

TIH et insuffisance rénale : entre contraintes et solutions

Dr. Mouton Christine- Bordeaux

Liens d'intérêts présents et passés

- **AGUETTANT**
- **ASPEN**
- **PFIZER**
- **BMS**
- **LEO pharma**
- **VIATRIS**

« L'orateur/oratrice a été rémunéré(e) par Viatris. Toutes les opinions et déclarations contenues dans ce support (présentation) et/ou faites par l'orateur sont ses opinions et ses déclarations, résultant de son savoir, de ses recherches, de son expertise clinique et professionnelle, et l'orateur en assume l'entière responsabilité. Tout le contenu est protégé par les droits d'auteurs (copyright), le droit des marques et la propriété intellectuelle, et, selon les cas, détenus par Viatris ou ses filiales. Les supports et toutes les déclarations sont à destination des professionnels de santé ; ils ne doivent pas être divulgués, copiés ou redistribués. Les informations contenues dans ces supports et les déclarations faites sont fournies à des fins éducatives. Ce sont des informations de nature générale, qui ne constituent pas un avis médical, une recommandation ou un diagnostic thérapeutique correspondant à un cas particulier. Chaque patient doit être examiné et informé individuellement, et ces informations ne remplacent pas la nécessité d'un examen ou d'un avis partiel ou total. Viatris ne pratique pas la médecine. Chaque médecin doit exercer son propre jugement indépendant dans le diagnostic et le traitement d'un patient individuel. »

Selection of non-heparin anticoagulation & other therapies

Anticoagulation selection in Acute HIT

Dependent on 4 clinical criteria

	Agent is preferred
	Agent is not preferred, but can be considered based on availability, risk/benefit
	Agent is not recommended

 Laboratory monitoring required

* Existing data with rivaroxaban, apixaban
 ^ If argatroban not available, can use with close monitoring due to accumulation risk
 ° Trivial risk of reported HIT,⁵⁴ but has been demonstrated to be safe for use in acute HIT^{55,56}
 ~ Use in renal dysfunction has been reported^{57,58}

		1) Clinically unstable	2) Life- or limb-threatening ischemia	3) Renal dysfunction CrCl <30ml/min	4) Liver dysfunction Bili >1.5mg/dL
Oral	Oral Xa inhibitors*				
	 Vitamin K antagonist (VKA)				
IV	 Argatroban				
	 Bivalirudin			 ^	
SQ	Danaparoid				
	Fondaparinux°			 ~	

Bili, bilirubin; CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; SQ, subcutaneous

Relai

Relai

AMM

Cardio : CEC
 Angioplastie..

AMM

ATCD TIH

May et AL. Res Pract Thromb Haemost. 2023

2 MOLECULES ONT L'AMM EN FRANCE POUR LE TRAITEMENT DE LA TIH

	Danaparoïde sodique	Argatroban
Origine	GAG HS 84 % (5 % d'affinité pour l'AT Dermatan S (12 %)chondroïtine sulfate	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine
Action	AntiXa	Anti-thrombine (IIa) direct
Elimination	rénale	hépatique
½ vie	25 h = activité anti-Xa 2 h = activité anti-IIa 7 h IGT	40-50 mn
Surveillance Au CHU BdX	cible Activité anti-Xa Préventif 0,1 et < 0,40 curatif 0,4 -0,8 UI/ml (<0,7)	Activité anti IIa (cible CHU Bdx) 0,5 à 1,2 préventif 1,2 à 2 ug/ml curatif rTCA < 3,5)
Inconvénients	½ vie longue (majorée si IR)	Allonge TQ +++. Interfère avec le TP INR F2 F5 IVSE stricte
Avantages	Surveillance biologique simple, accessible à tous les laboratoires IVSE ou SC	Durée de vie courte sauf ictère/cytolyse

Indications RCP

Indications thérapeutiques Danaparoïde, traitement :

- prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique.
- prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez les patients ayant des antécédents documentés de thrombopénie induite par héparine (TIH) et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.
- curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH et nécessitant un traitement antithrombotique curatif par voie parentérale.
- curatif de la TIH aigüe (avec ou sans thrombose)
- Les situations où .. voir RCP

Indications thérapeutiques de l'Argatroban

Anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Les situation ou .. Voir RCP

Quel anticoagulant pour quel patient ?

FONCTION

- ✓ L'état du patient (fonction rénale, hépatique, risque hémorragique, stabilité)
- ✓ L'expérience du clinicien +++
- ✓ La possibilité de suivi biologique
- ✓ Disponibilité de la molécule

Danaparoïde de sodium si :

- risque hémorragique faible
- Clairance de la créatinine > 30 ml/min
- IHC Cholestase cytolyse

Argatroban si :

- Risque hémorragique, chirurgie récente (en rapport avec la demi-vie)
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min

Proposition N°16

Le danaparoïde n'est pas recommandé en première intention pour le traitement d'une TIH en cas d'insuffisance rénale sévère. (Accord fort)

GIHP 2019

Danaparoïde et situations avec insuffisance rénale (RCP)

- **Insuffisance rénale**

Si les taux d'AXA Org augmentent et/ou la créatininémie s'élève au-dessus de 220 $\mu\text{mol/l}$, la dose journalière de Danaparoïde sera diminuée afin de maintenir le taux plasmatique d'activité anti-Xa désiré.

- **Hémodialyse périodique ou dialyse rénale ou chronique en néphrologie**

Séance tous les 2 jours ou moins fréquemment

- **Hémofiltration continue**



Anticoagulation régionale au citrate EER en réa

-Hémodialyse intermittente en aigue (HDIa)

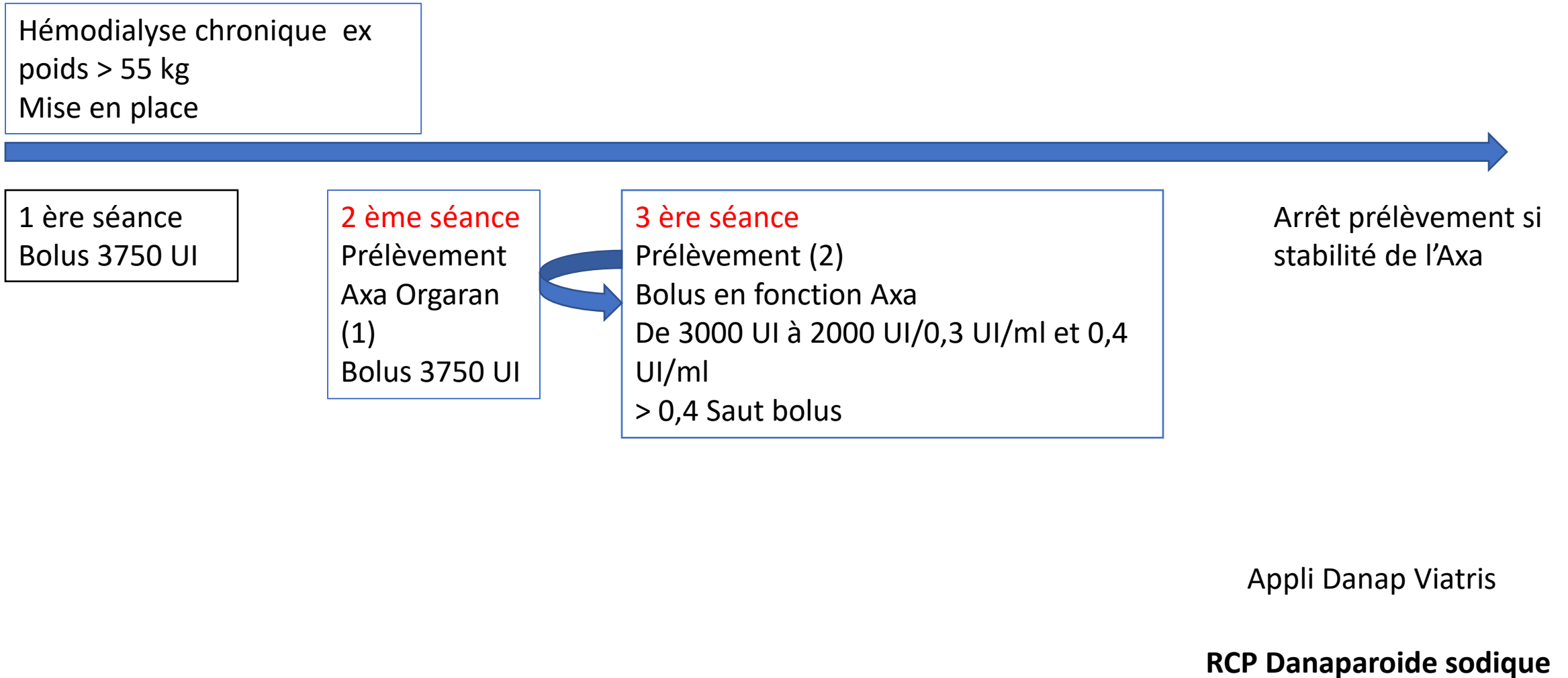
-Hémodialyse continue (CVVHD) : idem mais en continu.

-Hémofiltration continue (CVVH)

EER peut être associée à une anticoagulation systémique.

Attention à la défaillance hépatique et l'apports de citrate

RCP 2023 Ce qui change : adaptation à la 3 ème séance



Cas clinique

patiente de 30 ans

- Ethylisme et tabagisme chroniques non sevrés
- Dépendance au cannabis. 2 sevrages à l'héroïne et à la cocaïne en 2019 et 2020

Urgence : douleurs abdominales intenses isolées faisant suspecter une pancréatite aiguë dans le contexte

- lipasémie à 627 UI/L, triglycéridémie à 33,29 g/l.
- une alcoolémie à 1,15 g/l.
- Elévation des gamma GT (209 UI/ml).
- lactatémie à 4,10 mmol/l

L'imagerie confirme une **pancréatite aiguë grave** et une thrombose de la veine splénique.

Dégradation avec état de choc avec défaillance hémodynamique

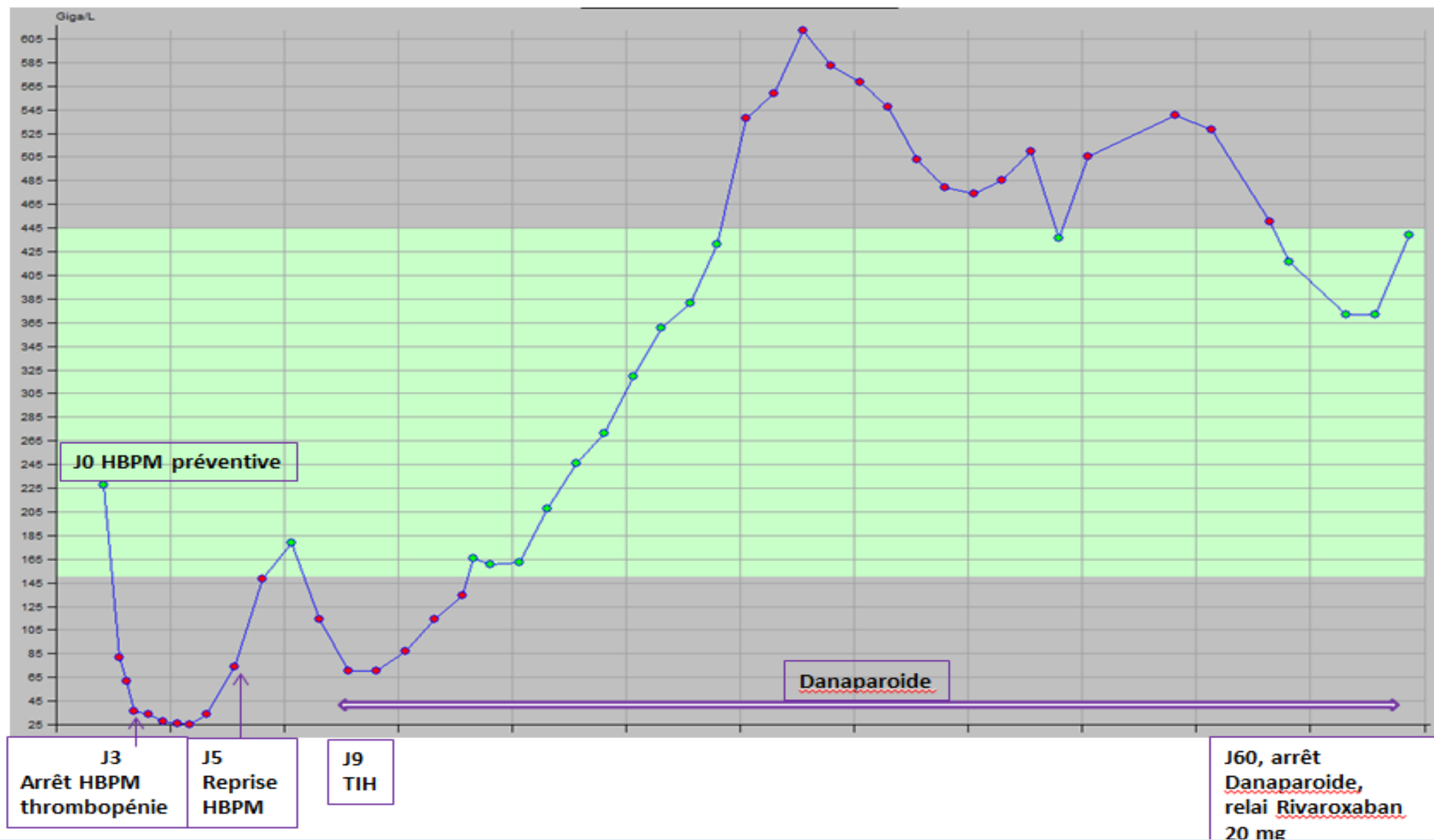


Fig.2 Danaparoïde : posologie et suivi de l'activité anti Xa

0,6 UI/ml

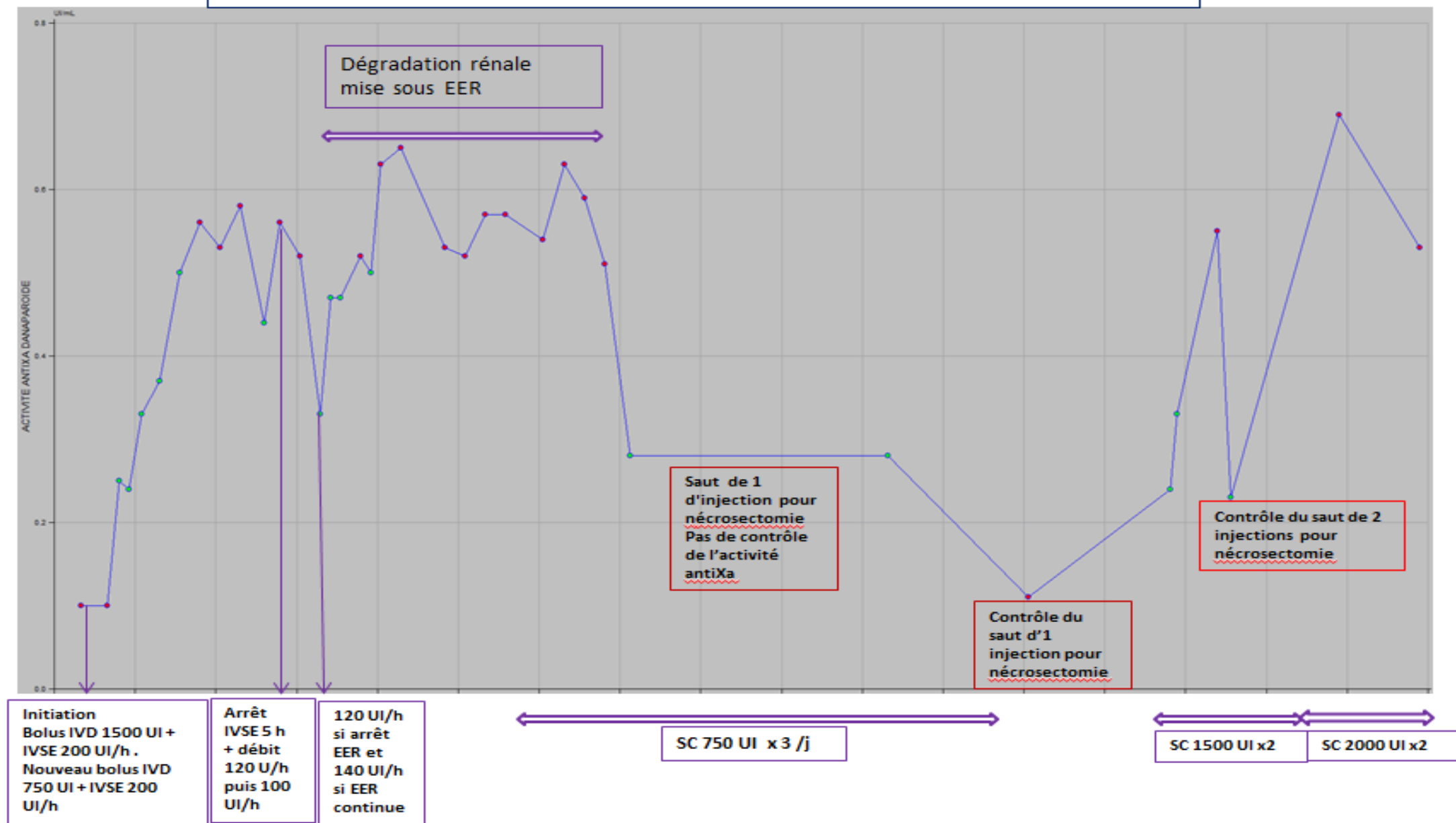
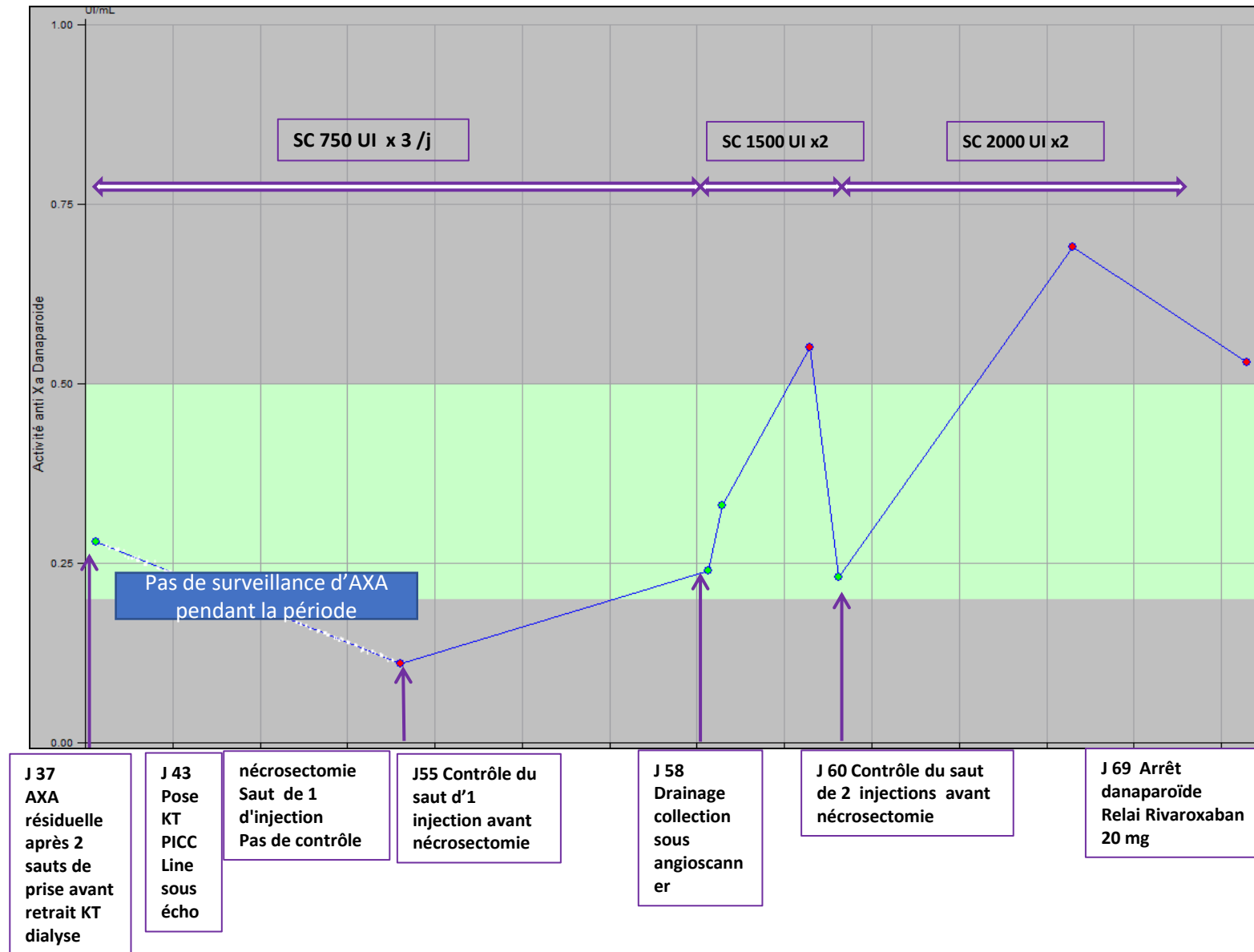


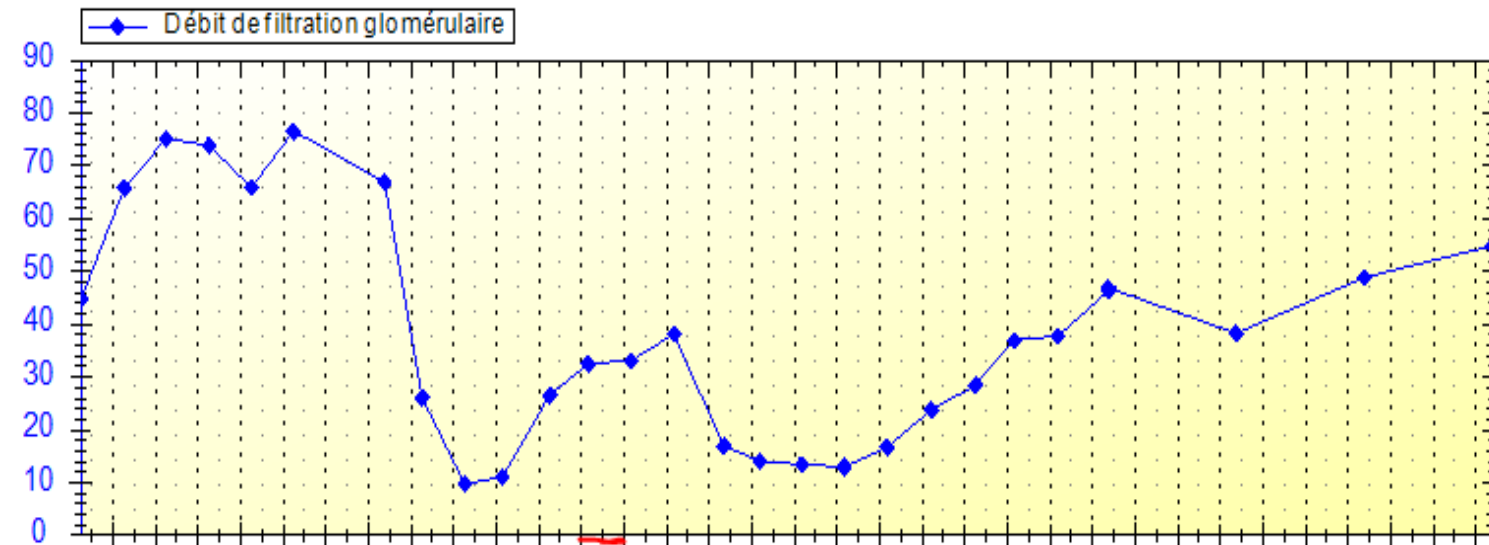
Fig.3 Danaparoïde suivi de l'activité anti Xa et posologies (J37-J69)



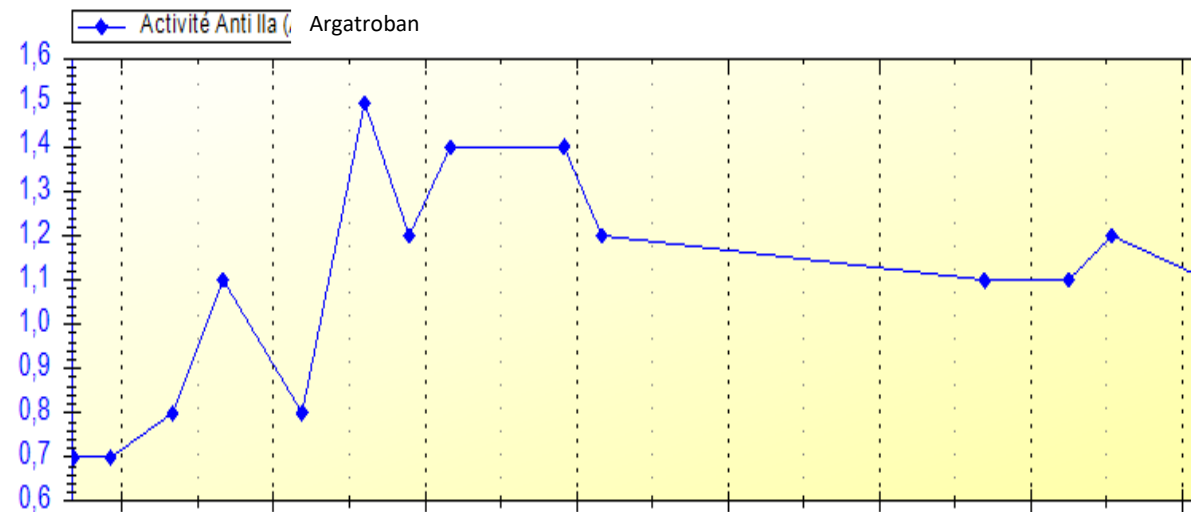
Après 60 jours de Danaparoïde, la patiente est relayée par rivaroxaban 20 mg.

Au cours du séjour, aucune nouvelle thrombose n'est à déplorée. Aucun événement hémorragique, ni spontané, ni lors des actes chirurgicaux ou à risque hémorragique sous anticoagulant (une pose de KT PICC line, drainage d'une collection à l'angiocathéter et 3 cures de nécrosectomie) n'a été observé.

Remplacement valvulaire mitral pour endocardite mitrale compliquée d'embolies septiques cérébraux, spléniques et vasculaires, et pontage aorto-coronarien droit



IRA KDIGO3 per-opératoire avec anurie et hyperkaliémie nécessitant l'instauration d'une hémodialyse, **sevrée** le 17/02. Thrombopénie à l'Héparine évoquée le 16/02 (score TIH = 5) et confirmée (anticorps anti-PF4 positifs et TAP +)



Pas de thromboses. Relai coumadine Arg reversé au charbon pour mesure de l'INR

Suivi biologique Danaparoïde Activité anti-Xa spécifique

Cibles : 0.1–0.4 U/mL en prophylaxie , 0.4–0.8 U/mL thrombose et/ou TIH aiguë

fourchette curatif qui permet d'adapter selon les risques du patient (thromboses-risqué thrombo embolique sous jacent)

Une surveillance indiquée

- Si Axa augmente et/ou la créatininémie s'élève au-dessus de 220 $\mu\text{mol/l}$
- Si ClCr 30 et 59 mL/min
- risque hémorragique *
- cachexie
- poids >90 kg.

*le risque hémorragique n'est pas lié à la thrombopénie si vraie TIH

Lié au patient : chirurgical, dysfonction hépatique (HTTP varices), ..

- Contrôle SC après bolus et 2 injections (6 h après) IVSE fin du bolus puis 1 fois par J
- Doses réduites : pas ou peu de réduction du bolus mais réduction de la dose continue. On peut contrôle AXA après le bolus

Bauersachs RM et AL. Pharmaceuticals (Basel). 2024 ; Polkinghorne et al. Am J Kidney Dis , 2002.

Argatroban Suivi biologique Activité anti-IIa spécifique /rTCA

TCA si normal avant traitement à maintenir entre 1,5 et 3 fois le témoin (sans dépasser 100 sec) ou, de préférence temps de thrombine diluée (fenêtre thérapeutique proposée = 0,5 à 1,5 $\mu\text{g/mL}$)

Siguret V. et Al. Anaesth crit care pain med 2021

Avis d'expert

TIH aigue chez un patient IR modérée ou sans IR



Danaparoïde

Argatroban

TIH aigue ClCr 15-30 ml/min sans hépatopathie



Argatroban. Si non disponible danaparoïde doses réduites*/surveillance rapprochée

TIH aigue ClCr 15-30 ml/min et hépatopathie



Discussion collégiale

TIH aigue et EER Réa



Citrate Calcium (CiCa) : en mode régional (DM)

Danaparoïde ou Argatroban, en curatif, fonction état rein/foie

TIH subaigue B /ATCD de TIH et EER réa



Citrate Calcium (CiCa) : en mode régional (DM)

Danaparoïde si prophylaxie ou curatif si nécessaire (surveillance Xa et rein)
Argatroban si IR < 15 (hors AMM)

TIH subaigue /ATCD de TIH en hémodialyse chronique intermittente (néphro)



Danaparoïde

Switch vers coumadine ou AOD

Merci

