ou d'héparine de faible poids moléculaire⁹. Au *tableau II*, nous indiquons les effets indésirables survenus chez 5 % ou plus des patients par comparaison avec l'énoxaparine⁹.

Mises en garde et contre-indications

Le fondaparinux est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ses ingrédients, chez ceux ayant développé une thrombocytopenie attribuable au fondaparinux, ainsi que chez ceux présentant un saignement

actif ou une endocardite bactérienne aiguë⁹. On doit administrer le fondaparinux avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale ou pesant moins de 50 kg, étant donné le risque accru de saignement par accumulation. Dans leur cas, un ajustement posologique peut s'imposer. Par contre, en présence d'une atteinte rénale grave, l'agent est clairement contre-indiqué^{9,10}. Le fondaparinux doit également être utilisé avec prudence chez les patients ayant développé une thrombocytopenie causée par l'héparine ou chez les personnes âgées^{9,10}. Lorsque l'implantation d'une aiguille en position épидurale ou intrathécale est planifiée, l'administration de fondaparinux n'est pas conseillée, étant donné le risque de paralysie prolongée ou permanente par formation d'un hématome^{9,10}. Actuellement, on ne possède aucune donnée concernant l'innocuité de cet agent chez la femme enceinte ou qui allaite⁹.

Interactions médicamenteuses

La majorité des essais cliniques n'ont signalé aucune interaction avec la warfarine, l'acide acétylsalicylique, le piroxicam et la digoxine, administrés en concomitance. Comme le fondaparinux n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450, il semble improbable qu'il donne lieu à des interactions avec d'autres

T A B L E A U II

Effets indésirables*⁹

Effet indésirable	Fondaparinux (%)	Énoxaparine (%)
Anémie	19,6	16,9
Fièvre	13,6	15,4
Nausées	11,3	12,2
Œdème	8,7	8,8
Constipation	8,5	10,5
Éruption cutanée	7,5	8,3
Vomissements	5,9	6,0
Insomnie	5,0	5,4

* Effets survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par le fondaparinux à 2,5 mg par jour, par voie sous-cutanée, et par l'énoxaparine à 30 mg, par voie sous-cutanée, deux fois par jour ou à 40 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour.

médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Comme nous l'avons précisé précédemment, il est préférable de ne pas associer le fondaparinux à d'autres agents pouvant augmenter le risque hémorragique. Si toutefois une telle association est inévitable, une surveillance étroite est de rigueur^{9,10}.

Posologie, présentation et prix

Le fondaparinux doit être administré à raison de 2,5 mg (0,5 ml), par voie sous-cutanée, une fois par jour. La première dose doit être administrée une fois l'hémostase établie, soit au moins six heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La durée du traitement est évaluée à 7 ± 2 jours ou aussi longtemps que le risque de thromboembolie veineuse persiste⁹. Arixtra est disponible en seringue à usage unique préremplie munie d'un dispositif automatique de rétraction de l'aiguille visant à prévenir les blessures par piqûre⁹. Le coût est de 14,80 \$ par seringue.

122

LE FONDAPARINUX est le premier inhibiteur synthétique du facteur Xa. Il fait partie de la deuxième génération d'antithrombotiques, appelés pentasaccharides. Plusieurs études de phase III ont permis de démontrer son efficacité, entre autres par rapport aux héparines de faible poids moléculaire dans la prévention de thromboembolie veineuse, mais elles n'ont pu établir clairement sa capacité de diminuer le risque de thromboembolie veineuse d'importance clinique¹⁸. Son profil d'effets indésirables semble favorable et comparable à celui de l'énoxaparine. De prochaines études pharmaco-économiques permettront de positionner ce nouvel agent dans notre arsenal thérapeutique. Les études Matisse-PE et Matisse-DVT en cours permettront de connaître l'efficacité du fondaparinux dans le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde. La publication prochaine des résultats de l'étude Pentua devrait nous éclairer davantage sur son efficacité en cas de syndrome coronarien aigu. ❧

Bibliographie

- Edelsberg J, Ollendof D, Oster G. Venous thromboembolism following major orthopaedic surgery: Review of epidemiology and economics. *Am J Health-Sys Pharm* 2001 ; 58 (Suppl 2) : S4-13.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et coll. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001 ; 119 (Suppl 1) : 132S-75S.
- Hawkins DW. Recent advances in the prophylaxis of venous thromboembolism: modulating the coagulation cascade – Introduction. *Am J Health-Sys Pharm* 2001 ; 58 (Suppl 2) : S2-3.
- Canadian Institute for Health Information statistics a-z (database online): The Institute; 2002. [Page consultée le 8 avril 2002.] Number of total hip and total knee replacement procedure performed in Canada, 1994-95 to 1999-2000. Disponible : http://secure.cihi.ca/ci-hiweb/dispPage.jsp?cw_page=statistics_a_z_e
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et coll. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 229-36.
- Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, et coll. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs. in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2208-15.
- Gould Mk, Dembitzer AD, Doyle RL, et coll. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 800-9.
- Kean SJ, Goa KL. Fondaparinux Sodium. *Drugs* 2002 ; 62 (11) : 1673-87.
- Organon Sanofi-Synthelabo Canada. Monographie du fondaparinux (Arixtra^{MC}), Toronto, 31 mai 2002.
- Fondaparinux. Micromedex[®] Drug Dex Evaluations, Healthcare Series. Vol 115. Date d'expiration 03/2003.
- Feret B. Fondaparinux. A novel synthetic antithrombotic for prevention of venous thromboembolism. *Formulary* 2001 ; 36 : 831-7.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et coll. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1305-10.
- Turpie AG. Pentasaccharide Org31540/SR90107 A clinical trials update: lessons for practice. *Am Heart J* 2001 ; 142 : S9-15.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et coll. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1298-304.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et coll. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery. *Lancet* 2002 ; 359 : 1715-20.
- Coussement PK, Bassand JP, Vrolix M, et coll. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The Pentalyse study. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 1716-24.
- Simoons M, [Page consultée le 13 avril 2002.] PENTUA (pentasaccharide in Unstable Angina). Disponible : www.clinicalcardiology.org/briefs/200201briefs/cc25-038.progress.html
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et coll. Fondaparinux vs Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A Meta-analysis of 4 randomized Double-blind Studies. *Ann Int Med* 2002 ; 162 : 1833-40.