

CONGRÈS
d'FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE

10-12
MAI
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



SFTH

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Argatroban : quelle dose et quelle surveillance biologique en général et en chirurgie cardiaque?

Nadine Ajzenberg

Laboratoire d'hématologie hôpital Bichat Paris

nadine.ajzenberg@aphp.fr

liens d'intérêt

- Laboratoire Viatris
- Laboratoire Aguetant

Histoire de l'argatroban dans la thrombopénie à l'héparine (TIH)

- **contexte de la TIH dans les années 1990 :**
 - Thrombose chez 50% des patients => mortalité de 20 à 30%
 - réaction croisée entre HNF et HBPM
 - AVK contre-indiqués car majoration du risque thrombotique à l'initiation du tt
 - réactions croisée avec le danaparoiide sodique décrite dans 10% des cas
- **AMM de l'argatroban** obtenue en 2000 aux USA et au Canada, en 2004 en Europe et 2010 en France et Espagne
- **Développement d'autres inhibiteurs directs de la thrombine dans la TIH**
 - lepirudine= hirudine recombinante
 - bivaluridine = analogue de l'hirudine moins puissant=> utilisé dans les angioplasties et en chirurgie cardiaque

Comparaison Lépirudine et argatroban

	Lépirudine	Argatroban
Origine PM Affinité pour la thrombine	Hirudine recombinante 6000000 U M forte	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine 527 Ki=5-38 nM faible
Action	Anti-thrombine directe irréversible	Anti-thrombine directe Se lie à la thrombine libre et liée réversible
Élimination	rénale	hépatique
½ vie	80 mn	40-50 minutes
Posologie	0,5 mg/kg puis 0,5 mg/kg	2 µg/Kg/mn en IV jusqu'à 10 µg/Kg/mn
Surveillance biologique	TCA ratio=1,5-2,5	TCA ratio=1.5 -3 TCA <100sec
Inconvénients	Anticorps anti-lepirudine chez 30 à 40% des patients avec CI de 2ème exposition	Allonge TQ+++ Interfère avec l' INR
Avantages	Durée de vie courte	Durée de vie courte Rapidement réversible



Etude ARG-911 prospective multicentrique, non randomisée ouverte-efficacité & sécurité

Critères d'inclusion:

- **patients avec suspicion ou diagnostic de TIH**
 - diminution du taux de plaquettes < 100 G/L ou de 50%
 - pas d'autre étiologie à la thrombopénie
 - pas de confirmation biologique du diagnostic de TIH nécessaire
 - +/- thrombose veineuse ou artérielle documentée ou cliniquement évidente
- **Groupe contrôle historique**
 - définition de la TIH non précisée
 - traitement non précisé selon les pratiques habituelles (AVK)
 - thromboses?
- **Traitement par argatroban**
 - dose initiale 2µg/kg/min (max 10) si pb hépatique 0.5 µg/kg/min
 - ajustement de la dose sur TCA = 1.5 à 3 x témoin

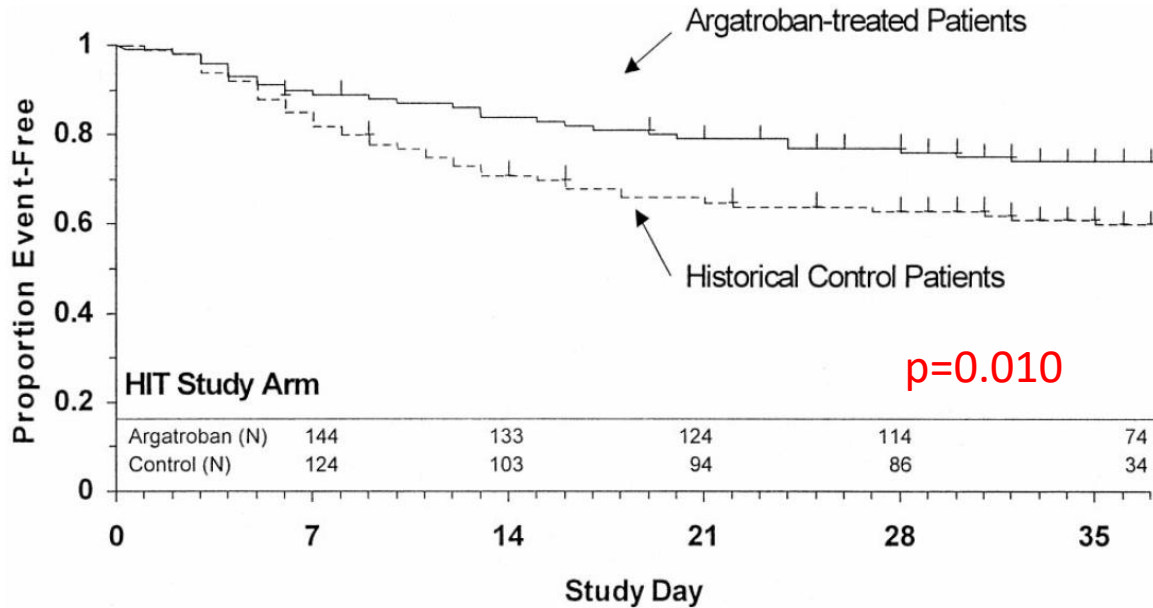
Efficacité de l'argatroban évalué sur 37 jours

Parameter	TIH -thrombose			TIH + thrombose		
	Control (n=147)	Argatroban (n=160)	<i>P</i>	Control (n=46)	Argatroban (n=144)	<i>P</i>
Composite end point*	57 (38.8)	41 (25.6)	0.014	26 (56.5)	63 (43.8)	0.131
	Odds ratio=0.54 (95% CI, 0.33–0.88)			Odds ratio=0.60 (95% CI, 0.31–1.17)		
Components by severity†						
Death (all causes)	32 (21.8)	27 (16.9)	0.311	13 (28.3)	26 (18.1)	0.146
Amputation (all causes)	3 (2.0)	3 (1.9)	1.000	4 (8.7)	16 (11.1)	0.787
New thrombosis	22 (15.0)	11 (6.9)	0.027	9 (19.6)	21 (14.6)	0.486
Death caused by thrombosis	7 (4.8)	0 (0.0)	0.005	7 (15.2)	1 (0.7)	<0.001
Any new thrombosis‡	33 (22.4)	13 (8.1)	<0.001	16 (34.8)	28 (19.4)	0.044

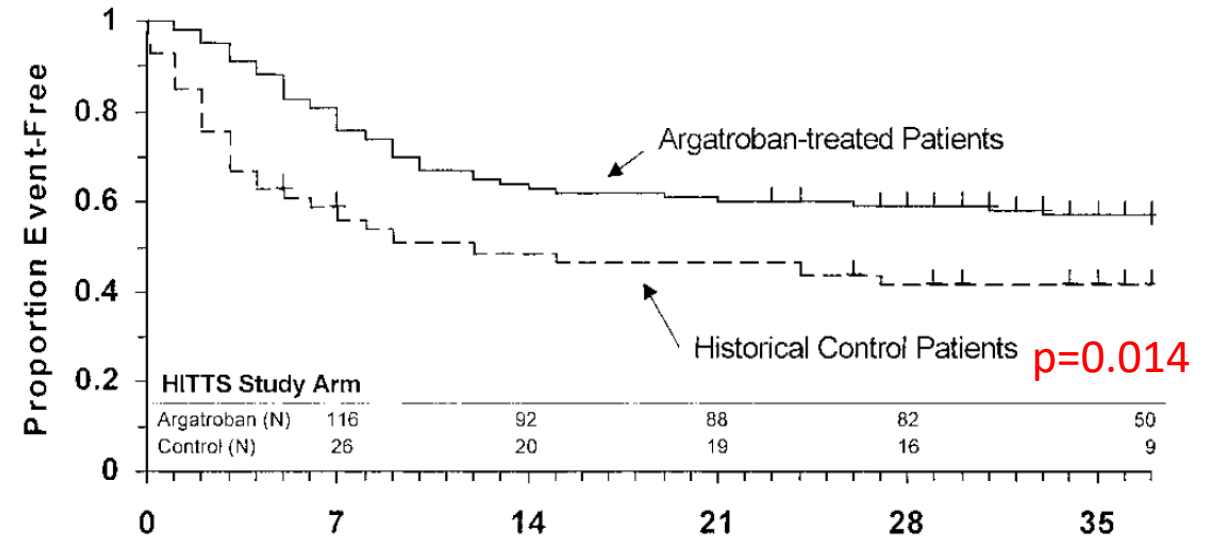
- Groupe TIH : Réduction significative du risque de décès, amputation, nouvelle thrombose
- Réduction significative du risque de nouvelle thrombose dans les 2 groupes TIH +/- thrombose

Efficacité de l'argatroban sur le délai d'apparition d'un premier évènement clinique

groupe TIH- thrombose



groupe TIH+ thrombose



Diminution significative du délai d'apparition du premier évènement clinique dans le groupe argatroban avec ou sans thrombose

Efficacité de l'argatroban sur le risque hémorragique J37

TABLE 5. Bleeding Incidence

	TIH - thrombose		TIH + thrombose	
	Control (n=147)	Argatroban (n=160)	Control (n=46)	Argatroban (n=144)
Major bleeding,* n (%)	12 (8.2)	5 (3.1)	1 (2.2)	16 (11.1)
	<i>P</i> =0.078		<i>P</i> =0.077	
	Odds ratio=0.36 (95% CI, 0.12–1.05)		Odds ratio=5.56 (95% CI, 0.72–50.0)	
Minor bleeding,* n (%)	60 (40.8)	64 (40.0)	19 (41.3)	60 (41.7)

*Patients with >1 event are counted only once.

Pas de différence significative des saignements majeurs ou mineurs par rapport à la cohorte historique.

Etude ARG-915 prospective multicentrique, non randomisée ouverte-efficacité & sécurité

- Etude ARG-915 avec les mêmes critères d'inclusion que ARG-911
 - TIH – thrombose n=189 (vs n=160 ARG-907)
 - TIH + thrombose n=229 (vs n=144 ARG-907)
 - Groupe contrôle historique idem ARG-907 (n=139 et 46)
- Traitement par argatroban
 - dose initiale 2µg/kg/min (max 10) si pb hépatique 0.5 µg/kg/min
 - ajustement de la dose sur TCA 1.5 à 3 x témoin
- Résultats
 - Réduction significative du risque de nouvelle thrombose dans les 2 groupes TIH +/- thrombose
 - Pas d'augmentation du risque hémorragique avec l'argatroban avec ou sans thrombose

Conclusions Etudes ARG-911 et ARG-915

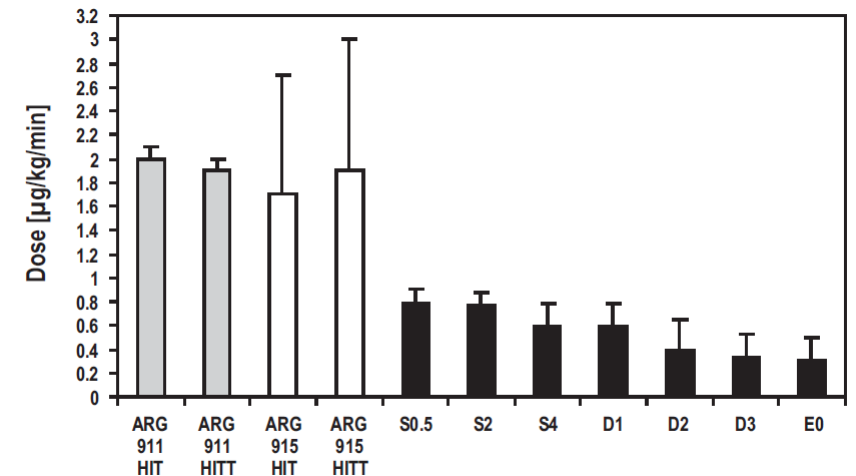
- Cohorte de 722 patients avec suspicion ou diagnostic de TIH dont 373 avec thrombose
- dose argatroban : 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ avec max de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Bonne efficacité de l'argatroban sur les nouvelles thromboses (RRR 44%) sans augmentation du risque hémorragique

LIMITES

- diagnostic de TIH uniquement sur anticorps anti-PF4/héparine chez 65% des patients de l'étude ARG-911 et ARG-915?
- groupe contrôle historique mal défini

Argatroban en post-chirurgie cardiaque

- Etude sur 4 patients en post-chirurgie cardiaque avec TIH (Reichert MG et al Ann Pharmacother 2003)
 - Réduction de la dose d'argatroban entre **0.5 et 1 µg/kg/min** pour obtenir TCA ratio 1,5-3 et (fonction hépatique normale) et clairance augmentée
- Etude ARG-E03 européenne multicentrique ouverte en post-chirurgie cardiaque (Koster A et al, J Thorac Cardiovasc Surg, 2006)
 - Inclusion de 15 patients
 - Argatroban = **0.8 à 1 µg/kg/min** =>TCA ratio= 1,5-3
 - Limites : interprétation du TCA en post-chirurgie cardiaque
- Etude rétrospective de 82 patients sous argatroban et pb hépatique (Levine RL et al, Chest 2006)
 - Réduction de **dose à 0,5 µg/kg/min si bilirubine >25 µmol/l**



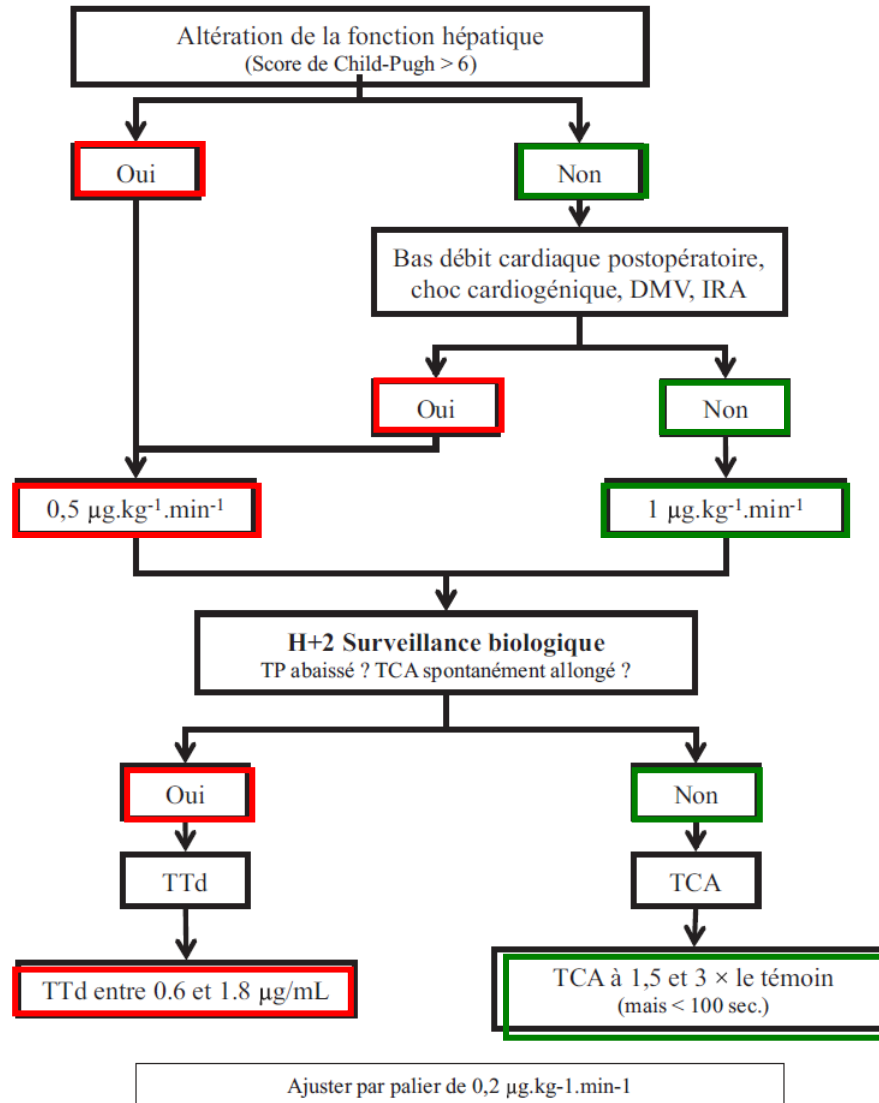
Argatroban en réanimation quelle dose ? quelle surveillance?

- Etude multicentrique française exploratrice (2009-11)
- 20 patients (75% enUSIC) avec TIH confirmée chez 16/20 et 4/16 avec thrombose
 - Child-Pugh class B (n=13, 65%), insuff rénale (n=14, 70%)
 - dose initiale argatroban: 0.77 ± 0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (≥ 0.97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ n=7 et ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ n=13)
 - surveillance biologique TCA et temps de thrombine diluée (TTD) et temps d'écarine (ECT)
 - TCA H0 = 45.0 ± 9.8 sec H2 = 78.2 ± 35.8 sec ratio 1.7
 - Activité H2 ECT = 0.34 ± 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TTD = 0.61 ± 0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$

⇒ Cible thérapeutique avec activité anti-IIa (TTD) 0.61 ± 0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et avec ECT 0.34 ± 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$

⇒ TCA non adapté pour surveiller l'efficacité de l'argatroban

Argatroban en post-chirurgie cardiaque quelle dose ? quelle surveillance?...en 2007

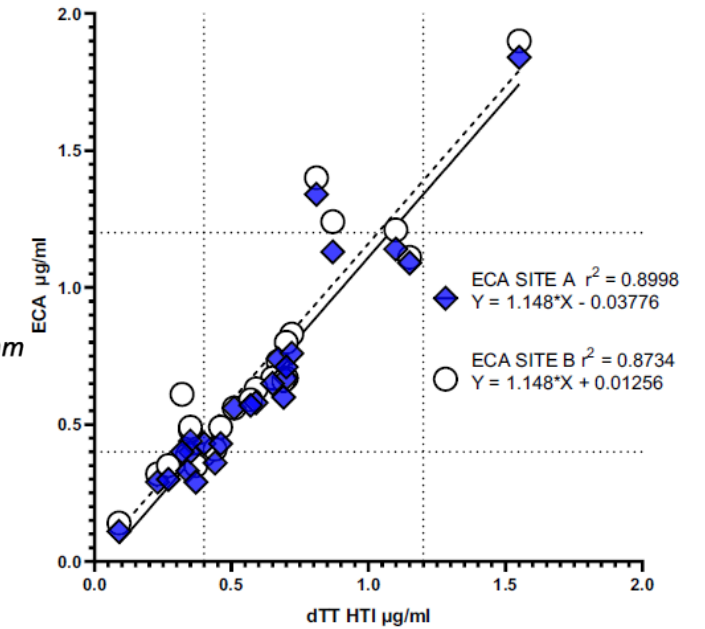
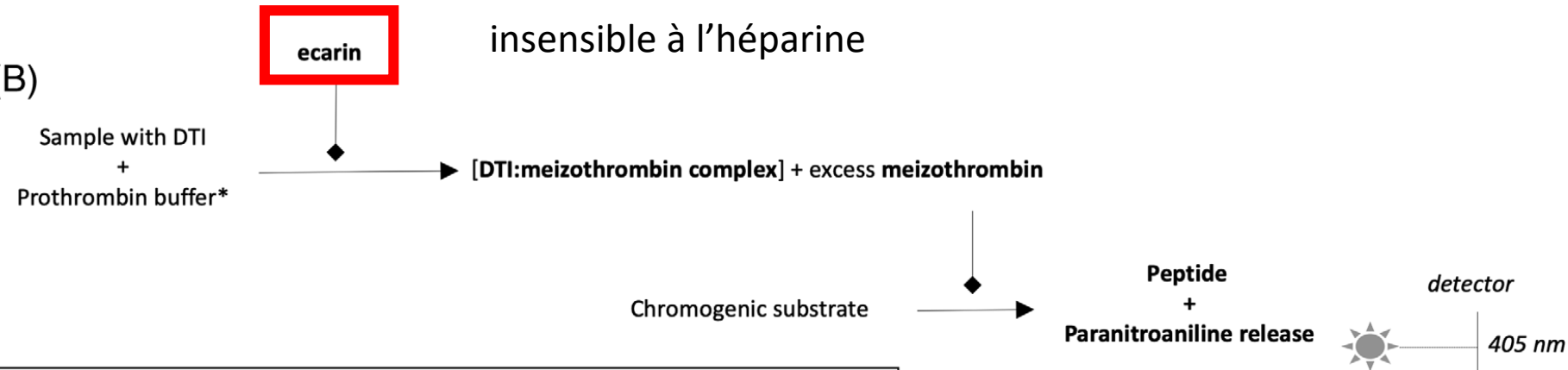


DMV= défaillance multi-viscérale
 IRA = insuffisance rénale aigue

Selleng K et al Crit Care Med 2007
 Rozec B et al Annales Françaises d'Anesthésie et de
 Réanimation 2014

surveillance de l'argatroban : quelle test choisir : ECA ou TTD?

ECA = Ecarin Chromogenic Assay



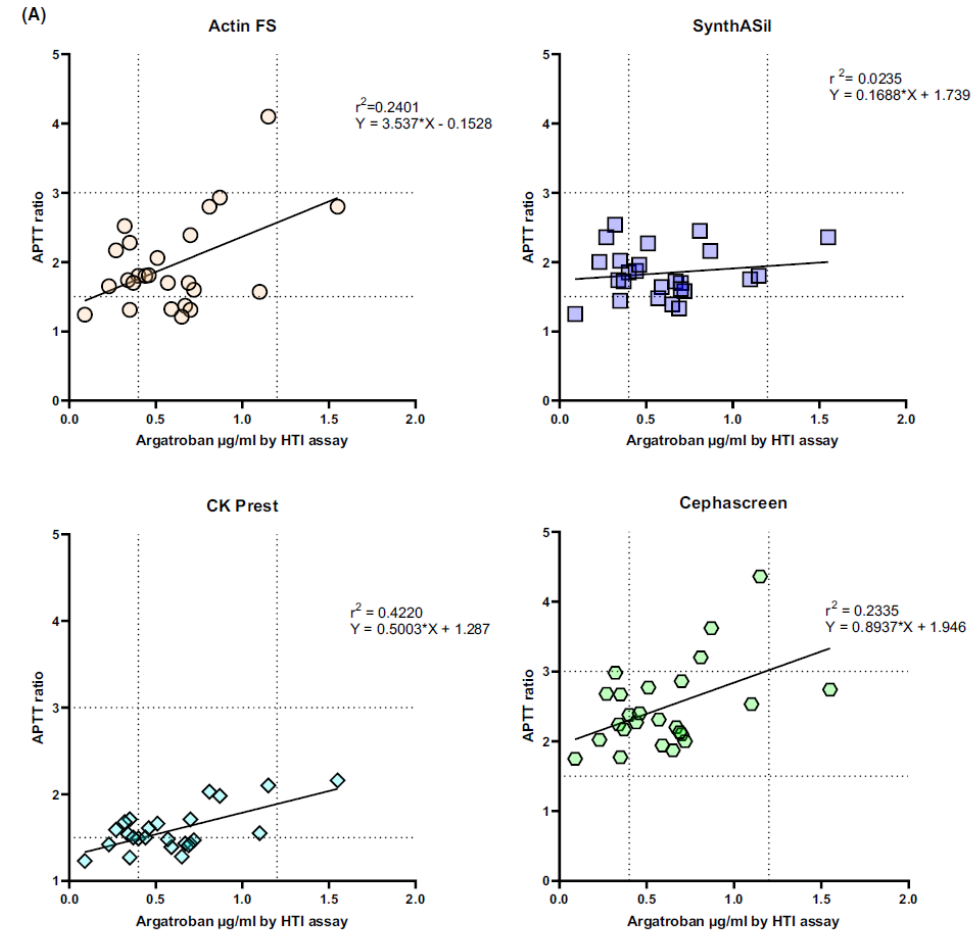
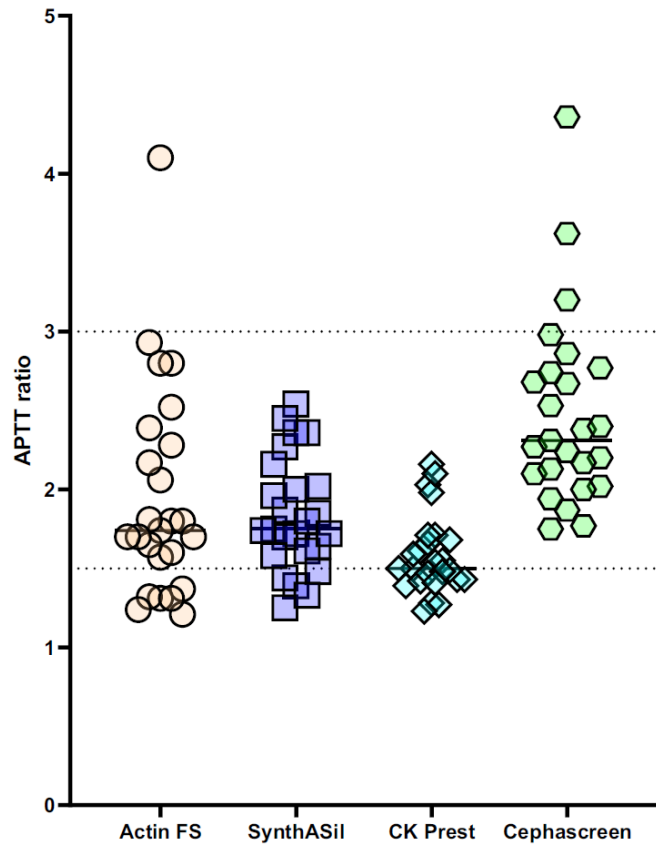
Temps de thrombine diluée TTD

Thrombine calcique humaine + dilution plasma dans pool
 Méthode chronométrique

Bonne corrélation entre ECA et TTD

Surveillance de l'argatroban : TCA ou activité anti-IIa (TTD) ou test à l'écarine ?

- 25 plasmas de 8 patients TIH => étude sur 2 sites : TCA ratio, TT dilué, ECA



Réactifs de TCA ne sont pas équivalents

↗ TCA si ACC, ↘ TCA si VIII ↗ si sd inflammatoire

Mauvaise corrélation entre TCA et activité anti-IIa

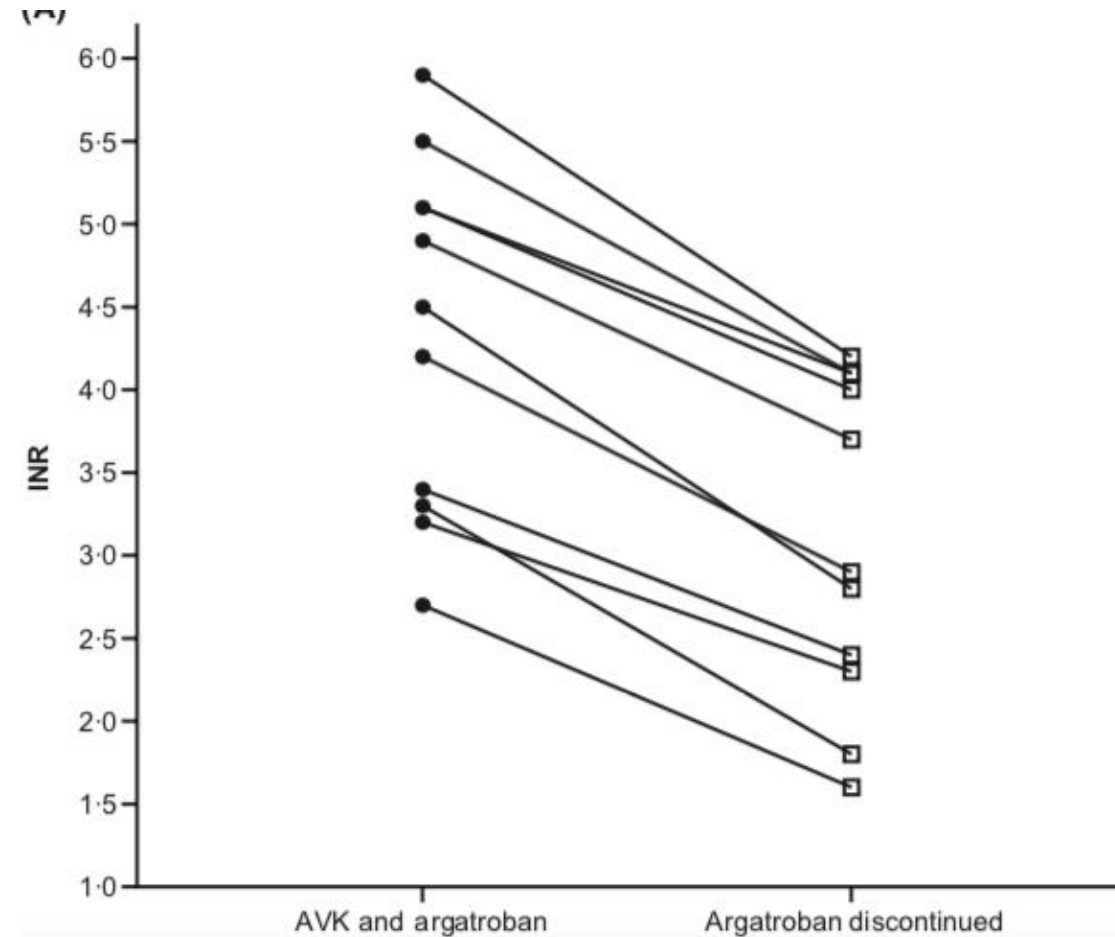
Guy S et al Int J Lab Hematol 2021

Argatroban en réanimation efficacité clinique/risque hémorragique

- **Etude multicentrique française ouverte exploratrice (2009-11)**
- 20 patients (75% en USI) avec TIH confirmée chez 16/20
 - (13, 65%) Child-Pugh class B, insuff rénale (14, 70%)
 - dose initiale: 0.77 ± 0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (>0.97 $n=7$ et <0.5 $n=13$)
 - surveillance biologique TCA et activité anti-IIa
 - TCA H0 = 45.0 ± 9.8 sec H2= 78.2 ± 35.8 sec ratio 1.7
 - anti-IIa H2 ECT= 0.34 ± 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TTD= 0.61 ± 0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$
 - **Complications thrombotiques: 25%**
 - **saignements majeurs: 15%**
- **Etude suisse rétrospective monocentrique: 32 patients (11 post-chir card) avec TIH confirmée dont 15 avec thrombose , 729 jours d'argatroban (2014-19)**
 - **Complications thrombotiques: 28%**
 - **Saignements majeurs: 13%**

Relais argatroban-AVK

- Ne doit se faire que si plaquettes >150 G/L ou normalisées car risque thrombotique
- Relais prolongé sur 5 jours minimum
- Pb du relais argatroban-AVK :
 - TQ INR influencé par AVK et argatroban (cible commune = thrombine)
 - Cible d'efficacité du traitement par AVK : INR > 4
 - Contrôle de l'INR 4h après l'arrêt de l'argatroban



Comparaison danaparoïde sodique et argatroban

	Lepirudine	Argatroban	Danaparoïde sodique
Origine	Hirudine recombinante	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine	Mélange de GAG (dermatane, héparane et chondroïtine sulfate)
Action	Anti-thrombine directe Se lie à la thrombine libre et liée irréversible	Anti-thrombine directe Se lie à la thrombine libre et liée réversible	Indirecte, dépendant de l'antithrombine : anti-Xa et anti-IIa irréversible
Élimination	rénale	hépatique	rénale
½ vie	80 minutes	40-50 minutes	25 h = activité anti-Xa 7 h = activité anti-IIa
Posologie	Bolus 0,4 mg/Kg puis 0,15 mg/kg/H	0.5 (ECMO) à 2 µg/Kg/mn en IV TCA (ratio)= 1.5 à 3 <100sec Conc cible : 1 µg/ml (0.5-1.5)	150 à 200 U/heure SE IV Activité anti-Xa =0.5 à 0.8 UI/ml
Surveillance biologique	TCA ratio=1,5-2,5		
Inconvénients	Anticorps anti-lepirudine chez 30 à 40% des patients avec CI de 2eme exposition	Allonge TQ+++ Interfère avec l' INR	½ vie longue Réaction croisée avec HNF (10%)
Avantages	Durée de vie courte	Durée de vie courte Rapidement réversible	Surveillance biologique simple

Risques thrombotique et hémorragique avec le danaparoïde sodique

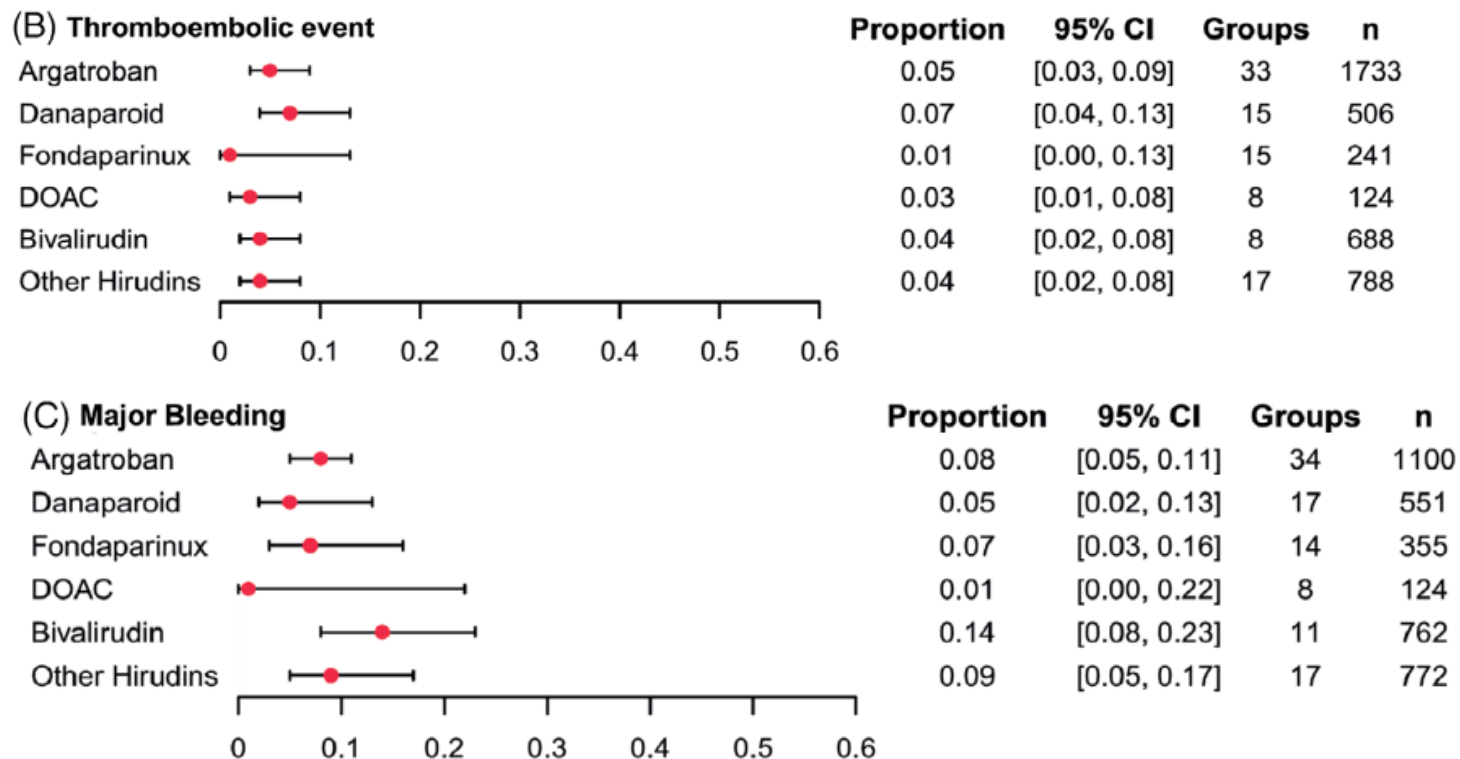
- **Méta-analyse : 1418 patients (1982-2004) ¹ cases report**
 - thromboses : 9,7%
 - saignements majeurs : 8,1%
- **Etude rétrospective 62 patients (1986-99) ²**
 - thromboses : 12,9%
 - saignements majeurs (J7) : 11,3%
- **Étude rétrospective multicentrique cas-contrôle 114 patients ³**
 - thromboses : 19% (sous-dosage de danaparoïde et débuté tardivement)
 - saignements majeurs 9%

Thromboses avec danaparoïde : 10 - 19% vs 25%-28 % avec argatroban

Hémorragies majeures avec danaparoïde : 8-11% vs 13-15% avec argatroban

Argatroban vs autres anticoagulants

Méta-analyse de 92 études : 12 études prospectives 2 études randomisées et 78 études rétrospectives



- Argatroban , danaparoiide... tous égaux

Conclusion : en 2023 quelle dose et quelle surveillance biologique de l'argatroban en réanimation ?

- Dose initiale d'argatroban
 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 - 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ si risque hémorragique, ECMO ou cholestase
 - Adaptation de la dose d'argatroban
 - pas sur le TCA
 - sur l'activité anti-IIa ou ECT
 - cible thérapeutique de l'activité anti-IIa
 - En absence de thrombose : 0.5-1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (corrélation TCA) 0.6-1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SFAR 2014) 0.8-1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Bichat)
 - Si thrombose 1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- ⇒ cibles sont à confirmer
- Critères d'efficacité
 - remontée du taux de plaquettes
 - D-Dimères
 - monomères de fibrine ?