

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2005

N°72

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu devant le Jury interrégional
le 14 décembre 2005
par Mlle Cécile Lebaudy

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 06 mai 1987 tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**CINÉTIQUE D'EFFET DE L'ENOXAPARINE AU COURS DE LA GROSSESSE :
APPROCHE PAR PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Yves Petit

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Philippe Lechat

Membres du Jury : Madame le Professeur Pascale Jolliet

Monsieur le Professeur Pascal Le Corre

TABLE DES MATIÈRES

<i>Table des matières</i>	2
<i>Liste des abréviations</i>	6
<i>Introduction</i>	7
<i>Première partie : généralités bibliographiques et problématique de l'étude</i>	8
1 Pathologie veineuse thromboembolique de la femme enceinte	9
1.1 Mécanismes physiopathologiques des thromboses	9
1.2 Rappels sur la physiologie de la coagulation	9
1.2.1 Voies et étapes de la coagulation plasmatique	9
1.2.2 Mécanismes physiologiques d'inhibition de la coagulation	10
1.2.3 Schéma de la cascade de coagulation et sa régulation	11
1.3 Facteurs de risque associés à la grossesse	11
1.4 Thrombophilies	12
1.4.1 Thrombophilies acquises.....	12
1.4.2 Thrombophilies congénitales	13
1.4.3 Epidémiologie	13
1.5 Indications nécessitant une prise en charge anticoagulante	14
2 Médicaments anti-thrombotiques et grossesse	15
2.1 Les antivitamines K	15
2.2 L'aspirine	15
2.3 L'héparine non fractionnée	15
2.4 Les héparines de bas poids moléculaire	16
2.4.1 L'énoxaparine.....	17
2.4.1.1 Mécanisme d'action	17
2.4.1.2 Absorption.....	17
2.4.1.3 Distribution.....	17
2.4.1.4 Métabolisme	17
2.4.1.5 Élimination	18
3 Modifications pharmacocinétiques et grossesse	18
3.1 Résorption	18
3.2 Distribution	19
3.2.1 Modifications hémodynamiques	19
3.2.2 Modifications de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques	19
3.2.3 Modifications des compartiments liquidiens.....	19
3.3 Métabolisme hépatique	20
3.4 Élimination	20
3.5 Pharmacocinétique de l'énoxaparine pendant la grossesse	21

<i>Deuxième partie expérimentale : étude clinique conduite au Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié Salpêtrière</i>	23
<i>Préambule</i>	24
1 Objectifs	24
1.1 Objectif principal	24
1.2 Objectifs secondaires	24
2 Matériel	25
2.1 Population de l'étude	25
2.2 Critères d'inclusion	25
3 Méthodes	26
3.1 Administration de l'énoxaparine	26
3.2 Recueil des données cliniques	26
3.3 Recueil des données biologiques	26
3.4 Durée de participation pour une patiente	26
3.5 Constitution des groupes « témoin »	27
3.5.1 En dehors de la grossesse.....	27
3.5.2 Au cours du post-partum.....	27
3.6 Mesure de l'activité anti-Xa	27
3.7 Modélisation pharmacocinétique	28
3.7.1 Pharmacocinétique de population.....	28
3.7.2 Construction d'un modèle de covariables.....	31
3.7.2.1 Mise en place du modèle de base.....	31
3.7.2.2 Mise en place du modèle statistique.....	31
3.7.2.3 Analyse de l'influence des co-variables sur les paramètres PK.....	32
3.7.2.3.1 Analyse univariée – Screening des covariables.....	33
3.7.2.3.2 Analyse multivariée.....	34
3.7.3 Validation du modèle.....	34
3.8 Simulation des activités anti-Xa	35
3.8.1 Simulation des activités anti-Xa au pic : posologie de 4000 UI x 1/jour.....	35
3.8.2 Simulation des activités anti-Xa au pic : posologie de 1 mg/kg x 2/jour.....	35
4 Résultats	35
4.1 Patientes incluses	35
4.2 Modélisation des données de la grossesse	38
4.2.1 Modèle de base.....	39
4.2.2 Analyse de l'influence des covariables.....	43
4.2.2.1 Analyses univariées.....	43
4.2.2.2 Analyse multivariée.....	43
4.2.2.3 Analyse graphique.....	45
4.2.2.4 Validation du modèle : technique du bootstrap.....	48
4.3 Modélisation des données des groupes « témoin »	49
4.3.1 Données des patientes non enceintes.....	49
4.3.2 Données du post-partum.....	51

4.4	Evolution du volume de distribution	54
4.5	Simulation des activités anti-Xa au pic	55
5	<i>Discussion</i>.....	59
6	<i>Conclusion</i>.....	67
	<i>Références bibliographiques</i>.....	69

Figures

<i>Figure 1 : Cascade de la coagulation.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 2: Différence de répartition de l'eau entre les femmes enceintes et non enceintes</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Représentation de la variabilité interindividuelle</i>	<i>29</i>
<i>Figure 4 : Représentation de la variabilité résiduelle.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 5 : Schéma du modèle de base.....</i>	<i>31</i>

Tableaux

<i>Tableau 1 : Fréquence des thromboses d'après plusieurs études</i>	<i>13</i>
<i>Tableau 2 : Indications d'un traitement anticoagulant chez la femme enceinte</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 3: Paramètres pharmacocinétiques d'après Casele et coll. (44).....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 4 : Estimations du modèle de base.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 5 : Comparaison des paramètres de base avec ceux de la littérature</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 6 : Caractéristiques du modèle final.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 7 : Résultats du bootstrap</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 8 : Modélisation des données des patientes non enceintes</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques au cours du post-partum.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 10 : Comparaison des différents paramètres PK du modèle final.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 11 : Evolution du volume de distribution.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 12 : Calcul des activités anti-Xa au pic</i>	<i>55</i>

Graphes

<i>Graphe 1 : Répartition des anti-Xa en fonction du temps suivant la dernière injection</i>	<i>38</i>
<i>Graphe 2 : Distribution des activités anti-Xa relevées en fonction de la période étudiée</i>	<i>39</i>
<i>Graphe 3 : Activités anti-Xa prédites = f(anti-Xa observées) (Modèle de base).....</i>	<i>41</i>
<i>Graphe 4 : Activités anti-Xa prédites = f(anti-Xa observées) pour chaque individu</i>	<i>42</i>
<i>Graphe 5 : Activités anti-Xa prédites = f(anti-Xa observées) (Modèle final)</i>	<i>45</i>
<i>Graphe 6 : Représentation des valeurs du Vd en fonction du terme.....</i>	<i>46</i>
<i>Graphe 7 : Représentation des valeurs de la clairance en fonction du terme.....</i>	<i>47</i>
<i>Graphe 8 : Répartition des activités anti-Xa en fonction du temps</i>	<i>51</i>
<i>Graphe 9 : Evolution du volume de distribution après l'accouchement.....</i>	<i>53</i>
<i>Graphe 10 : Evolution du volume de distribution.....</i>	<i>54</i>
<i>Graphe 11 : Evolution de l'activité anti-Xa au pic pour différentes posologies</i>	<i>56</i>
<i>Graphe 12 : Simulation de la cinétique de l'activité anti-Xa sur 24h (4000 UI x 1/jour).....</i>	<i>57</i>
<i>Graphe 13 : Simulation de la cinétique de l'activité anti-Xa sur 48h (6000 UI x 2/jour).....</i>	<i>58</i>
<i>Graphe 14 : Evolution du volume plasmatique en cours de grossesse (39)</i>	<i>60</i>
<i>Graphe 15: Evolution du taux de PP5 au cours de la grossesse</i>	<i>62</i>

Liste des abréviations

- AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- APL : antiphospholipides
- AT III : antithrombine III
- ATCD : antécédents
- AUC : aire sous la courbe (« area under the curve » en anglais)
- AVC : accident vasculaire cérébral
- AVK : antivitamines K
- CHU : centre hospitalier universitaire
- Cl : clairance
- cm : centimètre
- DV : activité anti-Xa observée (« dependant variable » en anglais)
- FCS : fausse couche spontanée
- FO : fonction objective
- FOCE : first order conditional estimation
- FPP: facteur post-partum
- FTERM : facteur terme
- FVL : facteur V Leiden
- HBPM : héparines de bas poids moléculaire
- HNF : héparine non fractionnée
- IC : intervalle de confiance
- IDM : infarctus du myocarde
- IIa : facteur II activé
- ka : constante de vitesse d'absorption
- kg : kilogramme
- L : litre
- M : mole par litre
- MFIU : mort fœtale in utero
- mg : milligramme
- mL : millilitre
- MTHFR : méthyltétrahydrofolate réductase
- MVTE : maladie veineuse thromboembolique
- PAI : plasminogen activator inhibitor
- PCa : protéine C activée
- PK : pharmacocinétique (« PharmacoKinetic » en anglais)
- PM : poids moléculaire
- PP : post-partum
- SA : semaine d'aménorrhée
- SAPL : syndrome des antiphospholipides
- T_{1/2} : demi-vie
- TCA : temps de céphaline activée
- TFPI : tissue factor pathway inhibitor
- Tmax : temps correspondant au pic plasmatique du médicament à l'équilibre
- TVP : thrombose veineuse profonde
- UI : unité internationale
- Vd : volume de distribution
- WT : poids (« weight » en anglais)
- Xa : facteur X activé

INTRODUCTION

La grossesse est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse. L'état de gestation et / ou des anomalies acquises ou constitutionnelles de la coagulation sont identifiés comme les facteurs de risque. Le traitement anticoagulant chez la femme enceinte est indiqué lors d'un traitement curatif d'un épisode aigu et lors de la prévention des thromboses en cas de facteur de risque surajouté. Certaines stratégies thérapeutiques sont formulées mais elles restent imprécises dans certaines situations et non reconnues par les autorités de santé. L'énoxaparine est l'héparine de bas poids moléculaire utilisée au Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière durant la grossesse des femmes ayant une thrombophilie et / ou un antécédent thromboembolique. L'absence de consensus sur la posologie et l'activité anti-Xa cible ainsi que des cas rapportés de thrombus sur valve cardiaque mécanique au moment du switch de l'antivitamine K vers l'énoxaparine, laissent supposer que le niveau de l'anticoagulation ne serait pas adapté chez ces femmes enceintes. Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sont potentiellement susceptibles de varier au cours de la grossesse à cause des modifications physiologiques et n'ont pas été déterminés lors des essais thérapeutiques dans ce groupe de patientes.

Dans ce contexte, une étude de pharmacocinétique de population a été conduite au CHU de la Pitié-Salpêtrière, dont l'objectif principal est de décrire l'influence du terme de la grossesse sur les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine, afin d'adapter éventuellement la posologie à l'âge gestationnel. La première partie de ce mémoire présente des généralités bibliographiques concernant la pathologie veineuse thromboembolique de la femme enceinte ainsi que sa prise en charge. La seconde partie est consacrée à la présentation des résultats obtenus au cours de cette étude.

PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITES
BIBLIOGRAPHIQUES ET PROBLÉMATIQUE
DE L'ÉTUDE

1 PATHOLOGIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE DE LA FEMME

ENCEINTE

1.1 Mécanismes physiopathologiques des thromboses

Durant la grossesse, les taux hormonaux élevés (oestrogènes et progestérone) induisent :

- une stase veineuse liée à l'augmentation de la distension des veines (1). L'utérus gravide entraîne de plus, en fin de grossesse, une compression de la veine cave inférieure et de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite, ce qui explique que la majorité des thromboses (90%) surviennent au niveau du membre inférieur gauche durant la grossesse (2, 3), alors qu'elles surviennent autant à gauche qu'à droite chez la femme non enceinte.

- une augmentation de différents facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs II, VII, VIII) liée à une diminution de certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine et protéine S) et à une résistance acquise à la protéine C activée (4). Parallèlement, on remarque une hypofibrinolyse due à la diminution du PAI (plasminogen activator inhibitor) (5). Le retour à la normale de l'hémostase s'effectue environ 6 semaines après l'accouchement. Bien que ces modifications de l'hémostase soient quasi constantes, le nombre absolu des thromboses reste modéré en l'absence de thrombophilies.

1.2 Rappels sur la physiologie de la coagulation

1.2.1 Voies et étapes de la coagulation plasmatique

La formation d'un caillot fait intervenir un grand nombre de phénomènes : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique, la fibrinolyse, le flux sanguin et les caractéristiques du vaisseau (calibre, plasticité). Ces phénomènes mettent en jeu des dizaines de protéines procoagulantes et anticoagulantes, des cellules mobiles (plaquettes, hématies, globules blancs), et des cellules fixes (cellules endothéliales et fibroblastes sous endothéliaux). Chacun

de ces éléments a un comportement qui lui est propre, et qui participe à l'obstruction de la brèche vasculaire par les plaquettes qui se couvrent progressivement de fibrine. Suite à l'hémostase primaire qui aboutit à la formation du clou plaquettaire, 2 voies sont possibles pour la coagulation (6):

- La voie tissulaire ou « voie d'urgence ». Le facteur tissulaire ou thromboplastine, libéré par la brèche vasculaire, en association avec son cofacteur, le facteur VIIa, active le facteur X en Xa.

- La voie plasmatique ou « voie longue ». Le facteur XII s'active par contact avec le collagène du sous-endothélium. Le facteur XIIa active alors le facteur XI en XIa. Le XIa active le facteur IX en IXa. Le facteur IXa, avec son cofacteur, le facteur VIIIa, active le facteur X en Xa.

Une molécule de Xa est capable de transformer 500 molécules de prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa). La thrombine permet la transformation d'une protéine soluble, le fibrinogène, en protéine insoluble, la fibrine qui va être elle-même stabilisée par le facteur XIIIa.

Les phospholipides de la membrane plaquettaire sont des éléments nécessaires à l'activation des facteurs de la coagulation.

1.2.2 Mécanismes physiologiques d'inhibition de la coagulation

Il existe trois inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

- l'antithrombine (ATIII) qui entre en compétition avec le fibrinogène comme substrat de la thrombine. Elle inhibe également les facteurs XIIa, XIa, IXa et Xa.

- La protéine C et la protéine S, protéines vitamine K dépendantes. Fixée à la surface du vaisseau, la thrombine active la protéine C en PCa. La protéine S, quant à elle, est un

cofacteur présent sur la surface endothéliale. L'association de ces 2 protéines permet l'inactivation des facteurs Va et VIIIa par clivage de ces molécules (6).

1.2.3 Schéma de la cascade de coagulation et sa régulation

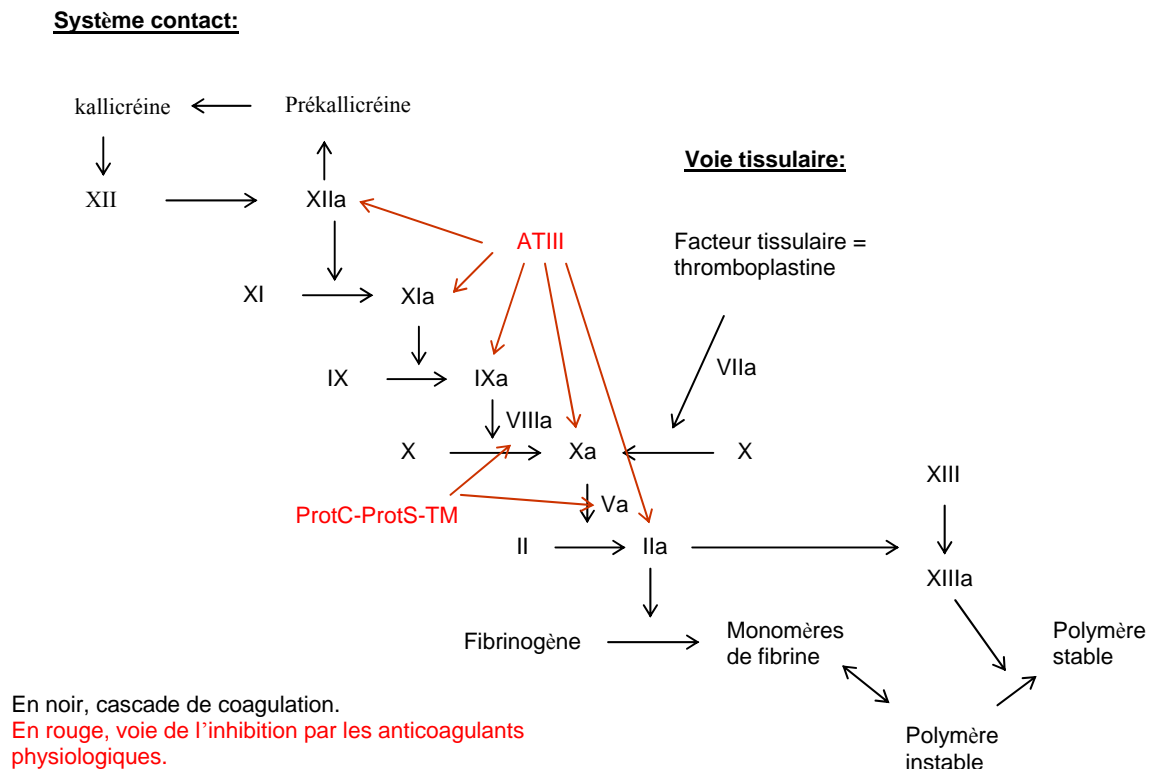


Figure 1 : Cascade de la coagulation

1.3 Facteurs de risque associés à la grossesse

Le taux d'incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) pendant la grossesse est de l'ordre de 0.6 pour 1000 femmes enceintes avant l'âge de 35 ans et de 1.2 pour 1000 femmes enceintes après 35 ans (7), ce qui est 4 à 6 fois plus élevé que chez les femmes non enceintes et qui ne prennent pas de contraception orale. Les thromboses surviennent plus fréquemment en début de grossesse dans le cas de certaines thrombophilies, notamment lors de déficits en antithrombine, mais globalement, la proportion de thromboses veineuses

profondes (TVP) confirmées reste la même quelque soit le trimestre de la grossesse (2). D'autres circonstances favorisantes ont été rapportées : césarienne, multiparité, grossesse gémellaire, alitement pendant la grossesse, prise de poids excessive. L'existence d'un antécédent de thrombose veineuse (lié ou non à une grossesse) est également un facteur de risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure. Pour 100 patientes/année, ayant un antécédent de TVP, le taux des récurrences de thrombose est de 10.9% pendant une grossesse et de 3.7% en dehors d'une grossesse. Le risque relatif de récurrence associé à la grossesse est donc de 3.5 (IC 95% : 1.6-7.8) (8).

1.4 Thrombophilies

Les thrombophilies sont des anomalies de l'hémostase acquises ou congénitales prédisposant aux thromboses veineuses (9, 10).

1.4.1 Thrombophilies acquises

La plus fréquente des thrombophilies acquises est le syndrome des antiphospholipides (SAPL). C'est un syndrome défini par des thromboses artérielles ou veineuses, ou des complications obstétricales (augmentation du risque de perte fœtale précoce) et la présence durable d'anticorps antiphospholipides. Ce sont des auto-anticorps de spécificité large qui réagissent avec les phospholipides des membranes plaquettaires. On distingue le SAPL primaire (SAPL isolé) et le SAPL secondaire à un lupus érythémateux systémique. Dans la série d'Asherson, 34% des patientes porteuses d'un SAPL isolé présentent des avortements à répétition (11). La fréquence de ces avortements est de 25 à 40% dans la plupart des séries chez la femme lupique (12). Chez les patientes atteintes de lupus, les anticorps antiphospholipides ne sont pas toujours détectés et le risque de thrombose peut ainsi varier d'une femme à l'autre. Mac Neil et coll. ont ainsi retrouvé une fréquence significativement

plus élevée de thrombose chez les femmes lupiques en présence d'anticorps antiphospholipides (42%) qu'en leur absence (13%) (13).

1.4.2 Thrombophilies congénitales

Elles comprennent :

- Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S).
- La résistance à la protéine C activée due, soit à la mutation du facteur V Leiden, soit à la mutation 20210A du gène de la prothrombine (facteur II). On peut également observer des thrombophilies combinées associant les deux types de mutations.
- Un déficit enzymatique en méthylène tétrahydrofolate réductase résultant de la mutation C677T, mais pour lequel le risque de thrombose est mal défini.

1.4.3 Epidémiologie

La fréquence des thromboses observées pendant la grossesse et le post-partum a été évaluée chez des femmes ayant une thrombophilie diagnostiquée, avec ou sans antécédent de thrombose avant la grossesse.

	Total (%)	Ante-partum (%)	Post-partum (%)
Population générale	<0.06		
Déficit en AT			
+ antécédent(14)	36-46	14-40	22-6
sans antécédent(15)	3	3	0
Déficit en protéine C			
+ antécédent(14, 16)	20-15	4-10	16-5
sans antécédent(15)	1.7	1.7	0
Déficit en protéine S			
+ antécédent(14, 16)	16-27	0-5	16-22
sans antécédent(15)	7	0	7
Facteur V Leiden			
Hétérozygote(17, 18)	2		
Homozygote(19-21)	25-17-16		
FII 20210A hétérozygote(21)	2		

Tableau 1 : Fréquence des thromboses d'après plusieurs études

L'existence d'un antécédent de thrombose avant la grossesse augmente considérablement le risque de thrombose au cours de la grossesse. Les déficits congénitaux en AT comportent donc le risque le plus élevé, les mutations homozygotes du facteur V Leiden, du facteur II 20210A, les déficits en protéine C ont un risque intermédiaire, les mutations hétérozygotes et les déficits en protéine S ayant le risque le plus faible. Le risque reste élevé durant les six semaines suivant l'accouchement, temps nécessaire à la normalisation de la coagulation.

1.5 Indications nécessitant une prise en charge anticoagulante

Le tableau suivant résume les indications nécessitant un traitement anticoagulant au cours de la grossesse. Les posologies ne sont pas formulées ; elles restent imprécises en l'absence de consensus et varient d'un médecin à l'autre en fonction des références bibliographiques (1).

Thrombophilie	Antécédent de thrombose veineuse	
	NON	OUI
Mutations hétérozygotes du facteur V Leiden ou du facteur II Déficit en Protéine S	Surveillance clinique	HBPM
Mutations homozygotes du facteur V Leiden ou du facteur II Déficit en Protéine C Anomalies combinées	HBPM Pendant le 3 ^{ème} trimestre de la grossesse	HBPM Pendant toute la grossesse
Déficit en AT III Traitement AVK au long cours	HBPM Pendant toute la grossesse	
Thrombophilie génétique ou acquise (SAPL) + ATCD de complications de grossesse	Comme la thrombophilie concernée + aspirine 60 à 150 mg/jour pendant toute la grossesse	
ATCD de TVP sans thrombophilie	-	HBPM
SAPL primaire	Aspirine 100 mg/j pendant toute la grossesse	Aspirine 100 mg/j + HBPM pendant toute la grossesse
SAPL secondaire à un Lupus	Aspirine 100 mg/j + HBPM	

Tableau 2 : Indications d'un traitement anticoagulant chez la femme enceinte

2 MÉDICAMENTS ANTI-THROMBOTIQUES ET GROSSESSE

2.1 Les antivitamines K

Les AVK sont les médicaments de choix pour les patients nécessitant un traitement anticoagulant au long cours. Malheureusement, ils traversent la barrière placentaire et sont associés à un effet tératogène (hypoplasie nasale et malformation de l'épiphyse) (22). Ils sont donc contre-indiqués pendant le premier trimestre de grossesse, particulièrement entre les 6^e et 12^e semaines de grossesse, en raison d'un risque d'embryopathie, et pendant le 3^e trimestre, en raison d'un risque hémorragique lié au traumatisme de l'accouchement. Les AVK peuvent aussi être responsables de complications hémorragiques à tout moment de la grossesse.

2.2 L'aspirine

Elle est souvent proposée aux femmes ayant des antécédents de fausses couches spontanées. L'administration de doses d'aspirine comprises entre 60 et 150 mg, pendant les 2^e et 3^e trimestres, est bien tolérée par la mère et le fœtus (22). L'étude de Gris et coll. portant sur 160 patientes a cependant montré que l'énoxaparine 40 mg/j était plus efficace que l'aspirine 100 mg/j en terme de taux de naissance et de poids de naissance, chez des femmes ayant au moins un antécédent de mort fœtale in utero associée à une thrombophilie (23). D'autre part, l'aspirine n'agissant qu'au niveau de l'agrégation plaquettaire, elle n'a pas montré son efficacité dans la prévention du risque thrombo-embolique.

2.3 L'héparine non fractionnée

Elle a longtemps été considérée comme l'anticoagulant de choix chez la femme enceinte (22). Elle ne traverse pas le placenta et elle n'est pas sécrétée dans le lait maternel. Toutefois, lorsqu'elle est administrée au long cours, elle peut entraîner des thrombopénies avec récurrence de thrombose veineuse ou artérielle. Elle peut également être responsable d'une ostéoporose

et d'allergies (urticaire, fièvre, choc exceptionnellement). En cas d'injection sous-cutanée, 3 injections par jour sont nécessaires, et l'effet anticoagulant est moins prédictible qu'avec les HBPM ce qui nécessite d'ajuster la posologie au TCA. Elle a donc été progressivement abandonnée au profit des héparines de bas poids moléculaire.

2.4 Les héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire et ne passent pas dans le lait maternel (24). Elles ont l'avantage de provoquer moins d'ostéoporose, de thrombopénies ou d'allergies que l'HNF. Les HBPM permettent d'obtenir une activité antithrombotique aussi efficace que l'héparine non fractionnée dans la prophylaxie des thromboses, avec une seule injection quotidienne en traitement préventif et deux injections par jour en traitement curatif, en raison d'une meilleure biodisponibilité et d'une demi-vie d'élimination prolongée. Les HBPM contiennent des chaînes pentasaccharidiques courtes qui, en se fixant sur l'antithrombine, permettent une inactivation du facteur X activé, mais pas une inactivation directe de la thrombine. Il n'y aura donc pas d'allongement du TCA, d'où un risque hémorragique théoriquement moindre qu'avec une héparine standard et un allègement de la surveillance biologique (25). On observe également moins de thrombopénies induites à l'héparine et d'ostéoporose (26, 27).

La tolérance aux HBPM a été jugée suffisante dans deux études comportant un grand nombre de femmes enceintes (28, 29). Les HBPM qui ont été le plus employées pendant la grossesse sont l'énoxaparine et la daltéparine. Leur utilisation est conseillée pour la prévention et le traitement de la MVTE dans les recommandations nord-américaines de l'American College of Chest Physicians (22), de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (30) et britanniques (31). L'AFSSAPS a restreint l'autorisation à certaines HBPM (énoxaparine et daltéparine) et à leur utilisation en prévention pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse

(32). Se pose alors le problème de l'utilisation en prévention durant le 1^{er} trimestre, ainsi que l'administration à dose curative tout au long de la grossesse.

2.4.1 L'énoxaparine

C'est une héparine de bas poids moléculaire commercialisée en France sous le nom de Lovenox® à différents dosages. Ses paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution de l'activité anti-Xa plasmatique qui reflète la concentration de l'énoxaparine car il n'existe pas de méthode de dosage direct de l'énoxaparine (33).

2.4.1.1 Mécanisme d'action

L'énoxaparine forme avec l'antithrombine un complexe binaire qui neutralise avec une extrême rapidité le facteur Xa, et plus modérément le facteur IIa. Si on donne un coefficient 1 au rapport Xa sur IIa pour l'héparine, ce rapport est de l'ordre de 10 pour l'énoxaparine.

2.4.1.2 Absorption

Après une injection par voie sous-cutanée, la résorption du médicament est rapide et proche de 100 %. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure qui suit l'injection et elle est proportionnelle à la dose injectée.

2.4.1.3 Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine est d'environ 4 à 5 litres, ce qui est proche du volume sanguin.

2.4.1.4 Métabolisme

Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique par désulfatation et dépolymérisation, et aboutit à la formation de molécules de poids moléculaires plus faibles ayant une activité biologique réduite.

2.4.1.5 *Elimination*

Après injection par voie sous-cutanée, l'élimination de l'énoxaparine apparaît monophasique avec une demi-vie d'environ 4 à 5 heures, qui peut atteindre 7 heures en cas d'administrations répétées. La clairance rénale de la forme active représente environ 10 % de la dose administrée (34).

Plusieurs cas d'accidents thrombotiques ont été publiés concernant des femmes enceintes ayant une valve cardiaque mécanique, pour lesquelles un remplacement de l'AVK pour une HBPM avait été effectué au début de la grossesse. Les résultats de ce traitement sont controversés, mais il arrive parfois qu'un thrombus se forme sur la valve dans les quelques jours qui suivent le remplacement de l'AVK, suggérant un niveau d'anticoagulation inadapté (31, 35-37). La posologie optimale de l'HBPM chez ces patientes n'étant pas connue, il se peut que la dose administrée soit insuffisante (38), d'autant plus que la physiologie de la grossesse laisse supposer une modification des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments par rapport à une femme non enceinte (39).

3 MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES ET GROSSESSE

3.1 Résorption

La résorption au niveau de la peau et des muqueuses est augmentée en raison de l'élévation du débit sanguin cutané (40).

3.2 Distribution

3.2.1 Modifications hémodynamiques

Au cours de la grossesse, les débits sanguins sont perturbés de façon non homogène : le débit cardiaque et le débit rénal augmentent de 50%, le débit utérin augmente jusqu'à terme et le débit hépatique n'est pas modifié (39 , 40).

3.2.2 Modifications de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

Les concentrations en albumine plasmatique et en α 1-glycoprotéines baissent progressivement au cours de la grossesse, alors que les concentrations en α 1 et α 2 bétalipoprotéines s'élèvent en fin de gestation. Ainsi, la liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est perturbée chez la femme enceinte. La fraction libre est en général plus importante et entraîne à l'état d'équilibre : une diminution de la concentration totale plasmatique, une augmentation de la distribution extravasculaire pouvant s'accompagner d'une majoration du métabolisme et de l'excrétion, une modification importante du volume apparent de distribution (39 , 40).

3.2.3 Modifications des compartiments liquidiens

Le volume plasmatique augmente de presque 50%, celui des globules rouges de 18%, ce qui entraîne une hémodilution et une diminution relative de la concentration en hémoglobine. L'eau totale du corps est largement augmentée. Cette augmentation correspond pour 40% au fœtus et ses annexes (placenta et liquide amniotique) et pour 60% à l'organisme maternel (75% pour l'espace extracellulaire et 25% pour l'espace intracellulaire). Certains organes sont plus volumineux et certains tissus présentent un œdème important. L'expansion des espaces liquidiens au cours de la grossesse modifie la distribution des médicaments hydrosolubles en particulier. D'autre part, l'accumulation des graisses sous forme de dépôts sous-cutanés explique l'augmentation du volume de distribution de substances liposolubles (39 , 40).

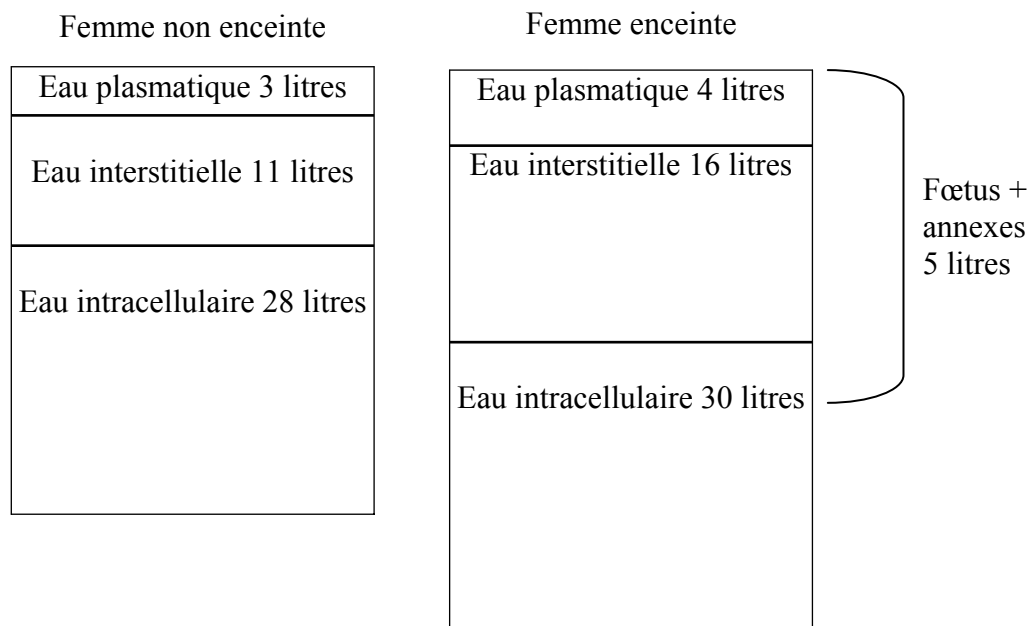


Figure 2: Différence de répartition de l'eau entre les femmes enceintes et non enceintes

(39)

3.3 Métabolisme hépatique

Le métabolisme des médicaments pendant la grossesse est l'objet de changements continus dépendant du terme et de l'équilibre hormonal : la progestérone est responsable d'une stimulation des microsomes hépatiques, en particulier au niveau des hydroxylations, alors que l'oestradiol est responsable d'une inhibition du métabolisme par compétition avec les médicaments sur les oxydases microsomiales (39 , 40).

3.4 Elimination

Le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse. La filtration glomérulaire passe de 100 à 170 ml par minute, la clairance de la créatinine s'élève de 50% et la sécrétion tubulaire n'est pas modifiée. L'élimination rénale des médicaments est donc partiellement augmentée chez la future mère, d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines

plasmatiques et l'expansion liquidienne contribuent à une excrétion rénale accrue (39 , 40, 41).

3.5 Pharmacocinétique de l'énoxaparine pendant la grossesse

Plusieurs études ont montré que l'énoxaparine ne traverse le placenta à aucun moment de la grossesse car le poids moléculaire des différents fragments varie de 2000 à 8000 daltons et toute molécule de poids moléculaire supérieur à 1000 daltons ne franchit pas la barrière placentaire (24, 42, 43). Ces études ont été réalisées chez des femmes enceintes qui nécessitaient des interruptions thérapeutiques de grossesse pour malformations fœtales majeures et qui recevaient des injections d'énoxaparine. Le dosage de l'activité anti-Xa a été effectué dans le sang de la mère et dans le sang du fœtus avorté. Alors que l'activité anti-Xa était significativement augmentée dans le sang maternel, elle restait inférieure à la limite de dosage dans le sang fœtal. Sachant que le fœtus synthétise de l'antithrombine et du facteur X, on peut en conclure que l'énoxaparine ne franchit pas le placenta.

D'autre part, une étude sur treize femmes a comparé la pharmacocinétique de l'énoxaparine administrée à la dose de 40 mg/j à un moment précoce de la grossesse (12-15 semaines d'aménorrhée SA), à un moment tardif (30-33 SA) et entre 6 et 8 semaines de post-partum (44). Les principaux résultats sont les suivants:

	12-15 SA	30-33 SA	6-8 Post-partum
Anti-Xa max (UI/ml)	0.46 ± 0.08	0.40 ± 0.08	0.57 ± 0.09
AUC (UI.min/mL)	297 ± 79	384 ± 158	435 ± 118
Cl enoxaparine (ml/min)	14.6 ± 4.9	11.7 ± 3.7	10.0 ± 3.6
Vd (litres)	4.0 ± 0.9	3.7 ± 0.9	3.1 ± 1.0

Tableau 3: Paramètres pharmacocinétiques d'après Casele et coll. (44)

L'activité anti-Xa maximale et l'AUC paraissent ici significativement plus faibles pendant la grossesse que pendant le post-partum, alors que la clairance est significativement plus élevée au 1^{er} trimestre de la grossesse. Mais sur une cohorte de 13 patientes, l'interprétation de l'évolution des paramètres PK de l'énoxaparine doit être prudente.

Deux études (avec respectivement 61 et 16 femmes) ont cependant conclu que les valeurs des activités anti-Xa au pic n'étaient pas influencées par l'âge gestationnel lors d'un traitement préventif par énoxaparine chez des femmes à risque thromboembolique élevé (45, 46).

Aucune étude n'a décrit l'évolution des paramètres pharmacocinétiques des HBPM au cours de la grossesse sur une large population de femmes enceintes. En effet, les modifications pharmacocinétiques des médicaments sont parfois responsables d'un déséquilibre de la balance bénéfique / risque. C'est par exemple le cas de l'acénocoumarol, AVK pour lequel une mutation du gène du cytochrome 2C9 et / ou une interaction avec des inhibiteurs enzymatiques entraînent une diminution de son métabolisme, et donc une augmentation de sa concentration plasmatique, responsable d'une augmentation du nombre d'incidents hémorragiques (47). Un autre exemple est celui de l'énoxaparine pour laquelle une diminution de la clairance rénale lors des insuffisances rénales est significativement associée à une augmentation du nombre d'évènements hémorragiques (48, 49).

DEUXIÈME PARTIE EXPERIMENTALE :
ETUDE CLINIQUE CONDUITE AU CENTRE
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LA
PITIE SALPETRIERE

PRÉAMBULE

Le protocole de recherche ci-dessous décrit a été rédigé par le Dr Jean-Sébastien Hulot, le Pr Philippe Lechat et moi-même. Il s'est basé sur l'analyse des données du suivi habituel des patientes et n'a pas engendré de modifications de la prise en charge de celles-ci. Le Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPP) de la Pitié-Salpêtrière a confirmé que ce protocole ne rentrait pas dans le cadre de la loi Huriet des recherches biomédicales. Un consentement écrit n'a donc pas été requis pour la participation à l'étude. Les équipes associées à cette étude ont été les suivantes : Mlle Cécile Lebaudy, le Dr Jean-Sébastien Hulot, Mr Saïk Urien et le Pr Philippe Lechat du Service de Pharmacologie de la Pitié-Salpêtrière ; le Pr Zahir Amoura, le Dr Nathalie Costedoat, le Dr Bertrand Wechsler et le Dr Julien Haroche du Service de Médecine Interne du Pr Jean-Charles Piette de la Pitié-Salpêtrière ; le Dr Annick Ankri du Laboratoire d'Hémostase de la Pitié-Salpêtrière; le Dr Danièle Vauthier, le Dr Annette Cornet et le Dr Sarah Dadoun du Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr Marc Dommergues de la Pitié-Salpêtrière ; le Dr Jacqueline Conard du Laboratoire d'Hématologie du Pr Nicole Casadevall à l'Hôtel-Dieu.

1 OBJECTIFS

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'influence du terme de la grossesse sur les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine que sont la clairance apparente, le volume apparent de distribution et la constante de vitesse d'absorption.

1.2 Objectifs secondaires

La description de l'évolution de ces paramètres devrait nous aider à conseiller les praticiens sur la nécessité ou non d'adapter la posologie au terme de la grossesse.

De plus, cette étude nous apportera des informations sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par enoxaparine pendant la grossesse, grâce à la surveillance des accidents thrombotiques et hémorragiques chez la mère et le nouveau-né.

2 MATÉRIEL

2.1 Population de l'étude

Il s'agit d'une cohorte de femmes enceintes recrutées à partir des Centres Hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière (Services de Médecine Interne et d'Obstétrique) et de l'Hôtel-Dieu (Service d'Hématologie) à Paris, et nécessitant un traitement par enoxaparine en prévention ou en traitement de la survenue d'un évènement thrombotique.

2.2 Critères d'inclusion

Les praticiens des 2 centres incluront toute femme enceinte nécessitant l'administration d'enoxaparine pour le traitement curatif ou préventif d'un accident thrombotique lié à :

- un antécédent thrombo-embolique.
- une thrombophilie acquise (syndrome des anticorps anti-phospholipides primaire ou secondaire à un lupus).
- une thrombophilie congénitale :
 - déficit en inhibiteurs de la coagulation (déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S).
 - anomalie engendrant une augmentation de l'activité pro-thrombotique (résistance à la protéine C activée : mutation du Facteur V Leiden, mutation du gène du Facteur II, mutation C677T).

3 MÉTHODES

3.1 Administration de l'énoxaparine

Les patientes incluses sont traitées par énoxaparine en une ou deux injections par 24 heures. Les injections sont effectuées par voie sous-cutanée par auto-administration ou par une infirmière à domicile. La date de début de traitement, la posologie, la date et l'heure de l'injection, la date et l'heure du prélèvement sont soigneusement colligés sur le cahier d'observation. Une fenêtre thérapeutique est réalisée 24 heures avant l'anesthésie péridurale et jusqu'à 12 heures après la délivrance.

3.2 Recueil des données cliniques

Les données cliniques nécessaires à l'étude sont recueillies à partir des dossiers médicaux : date des dernières règles, nombre de grossesses antérieures et nombre d'enfants nés, âge de la patiente, poids habituel, taille, tabagisme, diabète, traitements associés.

3.3 Recueil des données biologiques

Les données biologiques sont recueillies à partir des bilans sanguins effectués au cours des consultations habituelles de surveillance de ces patientes, indépendamment de l'étude.

- Biochimie : urée sanguine, créatininémie, protidémie et uricémie.
- Numération formule sanguine : hémoglobine, hématocrite, plaquettes, globules blancs.
- Hémostase : mesure de l'activité anti-Xa.

3.4 Durée de participation pour une patiente

Idéalement, chaque patiente est suivie 10 à 11 mois, soit l'équivalent des 9 mois de grossesse plus 6 semaines de post-partum. En pratique, le suivi commence dès le début du traitement

par enoxaparine. L'approche population nous permet de pouvoir inclure les patientes débutant ce traitement en cours de grossesse.

3.5 Constitution des groupes « témoin »

3.5.1 En dehors de la grossesse

Un groupe témoin constitué de patientes non enceintes âgées de 18 à 45 ans, hospitalisées dans le service de médecine interne ou de gynécologie, et nécessitant un traitement par enoxaparine, nous permettra d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la molécule en dehors de la grossesse. Pour chacune de ces patientes, le poids, la taille, la posologie de l'énoxaparine, les heures d'injection et de prélèvement, les valeurs de la créatinine sérique et de l'activité anti-Xa ont été relevées, puis modélisées de la même façon que pour les données concernant la cohorte de femmes enceintes.

3.5.2 Au cours du post-partum

Pour chaque patiente ayant accouché, les données recueillies au cours du post-partum, lors de la remise en route du traitement par enoxaparine, nous permettront d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques à la suite de la grossesse. Ces données seront enrichies par des valeurs concernant des femmes dénuées de pathologie thrombophile, mais nécessitant un traitement par enoxaparine en période de post-partum, à la suite d'un accouchement par césarienne.

3.6 Mesure de l'activité anti-Xa

Il n'existe pas de méthode de dosage directe de l'énoxaparine, on mesure donc l'activité anti-Xa plasmatique qui reflète la concentration de l'énoxaparine (33).

Les tests d'hémostase sont effectués sur sang veineux périphérique prélevé sur citrate de sodium (0.129 M soit 3.8%, 1 vol / 9 vol).

La mesure de l'activité anti-Xa est réalisée en mesurant le facteur Xa résiduel par méthode amidolytique sur substrat chromogène (Sta Rotachrom Heparin 8 ; Diagnostica Stago, Asnières, France) avec une limite inférieure de détection de 0,01 UI/ml.

3.7 Modélisation pharmacocinétique

3.7.1 Pharmacocinétique de population

Nous avons choisi d'analyser les données de cette étude par approche population car les conditions nécessaires à la pharmacocinétique de population ainsi que les avantages de cette méthode concordent parfaitement avec notre étude (50). En effet, contrairement aux études pharmacocinétiques traditionnelles :

- il est possible d'avoir un faible nombre d'observations par patient à condition que le nombre de patients soit important (en pratique il faut un minimum de 30 patients, + 10 patients par co-variable testée).
 - les données peuvent être éparses, sans schéma strict.
 - les variabilités interindividuelle et résiduelle sont estimées en plus des paramètres pharmacologiques habituels.
 - en associant modélisation (processus qui traduit en terme mathématique un phénomène observé) et statistique bayésienne, cette approche permet d'identifier et de mesurer l'influence de co-variables susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques (relation entre l'évolution de la clairance d'un médicament et l'âge de la grossesse par exemple). De la relation mathématique obtenue, une adaptation posologique peut ensuite en être déduite (51).
- L'analyse pharmacocinétique a été réalisée grâce au logiciel NONMEM (NON Linear Mixed Effects Model) (version V, double précision niveau 1.1) (52). Ce programme a été nommé

ainsi car le modèle statistique utilisé pour estimer les paramètres pharmacocinétiques et leur variabilité comprend des effets dits fixes et des effets dits aléatoires. Les effets fixes correspondent aux valeurs médianes des paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution, constante d'absorption). On les nomme « théta » (θ). Les effets aléatoires considèrent la variabilité de la pharmacocinétique qui ne peut pas être expliquée par les effets fixes. Ces effets aléatoires sont classés en 3 groupes :

- la variabilité inter-individuelle η , due au fait que chaque individu est différent. Ses paramètres structurels sont spécifiques et différents des paramètres de population. η est une variable aléatoire de moyenne zéro et de variance ω^2 (ω^2).

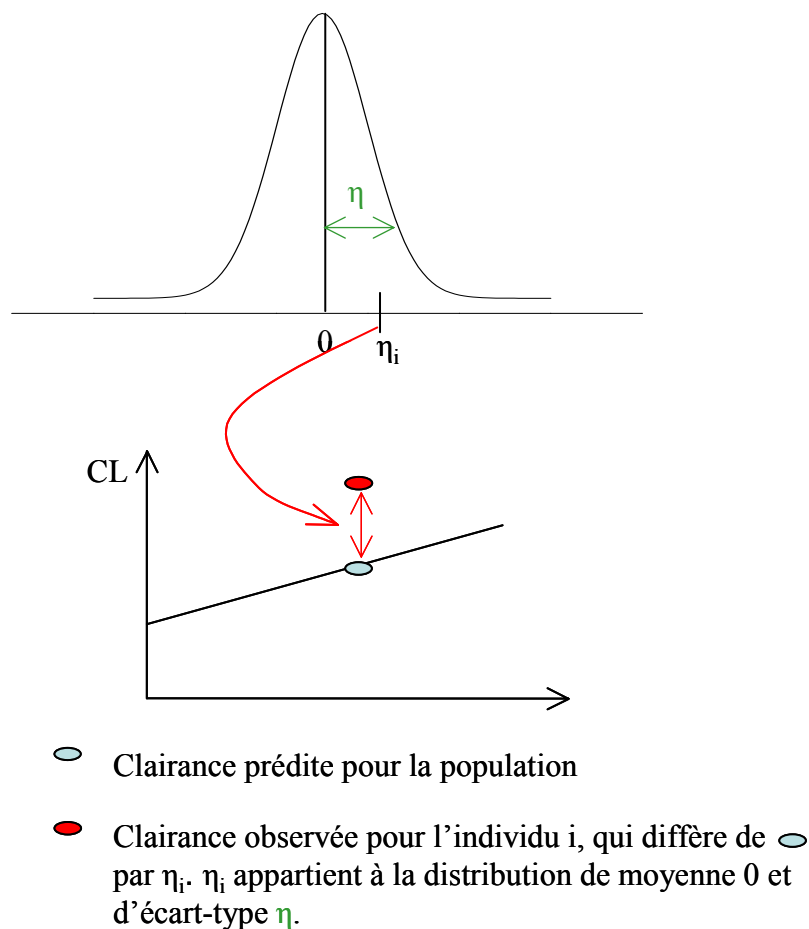
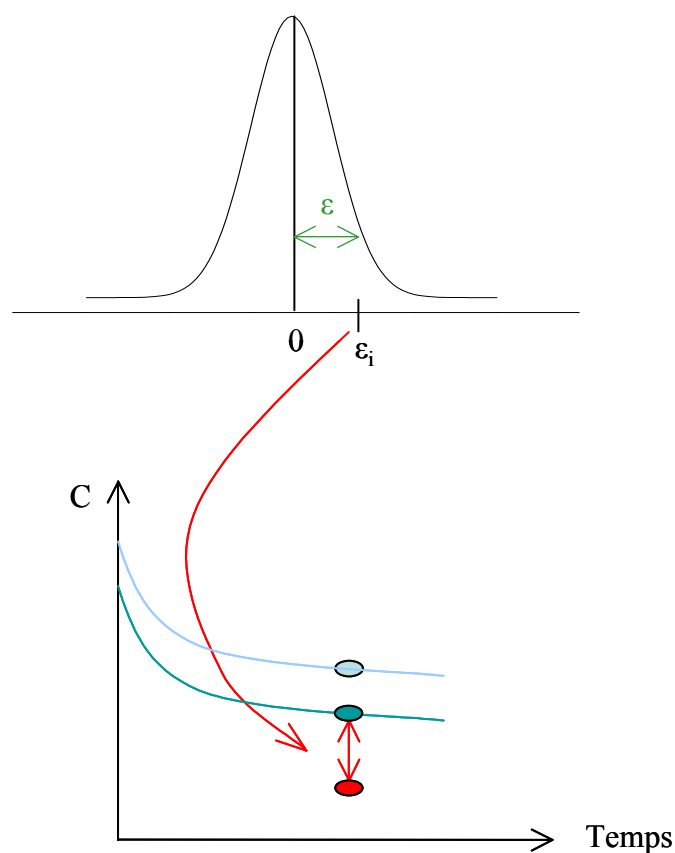


Figure 3 : Représentation de la variabilité interindividuelle

- la variabilité intra-individuelle ou variabilité inter-occasion, qui rend compte de la variation des paramètres au cours du temps, lors de visites et de prélèvements largement espacés dans le temps (53).

- la variabilité résiduelle epsilon (ϵ) qui inclut erreurs de mesure, erreurs de temps de recueil, déviation du modèle mathématique par rapport à la réalité. Epsilon est une variable aléatoire de moyenne zéro et de variance σ^2 (σ^2) (54).



- Concentration prédite pour la population
- Concentration prédite pour l'individu
- Concentration observée pour l'individu i , qui diffère de ● par ϵ_i . ϵ_i appartient à la distribution de moyenne 0 et d'écart-type ϵ .

Figure 4 : Représentation de la variabilité résiduelle

La méthode de premier ordre (*First Order*) a d'abord été utilisée en 1^{ère} étape, puis nous avons utilisé la méthode FOCE (*First Order Conditional Estimation*) afin d'augmenter la précision d'estimation des paramètres.

3.7.2 Construction d'un modèle de covariables

Cette construction se décompose en trois étapes.

3.7.2.1 Mise en place du modèle de base

L'expérience de modélisation de l'enoxaparine a montré que sa pharmacocinétique est décrite au mieux par un modèle mono-compartmental avec absorption et élimination de premier ordre (55, 56). Ce modèle est codé dans la librairie du logiciel NONMEM : ADVAN2 TRANS2 (57). Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques à estimer sont : la clairance apparente (CL/F), le volume apparent de distribution (V_d/F) et la constante d'absorption (k_a).

Le schéma est le suivant:

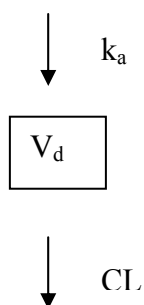


Figure 5 : Schéma du modèle de base

3.7.2.2 Mise en place du modèle statistique

La variabilité interindividuelle η introduite sur chaque paramètre pharmacocinétique a été estimée au mieux par un modèle d'erreur exponentielle au paramètre fixe. La variabilité résiduelle, quant à elle, a été estimée au mieux par un modèle d'erreur additive aux activités anti-Xa prédites. Soit :

$$P_i = P_{\text{pop}} \times e^{\eta_i}$$

$$A_{\text{observée}} = A_{\text{prédite}} + \varepsilon$$

Un modèle permettant de tester simultanément la variabilité interindividuelle et intra-individuelle a également été testé :

$$P_i = P_{\text{pop}} \times e^{(\eta_i + \eta_j)}$$

Avec P_i : paramètre pharmacocinétique de chaque individu.

P_{pop} : paramètre pharmacocinétique typique de la population.

η_i : variabilité propre à l'individu i ; η_i appartenant à une distribution de moyenne 0 et de variance ω^2 .

η_j : variabilité inter-occasion ; η_j appartenant à une distribution de moyenne 0 et de variance ω^2 .

$A_{\text{observée}}$: activité anti-Xa observée pour chaque individu.

$A_{\text{prédite}}$: Activité anti-Xa prédite par le logiciel pour un individu.

ε : variabilité résiduelle de moyenne 0 et de variance σ^2 .

Les paramètres furent estimés au mieux après suppression du paramètre η ka.

La covariance entre les paramètres η Cl et η Vd a également été testée.

3.7.2.3 Analyse de l'influence des co-variables sur les paramètres PK

L'objectif est d'une part, de déterminer s'il existe une relation entre le terme de la grossesse et la valeur des paramètres pharmacocinétiques et, d'autre part, de caractériser la diminution de la variabilité interindividuelle après introduction de différentes co-variables que sont par exemple : le terme de la grossesse, le poids, la clairance de la créatinine.

3.7.2.3.1 Analyse univariée – Screening des covariables

Chaque co-variable est combinée avec chaque paramètre pharmacocinétique selon diverses formules. L'analyse est effectuée pour chaque combinaison, et les fonctions objectives (FO) obtenues peuvent ainsi être comparées. La fonction objective est un indice de la dispersion des valeurs du modèle et nous permet d'estimer la qualité du modèle. Le but est d'obtenir la FO la plus faible possible. La pertinence d'une covariable a été estimée selon différents critères de jugement (58) :

- Le test du maximum de vraisemblance,

$$\Delta FO = FO_{\text{covariable}} - FO_{\text{modèle de base}}$$

La différence de valeur de fonction objective est distribuée selon une loi du χ^2 . ΔFO doit être supérieur à la valeur de la table du χ^2 obtenue pour un risque α choisi et pour un degré de liberté (soit 3,84 pour un risque $\alpha = 5\%$, soit $p < 0,05$). Au cours de nos travaux, toute différence de $FO > 4$ a donc été considérée comme significative (55, 59).

- La précision d'estimation des paramètres (se : *standard error of estimate*), ainsi que la précision d'estimation de la variabilité interindividuelle.

- La diminution de la variabilité inter-individuelle.

Pour chaque paramètre θ et pour chacune des covariables (COV), plusieurs types d'équations ont été testées. En voici quelques exemples:

- $\theta_1 \pm \theta_2 \times COV$
- $\theta_1 \times (1 + \theta_2/COV)$
- $\theta_1 \times COV^{\theta_2}$
- $\theta_1 \times \exp^{(COV \times \theta_2)}$

3.7.2.3.2 *Analyse multivariée*

Cette étape consiste à introduire dans un modèle dit « intermédiaire » l'ensemble des covariables identifiées comme significatives au cours de chaque analyse univariée.

A partir du modèle intermédiaire, une déléation indépendante des covariables, c'est-à-dire un retrait des covariables une à une, est alors effectuée.

La valeur de FO obtenue pour chaque modèle comportant une covariable en moins est comparée à celle du modèle intermédiaire. Une covariable est retenue pour le modèle final si son retrait entraîne une augmentation de la fonction objective $> 10,9$ ($p < 0,001$). Cette étape primordiale a pour but de retirer des covariables redondantes (58).

3.7.3 *Validation « interne » du modèle*

La validation du modèle final sera réalisée par simulation mathématique à l'aide de la technique du « bootstrap ». Cette technique correspond à un ré-échantillonnage aléatoire avec remise (60). Pour chaque ré-échantillonnage (1500 vont être réalisés), le logiciel tire au sort 75 individus en remettant chaque individu tiré au sort. Un même individu peut donc être tiré au sort plusieurs fois dans chaque nouvelle base, et à l'inverse certains individus peuvent ne pas apparaître. Pour chaque nouvelle base créée, les paramètres pharmacocinétiques de population sont ré-estimés et comparés à ceux obtenus avec la population initiale. Le modèle est considéré comme valide s'il n'y a pas de différence significative entre les valeurs des paramètres.

3.8 Simulation des activités anti-Xa

3.8.1 Simulation des activités anti-Xa au pic : posologie de 4000 UI x 1/jour

Les valeurs des paramètres PK (CL/F, Vd/F et ka) obtenues grâce à la modélisation vont nous permettre de calculer l'activité anti-Xa théorique pour chaque terme de la grossesse.

Pour une posologie de 4000 UI x 1/jour, l'activité anti-Xa est égale à :

$$\text{Anti-Xa (UI/L)} = [\text{dose} * \exp^{((-0.7 / T_{1/2}) * T_{\text{max}})}] / [\text{Vd} * (1 - \exp^{((-0.7 / T_{1/2}) * 24)})]$$

Avec : $T_{1/2}$ = demi-vie d'élimination de l'énoxaparine = $(0,7 * \text{Vd}) / \text{CL}$

et T_{max} = temps correspondant au pic de l'activité anti-Xa à l'état d'équilibre

$$= (\ln (ka / (0.7/T_{1/2})) / (ka - (0.7/T_{1/2})))$$

3.8.2 Simulation des activités anti-Xa au pic : posologie de 1 mg/kg x 2/jour

Pour cette posologie, la formule est la suivante :

$$\text{Anti-Xa (UI/L)} = [\text{dose} * \exp^{((-0.7 / T_{1/2}) * T_{\text{max}})}] / [\text{Vd} * (1 - \exp^{((-0.7/T_{1/2}) * 12)})]$$

4 RÉSULTATS

4.1 Patientes incluses

75 femmes ont été incluses:

- 57 ont mené leur grossesse à terme (dont 3 grossesses gémellaires) et 13 sont en cours de grossesse.
- 3 patientes ont présenté une fausse couche spontanée à 9, 11 et 12 SA respectivement.
- 2 patientes ont présenté une mort fœtale in utero à 21 et 27 SA respectivement.

- 44 patientes ont reçu de l'aspirine à la dose de 100 mg/jour en association avec l'énoxaparine.

Le tableau 4 résume les valeurs moyennes des constantes biologiques aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres, puis aux 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois de grossesse. Le tableau 5 présente les caractéristiques démographiques des patientes et de leur nouveaux-nés.

Aucune des valeurs biologiques ne varie de façon significative durant la grossesse : les chiffres moyens sont situés dans l'intervalle des valeurs normales pour un adulte. Nous remarquons cependant que les valeurs moyennes de l'hémoglobinémie, de l'hématocrite et de la protéinémie sont à la limite inférieure des valeurs normales, ce qui résulte de l'hémodilution. Le poids corporel augmente quant à lui de façon constante, avec une moyenne de 1 kg par mois.

Covariable	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	7 ^{ème} mois	8 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois
Poids (kg)	65 (12)	68 (13)	70 (10)	74 (13)	75 (15)
Créatinine (µmol/l)	62 (16)	55 (6)	55 (10)	55 (11)	56 (8)
Protéines (g/l)	70 (5)	67 (6)	67 (5)	67 (4)	67 (6)
Uricémie (µmol/l)	215 (64)	218 (43)	274 (126)	270 (80)	291 (66)
Urée (mmol/l)	4 (1.6)	3.4 (0.7)	3.5 (1)	3.4 (1)	3.6 (0.7)
PAL (UI/L)	73 (17)	75 (15)	79 (12)	94 (26)	96 (25)
ASAT (UI/L)	22 (7)	19 (5)	21 (8.3)	24 (14)	20.4 (4)
ALAT(UI/L)	22 (15)	15 (10)	18 (12.9)	21 (16)	15.4 (7)
Hémoglobine (g/dl)	12.1 (0.8)	11.3 (1)	11.4 (1)	11.9 (1.4)	11.8 (1.2)
Hématocrite (%)	36 (2)	34 (3)	34 (3)	35 (4)	35 (3)
Plaquettes (µl ⁻¹)	233600 (55980)	222050 (44290)	206250 (78200)	190190 (73690)	180800 (77700)
Leucocytes (µl ⁻¹)	7242 (2140)	7820 (2100)	7825 (2900)	9100 (3000)	9360 (2650)
Fibrinogène (g/L)	4.5 (0.9)	4.9 (0.6)	5.2 (0.6)	5.4 (0.6)	5.5 (0.7)

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques : moyenne (écart-type)

n = 75 femmes

<u>Caractéristiques démographiques</u>	
<i>Age (ans)</i>	31 +/- 5
<i>Taille (cm)</i>	165 +/- 7
<i>Poids avant grossesse (kg)</i>	63 +/- 13
<i>Nombre de fausses couches</i>	1,3 +/- 1
<u>Antécédents thrombotiques</u>	
TVP	43
AVC	35
IDM	5
Ischémie placentaire	1
	2
<u>Thrombophilies</u>	
SAPL	62
FVL	39
Mutation 20210A	6
Déficit Protéine C	5
Déficit Protéine S	3
Mutation C677T	6
Autres	3
	1 Syndrome néphrotique, 1 Behcet
<u>Evènements thrombotiques durant la grossesse :</u>	
Avant instauration de l'énoxaparine	4 phlébites
Sous enoxaparine	5 (3 FCS et 2 MFIU)
<u>Complications hémorragiques</u>	
Mineures	5
Majeures	0
<u>Initiation du traitement par enoxaparine</u>	
	50 au cours du 1 ^{er} trimestre
	13 au cours du 2 ^{ème} trimestre
	12 au cours du 3 ^{ème} trimestre
<u>Posologies initiales d'énoxaparine</u>	
4000 UI/j	32
4000 UI x 2/j	10
5000 UI/j	2
5000 UI x 2/j	6
6000 UI/j	8
6000 UI x 2/j	11
7000 UI x 2/j	2
8000 UI x 2/j	4
<u>Caractéristiques des nouveaux-nés</u>	
Enfants vivants	57 (25 garçons et 32 filles)
Césarienne	25
Poids (g)	2862 +/- 648
Taille (cm)	48 +/- 3
Périmètre crânien (cm)	34 +/- 2
Terme de naissance (SA)	38,1 +/- 2
< 38 SA	13 naissances
≥ 38 SA	29 naissances
Score d'APGAR à 5 min :	46 scores = 10
	7 scores compris entre 7 et 10
	4 scores < 5

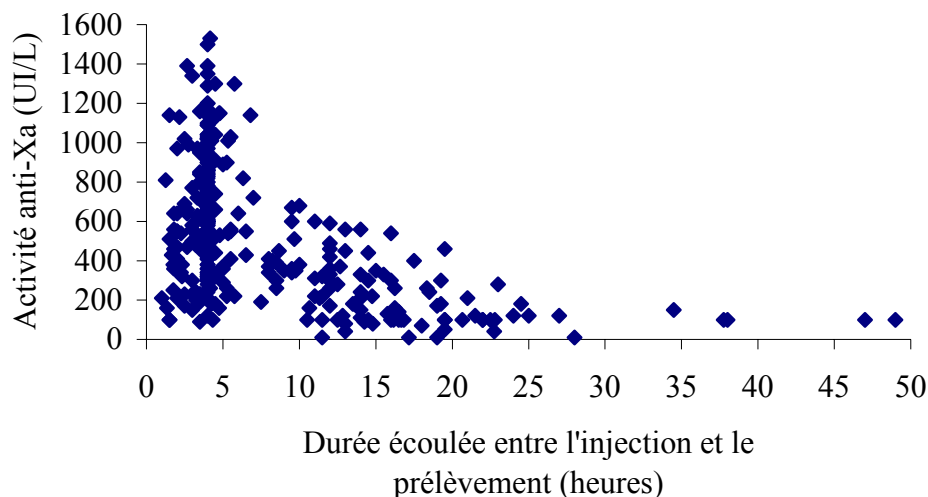
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques

4.2 Modélisation des données de la grossesse

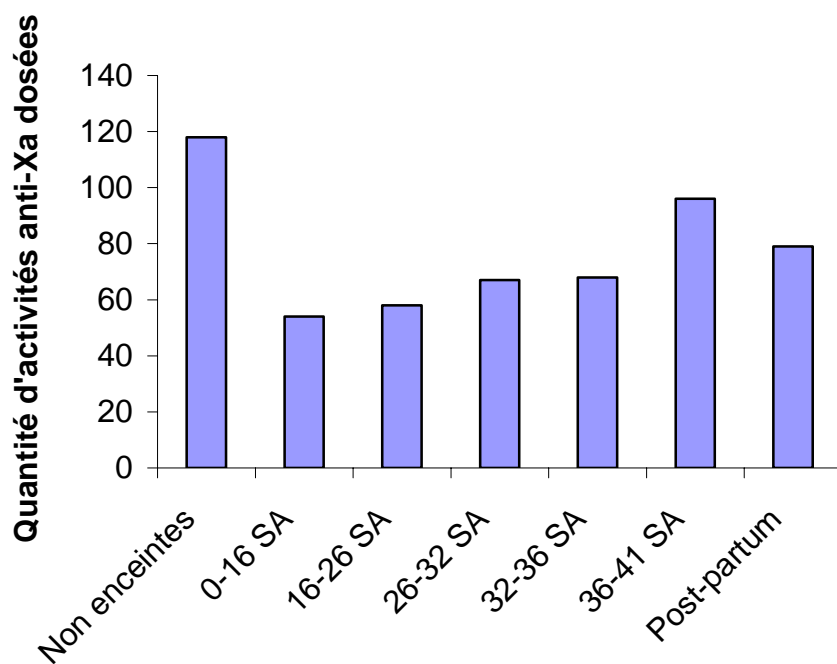
Cette modélisation concerne la cohorte des 75 femmes dont les caractéristiques ont été présentées ci-dessus. Un total de 344 activités anti-Xa a été prélevé, en majorité 4 heures après l'injection d'énoxaparine, mais il y a aussi de nombreuses activités anti-Xa résiduelles correspondant, le plus souvent, à des prélèvements ayant lieu au moment de l'accouchement, juste avant l'anesthésie péridurale.

Les activités anti-Xa sont ici exprimées en UI/L (d'où un facteur 1000) et sont représentées sur le graphique n°1, pour les deux types de posologie : 1 et 2 fois par jour.

Le graphique n°2 représente la quantité des activités anti-Xa dosées en dehors de la grossesse et en fonction du terme de grossesse. Il y a presque 2 fois plus de valeurs à analyser au cours du 9^{ème} mois qu'au cours du 1^{er} trimestre. En effet, les patientes sont suivies de manière plus fréquente à la fin de la grossesse (une fois par semaine pour certaines).



Graphe 1 : Répartition des anti-Xa en fonction du temps suivant la dernière injection



Graph 2 : Distribution des activités anti-Xa relevées en fonction de la période étudiée

4.2.1 Modèle de base

Le modèle de base est le modèle qui ne tient pas compte des covariables. Avant de retenir le modèle ouvert à 1 compartiment, modèle le plus souvent retenu dans la littérature pour l'énoxaparine, nous avons testé un modèle à 2 compartiments (codé ADVAN4 TRANS4) et un modèle dit « libre » (codé ADVAN6 TRANS1), mais ces 2 modèles ont donné de mauvaises estimations. Nous avons donc retenu le modèle ADVAN2 TRANS2 avec un terme exponentiel sur les variabilités interindividuelles (exclusion de la variabilité sur la k_a qui était très mal estimée) et obtenu les valeurs suivantes:

$$FO = 3795,7$$

Paramètres	θ	se	ω^2	se ω^2	CV(ω^2)	ε
Cl (L/h)	0,78	0,036	0,0927	0,0189	30,4%	0,12 UI/ml
Vd (L)	10,5	1,29	0,129	0,0607	35,9%	-
k_a (h^{-1})	0,632	0,169	-	-	-	-

Tableau 4 : Estimations du modèle de base

FO : fonction objective.

θ : théta correspond à la valeur du paramètre fixe estimé.

se : erreur standard du paramètre fixe.

ω^2 : ω^2 est l'expression de la variabilité interindividuelle de chaque paramètre exprimée sous forme d'une variance.

se ω^2 : erreur standard du paramètre ω^2 .

CV(ω^2): expression de la variabilité interindividuelle de chaque paramètre exprimée sous forme d'un coefficient de variation = $(\sqrt{\omega^2}) * 100$.

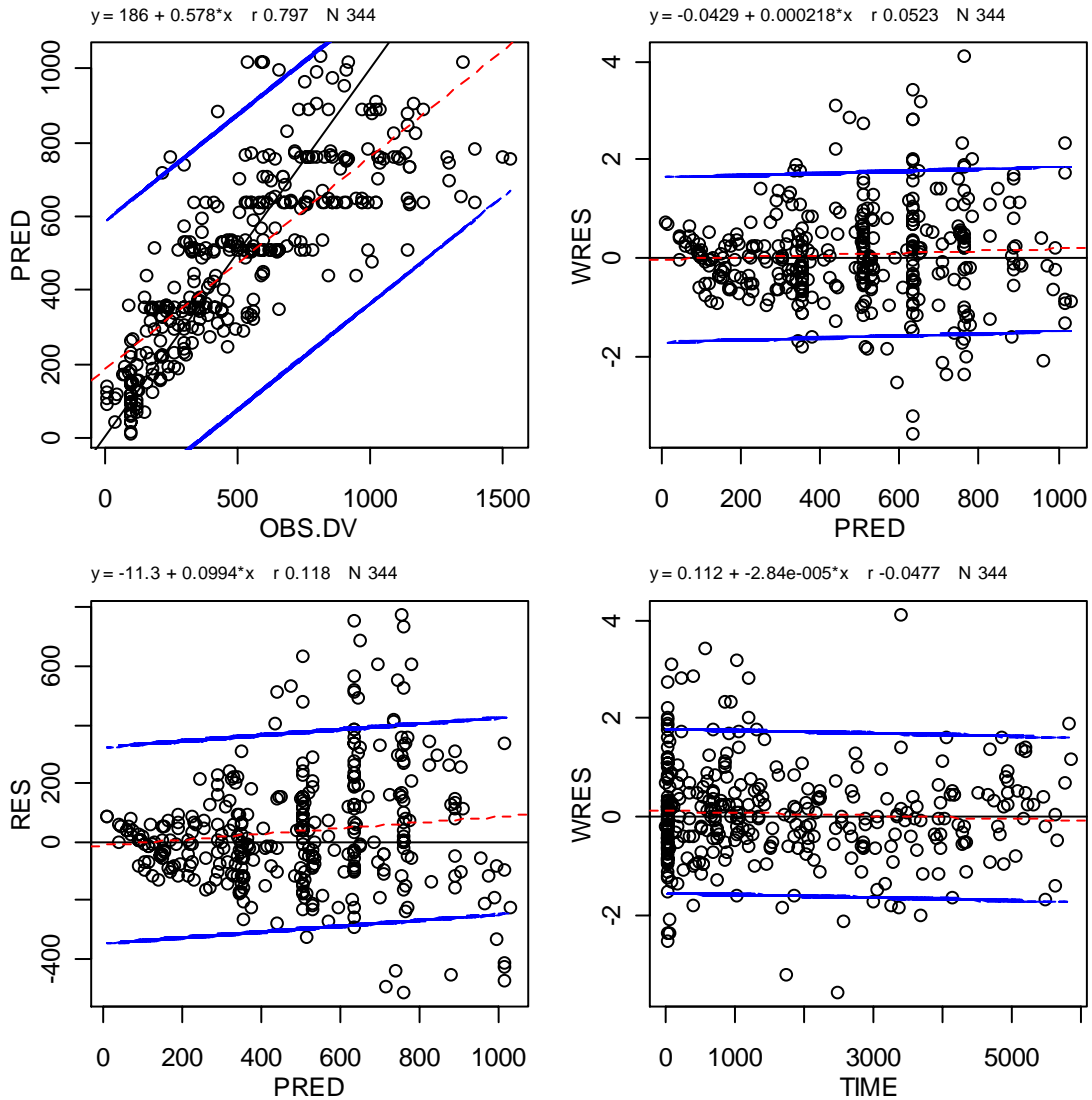
ε : epsilon est l'expression de la variabilité résiduelle exprimée en unité anti-Xa par mL.

La valeur typique de la clairance totale est en accord avec les valeurs issues d'études de pharmacocinétique de population de l'enoxyparine par voie sous-cutanée pour des populations différentes (patients coronariens). Les valeurs concernant le volume de distribution et la constante de vitesse d'absorption sont en revanche, un peu élevées par rapport à celles de la littérature, alors que les variabilités interindividuelles sont, quant à elles plus faibles (48, 56) :

Paramètres PK	Modèle de base	Retout et coll, 2002 (56)	Hulot et coll, 2005 (48)
Cl (L/h)	0,779	0,708	0,67
Vd (L)	10,5	5,49	5,27
Ka (h ⁻¹)	0,632	0,232	0,32
CV(ω^2) Cl	30,4%	41,8%	36%
CV(ω^2) Vd	35,9%	52,6%	62%

Tableau 5 : Comparaison des paramètres de base avec ceux de la littérature

Le graphe n°3 représente la corrélation entre les activités anti-Xa prédites par NonMem et les activités anti-Xa réelles ($r = 0,797$). La forte corrélation entre les données nous montre déjà la bonne prédiction du modèle de base.



Graph 3 : Activités anti-Xa prédites = f (anti-Xa observées) (Modèle de base)

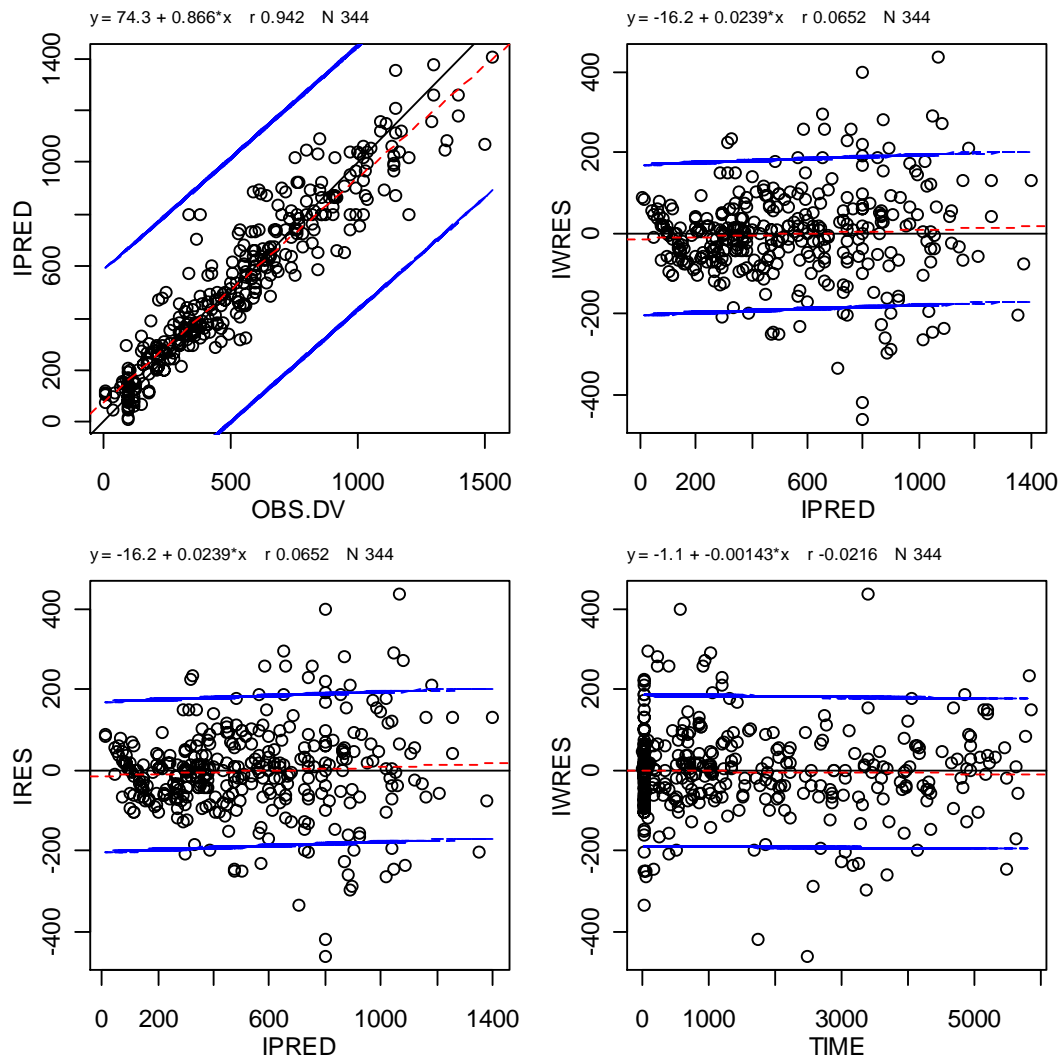
PRED = f (OBS) représente la corrélation entre les activités anti-Xa prédites pour chaque individu à partir des paramètres pharmacocinétiques estimés pour la population, et les activités anti-Xa réellement observées.

RES = f (PRED) représente la dispersion des résidus en fonction des activités anti-Xa prédites. Les résidus étant l'erreur qui persiste une fois les données modélisées par rapport aux données observées.

WRES = f (PRED) représente la dispersion des résidus pondérés par les prédites en fonction des activités anti-Xa prédites. Elle permet de s'affranchir d'une échelle trop large.

WRES = f (TIME) permet d'observer la répartition des résidus pondérés en fonction du temps.

L'adéquation entre les activités anti-Xa prédites par NonMem et les activités anti-Xa réelles ($r = 0.942$) est nettement améliorée quand l'estimation est réalisée pour chaque individu par approche bayésienne, ce qui confirme la qualité du modèle de base :



Graph 4 : Activités anti-Xa prédites = f (anti-Xa observées) pour chaque individu

IPRED = f (OBS) représente la corrélation entre les activités anti-Xa prédites pour chaque individu à partir des paramètres pharmacocinétiques estimés pour cet individu, et les activités anti-Xa réellement observées.

4.2.2 Analyse de l'influence des covariables

4.2.2.1 Analyses univariées

Les covariables qui ont contribué à diminuer de façon significative la fonction objective sont :

- la covariance η_1 - η_2 : covariance entre la variabilité interindividuelle de la clairance et celle du volume de distribution ; c'est un facteur qui lie ces deux variabilités et qui traduit l'évolution de l'une en fonction de l'évolution de l'autre. La covariance est ici significative à 31% et permet de diminuer la FO de 13 points par rapport au modèle de base.
- la variabilité inter-occasion sur le volume apparent de distribution (– 24,3 points). Cette covariable a été testée étant donné que les données ont été obtenues au cours de plusieurs visites espacées dans le temps pour une même patiente.
- le poids pour le volume apparent de distribution (– 26,2 points).
- le terme de la grossesse pour le volume apparent de distribution (– 28,4 points).
- le ratio poids / créatininémie pour la clairance apparente (– 19,3 points).

La clairance de la créatinine ainsi que des marqueurs d'hémodilution (hématocrite, protidémie) furent également introduits dans le modèle mais n'améliorèrent pas les calculs.

La constante de vitesse d'absorption n'a pas fait l'objet d'une analyse de l'influence des covariables. Elle est considérée comme un paramètre indépendant du terme, du poids et des autres covariables testées.

4.2.2.2 Analyse multivariée

La covariance, la variabilité interoccasion, l'âge gestationnel, le poids et la créatinine sérique ont donc été introduits simultanément dans le modèle. La fonction objective a ainsi diminué de 56,5 points par rapport au modèle de base. En omettant chaque covariable les unes après les autres, toutes les covariables restèrent significatives excepté la variabilité interoccasion

dont le retrait fit remonter la fonction objective de 2,7 points ce qui est considéré comme non significatif. Rappelons que la fonction objective doit remonter d'un minimum de 10,9 points pour qu'une covariable soit validée dans le modèle final (58). La variabilité interoccasion est en effet un paramètre redondant avec le terme.

Le modèle final est donc composé ainsi :

$$CL/F = \theta_1 \times [(poids/créatinine\ sérique)/1,27]^{0,2}$$

$$K_a = \theta_3$$

$$V/F = \theta_4 \times (poids/70) \times \theta_5$$

Avec : θ_1 la valeur correspondant à la clairance moyenne, θ_2 la valeur décrivant l'effet du ratio poids/créatinine sérique sur la clairance (1,27 est la médiane de l'ensemble des ratios), θ_3 la constante de vitesse d'absorption moyenne, θ_4 le volume de distribution moyen (70 est le poids médian), θ_5 le facteur terme ($\theta_5 = 1$ avant 32 semaines d'aménorrhée).

La variabilité interindividuelle (présentée sous forme de coefficient de variation) a ainsi diminué de 30,4% à 20,3% pour la clairance, et de 35,9% à 26% pour le volume de distribution.

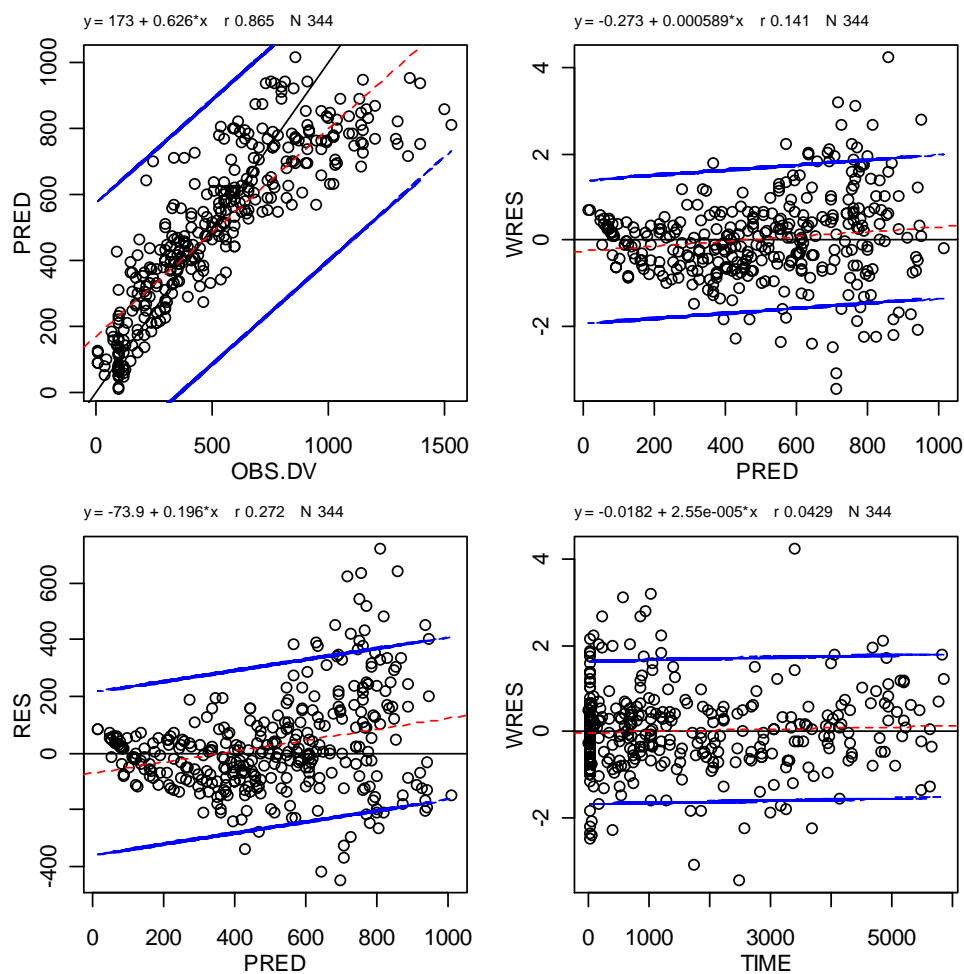
Paramètres pharmacocinétiques	Modèle final FO = 3742	Modèle de base FO = 3795
<u>Modèle de structure</u>		
CL/F (L.h ⁻¹) (θ_1)	0,781 +- 0,027	0,779 +- 0,036
Effet du ratio poids/créatinine (θ_2)	0,423 +- 0,123	-
Ka (h ⁻¹) (θ_3)	0,559 +- 0,118	0,632 +- 0,169
V/F (L) (θ_4)	7,81 +- 1,23	10,5 +- 1,29
Effet du terme (θ_5)	1,41 à partir de 32 SA	-
<u>Modèle statistique</u>		
eta (% CV) (CL)	20,3 %	30,4 %
eta (% CV) (V)	26 %	35,9%
Variabilité résiduelle (UI/ml)	0,12 +- 0,02	0,12 +- 0,02

Tableau 6 : Caractéristiques du modèle final

Afin de s'assurer que les paramètres η ne variaient pas en fonction du terme, nous avons réalisé une représentation graphique de chaque η à chaque visite. Le spline des différents points représente une droite quasi horizontale pour η Cl et η Vd, ce qui signifie que la variabilité interindividuelle n'est pas différente selon le terme de la grossesse.

4.2.2.3 Analyse graphique

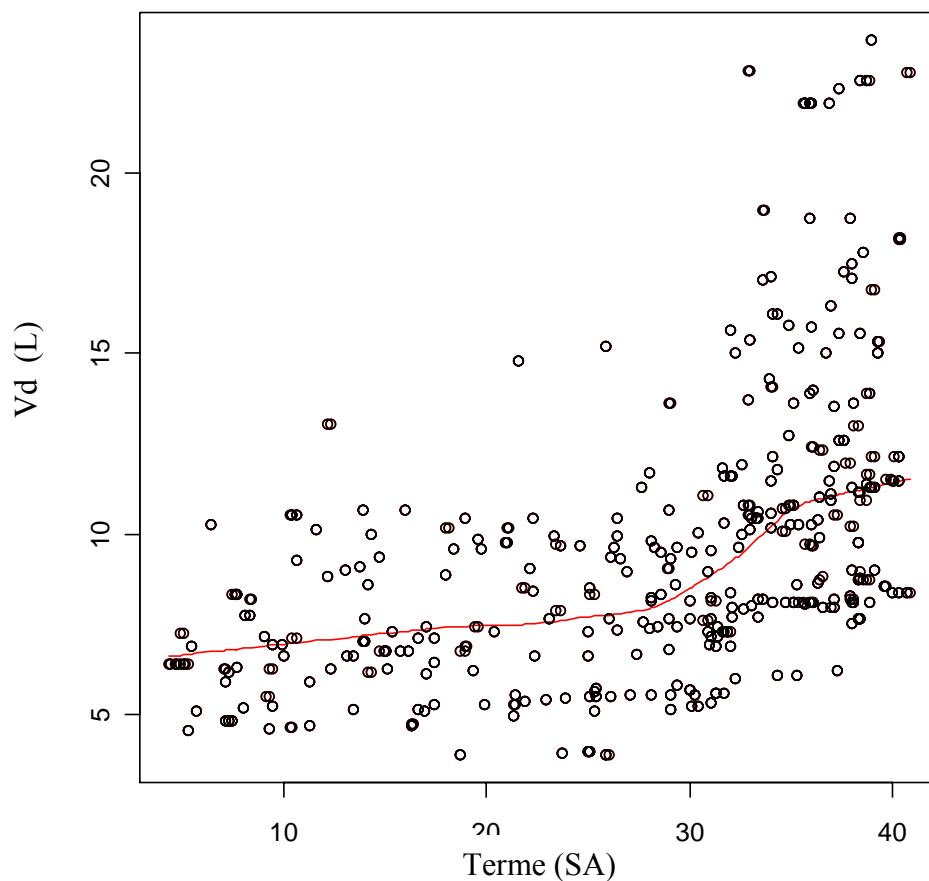
L'intégration des covariables dans les équations de la clairance et du volume de distribution entraîne une meilleure adéquation graphique (graphe 5) des valeurs prédites aux valeurs observées : les points sont moins dispersés qu'avec le modèle de base. Le coefficient de corrélation de la droite des valeurs prédites en fonction des valeurs observées passe de 0,797 (graphe 3) à 0,865 (graphe 5).



Grappe 5 : Activités anti-Xa prédites = f (anti-Xa observées) (Modèle final)

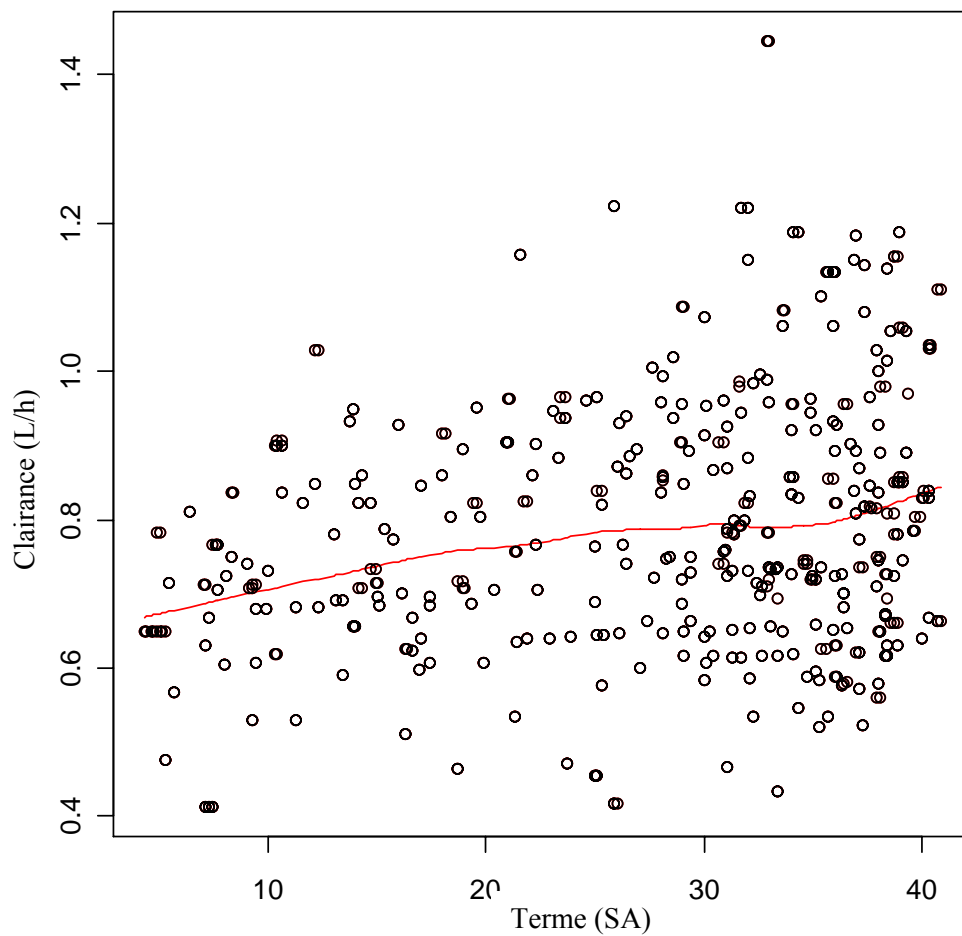
Le graphe n°6 représente l'évolution des volume de distribution prédits par le logiciel pour chaque patiente à chaque fois qu'elle a eu un dosage de l'activité anti-Xa. Le volume de distribution augmente de façon significative à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. Le facteur terme θ_5 a en effet été testé à chaque semaine de la grossesse et il ressort que le volume de distribution ne dépend que du poids jusqu'à 32 semaines et augmente subitement de 41% à partir de la 32^{ème} semaine, indépendamment du poids.

Par ailleurs, nous remarquons la large variabilité sur les valeurs des volumes, et ceci dès le début de la grossesse : les valeurs les plus élevées correspondant à des patientes dont le poids est supérieur à 90 kg.



Graphe 6 : Représentation des valeurs du Vd en fonction du terme

Le graphe n°7 représente les valeurs de la clairance de l'énoxaparine prédites par NonMem à chaque visite pour chaque patiente. Comme la clairance dépend d'un ratio poids / créatinine, elle a tendance à augmenter un peu (créatinine sérique constante au cours de la grossesse et augmentation linéaire du poids) mais elle n'est pas significativement différente en début et en fin de grossesse. Il y a également une large variabilité, comme pour le volume de distribution.



Graphe 7 : Représentation des valeurs de la clairance en fonction du terme

4.2.2.4 Validation du modèle : technique du bootstrap

Sur les 1500 ré-échantillonnages aléatoires, 1300 ont été analysés avec succès. Les résultats correspondant à l'intervalle du 2,5^{ème} au 97,5^{ème} percentiles sont présentés ci-dessous, en comparaison avec les résultats du modèle final.

Paramètres pharmacocinétiques	Modèle final FO = 3742	Bootstrap (1300 analyses)
<u>Modèle de structure</u>		
CL/F (L.h ⁻¹) (θ_1)	0,781 +- 0,027	0,726 – 0,838
Effet du ratio poids/créatinine (θ_2)	0,423 +- 0,123	0,180 – 0,644
Ka (h ⁻¹) (θ_3)	0,559 +- 0,118	0,371 - 0,869
V/F (L) (θ_4)	7,81 +- 1,23	5,67 - 10,5
Effet du terme (θ_5)	1,41 à partir de 32 SA	1,04 – 1,86
<u>Modèle statistique</u>		
eta (% CV) (CL)	20,3 +- 10	14,7 – 24,8
eta (% CV) (V)	26 +- 16,8	12,7 – 37,9
Variabilité résiduelle (UI/ml)	0,121 +- 0,02	0,09 +- 0,14

Tableau 7 : Résultats du bootstrap

Les estimations des paramètres du modèle final appartiennent toutes à l'intervalle de confiance à 95% des résultats obtenus au cours de 1300 ré-échantillonnages aléatoires, ce qui signifie que nous avons moins de 5% de risque de présenter des estimations erronées. Ce bootstrap permet de confirmer la qualité du modèle final.

4.3 Modélisation des données des groupes « témoin »

4.3.1 Données des patientes non enceintes

Nous avons retenu 38 patientes âgées de 18 à 45 ans, non enceintes, hospitalisées à la Pitié-Salpêtrière et nécessitant un traitement par enoxaparine par voie sous-cutanée. Ces patientes ont eu un ou plusieurs prélèvements sanguins pour le dosage de leur activité anti-Xa, ce qui correspond à un total de 118 activités anti-Xa analysées.

Ces femmes sont âgées d'en moyenne 35 ans, pèsent 62 kgs pour une taille moyenne de 1,65 m. La créatinine moyenne de ces patientes est de 78 μ moles/L. Physiologiquement, ces patientes ne diffèrent donc pas de notre cohorte de femmes enceintes.

La majorité des patientes a reçu une dose curative d'énoxaparine de 1 mg/kg deux fois par jour, mais quelques-unes ont également reçu une dose préventive de 4000 UI une fois par jour.

Les équations du modèle final de l'énoxaparine pour cette cohorte de femmes non enceintes sont les suivantes :

$$CL/F = \theta_1 \times [(poids/créatinine\ sérique)/1,27]^{0,2}$$

$$K_a = \theta_3$$

$$V/F = \theta_4$$

Les résultats de la modélisation et du bootstrap (2,5^{ème} – 97,5^{ème} percentiles) sont résumés dans le tableau n°8.

Paramètres pharmacocinétiques	Modèle de base FO = 1396	Modèle final FO = 1377	Bootstrap (1280 analyses)
<u>Modèle de structure</u>			
CL/F (L.h ⁻¹) (θ_1)	0,519 +- 0,045	0,524 +- 0,033	0,462 – 0,614
Effet du ratio poids/créatinine (θ_2)	-	0,505 +- 0,123	0,174 – 0,742
Ka (h ⁻¹) (θ_3)	0,699 +- 0,244	0,712 +- 0,18	0,164 – 1,91
V/F (L) (θ_4)	6,8 +- 1,31	7,03 +- 1,05	1,85 – 9,87
<u>Modèle statistique</u>			
eta (% CV) (CL)	33,7 %	22,3 %	non significatif
eta (% CV) (V)	non significatif	non significatif	non significatif
Variabilité résiduelle (UI/ml)	0,17 +- 0,07	0,17 +- 0,08	0,12 – 0,20

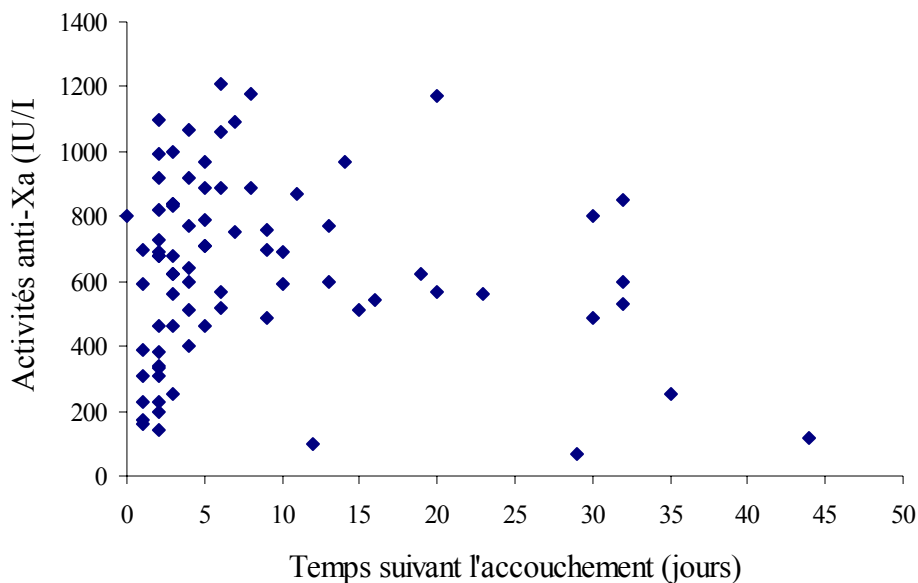
Tableau 8 : Modélisation des données des patientes non enceintes

Comparées aux valeurs obtenues avec la cohorte de femmes enceintes, les principales différences sont : une clairance apparente de l'énoxaparine plus faible chez les femmes non enceintes, une constante de vitesse d'absorption plus élevée, et un volume de distribution apparent plus faible qui ne dépend d'aucune covariable, pas même du poids. Ces différences pharmacocinétiques s'accordent avec les changements physiologiques liées à la grossesse, que sont l'augmentation du débit sanguin rénal et donc de la clairance de la créatinine, ainsi que l'augmentation du volume plasmatique.

Nous remarquons cependant que la variabilité interindividuelle sur le volume de distribution est très mal estimée, ce que l'on peut interpréter de deux façons : soit que nous ne disposons pas d'une quantité suffisante de données pour ce groupe témoin, soit que le volume de distribution est très peu variable au sein de cette cohorte de patientes.

4.3.2 Données du post-partum

32 patientes, dont 27 faisaient partie de la cohorte des femmes enceintes, ont été retenues pour l'analyse des données du post-partum, ce qui correspond à l'analyse de 80 activités anti-Xa. Toutes les patientes ont reçu de l'énoxaparine durant les 6 semaines suivant l'accouchement, mais le contrôle de l'activité anti-Xa n'ayant pas toujours été effectué, nous avons relevé des données concernant 27 patientes sur les 75 suivies pendant leur grossesse. Le graphe n°8 représente la distribution des activités anti-Xa en fonction du temps après l'accouchement. La majorité de ces activités anti-Xa a été prélevée 2 à 3 jours après l'accouchement, juste avant le retour à domicile, lors du contrôle de la numération formule sanguine. Quelques patientes ont bénéficié d'un contrôle de l'activité anti-Xa une fois par semaine durant les 6 semaines suivant l'accouchement.



Graphe 8 : Répartition des activités anti-Xa en fonction du temps

Peu de covariables ont contribué à améliorer les calculs. Le modèle final est le suivant :

$$CL/F = \theta_1$$

$$V/F = \theta_2 \times \theta_4$$

$$K_a = \theta_3$$

θ_4 représente l'effet du postpartum ; c'est un facteur dépendant uniquement du temps suivant l'accouchement. Entre J0 et J4 après l'accouchement, il n'y a pas d'effet du postpartum, $\theta_4 = 1$. A partir de J4 après l'accouchement, l'effet du postpartum intervient sur le volume de distribution et contribue à diminuer celui-ci de moitié : $\theta_4 = 0,469$.

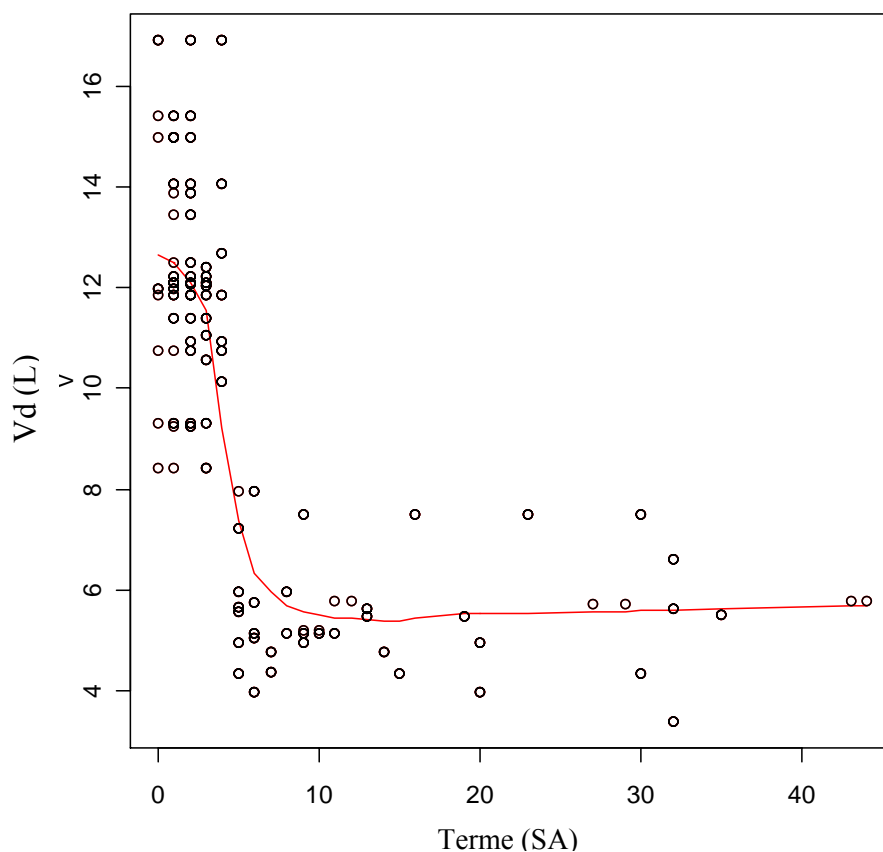
Les résultats de la modélisation et du bootstrap sont présentés dans le tableau n°9.

Paramètres pharmacocinétiques	Modèle de base FO = 904	Modèle final FO = 892	Bootstrap (1384 analyses)
<u>Modèle de structure</u>			
CL/F (L.h ⁻¹) (θ_1)	0,673 +- 0,065	0,708 +- 0,0752	0,579 – 0,821
V/F (L) (θ_2)	10,3 +- 1,74	11,9 +- 2,64	2,53 – 18,4
Ka (h ⁻¹) (θ_3)	0,916 +- 0,83	0,62 +- 0,318	0,077 – 1,87
Effet du postpartum (θ_4)	-	0,469 +- 0,0856	0,208 – 0,704
<u>Modèle statistique</u>			
eta (% CV) (CL)	37,7	35	18,5 – 45,7
eta (% CV) (V)	non significatif	non significatif	-
Variabilité résiduelle (UI/ml)	0,12 +- 0,06	0,11 +- 0,07	0,077 – 0,127

Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques au cours du post-partum

La clairance totale apparente et la constante de vitesse d'absorption sont équivalentes à celles obtenues au cours de la grossesse. Quant au volume apparent de distribution, sa valeur dès 4 jours après l'accouchement (5,58 litres) se rapproche des valeurs obtenues dans les précédentes modélisations de l'énoxaparine (48 , 55, 56). La variabilité interindividuelle sur le volume de distribution n'a pas pu être estimée correctement. Les résultats du postpartum sont confirmés par les résultats obtenus au cours de 1384 rééchantillonnages aléatoires.

Le graphe n°9 représente l'évolution du volume de distribution dans les jours qui suivent l'accouchement.



Graph 9 : Evolution du volume de distribution après l'accouchement

Le tableau n°10 résume les résultats obtenus dans toutes les études de pharmacocinétique de population de l'énoxaparine par voie sous-cutanée.

Paramètres PK	Non enceintes	Grossesse	Postpartum	Retout et coll, 2002 (56)	Hulot et coll, 2005 (48)	Hulot et coll, 2004 (55)
Cl (L/h)	0,524	0,781	0,708	0,733	0,74	0,72
Vd (L)	7,03	7,81	11,9 à 5,6	5,24	5,29	6,65
Ka (h ⁻¹)	0,712	0,56	0,62	0,235	0,34	0,41
CV(ω ²) Cl	22,3%	20,3%	35%	26,9%	27%	23%
CV(ω ²) Vd	NS	26%	NS	56,1%	50%	54%

Tableau 10 : Comparaison des différents paramètres PK du modèle final

4.4 Evolution du volume de distribution

Les valeurs du volume de distribution ont été calculées en fonction de la période à l'aide des 2 équations suivantes:

- pour la grossesse, $V/F = 7,81 \times (\text{poids}/70) \times \text{FTERM}$;

avec $\text{FTERM} = 1$ avant 32 SA et $\text{FTERM} = 1,41$ à partir de 32 SA.

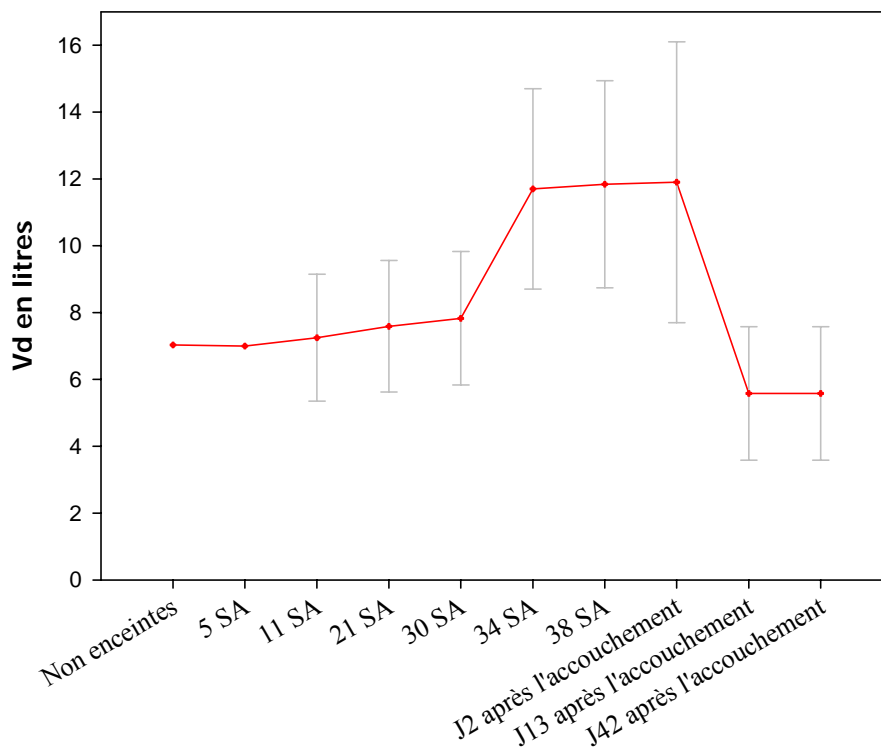
- pour le postpartum, $V/F = 11,9 \times \text{FPP}$;

avec $\text{FPP} = 1$ de J0 à J4 suivant l'accouchement et $\text{FPP} = 0,469$ à partir de J4.

- pour les femmes non enceintes, $V/F = 7,03$ litres.

Terme	Non enceintes	10,7 SA	21 SA	29,3 SA	34 SA	38,2 SA	J2 PP	J13 PP
Vd en litres	7,03	7,25	7,59	7,83	11,7	11,84	11,9	5,58

Tableau 11 : Evolution du volume de distribution



Graphe 10 : Evolution du volume de distribution

Les barres d'erreur représentent la variabilité interindividuelle sur le volume.

4.5 Simulation des activités anti-Xa au pic

Grâce aux valeurs des volumes de distribution ci-dessus et aux valeurs de la clairance calculées en fonction du ratio poids / créatinine:

$CL/F = 0,781 \times [(poids/créatinine\ sérique)/1,27]^{0,423}$ pendant la grossesse;

$CL/F = 0,524 \times [(poids/créatinine\ sérique)/0,94]^{0,505}$ pour les femmes non enceintes;

$CL/F = 0,708$ pendant la période du postpartum ;

les activités anti-Xa ont pu être simulées, avec trois types de posologie: 4000 UI/jour, 100 UI/kg x 2/jour puis posologie non adaptée à la prise de poids durant la grossesse (exemple d'une patiente d'environ 60 kg) et 100 UI/kg x 2/jour puis posologie adaptée à la prise de poids durant la grossesse. A la posologie de 100 UI/kg x 2/jour, la dose administrée est en pratique arrondie au millier le plus proche.

Terme	Cl en L/h	Vd en litres	Activités anti-Xa prédites au pic (UI/ml)		
			<i>4000 UI x 1/j</i>	<i>6000 UI x 2/j</i>	<i>1 mg/kg x 2/j</i>
Non enceintes	0,524	7,03	0,536	1,179	1,218
10,7 SA	0,735	7,25	0,423	0,871	0,943
21 SA	0,773	7,59	0,403	0,829	0,939
29,3 SA	0,794	7,83	0,391	0,806	0,940
34 SA	0,816	11,7	0,322	0,729	0,899
38,2 SA	0,804	11,84	0,324	0,736	0,921
J2 PP	0,708	11,9	0,355	0,827	0,965
J13 PP	0,708	5,58	0,507	0,974	1,088

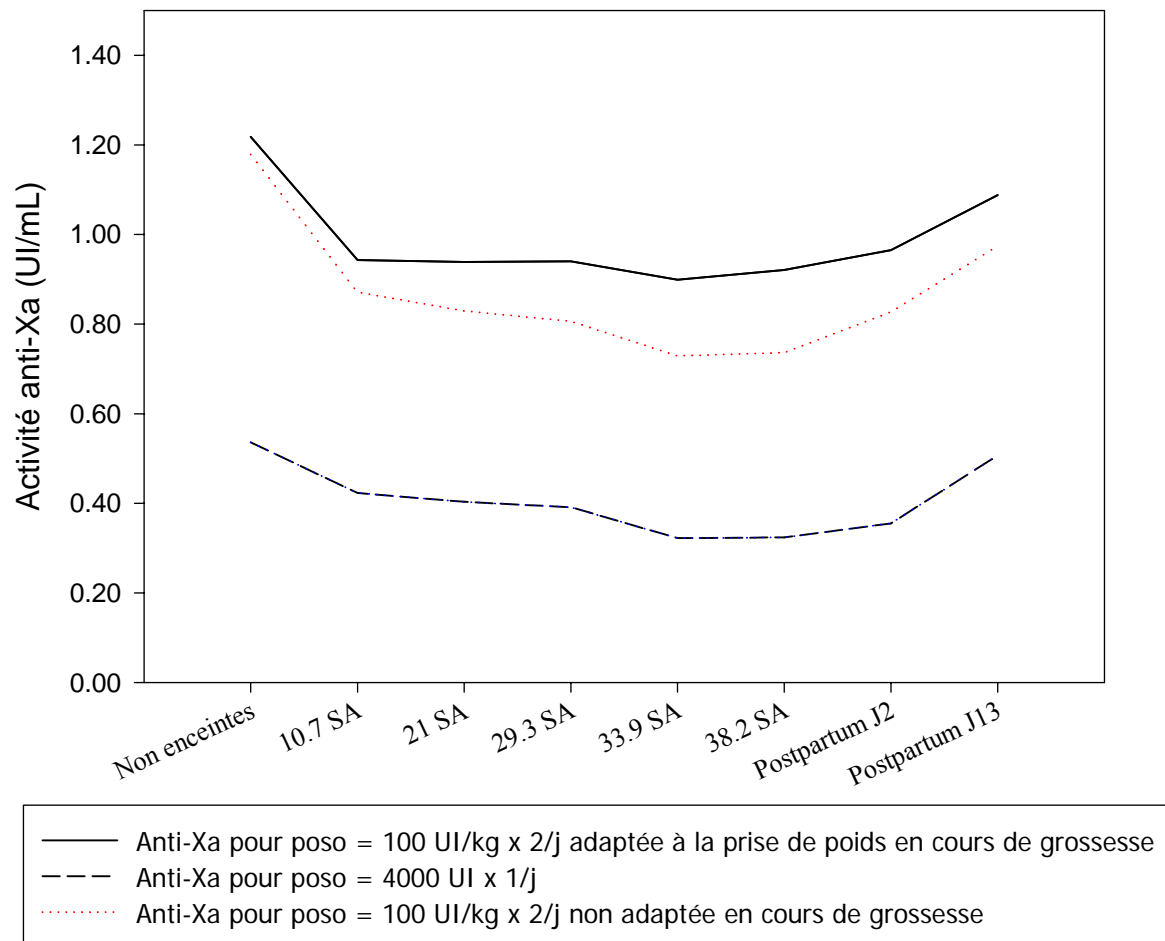
Tableau 12 : Calcul des activités anti-Xa au pic

On remarque que pour la posologie de 4000 UI x 1/jour, l'activité anti-Xa au pic diminue de 23,4% entre le début et la fin de la grossesse. Cette diminution est de 15,5% à la posologie de 6000 UI x 2/jour et de 2,3% à la posologie de 1 mg/kg x 2/jour. Une adaptation de posologie

uniquement au poids permet donc de conserver les valeurs initiales d'activité anti-Xa au pic. Toutes les valeurs obtenues au cours de la grossesse sont plus faibles que celles obtenues en dehors de la grossesse, et à quelques jours de l'accouchement.

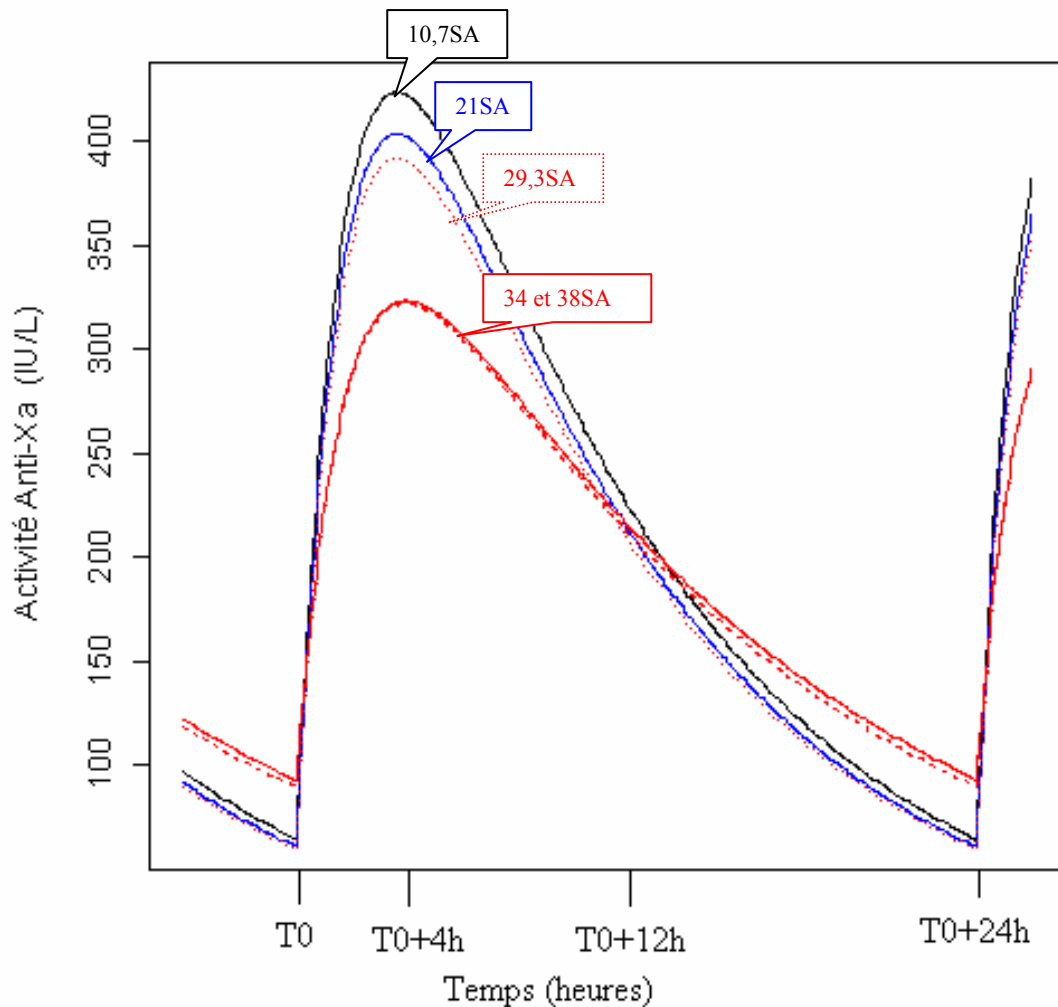
Pour les posologies curatives, les activités anti-Xa au pic restent comprises dans l'intervalle préconisé de 0,5 à 1 UI/mL. Pour les posologies préventives, il n'y a pas de consensus sur l'intervalle cible de l'activité anti-Xa.

Le graphe n°11 représente la décroissance des activités anti-Xa au pic au cours de la grossesse et les différences observées par rapport aux valeurs obtenues en dehors de la grossesse.



Graphe 11 : Evolution de l'activité anti-Xa au pic pour différentes posologies

L'évolution de l'activité anti-Xa sur 24 heures, à l'état d'équilibre, et pour une posologie de 4000 UI une fois par jour a été simulée à différents âges gestationnels. Le graphe n°12 représente cette évolution.



Graphe 12 : Simulation de la cinétique de l'activité anti-Xa sur 24h (4000 UI x 1/jour)

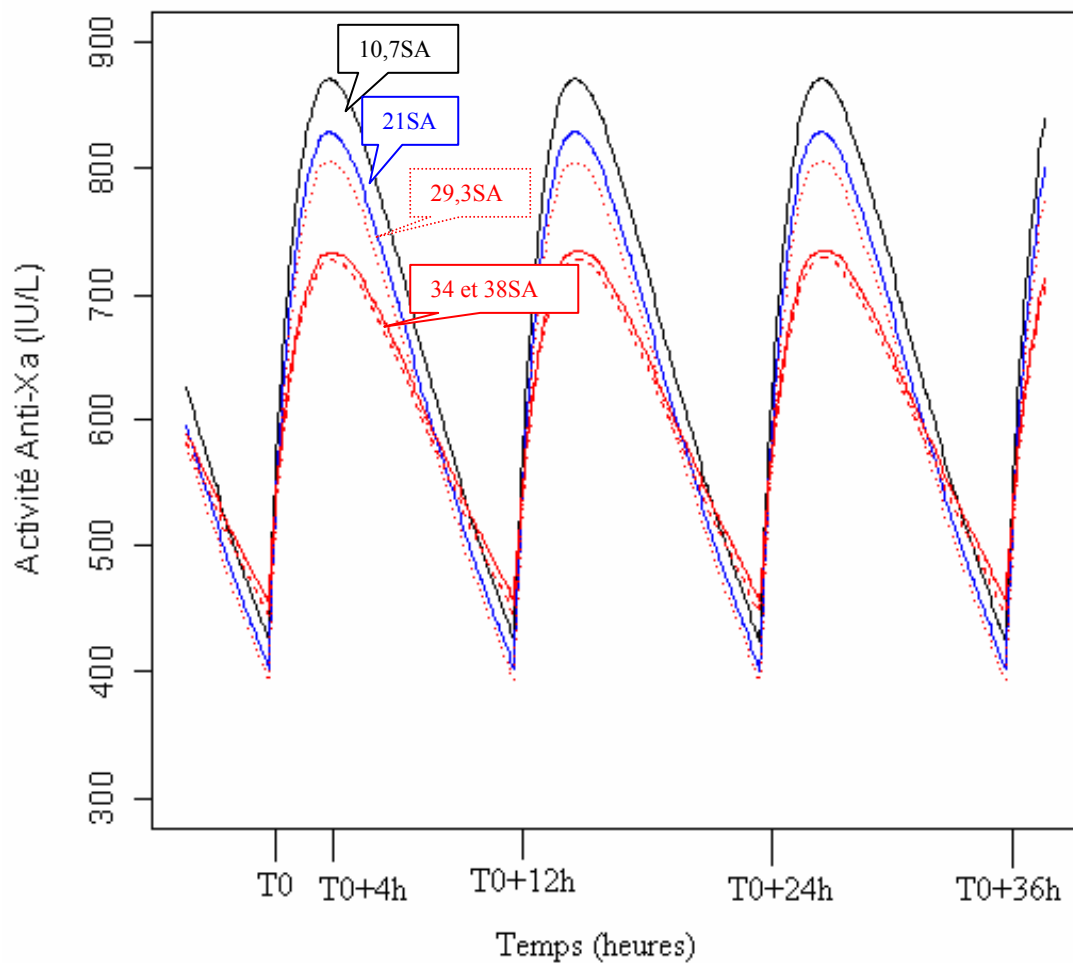
On observe une décroissance de l'activité anti-Xa au pic (de 0,1 UI/mL) associée à une augmentation de l'activité anti-Xa résiduelle (de 0,05 UI/mL) en fonction du terme. Ces modifications cinétiques sont la conséquence de l'augmentation du Vd sans modification de la clairance. L'aire sous la courbe des activités anti-Xa en fonction du temps reste, quant à elle, quasi identique pour les 5 différents termes, ce qui découle du fait que la posologie reste

constante et que la clairance ne varie que modérément. Les formules des paramètres pharmacocinétiques sont rappelées ici pour illustrer ces observations :

$$CL = \text{dose} / AUC$$

$$T_{1/2} = (0,7 * Vd) / Cl$$

La même simulation a été réalisée à la posologie de 6000 UI x 2 / jour. La décroissance de l'activité anti-Xa au pic est de 0,15 UI/mL pour cette posologie et elle est associée à une augmentation de l'activité anti-Xa résiduelle de 0,065 UI/mL en fonction du terme :



Graph 13 : Simulation de la cinétique de l'activité anti-Xa sur 48h (6000 UI x 2/jour)

5 DISCUSSION

Jusqu'à présent, il n'existait pas d'étude de pharmacocinétique de population de l'énoxaparine chez des femmes enceintes, et aucune étude n'avait décrit l'évolution de ses paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse. L'estimation correcte des paramètres fixes et aléatoires ainsi que la bonne corrélation des activités anti-Xa prédites en fonction des activités anti-Xa observées (graphe 5) valident le choix de notre modèle final pour l'exploitation des données. Ce choix a également été confirmé grâce à la technique du bootstrap.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'âge gestationnel modifiait les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine.

Nous remarquons que la clairance apparente totale ainsi que la constante de vitesse d'absorption ne varient que modérément au cours de la grossesse, et de façon non significative. Comparée avec les études précédentes de pharmacocinétique de population de l'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée (48, 55, 61), nous avons ici un groupe homogène de femmes jeunes ayant une fonction rénale tout à fait normale.

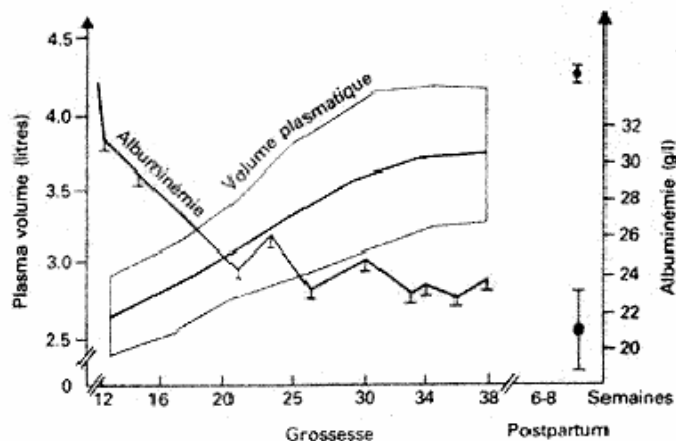
Nous savons que l'énoxaparine est principalement éliminée par filtration rénale. Or, le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse et double à la 26^{ème} semaine d'aménorrhée. La filtration glomérulaire passe de 100 à 170 ml par minute et la clairance de la créatinine s'élève de 50% (39).

Nous trouvons en fait la même clairance de l'énoxaparine (0,781 L.h⁻¹) que dans les autres populations étudiées précédemment : 0,74 L.h⁻¹ (48), 0,72 L.h⁻¹ (55), 0,733 L.h⁻¹ (61), et 0,7 à 0,87 L.h⁻¹ pour la série de Casele et coll (44).

En revanche, le volume de distribution augmente de 41% et notamment à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. L'augmentation du volume est certes liée à la prise de poids, mais celle-ci est linéaire au cours de la grossesse.

Lors des études précédentes le volume de distribution est rapporté souvent proche du volume sanguin : 5,27 L (48), 6,65 L (55), 5,24 L (61). Concernant le groupe de femmes non enceintes, le volume de 7 litres est en accord avec la valeur de 7,25 litres du 1^{er} trimestre de la grossesse. Quant au volume de 5,58 litres de la fin du postpartum, cette valeur s'accorde avec celles retrouvées dans les études précédentes.

Afin d'expliquer l'augmentation du volume de distribution au cours du 3^{ème} trimestre, nous avons posé deux hypothèses. La première hypothèse est que comme le volume plasmatique augmente de près de 50% au cours de la grossesse et que les secteurs hydriques augmentent de 7 à 8 litres dont 5 litres consacrés au fœtus et à ses annexes (39, 40), le volume de distribution de l'énoxaparine (médicament hydrosoluble) se trouve également augmenté.



Graph 14 : Evolution du volume plasmatique en cours de grossesse (39)

Cependant le volume plasmatique évolue plutôt de façon linéaire, avec une tendance à atteindre un plateau vers la 33^{ème} semaine d'aménorrhée (39) et l'énoxaparine, par la taille de ses fragments compris entre 2000 et 8000 daltons, ne franchit pas la barrière placentaire (24, 42, 43). Cette hypothèse semble donc peu vraisemblable.

La deuxième hypothèse est que l'énoxaparine pourrait se fixer sur un tissu ou des protéines, et que cette fixation deviendrait plus importante à partir de la 32^{ème} semaine ce qui expliquerait pourquoi le volume passe de 7,8 à 11,7 litres aussi rapidement et indépendamment du poids.

Le tissu de fixation pourrait être le placenta, celui-ci augmentant en superficie tout au long de la grossesse. En effet, il existe une protéine synthétisée par le placenta, appelée *Placental Protein 5 (PP5)* ou *Tissue Factor Pathway Inhibitor-2 (TFPI-2)*. Cette protéine est produite au niveau des syncytiotrophoblastes et peut être détectée dans la circulation sanguine dès 6 à 10 semaines de gestation (62-64) où elle peut être dosée par la technique de radioimmunoassay. Une étude réalisée par l'équipe de Jones et coll. a montré, de 3 façons, que la PP5 interagissait spécifiquement avec l'héparine (65):

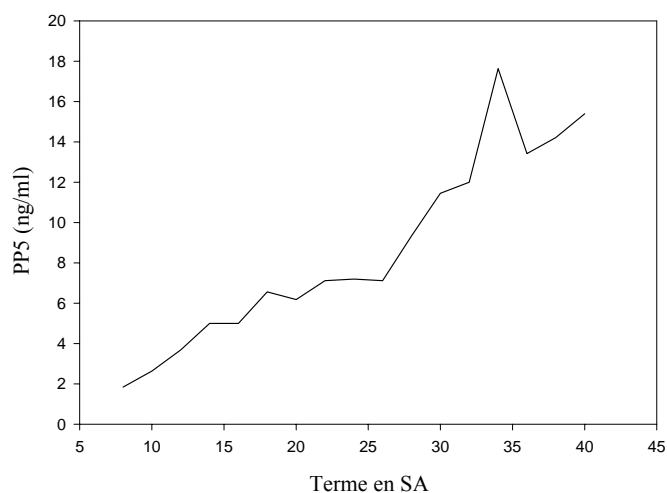
1) le taux de PP5 était significativement plus élevé dans les échantillons sériques de femmes enceintes que dans les échantillons plasmatiques des même patientes, enrichis en héparinate de lithium.

2) l'addition d'héparine dans les échantillons sériques entraînait une diminution dose-dépendante du taux de PP5 et cet effet pouvait être annulé par l'addition de sulfate de protamine.

3) la spécificité de cette interaction a été démontrée par une chromatographie d'affinité contenant un gel d'agarose hépariné.

Mais en l'absence de démonstration d'une interaction spécifique entre cette protéine et l'énoxaparine, nous ne pouvons pas extrapoler les résultats de Jones et coll. et nous ne pouvons qu'émettre cette hypothèse.

Il est cependant intéressant de voir l'évolution du taux de PP5 plasmatique au cours de la grossesse. Takayama et coll. ont dosé les taux de PP5 dans le sérum de 219 femmes enceintes dénuées de toute pathologie entre 7 et 41 semaines de gestation (graphe 15) (66).



Graphe 15: Evolution du taux de PP5 au cours de la grossesse

Le taux de PP5 augmente tout au long de la grossesse, passant de 2 à 17 ng/ml, puis décroît de manière abrupte dans les 10 minutes qui suivent l'expulsion du placenta.

Au cours d'une prochaine étude, il pourrait donc être intéressant de déterminer s'il existe une interaction réelle entre cette protéine placentaire et l'énoxaparine, qui pourrait expliquer pourquoi le volume de distribution augmente brutalement à la 32^{ème} semaine. En marquant l'énoxaparine avec un produit immunofluorescent, puis en le mettant en contact avec un placenta venant d'être délivré, après incubation puis rinçage, nous pourrions observer si l'énoxaparine est restée prisonnière à la surface du placenta.

Très récemment, une étude à propos du TFPI-2 et de l'énoxaparine vient d'être réalisée au sein de l'équipe de Brenner et coll, qui a publié plusieurs travaux sur l'énoxaparine chez les femmes enceintes (67). Cette étude montre que le taux de TFPI dans les trophoblastes de placenta de femmes ayant eu des complications vasculaires pendant leur grossesse mais non traitées par HBPM, est significativement plus faible que le taux retrouvé dans le placenta de femmes en bonne santé. En revanche, le taux de TFPI dans les trophoblastes de femmes thrombophiles traitées par enoxaparine, est le même que celui retrouvé pour les femmes en

bonne santé. Ceci laisse supposer qu'un traitement par enoxaparine pourrait restaurer le taux de TFPI, mais le mécanisme mis en jeu reste inconnu.

Parmi les autres études concernant l'énoxaparine chez les femmes enceintes, les conclusions étaient les suivantes:

Brennand et coll (46), après avoir étudié un groupe de 16 patientes (8 avant 20 semaines d'aménorrhée et 8 ensuite) recevant de l'énoxaparine à la dose de 4000 UI une fois par jour, concluaient qu'il n'y avait pas d'association entre le terme de la grossesse et le pic de l'activité anti-Xa ($r^2 = 0,086$ $p = 0,272$).

Nelson-Piercy et coll (45), ont suivi 61 femmes enceintes tout au long de leur grossesse. Ces femmes recevaient soit une dose de 2000 UI une fois par jour soit 4000 UI une fois par jour. Après analyse du coefficient de régression, les auteurs ne trouvèrent aucune corrélation entre les activités anti-Xa et l'âge gestationnel ($r = 0,1$ $p = 0,14$). En conséquence, ces auteurs ont décidé de ne pas modifier la posologie de l'énoxaparine en deuxième moitié de grossesse.

Pour Casele et coll (44), qui évaluèrent les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine à 3 temps différents (12-15 SA, puis 30-33 SA, puis 6-8 semaines en post-partum), le volume de distribution n'est pas significativement différent entre le début ($4 \pm 0,9$ L) et la fin de la grossesse ($3,7 \pm 0,9$ L), alors que la clairance apparente est plus élevée au début ($14,6 \pm 4,9$ mL/min) qu'à la fin ($11,7 \pm 3,7$ mL/min), $p < 0,05$. La concentration résiduelle est en revanche en accord avec nos résultats (graphe 12), avec une anti-Xa de 0,09 UI/mL à 12-15 SA et une anti-Xa de 0,16 UI/mL à 30-33 SA. On peut penser que s'ils avaient fait la même série de dosage après 33 SA, ils auraient trouvé un Vd significativement plus élevé que celui obtenu à 12-15 et 30-33 SA.

Rowan et coll (68) ont formé deux groupes avec 52 femmes enceintes: un groupe qui recevait des injections d'énoxaparine à la dose de 4000 UI une fois par jour, et un groupe à la dose de 100 UI/kg x 2/jour. Les activités anti-Xa ont été prélevées au pic et en résiduel lors de 4

périodes différentes de la grossesse : à 4-12, à 13-20, à 21-28, et à 29-36 semaines d'aménorrhée. Pour le groupe sous traitement prophylactique, l'activité anti-Xa à 4 heures diminue de 0,47 +/- 0,13 UI/mL au 1^{er} trimestre, à 0,32 +/- 0,08 UI/mL au 3^{ème} trimestre, [p = 0,002]. Les niveaux d'anti-Xa résiduels sont quant à eux inchangés et restent aux alentours de 0,1 UI/mL. Concernant le groupe sous traitement à dose curative, le pic de l'activité anti-Xa passe de 0,86 +/- 0,24 UI/mL à 0,84 +/- 0,23 UI/mL (p = 0,23) ce qui n'est pas significativement différent, et de 0,33 +/- 0,14 UI/mL à 0,48 +/- 0,19 UI/mL en valeurs résiduelles. Ces chiffres sont en accord avec les résultats que nous obtenons au pic et en résiduelle, pour ces mêmes posologies. Les auteurs signalent cependant que les résultats obtenus avec la cohorte de femmes recevant une posologie de 100 UI/kg x 2/jour sont peu interprétables du fait que les doses ont parfois été augmentées ou diminuées en cours de grossesse alors que le poids n'avait pas varié, et qu'à l'inverse les femmes n'ont pas eu d'ajustement de dose en fonction de leur prise de poids. La représentation des activités anti-Xa en fonction de la dose d'enoxaparine rapportée au poids montre d'ailleurs une faible corrélation. Dans les deux groupes, le niveau d'anticoagulation est cependant efficace et ne justifie pas d'augmenter la posologie en cours de grossesse.

Une dernière étude, celle de Ellison et coll (69), montre le manque d'association entre l'activité anti-Xa et l'âge gestationnel avec des données obtenues chez 46 femmes enceintes traitées par enoxaparine 4000 UI une fois par jour.

Faut-il donc adapter la posologie de l'enoxaparine à l'âge gestationnel ?

Pour répondre à cette question, il faudrait déterminer le niveau d'anti coagulation souhaité au cours de la grossesse. Or, en l'absence de consensus sur le niveau d'activité anti-Xa cible pour obtenir le meilleur rapport bénéfices / risques de l'enoxaparine chez les femmes enceintes, nous ne savons pas s'il faut obtenir : soit une activité anti-Xa au pic ou résiduelle inférieure à une valeur seuil pour éviter les événements hémorragiques, soit une activité anti-

Xa au pic ou résiduelle supérieure à une valeur seuil pour éviter les évènements thromboemboliques, soit une aire sous la courbe des activités anti-Xa en fonction du temps constante au cours des 9 mois de grossesse. D'autre part, à supposer que l'on souhaite une activité anti-Xa au pic supérieure à une valeur seuil, la diminution de 23% du pic peut ne pas être suffisante pour justifier une augmentation de cette posologie si l'anti-Xa au pic au cours du 9^{ème} mois reste supérieure au seuil. De la même façon pour l'anti-Xa résiduelle, son augmentation peut ne pas être suffisante pour justifier une diminution de la posologie, si l'anti-Xa résiduelle au cours du 9^{ème} mois reste inférieure à la valeur seuil. Quant à une posologie basée sur l'AUC, il n'y aurait pas lieu de l'adapter puisque l'AUC ne varie que modérément.

En cas de risque thrombotique faible nécessitant une injection par jour d'énoxaparine, ne pas modifier la posologie au cours de la grossesse entraîne une perte de 0,1 UI/mL au pic et une augmentation de 0,05 UI/mL en résiduelle entre le début et la fin de la grossesse, l'AUC ne variant pas. Ces modifications ne paraissent pas suffisantes pour diminuer l'efficacité antithrombotique. On peut donc penser qu'une posologie non adaptée à la prise de poids ne modifierait pas l'activité antithrombotique, et proposer aux médecins l'absence d'adaptation posologique au cours de la grossesse pour ce groupe de patientes.

En cas de risque thrombotique élevé nécessitant deux injections par jour, il faut considérer deux possibilités : si c'est la concentration moyenne qui conditionne l'efficacité, aucune adaptation n'est justifiée car cette concentration moyenne ne varie pas au cours de la grossesse. En revanche, si c'est l'activité anti-Xa au pic qui conditionne l'efficacité, il faut adapter la dose au poids et au terme pour conserver la valeur du pic du début de la grossesse, au risque d'augmenter la concentration moyenne et la concentration résiduelle, ainsi que le risque de complications hémorragiques. Une étude de cohorte d'un grand nombre de patientes sera nécessaire pour vérifier qu'une adaptation de la dose en fonction du poids et du terme

n'augmente pas le risque hémorragique et prouve son efficacité antithrombotique. Rappelons cependant qu'avec une adaptation de la posologie uniquement en fonction du poids, la valeur du pic est quasiment conservée (- 2,3% p. 55) et devrait donc suffire pour maintenir une prévention antithrombotique efficace.

Concernant l'efficacité du traitement par enoxaparine, les critères d'évaluation étaient : la naissance d'un enfant en bonne santé, la durée de la grossesse, le poids du nouveau-né à la naissance, l'incidence des thromboses et des complications vasculaires (telles que pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, ischémie placentaire). Dans notre cohorte, 57 patientes ont accouché d'un enfant en parfaite santé (dont 4 grossesses gémellaires) avec un poids moyen de 2862 g. Treize patientes sont toujours en cours de grossesse. Le terme moyen de la grossesse est de 38,1 +/- 2 semaines d'aménorrhée (29 naissances ont eu lieu à plus de 38 SA soit 70% des naissances). Aucun événement thrombo-embolique n'est survenu chez les patientes, mais 5 complications vasculaires ont été dénombrées (3 fausses couches spontanées survenues à 9,9 et 11 semaines d'aménorrhée, une mort fœtale in utero survenue à 21 semaines d'aménorrhée due à un notch des artères utérines et une interruption thérapeutique de grossesse à 27 semaines d'aménorrhée pour retard de croissance majeure du fœtus). Trois de ces patientes recevaient de l'énoxaparine à la posologie de 6000 UI deux fois par jour pour un syndrome des antiphospholipides associé à un antécédent de thrombose veineuse profonde. Les 2 autres patientes recevaient l'énoxaparine à la posologie de 4000 UI une fois par jour soit pour un SAPL, soit pour une mutation du facteur II sans antécédent de TVP. Mais il est difficile d'imputer ces événements à l'énoxaparine puisque la clairance reste constante tout au long de la grossesse et que le volume de distribution n'est sensiblement modifié qu'à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée.

Ces résultats sont donc en faveur de l'efficacité du traitement par enoxaparine au cours de la grossesse, toutes posologies confondues. Les mêmes résultats sont obtenus dans l'étude Live-

Enox de l'équipe de Brenner et coll, avec une cohorte de 180 femmes enceintes thrombophiles recevant de l'énoxaparine à la posologie de 4000 UI une ou deux fois par jour (70, 71).

Concernant la tolérance du traitement, les critères d'évaluations étaient : les épisodes hémorragiques chez la mère ou chez le nouveau-né, et l'incidence des thrombopénies induites à l'héparine. La tolérance est jugée satisfaisante sur notre cohorte de 75 femmes avec seulement : 5 évènements hémorragiques mineurs (6,6%) à type de gingivorragies ou d'hématomes au point d'injection ayant régressé après une diminution de la posologie ou une amélioration de l'éducation vis à vis de l'auto-injection, et seulement une réaction allergique cutanée locale (1,3%) liée en fait à une mauvaise technique d'injection.

Aucun cas de thrombopénie induite à l'héparine n'a été relevé. Ces données de tolérance sont retrouvées dans la littérature où de nombreuses études rapportent qu'un traitement avec une héparine de bas poids moléculaire est associé à un faible risque de complications hémorragiques et à une faible incidence de thrombopénies induites à l'héparine, en posologie prophylactique comme en posologie curative (28, 71, 72, 73, 74) .

6 CONCLUSION

Cette étude est la première étude qui s'intéresse aux paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine chez une population de femmes enceintes à risque thrombo-embolique élevé. Les facteurs qui influencent ces paramètres au cours de la grossesse sont: le ratio poids/créatinine pour la clairance, ainsi que le poids de la patiente et l'âge gestationnel pour le volume de distribution. Nous trouvons que la clairance apparente totale et la constante de vitesse d'absorption ne varient pas significativement au cours de la grossesse. En revanche, le volume de distribution augmente subitement de 41% au cours du 3^{ème} trimestre, indépendamment de la prise de poids, et passe ainsi de 7,25 litres au 1^{er} trimestre à 11,84 litres

à la fin de la grossesse. Les accidents thrombo-emboliques observés en début de grossesse chez les femmes ayant une valve mécanique cardiaque, lors du remplacement de l'AVK par l'énoxaparine ne semblent donc pas imputables aux paramètres pharmacocinétiques de cette molécule, puisque ceux-ci ne sont modifiés que tardivement. Par ailleurs, pour une posologie constante, la simulation révèle que l'aire sous la courbe des activités anti-Xa en fonction du temps reste constante au cours des 9 mois de grossesse. L'exposition moyenne des femmes enceintes à l'énoxaparine ne varie donc pas pendant ces 9 mois. D'autre part, pour une posologie adaptée à la prise de poids, le pic de l'activité anti-Xa ne diminue que de 2,3% au cours de la grossesse. Ce qui signifie que si la cible thérapeutique choisie est le pic de l'activité anti-Xa, une adaptation de la posologie uniquement au poids est suffisante pour les femmes qui ont un risque thrombo-embolique élevé, mais qu'en revanche si la cible thérapeutique choisie est la concentration moyenne, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie au cours de la grossesse. Aucune adaptation posologique ne sera nécessaire pour les patientes qui ont un risque thrombo-embolique faible et qui ne reçoivent qu'une injection par jour.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leroyer C. Thromboses. Margaux Orange ed; 2004.
2. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller HR, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67(5):519-20.
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353(9160):1258-65.
4. Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, Cellai AP, Chiarantini E, Prisco D, et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res* 1996;84(3):199-202.
5. Brenner B, Marder V, Conard J. Women's issues in thrombosis and haemostasis. *Martin Dunitz* 2002:151-65.
6. Bernard J, Levy J, Varet B. Hématologie. 7ème ed: Abrégés Masson; 1990.
7. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996;41(3):83-6.
8. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100(3):1060-2.
9. Conard J, Horellou M, Samama M. Anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses. *Concours médical* 2002;124:455-60.
10. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222-31.
11. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(6):366-74.
12. Goujard C, Delfraissy JF. Syndrôme des antiphospholipides et obstétrique. <http://www.gyneweb.fr/sources/congres/jta/94/repro4.htm>. In; 1994.
13. Mc Neil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv. Immunol.* 1991;49:193-280.
14. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(6):742-8.

15. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125(12):955-60.
16. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63(2):319-20.
17. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128(1):15-20.
18. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81(2):198-202.
19. Samama MM, Conard J, Nassiri S, Horellou MH, Arkam R, Elalamy I. [Comparison of two groups of 22 women homozygous or heterozygous for factor V Leiden mutation]. *Bull Acad Natl Med* 1997;181(5):919-35; discussion 936-7.
20. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, Van der Meer J, Buller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113(2):553-5.
21. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111(4):1223-9.
22. Bates SM, Greer IA, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 suppl):627S-644S.
23. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.
24. Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, Antzaklis A, Sakarelou N, Michalas S. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* 2000;30(5):243-8.
25. Barjot P, Beucher G, Le Querrec A, Derlon-Borel A, Herlicoviez M. [Resistance to activated protein C and pregnancy: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28(6):544-9.
26. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337(10):688-98.

27. Casele H, Laifer SA. Prospective evaluation of bone density changes in women on Lovenox. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:S65.
28. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81(5):668-72.
29. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Bjog* 2001;108(11):1134-40.
30. ACOG. Safety of Lovenox in pregnancy. Number 276, October 2002. Committee on Obstetric Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(3):299-300.
31. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(8):756-66.
32. AFSSAPS. Mise au point sur le traitement par les HBPM. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/indpoint.htm>. In; 2002.
33. Dawes J, Bara L, Billaud E, Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Haemostasis* 1986;16(2):116-22.
34. Thériaque. Base de données sur le médicament. <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>. In; 2005.
35. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160(2):191-6.
36. Lee LH, Liauw PC, Ng AS. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy in 2 patients with mechanical mitral valve replacement. *Thromb Haemost* 1996;76(4):628-30.
37. Mahesh B, Evans S, Bryan AJ. Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and a review of options for anticoagulation. *J Heart Valve Dis* 2002;11(5):745-50.
38. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003;163(6):694-8.
39. Saux MC. Pharmacocinétique, sous la direction du Pr G Houin: Ellipses; 1990.
40. Ollagnier M, Gay JP. Pharmacocinétique et grossesse. *La lettre du pharmacologue* 1990;4:85-88.

41. Schlaeder G, Messer J, Haddad J. Précis de médecine fœtale et néonatale. Paris: Editions Springer-Verlag; 1993.
42. Forestier F, Daffos F, Rainaut M. Low molecular weight heparin (CY216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987;57:234.
43. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61(1):55-6.
44. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1113-7.
45. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(5):1062-8.
46. Brennand JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin. *Acta Haematol* 1999;101(1):53-5.
47. Schalekamp T, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, Conemans J, Bernsen Mj M, de Boer A. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C93 carriers. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):394-402.
48. Hulot JS, Montalescot G, Lechat P, Collet JP, Ankri A, Urien S. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):542-52.
49. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000;20(7):771-5.
50. Collart L, Maitre P. La pharmacocinétique de population. *Méd. et Hyg* 1990;48:1254-8.
51. Urien S. Approches de population et modélisation en pharmacologie. *La lettre du pharmacologue* 2002;16:79-81.
52. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM User's Guide. University of California at San Francisco: NONMEM Project Group; 1998.
53. Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993;21(6):735-50.

54. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 1984;15(1-2):153-71.
55. Hulot JS, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahe I, Ankri A, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit* 2004;26(3):305-10.
56. Retout S, Mentre F, Bruno R. Fisher information matrix for non-linear mixed-effects models: evaluation and application for optimal design of enoxaparin population pharmacokinetics. *Stat Med* 2002;21(18):2623-39.
57. Boeckmann A, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide. Part V. Introductory guide. San Francisco (CA): NONMEM Project Group. 1994:p. 149.
58. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20(5):511-28.
59. Samara E, Granneman R. Role of population pharmacokinetics in drug development. A pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(4):294-312.
60. Parke J, Holford NH, Charles BG. A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. *Comput Methods Programs Biomed* 1999;59(1):19-29.
61. Bruno R, Baille P, Retout S, Vivier N, Veyrat-Follet C, Sanderink GJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(4):407-14.
62. Obiekwe BC, Pendlebury DJ, Gordon YB. The immunoassay of placental protein 5 and circulating levels in maternal blood in the third trimester of normal pregnancy. *Clin Chim Acta* 1979;95:509-516.
63. Sedlacek H, Rehkopf R, Bohn H. Immunofluorescence histological localization of human pregnancy and placental proteins in the placenta of man and monkey. *Behring Inst Mitt* 1976;95:91.
64. Udagawa K, Miyagi Y, Hirahara F, Miyagi E, Nagashima Y, Minaguchi H, et al. Specific expression of PP5/TFPI2 mRNA by syncytiotrophoblasts in human placenta as revealed by in situ hybridization. *Placenta* 1998;19(2-3):217-23.
65. Jones GR, Davey MW, Sinosich M, Grudzinskas JG. Specific interaction between placental protein 5 and heparin. *Clin Chim Acta* 1981;110(1):65-70.
66. Takayama M, Soma H, Saito T, Isaka K, Kashiwagi H, Ogawa T, et al. Circulating levels of placental protein 5 in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16(1):13-26.

67. Aharon A, Lanir N, Drugan A, Brenner B. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3(10):2355-7.
68. Rowan JA, McLintock C, Taylor RS, North RA. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: indications, outcomes and monitoring. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(2):123-8.
69. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Bjog* 2000;107(9):1116-21.
70. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005;84(3):770-3.
71. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):227-9.
72. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu C, Mares P, Schved JF. Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost* 1995;73(3):362-7.
73. Gris JC, Balducchi JP, Quere I, Hoffet M, Mares P. Enoxaparin sodium improves pregnancy outcome in aspirin-resistant antiphospholipid/antiprotein antibody syndromes. *Thromb Haemost* 2002;87(3):536-7.
74. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):433-8.

Nom – Prénom : Lebaudy Cécile

Titre de la Thèse :

Cinétique d'effet de l'énoxaparine au cours de la grossesse : approche par pharmacocinétique de population.

Résumé de la Thèse :

Un traitement par énoxaparine est recommandé durant la grossesse chez les femmes ayant une thrombophilie et / ou un antécédent thromboembolique. L'absence de consensus sur la posologie et l'activité anti-Xa cible ainsi que des cas rapportés de thrombus sur valve cardiaque mécanique au moment du remplacement de l'antivitamine K vers l'énoxaparine, laissent supposer que le niveau de l'anticoagulation ne serait pas adapté chez ces femmes enceintes.

Dans ce contexte, une étude de pharmacocinétique de population a été conduite au CHU de la Pitié-Salpêtrière, dont l'objectif principal est de décrire l'influence du terme de la grossesse sur les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine, afin de fournir un algorithme d'adaptation de la posologie à l'âge gestationnel.

Un modèle ouvert à un compartiment avec absorption et élimination de 1^{er} ordre permet d'obtenir les meilleurs résultats, sur une cohorte de 75 femmes enceintes et un total de 344 activités anti-Xa. La clairance totale (0,781 L/h) et la constante de vitesse d'absorption (0,559 h⁻¹) ne varient que modérément avec l'âge gestationnel, alors que le volume de distribution augmente de 41% (7,8 à 11,84 L) à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. L'analyse des covariables révèle que le volume de distribution dépend à la fois du poids et du terme. La simulation de l'évolution de la cinétique de l'activité anti-Xa sur 24 heures et pour une posologie de 4000 UI une fois par jour révèle que le pic de l'anti-Xa diminue de 23% entre le début et la fin de la grossesse, alors que l'anti-Xa résiduelle augmente et que l'aire sous la courbe des anti-Xa en fonction du temps ne varie que modérément. Cette même simulation pour une posologie de 100 UI/kg deux fois par jour montre que le pic de l'activité anti-Xa ne diminue que de 2,3% entre le début et la fin de la grossesse. En cas de risque thrombotique faible nécessitant une injection par jour, on peut donc s'abstenir d'adapter la posologie en cours de grossesse. En cas de risque élevé, on peut proposer une adaptation au poids si la cible thérapeutique est l'activité anti-Xa au pic, et l'absence d'adaptation si la cible est l'exposition moyenne sur 24 heures.

Mots clés : GROSSESSE ; THROMBOPHILIE; ENOXAPARINE ; PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION ; ADAPTATION POSOLOGIQUE.

Jury :

Président : Mr Jean-Yves Petit, Professeur de Pharmacologie à Nantes
Membres du Jury : Mr Philippe Lechat, Professeur de Pharmacologie à Paris
Mme Pascale Jolliet, Professeur de Pharmacologie à Nantes
Mr Pascal Le Corre, Professeur de Pharmacologie à Rennes

Adresse de l'auteur : La vallée rabache 61100 Caligny