

Suivi biologique des anticoagulants classiques : "AVK et Héparines"

Dr. Olivier Feugeas

CRTH, CHU Strasbourg et groupe Bio67/Biosphère



Les AVK

- Le plus diffusé Coumadine
- Anticoagulant Oral
- Utilisé à titre thérapeutique
- Pas de travaux convaincants pour une utilisation à titre préventif
- Interactions alimentaires +++
- Interactions médicamenteuses +++
- Variabilité intra et inter-individuelle +++

Dosage : TQ, TP et INR

- Equilibration difficile => notion de TTR (Time to Therapeutic Range)
 - Les meilleurs patients ont un TTR de 50-60 % !!!
- Quels sont les patients traités qui récidivent ?
 - Mauvaise observance
 - Patients qui développent un K
 - Poussées inflammatoires ...
- Comment s'assurer que le patient est correctement anticoagulé ? (*et comment adapter la durée du traitement*)

INR et Anticoagulation

- Test semi-global pas complètement spécifique des AVK
- Peu de variations inter-laboratoires grâce à l'expression sous forme d'INR (+/- 10%)
- On admet aujourd'hui que le patient est anti-coagulé si INR entre 2 et 3 (3,5 - 4,5 pour les valves)
- Est-ce un test véritable test d'anticoagulation ?
- En fait ce sont les études sur la non récurrence qui indiquent qu'un patient est correctement anti-coagulé !!!
- Par contre l'INR est un véritable indicateur de risque hémorragique

Anticoagulation et AVK

- Test d'anticoagulation réel et global : Temps de génération de thrombine (TGT)
 - En voie de standardisation et pas de pratique courante
- Utilisation des D-dimères :
 - Exclusion de la MTEV (VPN 99,7 %)
 - Equilibration du traitement
 - D-dimères sont des marqueurs post-fibrinoformation
 - Un traitement efficace doit rapidement (selon l'importance de la thrombose) ramener les d-dimères à une dose acceptable
 - Adaptation de la durée du traitement
 - Tant qu'il persiste des D-dimères => il persiste une activation de coagulation et un éventuel risque de récurrence
 - Actuellement = meilleur marqueur du risque de récurrence de TVP

Propositions pour améliorer la prise en charge d'une thrombose sous AVK

- Confronter et adapter l'INR en fonction des D-Dimères
- Ne pas arrêter un traitement AVK sans vérifier le taux des D-Dimères
- Contrôler le taux de D-dimères à 3 semaines et à 3 mois après l'arrêt et reprendre éventuellement les anticoagulants (*le risque de récurrence est déterminé par des scores : DASH, Vienne, etc.,,*)

Modèle Prédicatif de Récurrence

DASH score

- Score de Prédiction du risque de rechute lors d'un premier épisode de TVP idiopathique
- DASH = **D**-dimères ; **A**ge ; **S**ex ; **H**ormones
- TVPP et EP
- D-dimères à 1 mois (en général)

Modèle Prédicatif de Récurrence

DASH score

DASH Prediction Score Derived From Cox Regression Analysis

<i>DASH Predictors</i> (N = 1,818 VTE cases)	β coefficient*	P-value	Recurrence score
1. D -dimer abnormal, after stopping AC	0.96	<0.0001	+ 2
2. A ge < 50 yr	0.43	0.002	+ 1
3. S ex - male	0.58	<0.0001	+ 1
4. H ormone use at VTE onset	-1.05	0.002	- 2
DASH Prediction Rule			
<i>DASH Score</i>	≤ 1.0	2.0	≥ 3.0
<i>Annualized VTE Recurrence Rate</i>	3.1%	6.4%	12.3%

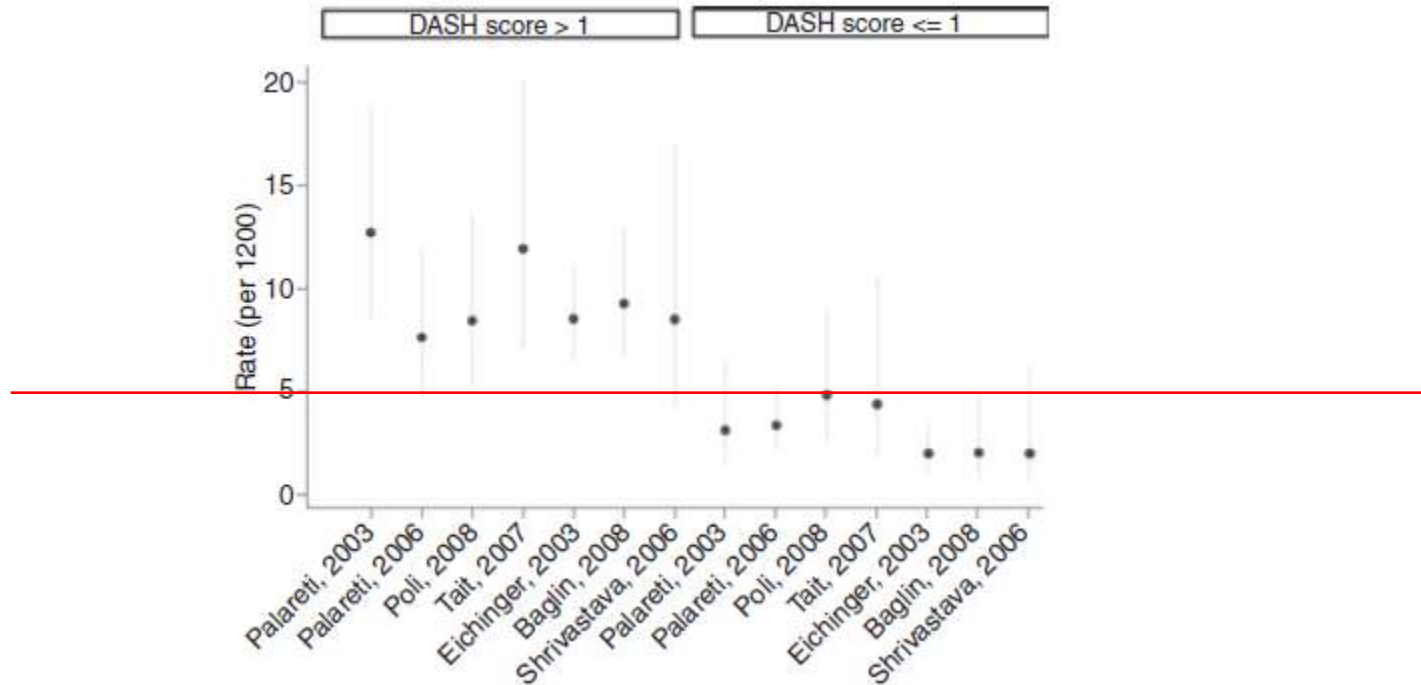
*Cox regression coefficients after backward elimination and optimism correction

Table adapted from Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. J Thromb Haemost. 2012;366:1019-1025.

Modèle Prédictif de Récurrence

DASH score

Score DASH appliqué aux études de récurrence



Les Héparines

HNF, HBPM, (*Fondaparinux*)

- Action plus rapide que les AVK
 - HNF > Fondaparinux > HBPM
- Utilisables à doses curatives et prophylactiques
- Complication redoutée : la TIH
 - HNF >> HBPM (10 x)
 - Fondaparinux : quelques cas décrits
 - N'importe qui ne fait pas une TIH n'importe quand (notion de stress ++, état de choc)
 - En général entre le 6^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement

Surveillance d'un traitement par HNF

Temps de Céphaline Activée

Plaquettes 2x/semaine pendant 3 semaines puis 1x/mois

- Test de choix (*à priori*)
- Efficacité corrélée avec l'allongement
- Variabilité en fonction des réactifs
 - Activateur Kaolin => mauvais
 - Activateur Silice => bon (aPTT)
- Pour limiter les variations inter-laboratoires rendre le résultat en ratio (*temps du patient/temps témoin ; VN < 1,2*)
- Dose thérapeutique : ratio entre 2 et 3
- Dose préventive : pas de dosage (*plaquettes*)

Surveillance d'un traitement par HNF

Limitations du TCA

- Déficit en facteurs VIII, IX, XI, XII
- Hypo ou Hyperfibrinogénémie
- Anticoagulant circulant de type antiprothrombinase
- Résistance à l'héparine dans les syndromes inflammatoires (TCA peu allongé par rapport à l'héparinémie)

=> meilleur test :

- Dosage de l'héparinémie par détermination de l'activité anti-Xa par technique chromogénique

Surveillance d'un traitement par HBPM

Activité anti-Xa étalonnée avec des étalons calibrés

- Rappels : HBPM ont une activité anti Xa > anti-IIa
 - Variable selon la molécule
 - TCA pas utilisable car peut varier mais n'est pas un indicateur d'efficacité ni de risque hémorragique
- Dose thérapeutique
 - 2 injections (4-5 heures après) de 0.5-1 UI/mL
 - 1 injection (5-6 heures après) 0,5 - < 1.5-1.8 UI/mL
- Dose préventive
 - 1 injection (4-5 heures après) 0,25 - 0,5 UI/mL

Surveillance d'un traitement par HBPM

- Plaquettes : risque TIH très faible (*HAS 2009 HBPM + Fondaparinux*)
 - En chirurgie : cf, HNF
 - En médecine : 1 dosage au début ou avant le traitement
 - Femme enceinte : flou => HNF ?
- Tout comme INR activité anti-Xa
 - Marqueur de risque hémorragique
 - Pas un test d'anticoagulation : (D-dimères,,,,,)
- Femme enceinte 3^{ème} trimestre curatif
 - Anti-Xa plus proche de 1-1.1 UI/mL
 - Augmentation du volume plasmatique et augmentation de la clairance rénale des Héparines
- Fondaparinux peut être dosée par une activité anti-Xa avec une calibration spécifique

Limitations des Héparines

- Produits hétérogènes extraits du porc
 - Sauf Fondaparinux
- Peu efficaces sur la thrombine liée au caillot
- HBPM et Fonda => éliminés par le rein
- Pas d'antidotes pour HBPM et Fondaparinux
 - Sulfate de protamine procure une réversion partielle
- Actives uniquement par voie parentérale

Limitations des AVK

- Les AVK sont responsables de 17 000 hospitalisations/an en France pour syndrome hémorragique dont 5000 décès (13 % des hospitalisations pour effet iatrogène)
- L'incidence annuelle des hémorragies est de l'ordre de 5% et maximale dans les trois premiers mois
- Interférences alimentaires
- **TTR (Time to Therapeutic Range). Au mieux les patients ont un TTR de 50-55%**
- D'où l'intérêt de développer des molécules plus sûres, plus maniabiles, avec moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires.

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**