

Pour la prescription, être hors autorisation de mise sur le marché (AMM)/recommandations est une situation qui devient de plus en plus difficile surtout lorsque l'on est isolé ! Depuis la commercialisation du fondaparinux à la fin des années 1980, nous sommes un petit nombre à avoir pris l'habitude d'utiliser le fondaparinux dans les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) (qui sont d'ailleurs le plus souvent des suspicions de TIH, car les vraies TIH sont excessivement exceptionnelles). Mais notre attitude hors recommandations est de plus en plus critiquée/challengée. Pourtant, en dehors de notre expérience personnelle qui nous pousse à continuer, les données dans la littérature ne manquent pas. D'abord plusieurs *cases reports* puis, en 2015, une large étude parue dans la prestigieuse revue *Blood* venait soutenir notre pratique. Sandra Le Quellec avait analysé cette étude dans notre « *sister journal* » *Hématologie*. Nous la rappelons ici. Nos collègues allemands viennent, par ailleurs, de se réunir pour publier leur expérience dans le *JACC*, expérience qui rejoint la nôtre. Quand l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) reprendra toutes ces données pour arrêter de nous faire considérer comme hors AMM ?

## Utilisation du fondaparinux dans le traitement des thrombopénies induites par l'héparine\*

Sandra Le Quellec

Hospices civils de Lyon, Unité d'hémostase clinique, Laboratoire d'hématologie, 69677 Bron  
sandra.le-quellec@chu-lyon.fr

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2 est une complication sévère de l'héparinothérapie avec de potentielles conséquences graves. Elle est causée par le développement d'anticorps (Ac) se fixant sur les complexes héparine-facteur plaquettaire 4 (PF4), qui activent ensuite les plaquettes via leurs récepteurs Fc, causant la libération de microparticules plaquettaires hautement thrombotiques. De 3 à 5 % des patients traités par héparine développeraient une TIH, qui, si elle n'est pas reconnue, cause des thromboses artérielles ou veineuses dans 50 % des cas et entraînent le décès dans 5 à 10 % des cas.

Les recommandations actuelles stipulent qu'une fois la TIH suspectée, le traitement par héparine doit être arrêté et un traitement anticoagulant de type non héparinique à dose curative doit être instauré. En France, le danaparoïde ou l'argatroban (*tableau 1*) peuvent être utilisés mais leur emploi est parfois complexe. Le fondaparinux, du fait de sa disponibilité, de sa facilité d'utilisation et de son faible coût, est largement utilisé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la TIH. Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée chez des patients adultes traités dans le cadre d'une suspicion de TIH. Les

données recueillies étaient : le score de probabilité clinique de TIH 4T, les résultats des tests Elisa anti-PF4/héparine, les résultats de la libération de la sérotonine radiomarquée, quand ils étaient disponibles, et les événements cliniques après la mise en place du traitement. Les critères de jugement étaient :

- critères primaires :
  - critère d'efficacité, composite, associant : la survenue d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse, une amputation, une gangrène, le décès lié à une thrombose ou pour lequel un événement thrombotique causal n'a pas pu être éliminé ;

**Tableau 1. Caractéristiques des différents traitements non hépariniques utilisés dans le cadre d'une suspicion de TIH.**

	Danaparoïde	Argatroban	Fondaparinux
Classe	Héparinoïde	Inhibiteur direct de la thrombine	Pentasaccharide de synthèse
Action	Anti-Xa	Anti-IIa	Anti-Xa
Administration	Début avec un bolus IV, puis IV ou SC	IV continue	SC
Demi-vie	25 h	50 mn	17 h
Élimination	Rénale	Hépatique	Rénale
Surveillance biologique	Activité anti-Xa spécifique (« organanémie »)	TCA	-
Action sur le TP	-	Diminution	-

\* Cet article est déjà paru dans *Hématologie*. Le Quellec S. Utilisation du fondaparinux dans le traitement des thrombopénies induites par l'héparine. *Hématologie* 2015 ; 21 : 163-4. doi : 10.1684/hma.2015.1029

**Tableau 2. Tableau synthétisant la survenue d'événements thrombotiques ou hémorragiques au cours des traitements par argatroban/danaparoïde ou fondaparinux (adapté de Kang *et al.* [1]).**

	Groupe contrôle argatroban/ danaparoïde n/N (%)	Groupe fondaparinux n/N (%)	P
Critère d'efficacité : événements thrombotiques			
Cohorte non appariée	21/106 (20 %)	22/133 (16,5 %)	0,392
Cohorte appariée	13/60 (21 %)	22/133 (16,5 %)	0,424
Critère de sécurité : événements hémorragiques			
Cohorte non appariée	27/106 (25 %)	28/133 (21,1 %)	0,420
Cohorte appariée	12/60 (20 %)	28/133 (21,1 %)	0,867

- critère de sécurité : survenue d'un événement hémorragique majeur ;
- critère secondaire : délai de remontée des plaquettes à plus de 100 G/L ou à leur taux de base.

Les patients avaient été répartis en deux groupes selon le traitement qu'ils avaient reçu dans le cadre de la suspicion et/ou de la confirmation du diagnostic de TIH : un groupe contrôle argatroban/danaparoïde *versus* un groupe fondaparinux. La comparaison entre les deux groupes était faite avant et après appariement selon un score de propension calculé comme la probabilité conditionnelle d'être traité compte tenu des cinq covariables suivantes : l'âge, le sexe, le taux de créatinine, le score 4T et l'index de comorbidité de Charlson modifié.

Sur une période de six ans, 239 patients ayant reçu fondaparinux (n = 133 ; 55,6 %), danaparoïde (n = 59 ; 24,7 %) et argatroban (n = 47 ; 19,7 %) avaient aussi eu une prescription de recherche d'Ac anti-PF4/héparine par Elisa dans le cadre d'une suspicion de TIH. Tous les patients traités par fondaparinux ont été appariés à 60 patients contrôles traités par argatroban (n = 20) ou danaparoïde (n = 40). Les deux groupes étaient comparables, avec notamment 44/133 patients (33,1 %) avec confirmation de TIH dans le groupe fondaparinux, et 20/60 (33,3 %) dans le groupe argatroban/danaparoïde. La proportion de patients avec haute probabilité de TIH selon le score 4T était plus élevée dans le groupe contrôle, mais la médiane des scores 4T ou le pourcentage

de TIH diagnostiquées n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Aucune différence significative d'efficacité ou de sécurité d'emploi du fondaparinux, par rapport à l'argatroban/danaparoïde, n'a été observée (tableau 2), que ce soit avant ou après appariement statistique. Cependant, une sous-analyse réalisée chez les patients avec un diagnostic certain de TIH a montré un taux d'événements hémorragiques plus importants dans le groupe fondaparinux : 6/44 (36,4 %) *vs* 1/20 (5 %) dans le groupe contrôle (p = 0,008). À la fin de l'étude, 71 patients étaient décédés pendant la durée d'hospitalisation, 41 (38,7 %) dans le groupe contrôle et 30 (22,6 %) dans le groupe fondaparinux (p = 0,007). Enfin, le délai médian de récupération d'un taux de plaquettes était de quatre jours dans les deux groupes.

À ce jour, cette étude est la plus large ayant évalué l'utilisation hors-AMM du fondaparinux dans le traitement de la TIH suspectée ou confirmée. Les résultats supposent que le fondaparinux est aussi efficace, dans la prévention d'événements thrombotiques lors de suspicion de TIH, que le danaparoïde ou l'argatroban, avec une sécurité d'emploi similaire. D'un point de vue clinique, il est clair que le fondaparinux est moins cher et plus facile d'utilisation que les traitements actuels détenant l'AMM dans cette indication spécifique. À noter aussi que le fondaparinux entraîne rarement de réaction croisée avec les Ac anti-PF4/héparine

*in vitro* [2]. Malgré tout, il semblerait que huit cas de « TIH » induite par le fondaparinux aient été décrits dans la littérature [3], mais toutes les suspicions de TIH n'ont pas été confirmées par des tests fonctionnels plaquettaires. Les résultats présentés ici sont aussi à prendre avec précaution compte tenu de plusieurs facteurs confondants : il s'agissait d'une étude rétrospective, la prévalence de la TIH est faible, et tous les résultats d'Elisa positifs n'ont pas pu être confirmés par une technique spécialisée plus spécifique (telle que la sérotonine radiomarquée), ce qui a pu causer un biais de sélection surestimant le nombre de patients atteints de TIH. En conclusion, le fondaparinux est un traitement accessible qui pourrait permettre la prise en charge de patients avec une TIH suspectée ou confirmée ; idéalement, ces résultats devraient être validés par des études prospectives randomisées.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

1. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, *et al.* Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia : a propensity cross-matched study. *Blood* 2015 ; 125 : 924-9.
2. Savi P, Chong BH, Greinacher, *et al.* Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies : a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005 ; 105 : 139-44.
3. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013 ; 91 : 437-41.

# Quand la pratique, poussée par la pénurie, démontre que ce qui est hors AMM est plus efficace que ce qui est préconisé !

Ludovic Drouet

IVS, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

Ludovic.drouet@aphp.fr

**T**raditionnellement en Allemagne, les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont traitées par argatroban pour environ 40 % (c'est beaucoup plus qu'en France), par lépirudine ou par danaparoïde (Orgaran®). Coup sur coup, la commercialisation de la lépirudine a été stoppée et le danaparoïde a connu une tension d'approvisionnement. Durant la période où le danaparoïde n'était plus disponible, les Allemands ont alors utilisé le fondaparinux, hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et toutes recommandations. Ils rapportent cette expérience dans une étude de registre national multicentrique, portant sur des patients hospitalisés chez lesquels une TIH a

été diagnostiquée, avec au moins un risque clinique de TIH intermédiaire ( $\geq 4$  points au score 4T), et ayant reçu au moins une dose d'un traitement anticoagulant de substitution [1]. Les principaux critères de jugement étaient l'incidence de complications spécifiques à la TIH (événements thromboemboliques veineux et/ou artériels, amputations, thrombopénies récidivantes ou persistantes, lésions cutanées) et les saignements.

Sur 195 patients, 46 (23,6 %), ont été traités en première ligne par argatroban, 4 (2 %) par lépirudine, 61 (31,3 %) par danaparoïde et 84 (43,1 %) par fondaparinux. Le critère composite des complications spécifiques à la TIH (événements

thromboemboliques, amputations, nécroses cutanées) a été observé chez 11,7 % des patients traités avec un traitement anticoagulant de substitution approuvé et chez 0,0 % des patients traités par fondaparinux. Les taux de mortalité hospitalière toutes causes confondues étaient de 14,4 % pendant l'anticoagulation alternative approuvée et 0,0 % pendant le traitement par fondaparinux. Des complications hémorragiques sont survenues chez 6,3 % des patients alternativement anticoagulés et 4,8 % des patients traités par fondaparinux. L'analyse *post-hoc* des caractéristiques cliniques et de laboratoire ont confirmé comme « vraie » TIH au moins

**Tableau 1. Complications survenues durant un traitement de remplacement à l'héparine (stratifié suivant le premier anticoagulant choisi).**

	Anticoagulant de substitution reçu				
	Total	A	L	D	F
Nombre de patients ayant reçu l'anticoagulant de remplacement	195/195 (100,0)	46/195 (23,6)	46/195 (2,1)	61/195 (31,3)	84/195 (43,1)
Complications survenues pendant l'anticoagulation de remplacement	51/195 (26,2)	17/46 (34,8)	1/4 (25,0)	31/61 (50,8)	6/84 (7,1)
Événements thromboemboliques	9/195 (4,6)	4/46 (8,7)	0/4 (0,0)	5/61 (8,2)	0/84 (0,0)
Artériels	3/195 (1,5)	1/46 (2,2)	0/4 (0,0)	2/61 (3,3)	0/84 (0,0)
Veineux	6/195 (3,1)	3/46 (6,5)	0/4 (0,0)	3/61 (4,9)	0/84 (0,0)
Thrombose veineuse profonde	4/195 (2,1)	2/46 (4,4)	0/4 (0,0)	2/61 (3,3)	0/84 (0,0)
Embolie pulmonaire	2/195 (1,0)	1/46 (2,2)	0/4 (0,0)	1/61 (1,6)	0/84 (0,0)
Amputations	2/195 (1,0)	1/46 (2,2)	0/4 (0,0)	1/61 (1,6)	0/84 (0,0)
Thrombopénies : récidivantes	4/195 (2,1)	0/46 (0,0)	0/4 (0,0)	4/61 (6,6)	0/84 (0,0)
Thrombopénies : persistantes	4/195 (2,1)	2/46 (4,4)	0/4 (0,0)	3/61 (4,9)	1/84 (1,2)
Lésions nécrotiques cutanées	2/195 (1,0)	0/46 (0,0)	0/4 (0,0)	2/61 (3,3)	0/84 (0,0)
Complications hémorragiques	11/195 (5,6)	3/46 (6,5)	0/4 (0,0)	4/61 (6,6)	4/84 (4,8)
Mortalité	16/195 (8,2)	5/46 (10,9)	1/4 (25,0)	12/61 (19,7)	0/84 (0,0)
Autres	3/195 (1,4)	2/46 (4,4)	0/4 (0,0)	0/61 (0,0)	1/84 (1,2)

A : argatroban ; L : lépirudine ; D : danaparoïde ; F : fondaparinux.

74 des 195 (38,0 %) patients ; et parmi ceux-ci, 35 (47,3 %) ont été traités avec fondaparinux.

Les auteurs concluent que le fondaparinux est efficace et sûr en cas de suspicion de TIH aiguë. Aucune complication spécifique de TIH n'est survenue chez les patients traités par fondaparinux, même chez ceux ayant une probabilité clinique élevée de TIH. Les auteurs rappellent que :

- des essais contrôlés randomisés sont nécessaires car la lépirudine a été retirée du marché ;
- l'approvisionnement en danaparoiïde peut être tendu et qu'il n'est pas approuvé aux États-Unis ;
- l'argatroban présente l'énorme avantage de pouvoir être utilisé chez l'insuffisant rénal même

sévère, mais il est contre-indiqué en corolaire chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Si l'on prend les données de complications survenues avec les différents traitements anticoagulants de substitution, on retrouve, bien entendu, les effets favorables chez les patients traités par fondaparinux, mais on remarque également que le maximum de complications a été obtenu avec le danaparoiïde : celui qui a l'AMM, celui qui, chez nous, est de loin le plus utilisé, et celui que tous les ayatollahs du suivi des recommandations nous obligent à utiliser... Une réévaluation serait pour le moins nécessaire !

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare avoir participé à des réunions,

boards, symposiums pour tous les laboratoires commercialisant des anticoagulants, en particulier des héparines, et dans le cas précis avec le laboratoire Aspen qui commercialise le danaparoiïde (Orgaran) et le fondaparinux (Arixtra). L'auteur insiste sur le fait que l'opinion présentée ici lui est strictement personnelle, n'engage que lui et ne reflète pas du tout l'avis du laboratoire Aspen.

### Référence

1. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, *et al.* Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 2636-48.

## Vers l'utilisation d'un concentré d'ADAMTS13 recombinant pour traiter le purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel

Sandra Le Quellec

Hospices civils de Lyon, Unité d'hémostase clinique, Laboratoire d'hématologie, 69677 Bron  
sandra.le-quellec@chu-lyon.fr

**L**e purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel (PTTc), anciennement connu sous le nom de syndrome d'Upshaw-Schulman, est une microangiopathie thrombotique extrêmement rare (maladie orpheline de transmission autosomique récessive), mais gravissime en l'absence de traitement spécifique immédiat. Cette pathologie est caractérisée par un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 (taux plasmatique < 5 %). L'ADAMTS13 est une métalloprotéase dont le rôle est de limiter la taille des multimères de facteur von Willebrand (VWF) pour réduire leur pouvoir adhésif vis-à-vis des plaquettes. Le PTTc prédispose donc à l'accumulation plasmatique de VWF de haut poids

moléculaire et à la formation spontanée de thrombi-plaquettaires dans la microcirculation, alors responsables d'une thrombopénie de consommation, d'une anémie hémolytique mécanique, et de signes d'ischémie multiviscérale touchant principalement le rein et le cerveau. Le PTTc se manifeste principalement par crises, d'apparition spontanée ou provoquée par des syndromes infectieux, et peut évoluer à long terme vers une thrombopénie et une hémolyse chronique, et le développement de séquelles rénales et cérébrales irréversibles. En l'absence de traitement spécifique actuellement approuvé, la prise en charge au moment des crises repose essentiellement sur la plasmathérapie, ce qui est souvent com-

pliqué de réactions anaphylactiques et de surcharge volémique. Ainsi, le développement d'un concentré d'ADAMTS13 d'origine recombinante permettrait d'améliorer le traitement des patients atteints de PTTc. Les résultats de l'étude de phase I (NCT02216084), évaluant la sécurité d'emploi de BAX930 (ADAMTS13 recombinante) ont récemment été rapportés [1]. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique évaluant la tolérance, l'immunogénicité et les paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'ADAMTS13 recombinante, après une seule injection intraveineuse de BAX930 à 3 doses croissantes : faible dose 5 U/kg (n = 3), dose intermédiaire 20 U/kg (n = 3) et forte dose 40 U/kg (n = 9).

Les paramètres de PK étaient calculés à partir des dosages de l'activité plasmatique d'ADAMTS13 selon deux méthodes distinctes (FRETS-VWF73 et TECHNOZYME® ADAMTS13), à partir de prélèvements sanguins réguliers jusqu'à 288 heures après l'injection.

Au total, 15 patients atteints de PTTc (moyenne d'âge 29 ans) ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels deux adolescents de 16 et 17 ans, mais aucun enfant. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (AUC) en présence d'ADAMTS13 recombinante étaient dépendantes de la dose injectée de BAX930 : la  $C_{max}$  était de 0,398 U\*h/ml après injection de 20 U/kg et de 0,948 U\*h/ml après injection de 40 U/kg, l'AUC était de 19,1 U\*h/ml après injection de 20 U/kg et de 53,1 U\*h/ml pour 40 U/kg. Parmi la cohorte de patients injectés avec 40 U/kg de BAX930, la demi-vie (moyenne géométrique) était de 59,2 heures. Les résultats obtenus étaient similaires quelle que fût la méthode de dosage d'activité plasmatique d'ADAMTS13 utilisée. Les taux de VWF de haut poids moléculaire diminuaient immédiatement après injection de BAX930, et revenaient à l'état de base 24 heures après l'injection de 20 U/kg et 48 heures après l'injection de 40 U/kg. Globalement, les injections intraveineuses de BAX930 étaient bien tolérées. Seuls trois patients ayant reçu une dose de 40 U/kg de BAX930 ont rapporté des effets indésirables mineurs, potentiellement liés au traitement selon les investigateurs : une diminution transitoire des taux de VWF, des flatulences et des nausées. Aucune

manifestation allergique, réaction anaphylactique, ni aucun développement d'anticorps anti-ADAMTS13 n'était à déplorer.

Il est intéressant de noter que les paramètres de PK de BAX930, *in vivo*, chez les patients adultes atteints de PTTc, étaient similaires à ceux de l'ADAMTS13 d'origine plasmatique [2]. Aussi, l'injection de BAX930 à la dose de 40 U/kg correspond à la dose d'ADAMTS13 administrée lors d'une plasmathérapie, quel que soit le type de plasma utilisé [3]. La comparabilité des paramètres de PK entre ADAMTS13 d'origine recombinante et plasmatique permettra probablement de mieux appréhender les futurs régimes de dose de BAX930 qui seront utilisés lors de futures études cliniques, en se basant sur ceux utilisés actuellement. L'absence d'immunogénicité et d'effet indésirable après une seule injection, bien que prometteuse, devrait être évaluée sur le long terme. De même, il paraît indispensable que les questions de sécurité et d'efficacité d'une telle molécule soient étudiées dans la population pédiatrique, chez qui la mise en place d'un traitement spécifique précoce du PTTc pourrait être d'autant plus bénéfique qu'il permettrait d'améliorer le traitement des crises aiguës de PTTc et la prévention des complications viscérales à long terme. À l'heure actuelle, la sécurité et l'efficacité de la molécule BAX930 se poursuit dans le cadre d'une étude pilote de phase III (NCT03393975), où les patients atteints de PTTc reçoivent des injections répétées de BAX930, en traitement à la demande (lors de l'apparition de

crises de PTTc), ou en prophylaxie (en prévention de leur apparition).

En conclusion, les résultats présentés récemment par Scully *et al.*, permettent d'espérer que l'ADAMTS13 d'origine recombinante, BAX930, devienne le premier médicament spécifique du traitement du PTTc, éliminant les risques associés aux produits dérivés du plasma humain, et facilitant l'individualisation du régime thérapeutique chez ces patients.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare avoir participé à des réunions, boards, symposiums pour tous les laboratoires commercialisant des anticoagulants, en particulier des héparines, et dans le cas précis avec le laboratoire Aspen qui commercialise le danaparoïde (Orgaran) et le fondaparinux (Arixtra). L'auteur insiste sur le fait que l'opinion présentée ici lui est strictement personnelle, n'engage que lui et ne reflète pas du tout l'avis du laboratoire Aspen.

### Références

1. Scully M, Knobl P, Kentouche K, *et al.* Recombinant ADAMTS-13 : first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017 ; 130 : 2055-63.
2. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lammle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 8-13.
3. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, *et al.* Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion* 2015 ; 55 : 2445-51.