

# **Hémostase et Endocardite**

## **Surveillance des anticoagulants**

**Docteur Christine BOITEUX**

# Endocardites et anticoagulation

---

- ▶ **Théorie**
  - ▶ **POUR**
    - ▶ Thromboses
    - ▶ Emboles septiques
  - ▶ **CONTRE**
    - ▶ Favorise emboles septiques et diffusion bactérienne
    - ▶ Risque hémorragique
- ▶ **Plusieurs situations cliniques**
  - ▶ Endocardite infectieuse
    - ▶ sur valve saine
    - ▶ sur prothèse de valve
  - ▶ Endocardite non infectieuse
    - ▶ LED
    - ▶ Cancer
    - ▶ CIVD



# Recommandations sur anticoagulation

---

## ▶ ACCP 2008

### ▶ Endocardite infectieuse

- ▶ 9.1.1 : Pas de traitement anticoagulant pour sauf s'il existe indication autre (Grade 1B)
- ▶ 9.1.2 : Si patient sous AVK arrêt substitution par HNF (sauf CI) et remise sous AVK quand le patient stabilisé (Grade 2C)

### ▶ Endocardite non infectieuse

- ▶ 9.2.1 : Patient avec embolies systémique ou pulmonaire : traitement curatif HNF ou HBPM (Grade 1C)
- ▶ 9.2.2 : Patient avec cancer disséminé ou pathologie sous-jacente : traitement curatif HNF ou HBPM (Grade 2C)

## ▶ ESC 2009 pour endocardite infectieuse

- ▶ Possibilité maintien antiagrégant et AVK
- ▶ Interruption traitement anticoagulant
- ▶ Relais par HNF



# Les traitements anticoagulants recommandés

---

- ▶ **Héparine non fractionnée (HNF)**
- ▶ **Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)**
- ▶ **Anti vitamine K**
- ▶ Arixtra?



---



# Principes généraux de modalités de mise en place et de surveillance des traitements anticoagulants

---



# Traitement curatif HNF

## ▶ Dose

- ▶ Bolus : 5000U IVD
- ▶ Dose entretien : 400 à 800 U/kg/24h ou 15 à 20 U/kg/h

## ▶ Moment prélèvement et zones thérapeutiques

- ▶ Mise en route du traitement :
  - ▶ IV : premier contrôle biologique 6 heures après début perfusion pour tenir compte diffusion
  - ▶ SC : le premier contrôle biologique se fera après la 2<sup>ème</sup> injection

## ▶ Traitement d'entretien

Voie	moment prélèvement	Anti Xa	TCA M/T	cible
IV	indifférent	0.25- 0.6 UI/ml	1.5 - 3	2
SC	mi-chemin	0.25- 0.6 UI/ml	1.5 - 3	2
	avant injection suivante	0.15 UI/ml	1.5	

**Tout changement de dose doit être suivi d'un contrôle biologique**

# Surveillance biologique HNF

---

- ▶ Classiquement TCA mais variabilité de réponse en fonction réactifs et appareils de mesure : expression des résultats en ratio
- ▶ Utilisation préférable de l'activité anti Xa en utilisant de préférence un étalonnage spécifique avec une gamme HNF
- ▶ Zones thérapeutiques des recommandations (*Chest 2008, AFSSAPS 2009*)
  - ▶ TCA 1.5 à 3
  - ▶ Anti Xa 0.3 à 0.7 UI/ml
- ▶ **En pratique : utilisation d'un seul test et zone thérapeutique pour anti Xa plutôt entre 0.25 et 0.6 UI/ml**



# Traitement curatif par HBPM et Arixtra

---

- ▶ **HBPM dose ajustée poids patient**
  - ▶ Lovenox 100 U x 2/kg/24h 2 injections
  - ▶ Innohep 175 U/kg/24h 1 injection
  - ▶ Fraxodi 170 U/kg/24h 1 injection
  
- ▶ Arixtra 7.5mg (5mg pour <50kg et 10 mg pour >100kg)





# Surveillance biologique HBPM/Arixtra

---

- ▶ Non recommandée car rapport bénéfice risque évalué avec schémas posologiques sans surveillance biologique
- ▶ **Test recommandé : activité anti Xa par méthode chromogénique et gamme étalonnage HBPM/Arixtra**
  - ▶ À réserver aux populations à risque d'accumulation : IR modérée et/ou risque hémorragique élevé
  - ▶ Permet modifier les posologies pour obtenir anti Xa proches des valeurs attendues
  - ▶ Surveillance population hors AMM

HBPM	injection	Heure PLVT	AntiXa cible
Lovenox	2/j	3-4h	1 UI/ml
Fragmine	2/j	3-4h	0.6 UI/ml
Fraxodi	1/j	4-6h	1.3 UI/ml
Innohep	1/j	4-6h	0.9 UI/ml
Arixtra	1/j	2h	< 1.9 µg/ml



# Surveillance fonction rénale

---

## ▶ **RECOMMANDÉE**

- ▶ toutes les molécules d'HBPM et Arixtra sont à élimination rénale exclusive
- ▶ conditionne utilisation HNF

## ▶ **INDISPENSABLE** chez sujets âgés >75 ans

## ▶ Calcul de la clairance

- ▶ Formule Cockcroft
- ▶ Formule MDRD plus performante mais non évaluée après 80 ans : risque de sur estimation fonction rénale



# Surveillance biologique HNF/HBPM

---

## ▶ Avant mise en route traitement

- ▶ Numération-formule/plaquettes
- ▶ TP-TCA Fibrinogène/CRP
- ▶ Fonction rénale
- ▶ Permet de dépister
  - thrombopénie préexistante
  - anomalie de la coagulation : lupus anticoagulant, déficit en facteurs

## ▶ Pendant traitement

- ▶ Plaquettes 2 fois par semaine pendant 20 jours puis 1 fois par semaine
  - Dépistage thrombopénie induite par héparine (TIH)



# CAT devant suspicion TH

---

- ▶ **Devant toute suspicion**
  - ▶ Arrêt traitement héparine en cours
  - ▶ Prélèvement pour diagnostic biologique
    - ▶ Tube citraté et tube sec
- ▶ **Renseignements clinico-biologiques indispensables pour établir score de probabilité des 4T**
  - ▶ **T**hrombopénie
  - ▶ **T**emps : délai d'apparition après introduction héparine
  - ▶ **T**hrombose
  - ▶ **AuT**res causes thrombopénie



# Diagnostic biologique TIH

---

- ▶ Test rapide sur gel
- ▶ Test immunologique quantification par ELISA des anticorps anti PF4 héparine : sensibilité et VPN +++
- ▶ Test fonctionnel : test agrégation plaquettes témoin (au moins 3 donneurs différents) en présence plasma donneur et héparine : spécificité+++



# Traitement de substitution

---

## ▶ Orgaran

- ▶ Héparinoïde, réactivité croisée faible avec HNF
- ▶ Activité anti Xa/anti IIa = 25
- ▶ Demi vie : 25h - Elimination rénale
- ▶ Surveillance biologique:
  - ▶ numération plaquettaire quotidienne (remontée plaquettes < 3-4j)
  - ▶ anti Xa adaptée à l'Orgaran (0.4 et < 0.7 UI/ml)

## ▶ Refludan

- ▶ Hirudine recombinante , inhibiteur direct de la thrombine sans action sur les plaquettes
- ▶ Action indépendante AT
- ▶ Demi vie courte : 2 à 3 h - Elimination rénale
- ▶ Surveillance biologique :
  - ▶ TCA : Ratio entre 1.5 à 3 ( problème de plafonnement)
  - ▶ Temps d'Ecarine : adapté aux fortes doses mais difficile à standardiser



# Modalités traitement AVK et surveillance

---

- ▶ **Relais AVK par HNF ou HBPM**
  - ▶ Début dépendra INR de départ et risque hémorragique
    - ▶ Utilisation Vit K ou Kanokad parfois nécessaire si INR trop élevé
- ▶ **Maintien AVK : risque sur ou sous dosage**
  - ▶ mesure quotidienne INR
  - ▶ dosage facteur V et fibrinogène parfois utile pour évaluer retentissement hépatique et inflammation
- ▶ **Relais HNF ou HBPM/AVK**
  - ▶ Reprise dose antérieure ou commencer avec dose standard
    - ▶ Mesure premier INR à 48h (hypersensibilité)
    - ▶ Modification posologie après 3 prises
    - ▶ Arrêt traitement héparine quand INR dans zone thérapeutique souhaitée



# Problèmes particuliers

---

## ▶ HNF

- ▶ Difficulté pour équilibrer le traitement en raison avec syndrome inflammatoire
  - ▶ **Voie IV** recommandée en début de traitement
  - ▶ Pour la surveillance biologique **utilisation activité anti Xa** car risque de TCA court (augmentation Fg et FVIII)
- ▶ Zones thérapeutiques à adapter en fonction risque hémorragique
- ▶ Surveillance quotidienne TCA/anti Xa
- ▶ Thrombopénie induite par héparine :
  - ▶ Complication potentielle surtout avec HNF
  - ▶ Diagnostic différentiel difficile avec thrombopénie liée au sepsis et toxicité antibiotique (Zyvoxid)





# Problèmes particuliers

---

## ▶ AVK

- ▶ Déséquilibre du traitement avec INR élevés au début infection (fièvre, syndrome inflammatoire, décompensation hépatique)
- ▶ Interférences avec traitement par antibiotiques
  - ▶ Potentialisation avec certains antibiotiques
    - Augmentation fraction libre AVK par déplacement liaison avec albumine
    - Destruction flore intestinale source de vitamine K
  - ▶ Inhibition avec Rifampicine
    - Induction enzymatique pouvant durer une à plusieurs semaines

 **Difficulté maintien traitement AVK ou réintroduction chez patient sous AVK avant endocardite**

---



# Les antiagrégants plaquettaires

Les cibles des antiagrégants plaquettaires

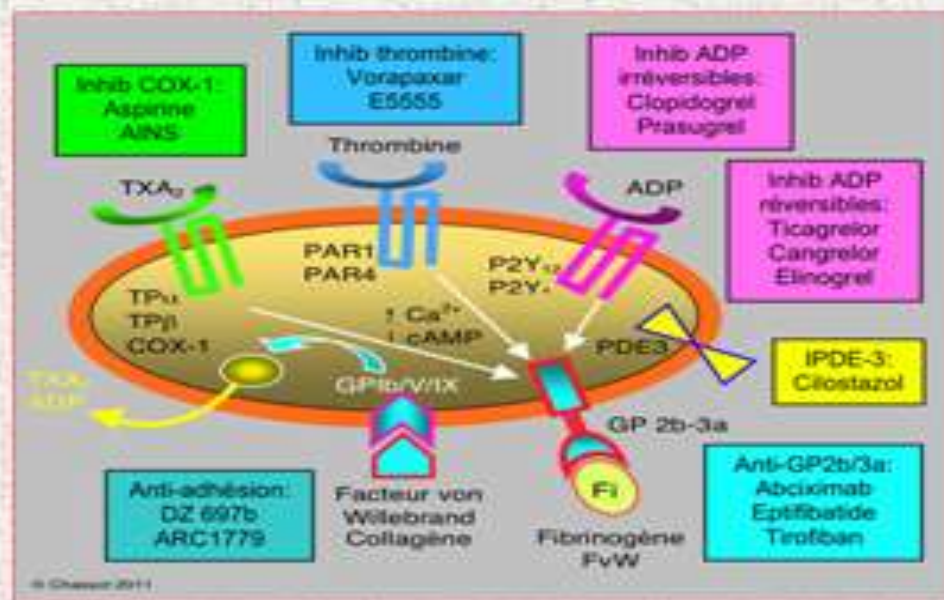


Figure B-4 : Les différentes catégories d'agents antiplaquettaires. Inhib : inhibiteurs.

D'après : Pierre-Guy Chassot MISE A JOUR AU SUJET DES ANTIPLAQUETTAIRES chapitre 3  
<http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch> . Mai 2011

# Place antiagrégants dans le traitement des endocardites

---

- ▶ Seule aspirine testée : permettrait atténuation virulence du *Staphylococcus aureus*
- ▶ Actuellement non recommandée mais possibilité de laisser le traitement si patient sous aspirine avant diagnostic
- ▶ Pas de surveillance biologique



# La nouvelle génération d'anticoagulants

---

- ▶ Petites molécules, voie orale
- ▶ Action directe et réversible sur cibles spécifiques (Facteur Xa et thrombine)
- ▶ Propriétés pharmacodynamiques prédictibles permettant :
  - ▶ Dose fixe 1 à 2 fois/jour
  - ▶ Pas de surveillance biologique
- ▶ Avantages : demi- vie courte



# Nouveaux anticoagulants

---

- ▶ 3 molécules :
  - ▶ 2 anti Xa : Rivaroxaban (Xarelto) et Apixaban
  - ▶ 1 anti IIa : Dabigatran (Pradaxa)
- ▶ AMM pour Pradaxa et Xarelto dans prévention MTEV en chirurgie orthopédique (PTH et PTG)
- ▶ AMM prochaine pour Pradaxa dans prévention accidents thromboemboliques dans la FA (Etude RE-LY)
- ▶ AMM à venir
  - ▶ pour Xarelto et Apixaban dans FA
  - ▶ Pour Pradaxa et Xarelto dans traitement MTEV
- ▶ Interférences avec tests de routine
  - TCA pour Dabigatran
  - TP pour Rivaroxaban et Apixaban
  - ▶ Tests spécifiques en cours d'évaluation



# Caractéristiques des 3 principaux nouveaux anticoagulants

<b>Propriétés</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Dabigatran</b>
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa
Prodrogue	non	non	oui
Biodisponibilité	> 80%	> 50%	6%
Pic action	3h	3h	3h
Demi-vie	9h	9-14h	14-17h
Fréquence adm	1/j	2/j	1 à 2/j
Interaction	inhib CYP3A4 et P-glycoprot	inhib CYP3A4 et P-glycoprot	inhib pompe protons
Élimination	rénale 66% (33%forme active)	rénale 25%	rénale 80%
Antidote	?	?	Non



# Place des nouveaux anticoagulants dans traitement endocardites

---

- ▶ Actuellement aucune
- ▶ Mais possibilité dans un futur proche de diagnostic endocardite chez un patient sous Dabigatran ou Rivaroxaban (patient avec FA)
  - ▶ Attention aux interférences avec tests de routine (au moment diagnostic)
  - ▶ Gestion relais avec HNF ou HBPM sera à établir en fonction molécule et heure dernière ingestion



# Conclusion

---

- ▶ Anticoagulation.....toujours avec les « anciens »
- ▶ Surveillance biologique renforcée car marge étroite entre risque hémorragique et risque thrombotique
- ▶ Très petite place pour les antiagrégants (Aspirine)
- ▶ Place des nouveaux anticoagulants ???

