

Quel est le rôle du Fondaparinux (Arixtra^{md}) dans le traitement aigu de la thrombocytopénie induite par l'héparine?

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication de type immunitaire pouvant survenir à la suite d'une exposition à l'héparine ou à ses dérivés⁽¹⁾. Elle est définie par une baisse des plaquettes à un niveau inférieur à $100 \times 10^9/L$ ou par une chute de 50% ou plus du nombre absolu de plaquettes, ce dernier critère étant le plus utilisé en clinique⁽¹⁾. Elle est causée par le développement d'anticorps qui se lient à des complexes formés par l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (PF4). Habituellement, la réaction apparaît cinq à quatorze jours après l'exposition à l'héparine. Cependant, lors d'une seconde exposition, les plaquettes peuvent diminuer plus rapidement⁽¹⁾. Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique qui agit en potentialisant l'effet de l'antithrombine III. En s'y liant, il entraîne une inhibition sélective du facteur Xa. La neutralisation du facteur Xa interrompt la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et empêchant la formation du thrombus.

Puisque les patients atteints de TIH sont à risque thrombotique élevé, une anticoagulation efficace et sécuritaire doit rapidement être instaurée⁽²⁾. À ce jour, le fondaparinux n'est pas encore approuvé pour le traitement aigu de la TIH. Par contre, son utilisation dans ce contexte apparaît intéressante en raison de ses avantages potentiels par rapport aux traitements recommandés actuellement (argatroban, lépirudine, danaparoïde). Parmi ceux-ci comptent une administration unquotidienne par voie sous-cutanée, un suivi simplifié, un moins grand potentiel d'interagir avec la warfarine et un coût moindre⁽¹⁾. Cette infolettre servira à faire le point sur ce sujet controversé dans la littérature.

Position de l'American College of Chest Physicians 2008 (ACCP)⁽³⁾:

Les lignes directrices de l'ACCP reconnaissent le fondaparinux comme une alternative de traitement potentielle dans la TIH aiguë. Il s'agit toutefois d'une recommandation de grade 2C (à noter que le danaparoïde, l'argatroban et la lépirudine sont des alternatives de grade 1B ou 1C). En effet, les données concernant son utilisation dans le traitement aigu de la TIH sont limitées. De plus, la dose optimale à utiliser demeure encore incertaine, surtout dans les cas de TIH sévères. Toutefois, la dose thérapeutique serait à privilégier.

L'ACCP suggère qu'un rôle possible du fondaparinux pourrait être celui du traitement de la TIH associée à une thrombose après la normalisation des plaquettes, lors de l'introduction de la warfarine. Le fondaparinux pourrait alors remplacer les inhibiteurs directs de la thrombine (argatroban, lépirudine) pour couvrir la période de chevauchement avant que le RNI devienne thérapeutique, car ces derniers interagissent fortement avec la warfarine et rendent l'ajustement de la dose très difficile, ce qui n'est pas le cas avec le fondaparinux.

Évidences supportant l'utilisation du fondaparinux :

Les données probantes sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement aigu de la TIH proviennent à la fois d'évidences *in vitro* et de quelques données cliniques issues de rapports et de séries de cas.

Concernant les évidences *in vitro*, certains éléments permettent de conclure que le fondaparinux possède une capacité théorique limitée à produire une TIH. Tout d'abord, comme l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de faible poids moléculaire (HFPM), le fondaparinux a la capacité de se lier au PF4; il peut aussi induire la formation d'anticorps contre le complexe

héparine-PF4. Toutefois, les anticorps formés seraient incapables de reconnaître le complexe fondaparinux-PF4, et ne pourraient donc pas produire une activation plaquettaire⁽²⁻⁴⁾.

Pour ce qui est des évidences cliniques supportant l'utilisation du fondaparinux dans le traitement aigu de la TIH, celles-ci proviennent d'une étude prospective ouverte de sept patients et de quelques rapports et séries de cas^(1, 5, 6).

Une étude réalisée par Lobo et coll. a évalué l'utilisation prospective du fondaparinux dans le traitement de la TIH chez sept patients. Ces derniers étaient comparés à des contrôles historiques recevant un inhibiteur direct de la thrombine (IDT), soit la lépirudine ou l'argatroban⁽⁵⁾. Tous les diagnostics de TIH ont été confirmés par analyse sérologique. Les doses de fondaparinux reçues variaient entre 2,5 mg et 7,5 mg par jour, et la durée médiane d'utilisation était de huit jours. La normalisation du décompte plaquettaire a été réalisée chez tous les patients recevant le fondaparinux. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée au niveau du pourcentage d'augmentation des plaquettes entre le groupe fondaparinux et le groupe IDT. Finalement, aucun patient du groupe fondaparinux n'a expérimenté de nouvelle complication thromboembolique ou de saignement majeur dans le mois suivant le diagnostic de la TIH.

Dans les différents rapports de cas et séries de cas publiés sur le sujet, le fondaparinux a été utilisé avec succès chez un peu plus de 30 patients souffrant d'une TIH (c'est-à-dire sans que ne surviennent d'événement thrombotique, de saignement majeur ou de récurrence de thrombocytopenie)^(1,6). Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces cas. En effet, la dose de fondaparinux utilisée était variable (entre 2,5 et 7,5 mg par jour), de même que les critères pour la normalisation des plaquettes, la durée du traitement ainsi que la durée du suivi. Mentionnons aussi des divergences quant au contexte clinique de chaque patient à l'étude, à l'utilisation concomitante ou non d'un autre agent pour le traitement de la TIH, ainsi qu'au fait que le diagnostic final de TIH n'est pas toujours confirmé par analyse sérologique (détection d'anticorps *in vitro*). Finalement, dans deux études contrôlées de plus de 1000 patients traités avec une dose prophylactique de fondaparinux, il n'y a eu aucun cas rapporté de TIH^(7, 8).

Evidences qui ne supportent pas l'utilisation du fondaparinux :

À ce jour, trois rapports de cas post-commercialisation suggèrent une association possible entre l'utilisation du fondaparinux en thromboprophylaxie et l'apparition d'une TIH⁽⁹⁻¹¹⁾. Pour ces trois cas, le diagnostic clinique de TIH était confirmé par analyse sérologique. Dans l'une des trois situations, le patient avait une histoire médicale de TIH associée à une HFPM⁽¹⁰⁾. Deux patients sur trois ont présenté des thromboses aiguës^(9, 11). La dose de fondaparinux utilisée était 2,5 mg par jour. Le diagnostic clinique de TIH a été posé entre sept et onze jours après l'initiation du fondaparinux. Bien qu'il n'y ait pas d'étude de plus grande envergure à ce sujet, ces rapports de cas invitent tout de même à la prudence quant à l'utilisation du fondaparinux dans le traitement aigu de la TIH.

Conclusion :

En conclusion, le fondaparinux semble être une alternative prometteuse dans le traitement aigu de la TIH. La majorité des rapports de cas publiés de même que les données *in vitro* vont en faveur de son utilisation. Son innocuité et son efficacité devront toutefois être étudiées chez une plus grande population. Aussi, les trois rapports de cas de TIH possiblement induite par le

fondaparinux encourageant à la prudence. Compte tenu de la disponibilité d'autres anticoagulants dont l'utilisation dans ce contexte est mieux décrite dans la littérature, il n'est pas recommandé pour l'instant d'utiliser le fondaparinux en première ligne pour le traitement aigu de la TIH.

Laurence Blanchet et Marilyn Hudon, résidentes en pharmacie à IUCPQ et SFA (CHUQ)
Révisé par : Sébastien Perreault, pharmacien au CHUL du CHUQ
Novembre 2010

Références

1. Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother* 2009; 43(10):1636-46.
2. Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2007; 27(6):921-6.
3. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff MA. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8^e édition). *CHEST* 2008; 133:340S–380S.
4. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ et coll. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005; 106(12):3791-6.
5. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 99:208-14.
6. Efirid LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1383-7.
7. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345(18):1305-10.
8. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359(9319):1721-6.
9. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356:2653-5.
10. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008; 99:779-81.
11. Salem M, Elrefai S, Shrit MA, Warkentin TE. Fondaparinux thromboprophylaxis-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome complicated by arterial thrombotic stroke. *Thromb Haemost* 2010; 104:1-2.