

Limites et intérêt de l'activité anti-Xa pour la surveillance des traitements au long cours

Club Périfoetologie, Paris, 21 novembre 2008

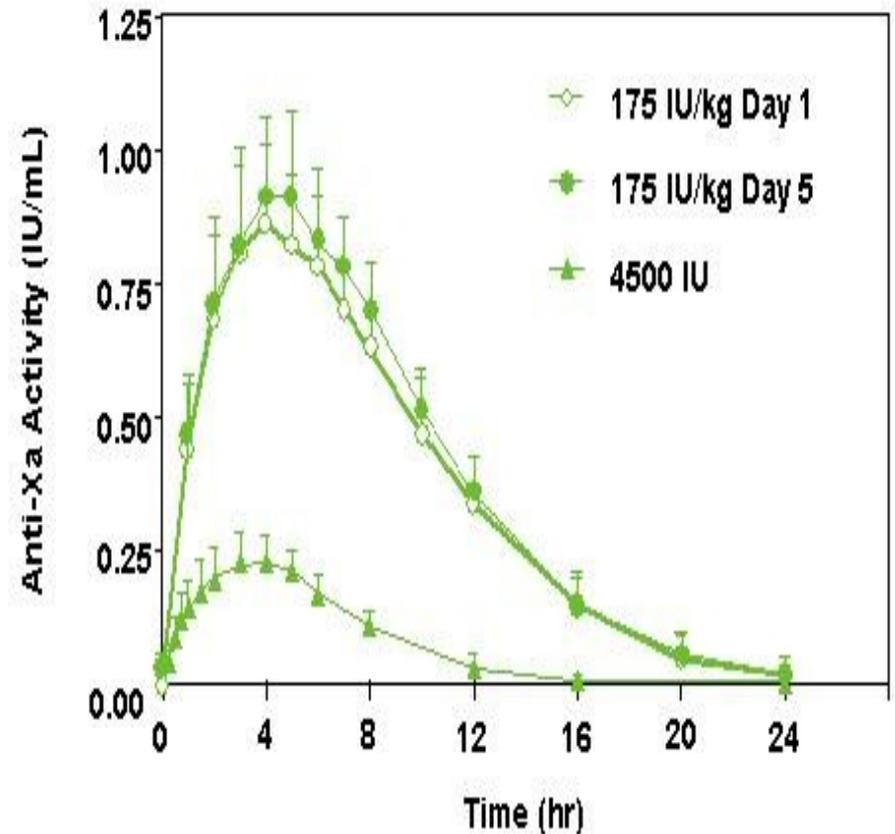
pnguyen@chu-reims.fr

Suivi biologique des traitements anticoagulants

- Préventif chirurgie ou médecine :
 - HNF, HBPM : numération plaquettaire
 - Fondaparinux : pas de surveillance biologique
- Curatif :
 - HNF : Plaquettes, TCA, « Héparinémie »
 - AXa = 0,3-0,7 U/mL (ACCP-grade 1C+)
 - HBPM : Plaquettes
 - AXa = non recommandée (ACCP-grade 1A)
 - Fondaparinux : pas de surveillance biologique
 - *NB : temps d'exposition très courts si AVK dès J1 du traitement antithrombotique*

Caractérisation des molécules (AMM)

- Héparine non fractionnée
 - *Anti-Xa/anti-IIa = 1*
(par convention)
- HBPM : *anti-Xa/anti-IIa*
 - Enoxaparine : 3,6
 - Nadroparine : 2,5-4
 - Daltéparine : 2,5
 - Tinzaparine : 2
- Pentasaccharide synthétique:
 - *anti-Xa exclusif*
 - Fondaparinux

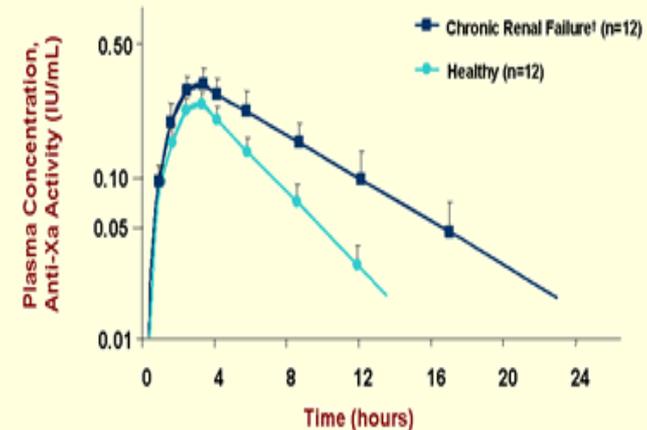


Étude de dose Tinzaparine, sujet sain

Indications potentielles d'un suivi biologique

- Exclusions des études :
 - Chez l'enfant, au-delà de 80 ans
 - *Chez l'insuffisant rénal*
 - Chez l'obèse
- *Utilisations prolongées*
 - *Chez le sujet âgé*
 - *Chez la femme enceinte*

Enoxaparin* in Patients With Renal Impairment: Single Dose Study



*Single SQ injection of 0.5 mg/kg of enoxaparin; †CrCl 5-21 mL/min.
Cadroy Y, et al. *Thromb Res.* 1991(suppl):63:385-390.

Pharmacocinétique des HBPM pendant la grossesse

- Physiologie :
 - Augmentation du volume plasmatique
 - Diminution de la concentration des protéines plasmatiques
 - Augmentation de la clairance rénale
- Modification des paramètres pharmacocinétiques
 - Diminution des C_{max} - t_{max} -AUC de l'activité AXa
 - Demi-vie HBPM augmentée

Blombäck, 1998, Casale, 1999
Shephton, 2003, Norris, 2004

Biologie chez la femme enceinte

- Élévation des facteurs de coagulation
 - Facteur tissulaire
 - Facteur XII
 - Facteur X, facteur VII
 - Facteur VIIIc, facteur V
 - Fibrinogène, facteur Willebrand
- Modification des systèmes de régulation
 - Protéine S
 - Système fibrinolytique
- Conséquence biologique :
 - Temps de coagulation plus courts : **TCA**, Résistance à la protéine C activée...
 - **Mesure amidolytique de l'activité anti-Xa non affectée par ces modifications**

Protocoles prophylaxie HBPM chez la femme enceinte

- Bates, ACCP 2004
 - Prophylaxie faible dose (/24H)
 - Enoxaparine 40 mg
 - Daltéparine 5000 U
 - Tinzaparine 4500 U
 - Prophylaxie ajustée au poids (/24H)
 - Enoxaparine 1mg/kgx2 ou 1,5 mg/kgX1
 - Daltéparine 100 U/kgX2 ou 200U/kgx1
 - Tinzaparine 175 U/kgx1
- Duke, 2005
 - Prophylaxie (/24H)
 - Avant 28 semaines : Enoxaparine 40 mg ou 30 mgX2
 - Après 28 semaines : Enoxaparine 40 mgx2
 - Schéma dose « curative » (/24H)
 - 1mg/kgx2
 - Anti-Xa : 0,5-1 U/mL

Hors grossesse : ambiguïté des fiches RCP

HBPM	Posologies	Anti-Xa observée (M ± DS)	AXa maximale “autorisée ?” M+ 2 DS	
Lovenox (Enoxaparine)	100 UI/kg /12h	1.20 ± 0.17	1.55	(1.54)
Fraxiparine (Nadroparine)	85 UI/kg/12h	1.01 ± 0.18	1.40	(1.37)
Fragmine (Dalteparine)	100 UI/kg/12h	0.69 ± 0.26 (J10)	1.20	(1.21)
Fraxodi (Nadroparine)	166 UI/kg /24h	1.34 ± 0.15	1.65	(1.64)
Innohep (Tinzaparine)	175 UI/kg/ 24h	0.87 ± 0.15	1.20	(1.17)

Traitements curatifs

Activité anti-Xa : 4 (à 6) H après l'injection sous-cutanée

Grossesse et HBPM

- Contexte de la prescription, objectif de la prophylaxie
 - Valves prothétiques mécaniques
 - SAPL
 - Thrombophilies
 - Complications de la grossesse
 - Pertes fœtales
 - Complications tardives

- Zones cibles anti-Xa proposées

- Valves mécaniques :

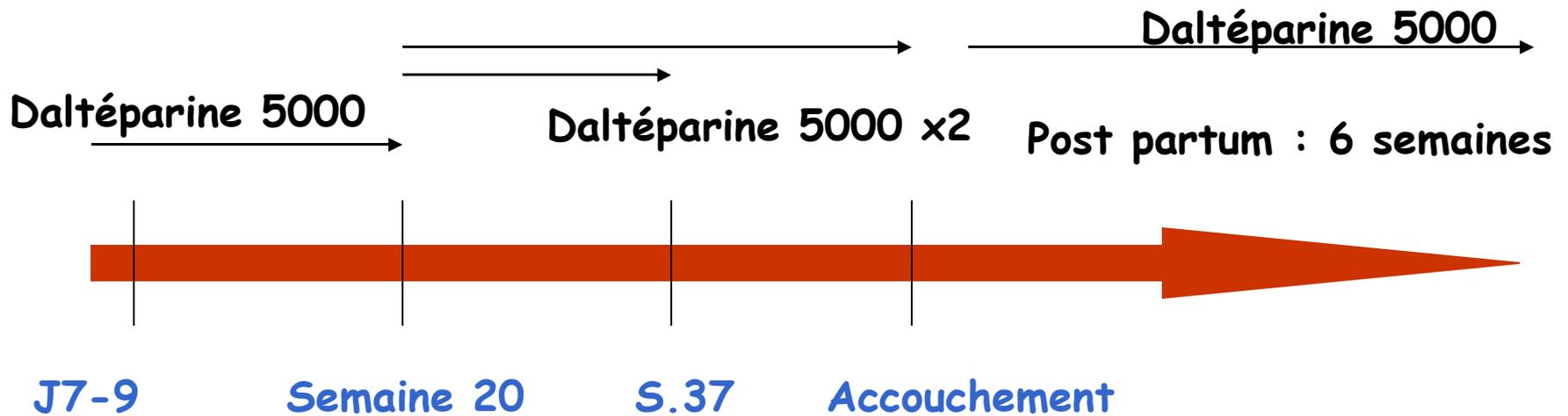
- 0,8-1 U (Marks 2007)
- 1-1,5 U (Kominiarek 2007)
- Voisin de 0,7 U (Seshadri 2005)
- 0,5-1 U/mL (Montalescot 2000)

- Hors valves mécaniques

- 0,5-1,2 (Marks 2007)
- 0,6-1 (Rosenberg 2007)
- 0,5-1 (Kominiarek 2007)
- 0,5-1,2 (Gris 2006)
- 0,3-0,6 (Kominiarek 2007)

Horaires : 3 à 4 H ; 4 à 6 H

TIPPS : Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study



AXa : $0,12 \pm 0,1$ $0,15 \pm 0,12$ $0,25 \pm 0,20$

↔
NS

Pas de normalisation des marqueurs F1.2 de la prothrombine,
Complexes Thrombine-antithrombine, D-Dimères

Anti-Xa hors HBPM

- Danaparoïde sodique
 - Anti-Xa/anti-IIa > 20
 - Demi-vie : 25H
 - **Anti-Xa (UAXa danaparoïde sodique) proposée dans la prise en charge des TIH**
- Fondaparinux sodique
 - Anti-Xa exclusif
 - Demi-vie : 17-21H
 - **Pas de surveillance anti-Xa proposée**
 - Anti-Xa (exprimé en mg/L)
- Chez la femme enceinte
 - **Danaparoïde :**
 - Pas de trace dans le sang de cordon
 - **Anti-Xa** : cf valeurs proposées hors grossesse ?
 - **0,4-0,6 U** [TH 2005]
 - **Fondaparinux :**
 - Pas de trace ou 1/10 de la concentration maternelle sans le sang de cordon
 - **2,5 mg** : anti-Xa de l'ordre de **0,3 à 0,4 mg/L** (Blood 2006)

Conclusion-perspectives

- **La mesure de l'activité anti-Xa est largement proposée dans la grossesse**
- *Difficultés du pré-analytique*
- *Nécessité de standardisation, contrôles de qualité*
- Préciser les objectifs : évaluation des pratiques professionnelles
- **Nouvelles molécules anti-Xa** : hors grossesse
 - Idraparinux : 1 adm./semaine en s.c.
 - Administration *prolongée* (vs AVK)
 - **Antidote proposé**
 - Rivaroxaban (BAY 59-7939)
 - YM150 (*per os*)