



Mise au point

## L'argatroban, nouvel antithrombotique pour la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque de l'adulte : utilisation en chirurgie cardiaque et en réanimation



### *Argatroban, a new antithrombotic treatment for heparin-induced thrombocytopenia application in cardiac surgery and in intensive care*

B. Rozec<sup>a,\*</sup>, E. Boissier<sup>b</sup>, A. Godier<sup>c</sup>, R. Cinotti<sup>a</sup>, F. Stephan<sup>d</sup>, Y. Blanloeil<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, hôpital G-et-R-Laënnec, CHU de Nantes, boulevard Jacques-Monod, 44093 Nantes cedex 1, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

<sup>c</sup> Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, groupe hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>d</sup> Réanimation adultes, centre chirurgicale Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 août 2013

Accepté le 27 juin 2014

Disponible sur Internet le 20 août 2014

Mots clés :

Argatroban

Thrombopénie induite par l'héparine

Chirurgie cardiaque

Assistance circulatoire

#### RÉSUMÉ

**Objectifs.** – La thrombopénie induite par l'héparine (TIH), bien que rare, se caractérise par des manifestations thromboemboliques associées à une morbidité élevée. Moins fréquente avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qu'avec l'héparine non fractionnée (HNF), cette pathologie est observée plus fréquemment dans les circonstances où l'HNF reste indiquée, comme en chirurgie cardiaque. L'argatroban, inhibiteur sélectif de la thrombine récemment disponible, a été proposé comme traitement de la TIH. Cette mise au point présente les principales caractéristiques de ce produit, ses indications et ses modalités d'utilisation en chirurgie cardiaque de l'adulte et en réanimation.

**Méthodologie.** – Recherche bibliographique des 15 dernières années sur base de données Medline, avec les mots clés suivants : argatroban, chirurgie cardiaque, assistance circulatoire, circulation extracorporelle.

**Résultats.** – Malgré une cinétique d'action rapide, l'argatroban est inadapté à la prise en charge de la circulation extracorporelle (CEC) péroperatoire. En revanche, il est utilisable pour la période postopératoire des différents types de chirurgie cardiaque (standard, cœur battant, assistance circulatoire). Néanmoins, une surveillance biologique étroite (tests spécifiques) est recommandée en raison de l'existence fréquente chez ces opérés de défaillances viscérales (rénale, cardiaque ou hépatique). Les principaux freins à l'utilisation de ce médicament novateur sont l'absence d'antidote, sa contre-indication chez l'insuffisant hépatique sévère, et son utilisation exclusive par voie intraveineuse.

**Conclusion.** – L'argatroban est un nouvel inhibiteur direct de la thrombine bien évaluée en chirurgie cardiaque comme anticoagulant en cas de TIH. Son intérêt est encore renforcé avec la disparition de la lépirudine et les difficultés d'approvisionnement du danaparouïde.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar).

#### ABSTRACT

**Objectives.** – Although heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is uncommon, its thromboembolic complications are potentially life-threatening. The low-molecular weight heparins are less responsible of HIT than unfractionated heparin (UFH) but this latter is still indicated in some circumstances such as cardiac surgery. Argatroban, a selective thrombin inhibitor, recently available, has been indicated in HIT treatment. This review presents the main pharmacological characteristics, its indications and uses in the context of cardiac surgery and in intensive care medicine.

Keywords:

Argatroban

Heparin-induced thrombocytopenia

Cardiac surgery

Circulatory assistance

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [bertrand.rozec@chu-nantes.fr](mailto:bertrand.rozec@chu-nantes.fr), [bertrandrozec@yahoo.fr](mailto:bertrandrozec@yahoo.fr) (B. Rozec).

**Methods.** – Review of the literature in Medline database over the past 15 years using the following keywords: argatroban, cardiac surgery, circulatory assistance, cardiopulmonary bypass.

**Results.** – Despite its short-acting pharmacokinetic, argatroban cannot be recommended during cardiopulmonary bypass. On the contrary, argatroban is indicated in many circumstances in postoperative period of various cardiac surgeries (on-pump, off-pump, circulatory assistance). Nevertheless, after cardiac surgery, doses have to be adapted according to coagulation laboratory testing (ACT), particularly in patients presenting acute organ failure (kidney injury, heart failure, liver failure). This compound has no antagonist and is excluded during severe hepatic failure. The continuous intravenous administration is a drawback.

**Conclusion.** – Argatroban is a new direct competitive thrombin inhibitor well evaluated as treatment of HIT after cardiac surgery. In HIT management, argatroban is an interesting alternative to lepirudin that is not anymore available and danaparoid because of supply disturbances.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar).

## 1. Introduction

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie rare, mais potentiellement grave, car associée à une maladie thromboembolique veino-artérielle très fréquente [1]. Elle a fait l'objet de recommandations formalisées d'experts en France en 2002 [2], et de recommandations nord-américaines de l'American College of Chest Physician (ACCP) actualisées en 2012 [3].

Cette pathologie est plus fréquente avec l'héparine non fractionnée (HNF) [1–3] qu'avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (fréquence 8 à 10 fois moindre, en chirurgie comme en médecine) [4–7]. Le traitement par fondaparinux (Arixtra®), très rarement associé au développement d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (Ac anti-F4P), n'est qu'exceptionnellement à l'origine de TIH [8]. En conséquence, la TIH est non exceptionnelle dans les circonstances où l'HNF reste très utilisée, notamment en chirurgie cardiaque (anticoagulation per- et postopératoire de la circulation extracorporelle (CEC) en raison du risque thrombotique veineux élevé et de celui lié aux valves prothétiques) [9–11]. L'HNF est préférée aux HBPM en chirurgie cardiaque du fait de sa courte demi-vie d'élimination, de l'existence d'un antidote, de l'âge élevé des patients et d'une fonction rénale souvent altérée.

Les recommandations de l'ACCP retiennent comme médicament de substitution aux héparines lors de TIH la lépirudine (Réfludan®), le danaparoid sodique (Orgaran®), la bivalirudine (Angiox®) et l'argatroban (Arganova®). Le fondaparinux (Arixtra®) n'a pas d'AMM dans cette indication, mais il semble pouvoir être utilisé à distance de l'épisode aigu de TIH [3]. Cependant, la lépirudine vient d'être retirée du marché et le danaparoid a fait l'objet au cours des dernières années de nombreuses difficultés d'approvisionnement. De ce fait, l'argatroban, dernier arrivé sur le marché des antithrombotiques de substitution dans la TIH (autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en France en 2010), est en plein essor.

La prise en charge d'une TIH en chirurgie cardiaque est source de nombreuses difficultés diagnostiques (nombreux faux positifs) et thérapeutiques (risque hémorragique élevé notamment en période périopératoire) [9,12,13]. Le but de cette mise au point est de rappeler les caractéristiques de l'argatroban et de détailler ses potentielles indications en chirurgie cardiaque adulte, ainsi que son utilisation pratique. Les données actuelles chez l'enfant sont limitées et ne permettent pas de formuler des recommandations [14–16].

## 2. Pharmacologie

### 2.1. Mécanisme d'action

L'argatroban est une molécule de synthèse, dérivé de la L-arginine. C'est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine.

Il se lie de manière réversible au site actif de la thrombine libre, mais aussi de la thrombine liée au caillot du fait probablement de son faible poids moléculaire. Cette capacité d'inhiber la thrombine au sein du caillot est particulièrement intéressante dans la TIH pour limiter l'extension de thromboses. L'argatroban agit indépendamment de l'antithrombine et inhibe la formation de fibrine, l'activation des facteurs de coagulation V, VIII et XIII, l'activation de la protéine C et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

L'argatroban majore la fibrinolyse de par son action thrombine-médiée sur le *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) et le facteur XIII : in vitro, le temps de lyse du caillot est significativement réduit par rapport à un plasma normal, mais aussi par rapport à un plasma hépariné [17].

À la différence du danaparoid, il n'existe pas de réaction croisée avec les anticorps anti-héparine/FP4 de la TIH [1].

### 2.2. Pharmacocinétique

L'argatroban est un antithrombotique à délai d'action rapide et élimination courte, avec une faible variabilité inter- et intra-individuelle.

En perfusion continue, le taux plasmatique atteint l'état d'équilibre dans les 1 à 3 h (plus rapidement si administration d'un bolus). L'argatroban se lie à 54 % aux protéines sériques. Le métabolisme n'est pas complètement élucidé, mais il est principalement hépatique. Les effets antithrombotiques du métabolite principal sont 40 fois plus faibles que ceux de l'argatroban. La demi-vie moyenne d'élimination est de 52 min. L'argatroban est excrété principalement dans les selles, vraisemblablement par la voie de la sécrétion biliaire. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique avec score de Child-Pugh de 7 à 11, la clairance du médicament est diminuée d'un facteur 4 et la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 [18]. En présence d'une altération de la fonction hépatique, la dose initiale doit donc être divisée par 4 en première intention. L'argatroban est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

À la différence du danaparoid sodique, l'argatroban n'est pas éliminé par le rein [1] : il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose initiale lors d'insuffisance rénale [1,19]. Trois études, dont une lors de TIH [20], ont évalué l'influence de différents degrés d'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'argatroban [21] chez des patients en dialyse intermittente chronique ou en dialyse aiguë par hémodiafiltration continue [20]. Elles montrent peu d'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'argatroban [21]. La dialyse représente moins de 20 % de la clairance systémique de l'argatroban [21].

L'âge et le sexe n'ont pas d'influence sur la dose et la réponse anticoagulante [18]. La posologie chez l'obèse est calculée sur le poids total réel [22,23], y compris chez l'obèse morbide [24] ; la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2745201>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2745201>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)