

Les nouveaux antithrombotiques

Sophie Leclerc-Foucras

Chef de Clinique d'Anesthésie-Réanimation

Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire, Toulouse Rangueil

23 novembre 2005

Anticoagulants

- « Prévention et/ou limitation de l'extension d'un thrombus »
- Indications: risque veineux et artériel
 - ttt préventif et curatif de la MTE en milieu chirurgical et médical (TVP et EP)
 - Cardio: Sd coronarien aigu, IDM sans onde Q, arythmie
 - Neuro: AVC ischémique

Anticoagulants

- Molécules de référence:
 - Phase aiguë: **héparines**,
non fractionnée (HNF) ou
bas poids moléculaire (HBPM)
 - Long cours: anticoagulants oraux anti-
vitamine K, **AVK**

Inhibiteurs de la thrombine (IIa) ou du facteur Xa

- Indirects
 - Via l'AT:
HNF, HBPM,
Danaparoïde, Orgaran ®
Fondaparinux, Arixtra ®
 - Via le cofacteur II:
Dermatan sulfate
- Directs
 - Hirudine recombinante:
Lepirudine, Refludan ®
Desirudine, Revasc ®
 - Dérivé de l'hirudine:
Bivalirudine, Angiomax ®
 - Inhibiteurs non covalents
Argatroban ®
Mélagatran, Exanta®

Inhibiteurs indirects

- Via l'AT:
 - HNF, HBPM,
 - Danaparoïde, Orgaran ®
 - Fondaparinux, Arixtra ®
- Via le cofacteur II:
 - Dermatan sulfate, non commercialisé en France

HNF, HBPM

- Action par l'intermédiaire de l'AT
- 2 risques majeurs: **TIH** et **risque hémorragique**
- Surveillance: plaquettes, TCA
- ANTI DOTE: protamine
- Cas particuliers HBPM: âge > 75, poids < 40kg, IR sévère (Cl < 30 ml/min)

Danaparoiide, Orgaran®

- BD 100% par voie **SCut**
- Indications:
 - Prophylaxie MTE en orthopédie et cancérologie
 - Prophylaxie MTE si **TI H prouvée** (sans manif thromboembolique) ou **ATCD de TI H** documentée
 - Curatif TI H avec **manifestations cliniques thromboemboliques**

Orgaran ® , suite

- Posologie: 750 U anti Xa x2/j
- Surveillance anti Xa (spécifique) 0,5 à 1
- Elimination rénale
- CI chez l'IR sévère (CI < 30 ml/min)
- Pas d'interaction avec le F4P (mais 5 à 10% de réactivité croisée)

Fondaparinux, Arixtra®

- Pentasaccharide (site fixation AT/héparine)
- Anti Xa spécifique
- BD 100% par voie **SCut**
- **CI en cas d'I R sévère**
- Posologie: 1 seule injection de 2,5mg par jour
- Pas d'interaction avec le F4P
- Indication: Chir. orthopédique majeure du MI

Dermatan sulfate

- GAG, Cofacteur II de l'héparine
- Aucune AMM en France
- Risque hémorragique moindre ??

Inhibiteurs directs

- Hirudine recombinante:
 - Lepirudine, Refludan ®
 - Desirudine, Revasc ®
- Dérivé de l'hirudine: *non commercialisé en France*
 - Bivalirudine, Angiomax ®
- Inhibiteurs non covalents
 - Argatroban ®, non commercialisé en France
 - Mélagatran, Exanta®

Hirudine

- Inhibiteur direct de la thrombine
- 2 molécules:
 - Désirudine, Revasc[®], prophylaxie en orthopédie (PTH, PTG)
 - Lépirudine, Refludan[®], **TIH avec manifs thromboemboliques** (2^e ligne après Orgaran[®])

Risque hémorragique non négligeable

Refludan[®], suite

- 1/2 vie courte d'environ 1H
- Pb de surveillance par le TCA, sensibilité variable des réactifs à la lépirudine (temps d'écarine)
- Aucune interaction avec le F4P
- Elimination rénale exclusive, **CI** en cas d'IR sévère

Ximélagatran, Exanta®

- 1^{er} Antithrombine **per os** (réversible et compétitif)
- Prodrogue, BD 20% per os
- 1/2 vie: 3H, administration 2 fois/j
- Faible variabilité individuelle--> **pas de surveillance** biologique

Exanta [®], suite

- Indication (déc 2003): prévention de la TVP en orthopédie, PTH- PTG
- Futur: TVP, ACFA, Sd Coronarien aigu
- ESI : élévation transaminases, réversible à l'arrêt

Conclusion

- Référence: HNF, HBPM, AVK
- Balance bénéfique/risque
- Voie de recherche: antithrombotiques par voie orale
- MAI S trouver leur place dans les schémas thérap. et études économiques

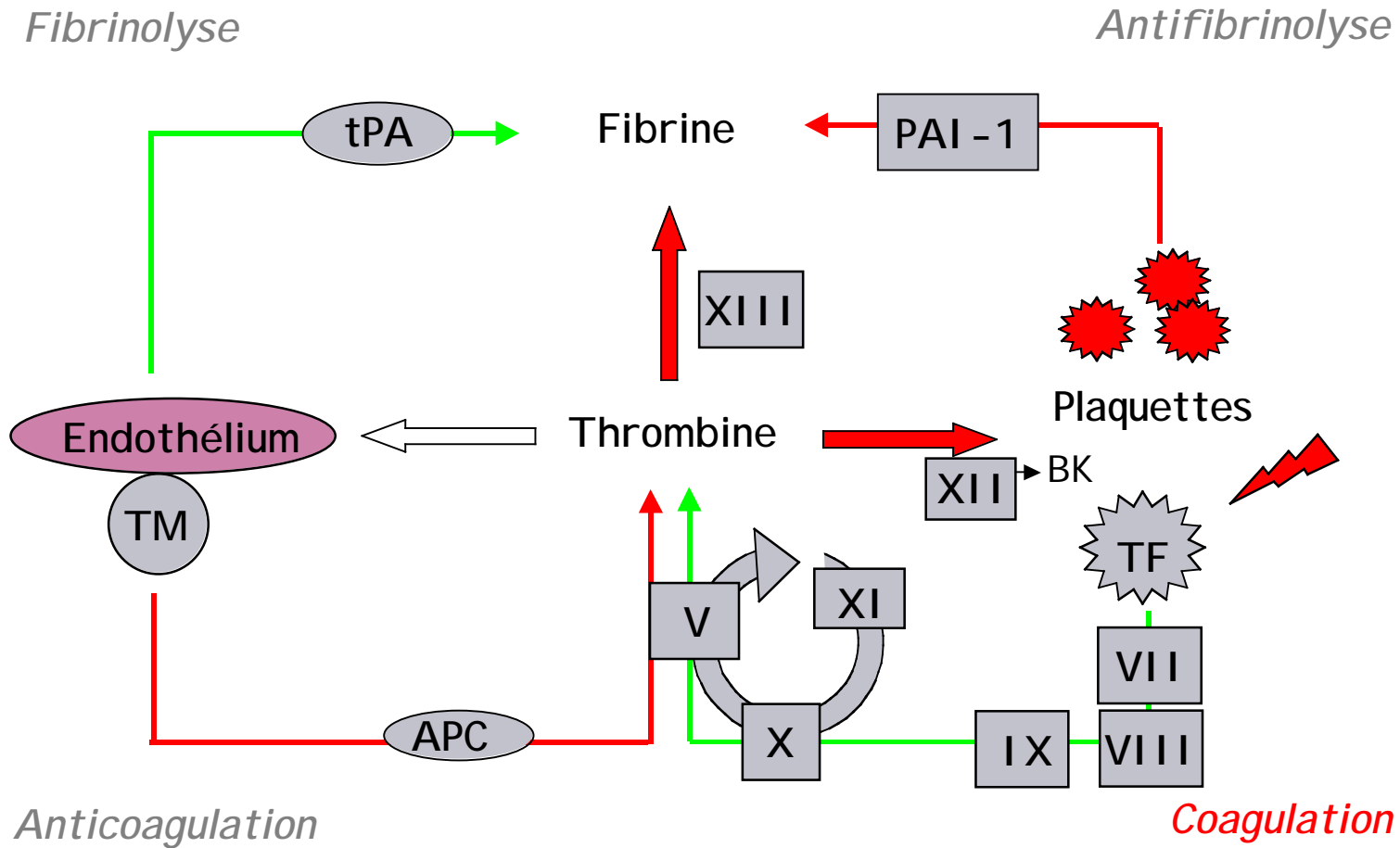
HBPM

- GAG de PM entre 2 000 et 10 000 Da
- Elimination **rénale** si $PM < 5\ 000\ Da$
- BD 100 % par voie SC (30% pour HNF)
- **Absence de Surv.** car faible variabilité
- Effet pharmacodynamique parallèle à la dose
- Clairance et BD indépendantes de la dose

- Modifs RCP en 2002 (accidents hémorragiques)
 - Ttt curatif contre-indiqué si IR sévère (Cl créat < 30 ml/min)
 - Ttt curatif déconseillé si IR légère à modérée (Cl de 31 à 60 ml/min)
 - Ttt préventif déconseillé si IR sévère

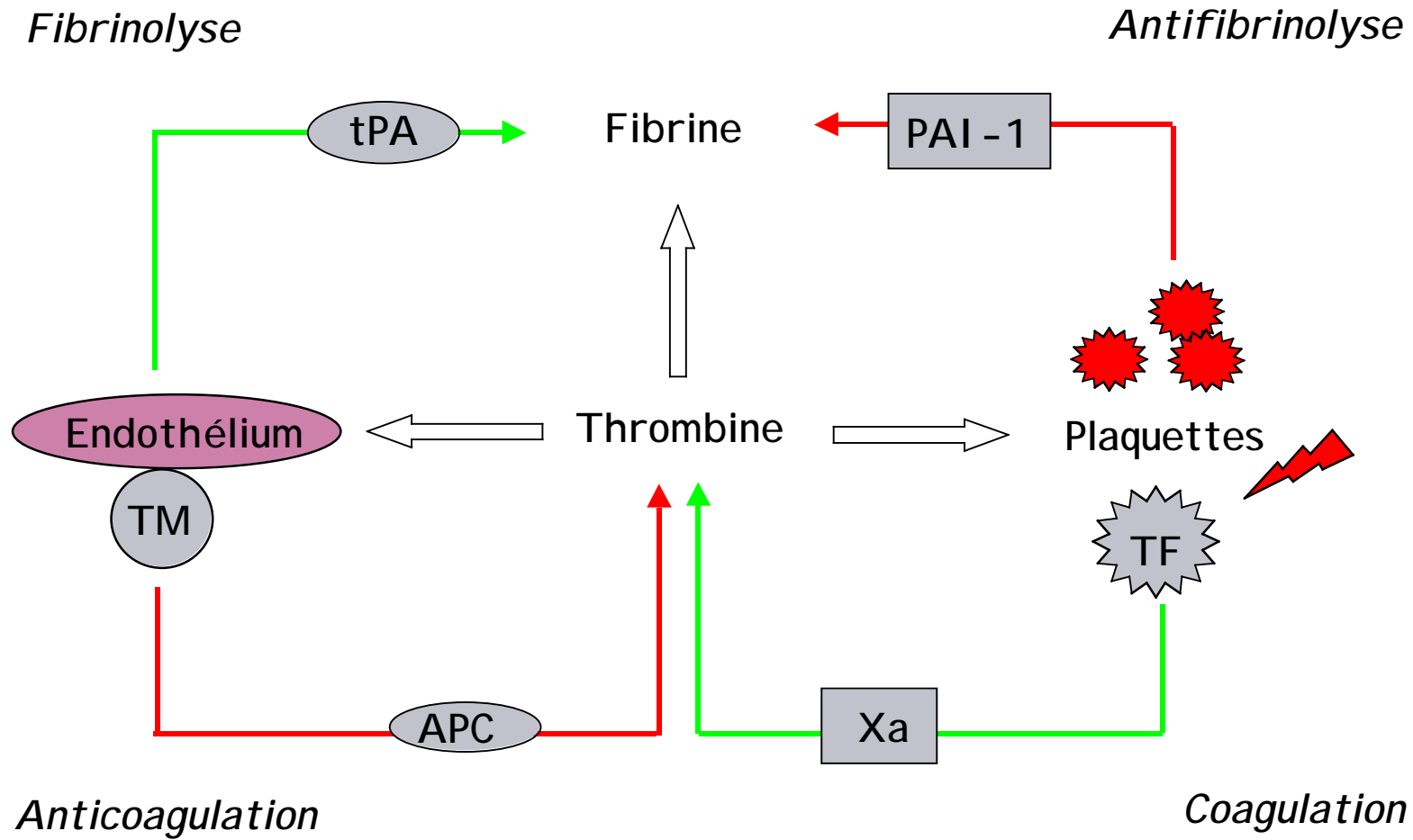
- Si âge > 75 ans, limiter les HBPM, surtout si faible poids (< 40 kg), évaluer alors la f° rénale
- AMM en 2000 : ttt préventif TVP en médecine et prolongation du ttt préventif à **35 jours** en orthopédie et en cancérologie
- Durée de ttt limitée à 7 jours
- Interaction avec le F4P moins fréquente

Activation de la coagulation



Dhainaut JF, Reanim Urgences 2000; 9:51

Hémostase : Nouveaux concepts



Dhainaut JF, Reanim Urgences 2000; 9:51

LES THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE

I- DEFINITIONS

On distingue deux types de thrombopénies survenant chez les patients traités par héparine (HNF ou HBPM):

- la thrombopénie de type I
- la thrombopénie de type II

I- DEFINITIONS

LES THROMBOPENIES DE TYPE I :

- légère diminution du nombre des plaquettes (10 à 15 % de la numération plaquettaire initiale)
- rarement inférieures à 100 000 / mm³
- aucune complication
- normalisation en quelques jours (<5) malgré la poursuite de l'héparine
- interaction non immunologique de l'héparine avec la membrane plaquettaire
- concernent 10 à 20 % des traitements par HNF

I- DEFINITIONS

LES THROMBOPENIES DE TYPE II :

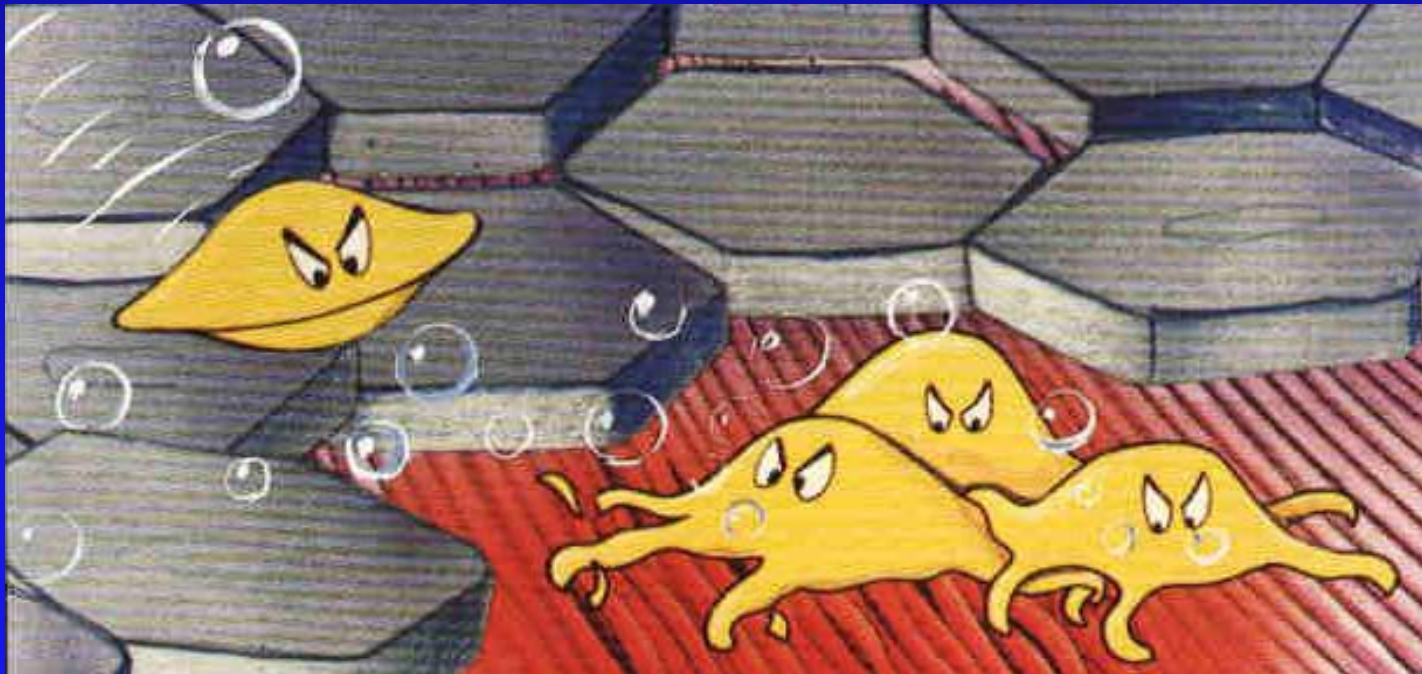
- **thrombopénie souvent plus marquée**
- **souvent inférieure à 100 000 / mm³**
- **et/ou chute des plaquettes de plus de 40 à 50 %**
- **survenue classiquement entre le 5 et 21^{ème} jour**
- **survenue rapide chez les sujets déjà sensibilisés**
- **graves manifestations thromboemboliques veineuses et/ou artérielles**
- **présence d 'AC héparine dépendants**
- **normalisation des PQ en 3 à 7 j après l 'arrêt de l 'héparine chez 90 % des patients**

I- DEFINITIONS

**LE TERME DE THROMBOPENIE INDUITE
PAR L 'HEPARINE (TIH) N 'EST RETENU QUE
POUR QUALIFIER LA THROMBOPENIE DE
TYPE II**

II- PHYSIOPATHOLOGIE

L 'héparine injectée se fixe au F4P pour former des complexes immunogènes induisant la production d 'AC, IgG le plus souvent, mais aussi IgA et IgM, dirigés contre ce complexe.

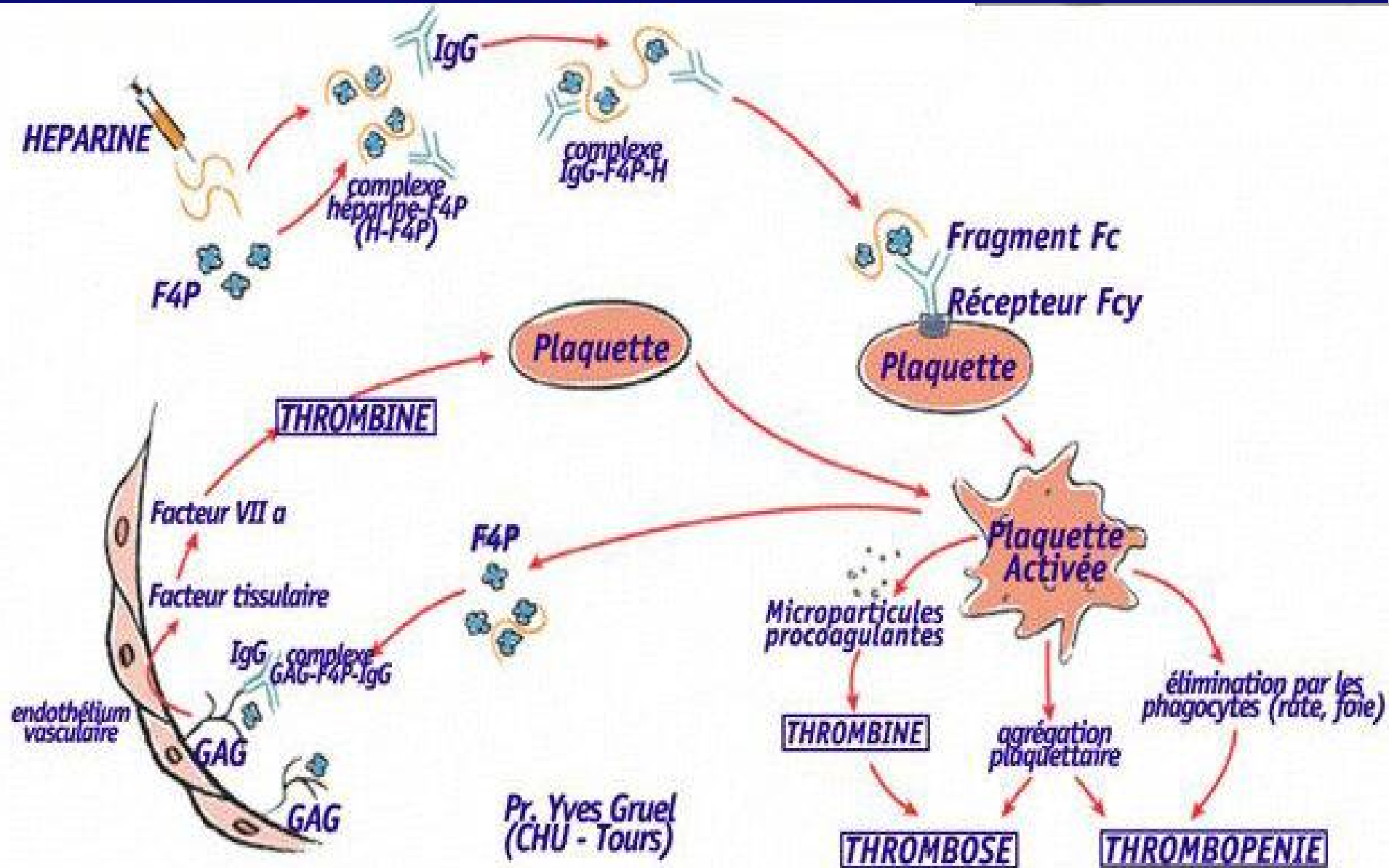


II- PHYSIOPATHOLOGIE

Les IgG activent directement les plaquettes par fixation de leur fragment Fc sur un récepteur membranaire (CD32- PL2-49).

Il va également y avoir activation des cellules endothéliales par l'intermédiaire du F4P complexé aux glycosaminoglycanes de ces cellules (génération de thrombine), des monocytes, des lymphocytes.

II- PHYSIOPATHOLOGIE



Les héparines sont - elle équivalentes ?

Le potentiel d'activation de la sécrétion d'AC héparine dépendants est fonction du degré de sulfatation de la molécule impliquée: les HNF et les HBPM sont plus riches en groupements sulfates que le danaparoïde (Orgaran).

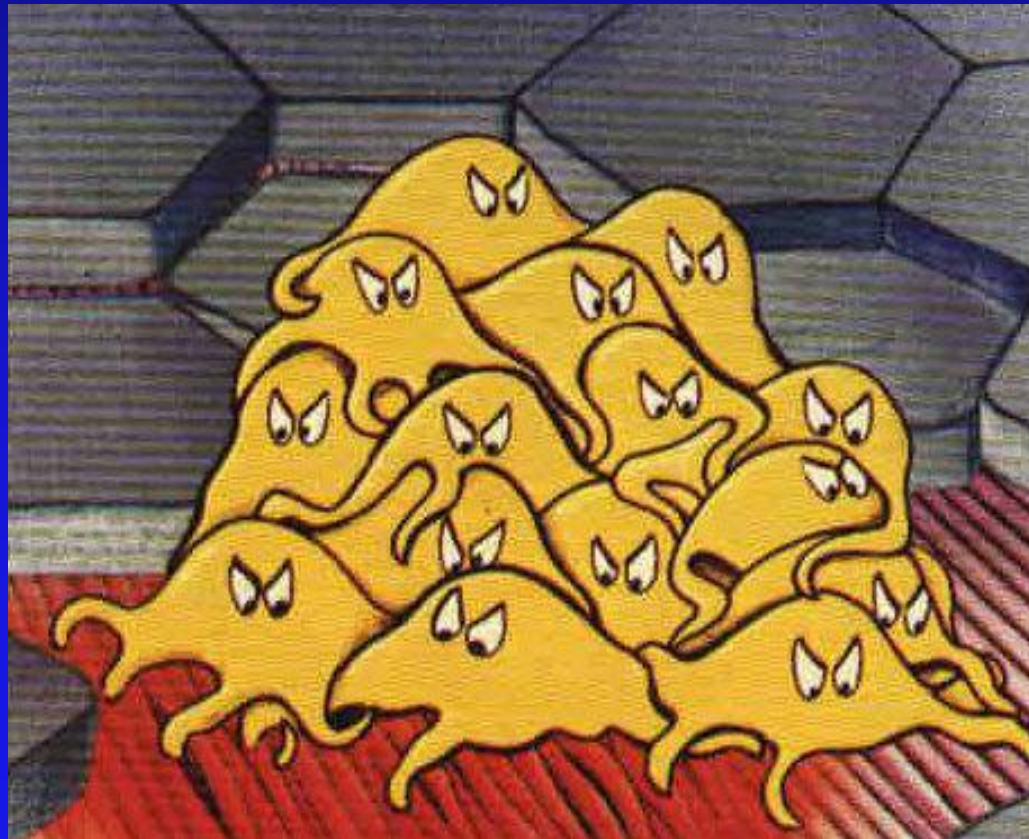
La fréquence des TIH avec l'HNF est d'environ 3 % en milieu chirurgical. Elle peut atteindre 5 % en chirurgie cardiaque et en chirurgie orthopédique.

Avec les HBPM elle est inférieure à 0,3 %

III- CONSEQUENCES CLINIQUES

Les thromboses vont être secondaires à:

- l'agrégation des plaquettes (thrombus blancs)



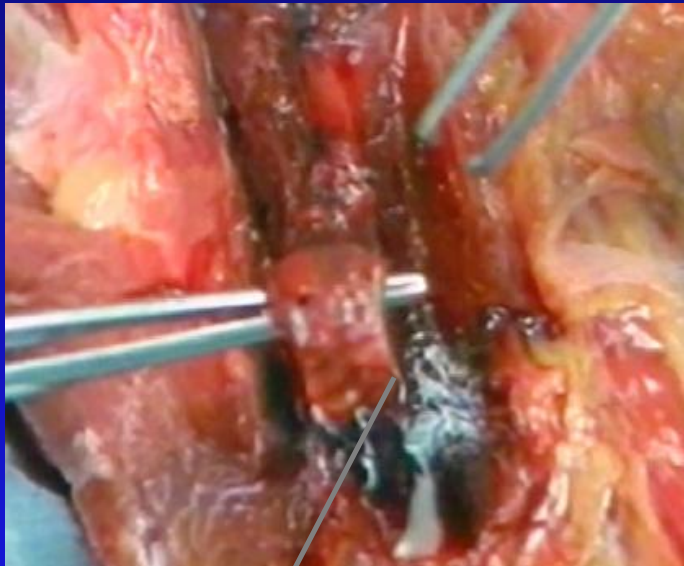
III- CONSEQUENCES CLINIQUES

Les thromboses vont être secondaires à:

- l'activation de la coagulation d'origine pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes), qui peut aboutir à une CIVD**
- la neutralisation de l'héparine par le F4P**
- les lésions vasculaires pré-existantes**

III- CONSEQUENCES CLINIQUES

TVP



Thrombus dans une
veine fémorale

Embol pulmonaire



Embol retiré d'une artère
pulmonaire

III- CONSEQUENCES CLINIQUES

Les hémorragies sont rares (moins de 20 % des TIH) et peu intenses. Elles peuvent se voir en cas de diagnostic tardif avec thrombopénie intense ou lorsqu'une CIVD vient compliquer la TIH.

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

En préambule, le diagnostic biologique ne résout pas tous les problèmes. Le diagnostic de TH doit toujours être intégré aux circonstances cliniques.

Le diagnostic est très difficile en période post-opératoire ou en réanimation, car il existe de multiples raisons de développer une thrombopénie (post-CEC, autres médicaments pouvant entraîner une thrombopénie, etc ...)

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE



Pour diagnostiquer une TIH, la première condition est de réaliser une surveillance rigoureuse de la numération plaquettaire **bi-hebdomadaire** chez tous les patients traités par héparine, en commençant par une **numération de référence avant héparine**

Confer : définition d'une TIH (chute de + de 40 %)

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE



Il faut ensuite éliminer les fausses thrombopénies dues à l'EDTA, un satellitisme plaquettaire péri-leucocytaire, une agglutination des plaquettes due à la présence d'agglutinines froides.

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

LES TESTS DISPONIBLES:

1- Les tests immunoenzymatiques (ELISA) de mise en évidence des anticorps (anti-corps anti HPF4)

2- Les tests fonctionnels:

- **test de libération de sérotonine radiomarquée**
- **test d 'agrégation plaquettaire en présence d 'héparine**

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1- TESTS ELISA

Ils permettent de quantifier les AC dirigés contre le complexe F4P- HEP et d'identifier les 3 isotypes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM

Ils peuvent être pris en défaut si la cible antigénique n'est pas le F4P.

Sensibilité de l'ordre de 95 %

Spécificité moyenne. Ils peuvent être positifs sans être associés à une TIH (surtout en chirurgie cardiaque)

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1- TESTS RAPIDE PAR IMMUNOFILTRATION SUR GEL

PaGIA H/FP4 Diamed

Réponse dans l'heure suivant le prélèvement

Couplage au score 4T (Warkentin):

- 1- thrombopénie**
- 2- dynamique de chute des plaquettes**
- 3- thrombose ou autre incident**
- 4- autre cause possible de thrombopénie**

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1- TESTS RAPIDE PAR IMMUNOFILTRATION SUR GEL

Couplage au score 4T (Warkentin):

la valeur prédictive négative est de 100 % (chez les patients avec un risque faible ou intermédiaire)

Valeur prédictive positive d 'environ 50 % :

test d 'agrégation plaquettaire pour confirmer le diagnostic

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2- LE TEST DE LIBÉRATION DE SÉROTONINE RADIOMARQUÉE

Il mesure la sécrétion de la sérotonine marquée au C14 par des plaquettes témoins lavées exposées au mélange héparine et plasma du patient.

Sensibilité de l'ordre de 80 %

Excellente spécificité

Très peu développé en France en raison de sa complexité (utilisation de radio-isotopes).

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

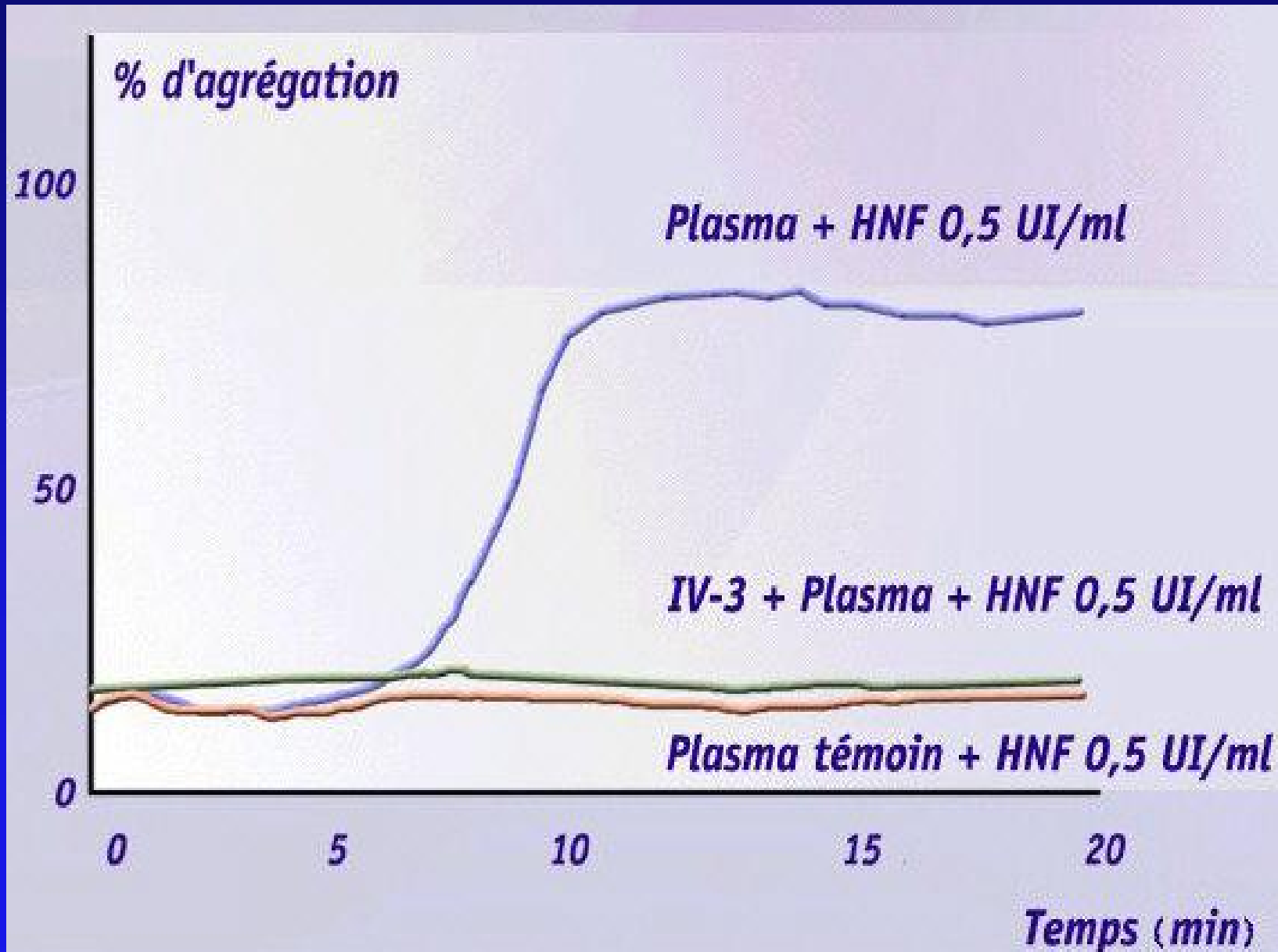
3- LE TEST D ' AGREGATION PLAQUETTAIRE

Principe simple.

Sensibilité moyenne qui peut être améliorée en utilisant plusieurs sujets témoins et plusieurs concentrations d 'héparine.

Confirmation du mécanisme immunologique par abolition de la réponse en bloquant le CD32 (à l 'aide d 'un AC monoclonal IV3)

LE TEST D'AGREGATION PLAQUETTAIRE



IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

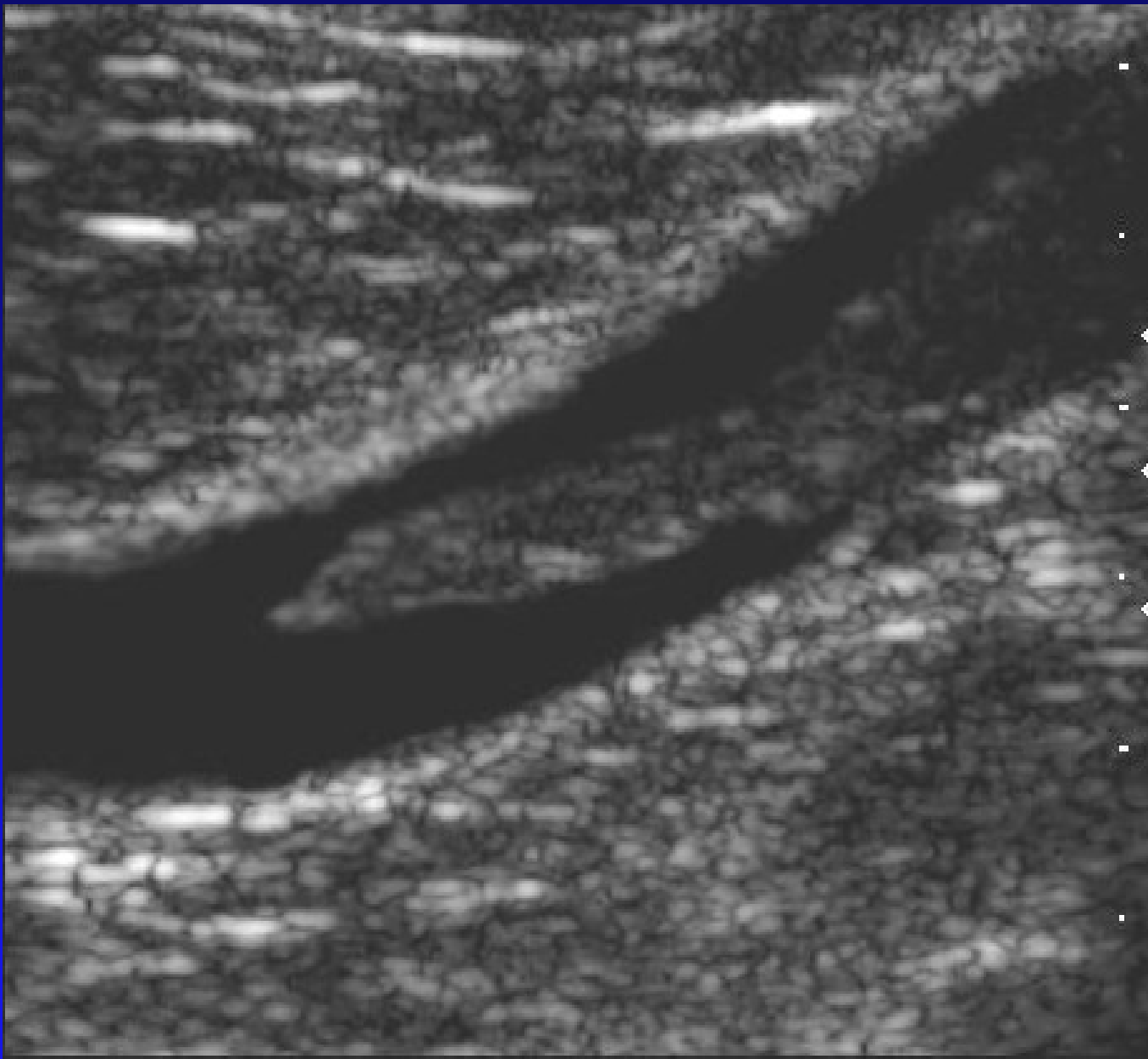
EN CONCLUSION A LA BIOLOGIE:

Un test biologique négatif n 'élimine pas le diagnostic de TIH. De même qu'un test positif ne confirme pas obligatoirement un diagnostic de TIH.

La clinique, la cinétique de la chute des plaquettes, la cinétique de la remontée des plaquettes à l 'arrêt de l 'héparine, sont des critères essentiels au diagnostic.

V- CAT devant une suspicion forte de TIH

- 1. ARRETER** toute héparinothérapie y compris les circuits pré-enduits, les rinçures d'héparine utilisées pour le maintien des cathéters, des chambres implantables...
- 2. CONTACTER** le laboratoire d'hémostase (tests diagnostiques)
- 3. RECHERCHER** systématiquement une thrombose veineuse profonde (TVP) et /ou artérielle associée (échographie doppler)



Ce qu'il faut faire ensuite:

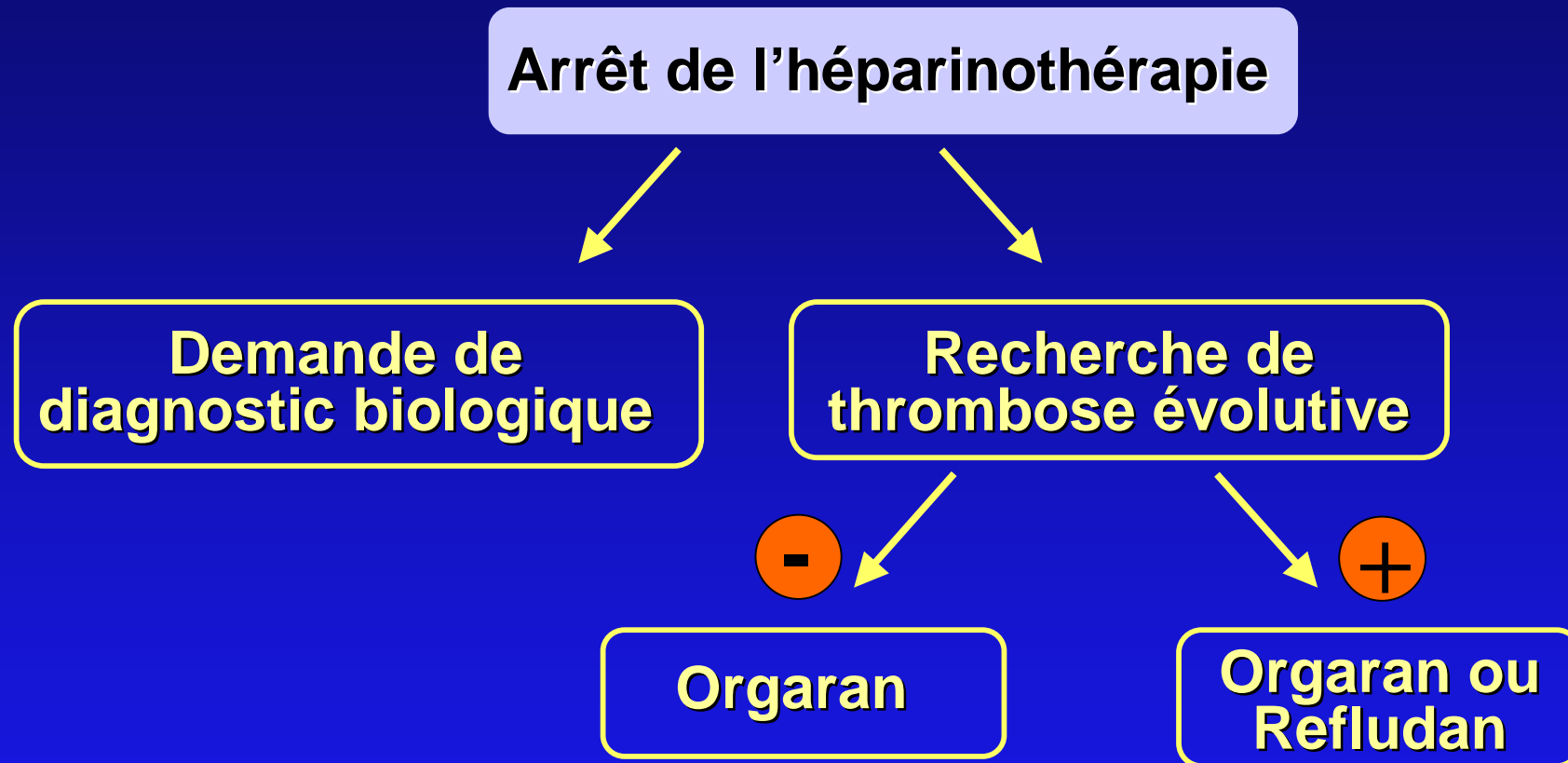
4. METTRE EN ROUTE un traitement anti-thrombotique de substitution car:

- **Risque thrombotique accru induit par la TIH**
® Inhiber la génération de thrombine
- **Risque thrombotique persistant même après l'arrêt de l'héparinothérapie et la correction de la thrombopénie**
- **Situation clinique nécessitant une prophylaxie antithrombotique (post-opératoire, cancer, alitement...)**
- **Processus thrombotique compliquant la TIH et nécessitant un traitement anticoagulant**

Ce qu'il faut faire ensuite:

5- SURVEILLER l'évolution de la numération plaquettaire (critère diagnostic)

En résumé, CAT devant une suspicion forte de TIH



METTRE EN ROUTE un traitement antithrombotique de substitution, sans attendre les résultats des tests biologiques

Traitements substitutifs disponibles chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents documentés de TIH

1- Orgaran®

Solution injectable en ampoule de 750 UI
antiXa/0,6 ml pour administration en sous-
cutanée ou à la seringue électrique

Traitement préventif ou curatif

Confer Guide des posologies

2-Refludan®

Traitement curatif (TVP uniquement)

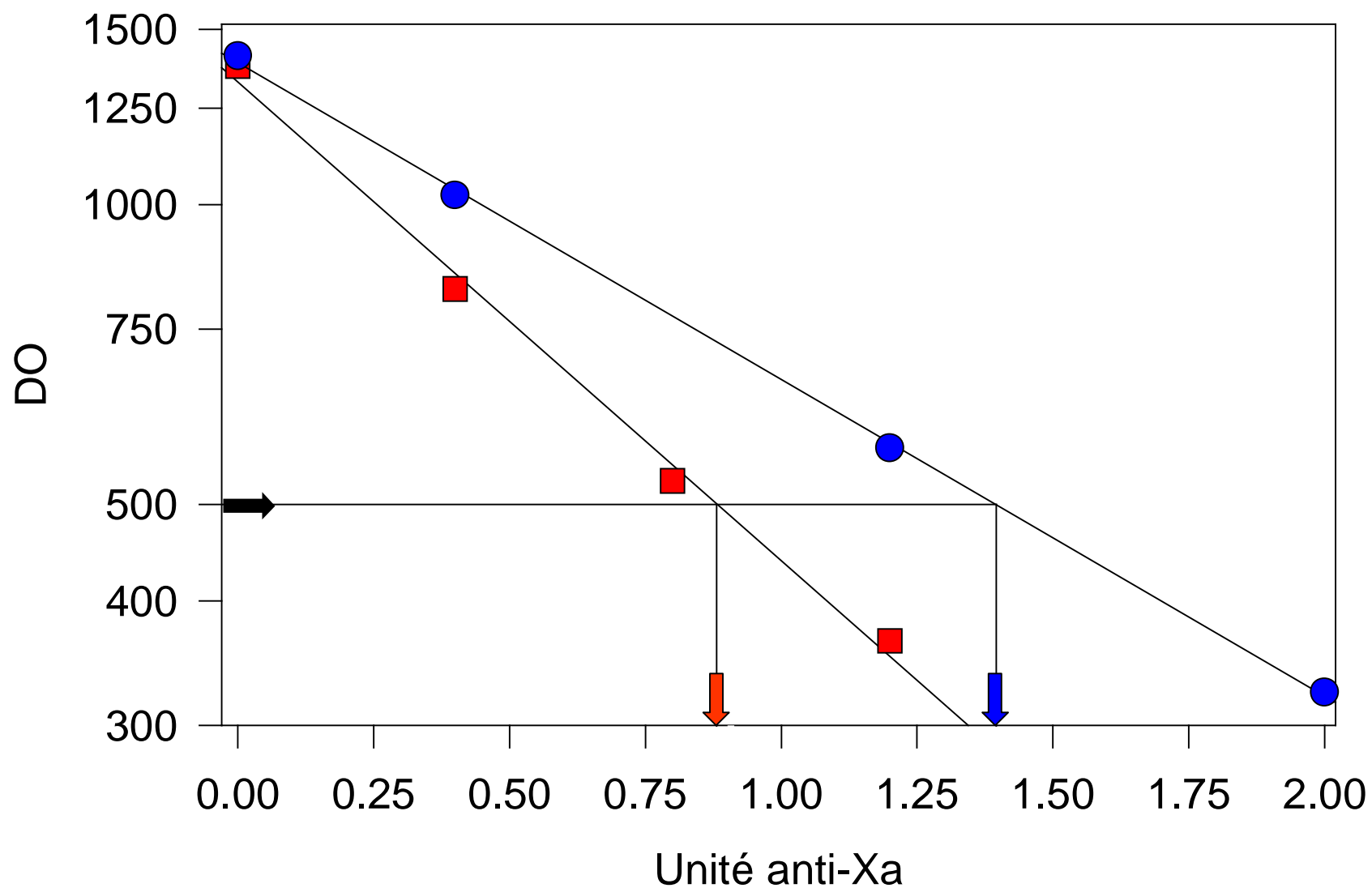
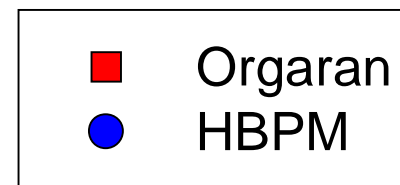
Orgaran Propriétés pharmacodynamiques 1

- L'orgaran est un inhibiteur du facteur Xa avec également un effet d'inhibition de la thrombine (IIa). Le ratio anti-Xa/anti-IIa supérieur à 20.
- L'élimination de l'Orgaran est essentiellement rénale.
- Les contre-indications sont celles des traitements par héparines (IR, pas d'IM, etc...)

Orgaran Propriétés pharmacodynamiques 2

- En cas d'administration sous-cutanée, le pic d'activité anti-Xa plasmatique est atteint en 4 à 5 heures
- La surveillance biologique du traitement s'effectue par la détermination de l'activité anti-Xa en utilisant une courbe d'étalonnage réalisée avec de l'Orgaran

Comparaison HBPM/Organan Réactif Chromogénix



Réactivité croisée à l'Orgaran

- Le risque est faible mais il existe
- Y penser si les plaquettes ne « remontent » pas après 48 à 72 heures de traitement
- Test d'agrégation plaquettaire en présence d'Orgaran (si possible avant l'instauration du traitement)
- Arrêt de l'Orgaran si le test est positif

Relais AVK

- Lorsque le risque thromboembolique est bien maîtrisé
- Quand la réascension plaquettaire est confirmée (> 150 G/l) 3 jours consécutifs de remontée des plaquettes
- 5 à 7 jours après le début du traitement substitutif par Orgaran ou Refludan
- Arrêt de l'Orgaran après 2 INR dans la zone thérapeutique à au mois 24 h d'intervalle.
- Attention le Refludan entraîne une surestimation de l'INR

Ce qu'il ne faut pas faire !!!

Introduire les AVK à la phase aiguë sans couvrir le risque thrombotique lié à la TIH par un traitement anticoagulant parentéral : hypercoagulabilité majorée et risque de nécrose cutanée



Ce qu'il ne faut pas faire !!!

Remplacer l'HNF par une HBPM (risque d'allergie croisée +++)

Transfuser de plaquettes (inutile et dangereux) sauf rares cas de thrombopénies profondes ($< 20\ 000/\text{mm}^3$) et de saignements graves

En résumé

Tests biologiques positifs	oui	non	non	non	oui
Thrombose	oui ou non	oui	non	non	non
Remontée des PQ sous-Organes	oui	oui	oui	non	non
TIH probable	oui	oui après avoir éliminé une autre cause	???	non	non après avoir éliminé une allergie croisée

Eventuellement
contrôle test biologiques

Conclusion: Prévention primaire

- **Préférer les HBPM à l'HNF**
- **Durée d'exposition la plus courte possible avec relais précoce par AVK**
- **Surveillance systématique et régulière de la numération plaquettaire (quelle que soient la dose et la voie d'administration) :**
 - **Avant la mise sous traitement par héparine (ou au plus tard dans les 24 premières heures)**
 - **puis 2 fois par semaine pendant au minimum un mois (et 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement)**
 - **Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents : dès les 1^{ères} heures après la réintroduction de l'héparine.**