



Les différentes alternatives d'anticoagulation au couple héparine/protamine en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle

Alternatives to heparin and protamine anticoagulation for cardiopulmonary bypass in cardiac surgery

Aurore Bouraghda, MD · Pierre Gillois, MD, PhD ·
Pierre Albaladejo, MD, PhD

Received: 30 September 2014 / Accepted: 6 February 2015 / Published online: 20 February 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Résumé

Objectif L'héparine et la protamine constituent la stratégie d'anticoagulation de référence en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC), mais elle présente des limites d'utilisation. L'objectif principal de cette étude est de trouver des alternatives d'anticoagulation fiables en chirurgie cardiaque sous CEC. Les objectifs secondaires sont pour chaque molécule: de définir les avantages et inconvénients, de proposer un protocole d'utilisation et une analyse médico-économique.

Source Une revue systématique de la littérature fut réalisée entre septembre 2012 et décembre 2013. Elle s'est basée sur le protocole établi par la « Cochrane Collaboration Handbook ». Vingt publications furent analysées. La base de données Thériaque du CHU de Grenoble a permis l'analyse économique.

Constatations principales Sept alternatives d'anticoagulation furent retenues: le danaparoiide sodique, la lépirudine, l'argatroban, la bivalirudine, l'ancrod, l'idraparinux et l'EP217609. Le danaparoiide sodique présente des variabilités individuelles. Les inhibiteurs directs de la thrombine sont prometteurs. Plusieurs études (EVOLUTION-ON, CHOOSE-ON) ont proposées un protocole d'utilisation fiable avec la Bivalirudine. L'Ancrod induisait une majoration des produits sanguins consommés. L'EP217609 est un anticoagulant de synthèse en étude de phase IIa. C'est un inhibiteur indirect du facteur Xa et un inhibiteur direct de la thrombine libre et liée, antagonisable par l'avidine.

Conclusion L'anticoagulant idéal pouvant être utilisé en chirurgie cardiaque sous CEC n'existe pas. L'héparine et de la protamine reste la stratégie d'anticoagulation de référence. La Bivalirudine est la molécule la plus prometteuse à ce jour malgré l'absence de stratégie d'antagonisation facile et un coût d'utilisation élevé.

Contribution des auteurs Aurore Bouraghda: auteur principal. Pierre Gillois: soutien méthodologique, soutien rédactionnel. Pierre Albaladejo: délivrance du sujet d'étude, soutien méthodologique et scientifique.

A. Bouraghda, MD
Pôle Anesthésie-Réanimation, UJF-Grenoble, Grenoble, France

A. Bouraghda, MD (✉)
Interne en Anesthésie - Réanimation, CHU de Grenoble,
Grenoble, France
e-mail: ABouraghda@chu-grenoble.fr

P. Gillois, MD, PhD
Laboratoire TIMC UMR, Themas, Pôle de Santé Publique,
UJF-Grenoble, Grenoble, France

P. Albaladejo, MD, PhD
Laboratoire TIMC UMR 5525, Themas, Pôle d'
Anesthésie-Réanimation, UJF-Grenoble, Grenoble, France

Abstract

Purpose Heparin anticoagulation followed by protamine reversal is commonly used in cardiopulmonary bypass (CPB) cardiac procedures, but this strategy has some limitations. The primary objective of this study was to determine the reliable alternatives for anticoagulation during CPB for cardiac surgery. For each drug proposed, the secondary objectives were to outline the main advantages and disadvantages, to propose a therapeutic protocol, and to provide a cost-benefit analysis.

Source A systematic review of the literature was performed between September 2012 and December 2013. It was based on the protocol established by the "Cochrane collaboration Handbook". Twenty articles were analyzed.

The Thériaque database from the University Hospital of Grenoble made the economic analysis possible.

Principal findings *Seven alternative anticoagulation strategies were considered: danaparoid sodium, lepirudin, argatroban, bivalirudin, ancrod, idraparinux, and EP217609. Danaparoid sodium has issues with individual variability. Several studies (EVOLUTION-ON, CHOOSE-ON) proposed a reliable therapeutic protocol for bivalirudin. Ancrod resulted in an increase in the transfusion of blood products. Direct thrombin inhibitors offer a promising alternative. EP217609 is a synthetic anticoagulant currently undergoing Phase IIa clinical trials. It is an indirect inhibitor of factor Xa, a direct inhibitor of free and bound thrombin, and can be neutralized by avidin.*

Conclusions *The ideal anticoagulation strategy for cardiac surgery with CPB does not exist. Heparin and protamine remain the gold standard for anticoagulation therapy. To date, bivalirudin is the most promising molecule despite its high cost and lack of a readily available antagonist.*

Lors d'une intervention de chirurgie cardiaque, une anticoagulation optimale est indispensable pour prévenir la formation de caillots dans le circuit de circulation extra-corporelle (CEC) ainsi que les complications thromboemboliques. Depuis plus de 50 ans, l'héparine non fractionnée et son antidote, la protamine, reste la stratégie d'anticoagulation de référence en raison de nombreux atouts:¹ coût peu élevé, délai d'action rapide, durée de vie courte, facilité de titration et de monitoring, réversion rapide par la protamine, absence de nécessité d'adaptation à la fonction rénale. Cependant, le couple héparine non fractionnée /protamine présente des limites d'utilisation.² L'héparine non fractionnée pose le problème de la variabilité de réponse individuelle, de résistance à l'héparine, du développement d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (pF4) pouvant conduire à des thrombopénies induites par l'héparine.² Son antidote, le sulfate de protamine n'est pas dénué d'effets indésirables³ notamment hémodynamiques (hypotension, bradycardie, vasodilatation périphérique, vasoconstriction pulmonaire, œdème pulmonaire non cardiogénique, ...) ou anaphylactiques. La présence de perturbations hémodynamiques après l'administration de protamine comme réversion de l'héparine lors de chirurgie cardiaque sous CEC ont été associées à un taux de mortalité accrue dans une étude de cohorte américaine.⁴

De plus, la révélation de scandale sanitaire, tel que l'héparine chinoise contaminée par le sulfate de

chondroïtine sursulfatée ayant conduit à des réactions allergiques mortelles⁵ ou celui de la menace d'une possible pénurie en protamine après la catastrophe de Fukushima,⁶ pose la question d'alternatives anticoagulantes synthétiques et non plus naturelles fiables.

L'objectif principal de cette étude est de trouver une alternative fiable à la stratégie d'anticoagulation actuelle, qu'est le couple héparine/protamine en chirurgie cardiaque sous CEC. Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence les bénéfices et les effets indésirables de chaque alternative thérapeutique connue, d'avoir une réflexion sur la sécurité de son utilisation et le cas échéant, de définir un protocole d'utilisation avec des posologies, un monitoring permettant une utilisation optimale de chaque molécule et enfin de définir le coût de l'utilisation pour chacune d'entre elles.

Méthodes

Un travail de recherche basé sur une revue systématique de la littérature a été réalisé entre septembre 2012 et décembre 2013. L'élaboration de cette revue systématique de la littérature s'est basée sur le protocole préalablement établi selon le « Cochrane Collaboration Handbook ».⁷

Une revue systématique de la littérature nécessite une démarche scientifique rigoureuse constituée de plusieurs étapes:

- 1) chercher toutes les publications existantes, essais cliniques ou autres études appropriées, publiées ou non, qui ont répondu à la question posée.
- 2) évaluer la qualité de chaque étude et sélectionner celles qui correspondent à un standard de qualité élevé.
- 3) effectuer la synthèse des résultats obtenus d'après les études sélectionnées.
- 4) effectuer une analyse statistique en regroupant les résultats quantifiés provenant de plusieurs études en un résultat résumé.

L'objectif de ce travail a été défini préalablement: « rechercher une alternative fiable à la stratégie d'anticoagulation basée sur l'héparine et la protamine en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle ». Celui-ci a consisté à effectuer une recherche bibliographique médicale via des plateformes spécialisées: Pubmed, DOC' CISMEF, GAEL, EM-consulte, SFAR, Wikipedia, Science Direct.

Les mots-clefs MeSH suivants ont été utilisés: « anticoagulation », « ancrod », « argatroban », « bivalirudin », « cardiac surgical procedures », « cardiopulmonary bypass », « danaparoid », « heparin », « idraparinux », « iloprost », « lepirudin », « coronary artery bypass, off-pump », « protamines », « tirofiban ».

Afin d'avoir une recherche exhaustive, les mots-clefs suivants ont été associés aux mots-clefs MeSH précédemment cités avec l'opérateur booléen « AND »: « alternative anticoagulation », « EP 217 609 », « heparin-induced thrombocytopenia », « heparin removal device », « on-pump ». Les références bibliographiques ou citations ont été regroupées dans le logiciel de gestion de référence Endnote.

Cette revue systématique de la littérature a été complétée par une approche économique des différentes alternatives existantes étudiées. Cette étude économique a été réalisée à partir de la base de données Thériaque, recensant l'ensemble des médicaments disponible du CHU de Grenoble. L'estimation du coût de chaque stratégie a été basée pour une durée moyenne de CEC de 75 min⁸ chez un patient de 60 kg, d'après les protocoles d'utilisation utilisés dans les principales études.

Résultats

La recherche bibliographique a permis l'analyse de 35 publications concernant différentes alternatives existantes.

Les études se rapportant à des alternatives d'utilisation ne correspondant pas à l'objectif principal telles que la chirurgie à cœur battant, l'utilisation de circuits de CEC pré-héparinés ont été exclues de l'analyse.

Vingt publications ont été sélectionnées (essai multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé, étude de cohorte, série de cas et rapport de cas), originaire de différents pays (Tableau 1). Ces vingt publications concernent les alternatives d'anticoagulation les plus fréquemment citées dans les publications concernant ce sujet.

Définir une stratégie d'anticoagulation en chirurgie cardiaque nécessite de prendre en considérations plusieurs facteurs:¹

- Premièrement, l'autorisation d'utilisation et la disponibilité de la molécule pour le praticien.
- Deuxièmement, la possibilité de monitorer de façon fiable et rapide l'action anticoagulante de la molécule. En effet, pour chaque molécule, un moyen de monitoring spécifique doit être privilégié [l'activité anti-Xa pour le danaparoïde sodique, le temps d'écarine (ECT, ou test de coagulation à l'écarine), l'ECT pour les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT),...].
- Troisièmement, les spécificités de l'état de santé du patient, comme la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, doivent être pris en compte dans le cadre d'une stratégie d'anticoagulation individualisée.

- Enfin, l'expérience de l'équipe soignante dans le maniement de la molécule n'est pas à négliger, de même que le coût économique de l'utilisation de nouvelles molécules.

Plusieurs molécules ont été utilisées comme alternative à la stratégie de référence, chacune d'entre elles présentent des avantages et des inconvénients qui vont être décrits.

Danaparoïde sodique

Le danaparoïde sodique est une préparation composée de glycosaminoglycanes sulfatés non héparinique de faible poids moléculaire provenant de la muqueuse intestinale du porc. Cette molécule possède une activité anticoagulante principalement par une inhibition du facteur Xa avec un ratio d'activité antiXa/antiIIa de 22:1.¹ Sur le plan pharmacologique, la demi vie d'élimination de l'activité anti-Xa est longue (environ 25 h). L'élimination se fait essentiellement par voie rénale. Aucun antagoniste fiable n'existe à l'heure actuelle, ce qui pose le problème des saignements massifs avec cette molécule. Depuis 1990, plusieurs auteurs ont étudié l'utilisation du danaparoïde sodique en chirurgie cardiaque sous CEC, notamment chez des patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).⁹⁻¹¹

Magnani *et coll.*¹² ont proposé un schéma d'administration basé sur une injection de 8750 UI en bolus intraveineux après la sternotomie et avant la canulation, 7 500 UI dans le volume d'amorçage de la CEC avec des injections horaires de 1 500 U. La dernière injection devait être faite plus d'une heure avant la fin présumée de la CEC. La dose initiale en bolus pouvait être diminuée 5 000 UI chez les patients de moins de 60 kg et augmentée à 10 000 UI chez les patients de plus de 90 kg.

En se basant, sur ce protocole, l'utilisation du danaparoïde sodique reviendrait à 271.5 euros par intervention (336.66 USD – 382.81 CAD). Ceci correspond à un coût moyen pour 75 min de CEC chez un patient de 60 kg contre 19,45 euros (15.7 USD – 27.4 CAD) pour la stratégie d'anticoagulation de référence (Tableau 2).

Ces études ont mis en avant plusieurs limites d'utilisation de cet anticoagulant: les différents case report publiés ne permettent pas de définir la dose optimale à administrer en raison de grandes variabilités individuelles avec à la fois des cas de saignements postopératoires graves, de transfusion massive, mais aussi d'arrêt prématuré de la chirurgie en raison de la formation de caillots dans le circuit de CEC. Les auteurs se sont également heurtés à la complexité du monitoring: l'évaluation du taux plasmatique de l'activité anti-Xa est la seule méthode de monitoring fiable du danaparoïde

sodique, mais des variabilités existent en fonction du délai entre l'injection et le prélèvement sanguin, du poids du patient, de la fonction rénale et probablement d'autres facteurs. Ainsi une même dose pourra se traduire par différentes activités anti-Xa.

Il semblerait donc que bien que le danaparoïde sodique ait l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients ayant des antécédents de TIH, ce ne soit pas la meilleure alternative à l'héparine dans la cadre de la chirurgie cardiaque, d'autant plus que la réactivité croisée avec les anticorps responsables de TIH n'est pas nulle (environ 17%).¹

Les inhibiteurs directs de la thrombine

Il s'agit d'une famille d'anti-thrombotiques, qui inhibe la cascade de la coagulation au niveau de la thrombine. Ces molécules ont la capacité de se lier à la fois à la thrombine libre et à la thrombine liée.¹³ Trois molécules (la lépirudine, l'argatroban et la bivalirudine) sont autorisées par la FDA (Food and Drug Association) pour le traitement de la TIH compliquée de thrombose.¹³ Contrairement à l'héparine, les IDT n'interagissent pas avec les protéines plasmatiques, ce qui rend leur relation dose-effet plus prédictible¹⁴ et explique qu'ils constituent une alternative prometteuse à l'utilisation d'héparine. Leur principal inconvénient reste l'absence d'antidote fiable à ce jour. La Figure schématise l'action des IDT au niveau de la cascade de coagulation.¹³

Lépirudine

La lépirudine est le premier inhibiteur direct de la thrombine, qui fut utilisé en CEC. Il s'agit d'une hirudine recombinante, dérivée de cellules de levures, qui se lie de façon hautement spécifique et irréversible au niveau de deux sites de la thrombine libre et liée.¹⁵ Son action anti-thrombotique est indépendante de l'antithrombine III et elle n'est pas inhibée par le PF4.

La lépirudine est excrétée et métabolisée en quasi-totalité par le rein.¹⁵ Une adaptation de posologie à la clairance de la créatinine est donc justifiée et son utilisation doit être évitée en présence d'une insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 80 min chez le sujet sain ayant une fonction rénale normale mais peut dépasser les 120 h en cas d'altération sévère de la fonction rénale.

Elle possède une fenêtre thérapeutique étroite, avec des effets indésirables pouvant être graves: douleur au point de ponction, réaction allergique cutanée, saignement, réaction anaphylactique.¹⁵ Cette liste est non exhaustive. Le risque anaphylactique peut être gravissime avec plusieurs cas de choc

anaphylactique fatal, particulièrement en cas de réexposition.¹⁶ Une surveillance rapprochée est de ce fait nécessaire.

Argatroban

L'argatroban constitue une alternative à l'héparine intéressante chez l'insuffisant rénal. En effet, cet IDT présente un métabolisme essentiellement hépatique avant d'être éliminé par le système gastro-intestinal.¹ Sa demi-vie plasmatique est relativement courte (39-51 min) et ne semble pas majorée en cas d'insuffisance rénale.¹ Son action anticoagulante se fait via une liaison univalente réversible au niveau du site actif de la thrombine et ceci sans la nécessité de cofacteur contrairement à l'héparine.¹ Le monitoring de son action se fait conventionnellement par la mesure du temps de coagulation activée (ACT).¹⁷ Actuellement l'argatroban a l'AMM pour le traitement des thrombopénies à l'héparine (TIH) aiguës ainsi que les interventions coronariennes percutanées. Son utilisation lors d'intervention de chirurgie cardiaque sous CEC reste limitée à quelques séries de cas.¹⁷⁻¹⁹ Sur le plan économique, son coût d'utilisation reste proche de celui de l'héparine: entre 23 et 46 euros par procédure (28-57 USD) (32-65 CAD) (Tableau 2).

Bivalirudine

La bivalirudine constitue l'une des alternatives à l'héparine la plus prometteuse à l'heure actuelle et fait l'objet de nombreuses publications.^{8,13,20-22} Il s'agit d'un petit peptide de 20 acides aminés, qui agit comme un inhibiteur non compétitif, direct et réversible de la thrombine. Cette molécule, dont l'administration est exclusivement intraveineuse, a un profil pharmacologique unique: elle a l'avantage d'avoir un effet anticoagulant quasi immédiat après injection avec une relation dose-effet linéaire en présence d'une fonction rénale normale, d'avoir une demi-vie courte (environ 30 min) et d'être éliminée principalement par des protéases circulantes, avec uniquement 20 % d'élimination rénale.⁸ Aucun antagoniste spécifique à ce traitement n'existe à l'heure actuelle. Chez les patients insuffisants rénaux, l'utilisation de l'hémodialyse s'avère efficace pour l'élimination de la molécule.

La bivalirudine se lie à deux régions distinctes de la thrombine: l'une est localisée au niveau du site catalytique et l'autre au niveau du site de liaison du fibrinogène. De plus, tout comme les autres inhibiteurs directs de la thrombine que sont la lépirudine et l'argatroban, elle se lie à la fois à la thrombine libre et à la thrombine liée au caillot de fibrine, contrairement à l'héparine (Figure). Elle forme un complexe, qui neutralise la thrombine durant la coagulation et la formation du thrombus. La bivalirudine

Tableau 1 Résumé des articles étudiés dans le cadre de la revue systématique de la littérature concernant les alternatives au couple héparine/protamine en chirurgie cardiaque sous CEC

Auteur	Titre	Année	Alternative étudiée	Type étude	Nombre de patients inclus
Linda demma (USA)	A case series of recombinant plaque factor 4 for heparin reversal after CBP	2012	Facteur 4 plaquettaire recombinant	Série de cas	21 patients
Cornelius M. Dyke (USA)	The EVOLUTION study	2006	Bivalirudine	Essai multicentrique, randomisé, prospective, contrôlé	150 patients
Sumil X. Anand (USA)	Bivalirudine utilization in cardiac surgery	2010	Bivalirudine	Présentation de la molécule (pharmacologie)	1 patient
Kendra J. Grubb (USA)	Bivalirudine: alternative anticoagulation during CPB in patients with TIH	2010	Bivalirudine	Revue systématique de la littérature	50 patients
Andreas Koster (DEU)	CHOOSE ON study	2007	Bivalirudine	Etude multicentrique ouverte, prospective	1 patient
Vivek Srivasta (GBR)	Successful on pump coronary artery bypass without using protamine	2011	Absence d'antagonisation (transfusion)	Case report	5954 patients
Eivind Ovrum (NOR)	Heparinized CPB circuits and low systemic anticoagulation: an analysis of nearly 6000 patients undergoing CABG	2011	Circuits pré-héparinés	Analyse de 11 ans de pratique	1 patient
Andrew Dao (USA)	Reversal of a patient investigational anticoagulant: Idraparinux with recombinant factor VIIa	2005	Idraparinux	Case report	18 patients
Glenn S. Murphy (USA)	Alternative anticoagulation management strategies for the patient with TIH undergoing cardiac surgery	2007	HBPM, Ancrod, Argatroban, Danaparoid sodique, Lepirudine, Bivalirudine, Heparin + inhibiteur plaquettaire	Méta-analyse	1 patient
Joseph B. Zwischenberger (USA)	Safety and efficacy of a heparin removal device: a prospective randomized preclinical outcomes study	2001	Heparin removal device	Etude prospective randomisée animale	1 patient
Haralabos Parissis (IRL)	Lepirudin as an alternative to "heparin allergy" during CPB	2011	Lepirudine	Case report	1 patient
Kenji Azuma (JPN)	Difficult management of anticoagulation with Argatroban in a patient undergoing on pump cardiac surgery	2010	Argatroban	Case report	167 patients
Theodore E. Warkentin (USA)	TIH and cardiac surgery	2003	Argatroban, Lepirudine, Bivalirudine	Revue systématique de la littérature?	chien
Mark Stafford-Smith (USA)	Efficacy and safety of Heparinase 1 versus protamine in patients undergoing CABG grafting with and without CBP	2005	Heparinase 1	Etude en double aveugle, randomisée, prospective	1 patient
Endotis (FRA)	EP 217 609	2010	EP 217 609	Etude de phase 1	chien
Albert H. O-Yurvati (USA)	Heparinless cardiopulmonary bypass with Ancrod	1994	Ancrod	Etude 2A Case report	1 patient

Tableau 1 continued

Auteur	Titre	Année	Alternative étudiée	Type étude	Nombre de patients inclus
Vytas J. Zullys (CAN)	Ancrod (Arvin) as an alternative to heparin anticoagulation for CPBP	1989	Ancrod	Étude monocentrique, prospective non randomisée	20 patients
Shvetank Agarwal (USA)	Challenges encountered with Argatroban anticoagulation during CPBP	2012	Argatroban	Case report	1 patient
Fabrizio Follis (ITA)	Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative?	2009	Argatroban	Case report	1 patient
Gillis (ISR)	Danaparoid for CPBP in patients with TIH	1997	Danaparoid sodique	Case report + 5	1 patient

CABG = coronary artery bypass graft surgery; CEC: circulation extra-corporelle; CPB/CBPP = cardiopulmonary bypass; TIH = thrombopénie induite à l'héparine

inhibe ainsi le clivage protéolytique du fibrinogène, l'activation des facteurs V et VIII, ainsi que l'activation plaquettaire induite par la thrombine.²¹

Son action anticoagulante se traduit par un allongement du temps de thromboplastine (TP) et une augmentation de l'INR (international normalized ratio) du ACT, du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et du temps de thrombine (TT).²¹

Bien que la bivalirudine ait une AMM aux Etats-Unis pour une utilisation chez les patients à haut risque de thrombopénie à l'héparine devant avoir une angioplastie coronaire percutanée,²³ l'utilisation en chirurgie cardiaque reste sujet de débat. Un pas a été franchi par la direction générale de la protection de la santé canadienne, qui recommande son utilisation pour ce même groupe de patients à risque nécessitant une angioplastie percutanée ou une chirurgie cardiaque.²⁰

De nombreuses études, répertoriées dans le Tableau 3, se sont penchées sur l'efficacité et la sécurité de la bivalirudine par rapport à l'héparine non fractionnée chez des petites cohortes de patients à risque de TIH devant avoir une chirurgie cardiaque.²⁰

En 2006, l'étude EVOLUTION-ON, qui est une étude randomisée, prospective, multicentrique, contrôlée, a comparé l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la bivalirudine à la méthode d'anticoagulation de référence (héparine non fractionnée/protamine) chez 150 patients opérés de chirurgie cardiaque sous CEC (pontage aorto-coronarien, remplacement valvulaire).⁸ Le critère de jugement principal était le taux de succès de l'intervention défini par la survie des patients, l'absence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de la nécessité d'une nouvelle revascularisation. Les 101 patients randomisés dans le groupe bivalirudine reçurent un bolus intraveineux correspondant à 1 mg·kg⁻¹ suivi d'une perfusion continue de 2,5 mg·kg⁻¹·h⁻¹, afin d'obtenir un objectif d'ACT supérieure à 2,5 fois le témoin. Les résultats montrèrent un taux de succès comparable entre les deux stratégies⁸ (Tableau 3). L'utilisation de la bivalirudine est associée à un délai plus long entre la fin de la CEC et la fermeture de la paroi thoracique (71.2 vs. 56.6 min, *P* = 0.015), sans différence statistiquement significative en terme de temps opératoire total. De plus, cette alternatives est associée à un saignement postopératoire précoce (deux heures) statistiquement supérieur (238 mL vs. 160 mL; *P* = 0.0009) sans différence statistiquement significative à 24 h (793 mL vs. 668 mL; *P* = 0.15).⁸

Cette étude a montré que la bivalirudine pouvait être un anticoagulant sûr et efficace pour les patients devant subir une chirurgie cardiaque sous CEC.

L'étude CHOOSE-ON, quant à elle, est une étude multicentrique, prospective, ouverte publiée en 2007

Tableau 2 Tableau synthétique regroupant les principales caractéristiques des différentes alternatives étudiées

Molécule	Catégorie activité	Demi-vie	Voie d'élimination	Antagoniste disponible	Schéma d'administration	Monitoring	Limites	Coût moyen pour 75 min de CEC pour un patient de 60 kg
Héparine sodique	GAG avec une activité anti-IIa et anti-Xa	45-60 min	Catabolisée par une héparinase hépatique puis éliminée sous forme inactive par voie rénale	Protamine (1 mg pour 100 UI d'héparine)	Bolus IV de 300 UI·kg ⁻¹ (Grenoble)	ACT > 250 sec	TIH Variabilité de réponse inter-individuelle	Héparine® 1.746 euros le flacon 25000/5 mL Protamine 1 % 10.108 euros 18000 UI héparine + 180 mg protamine = 19,45 euros (24,12 USD – 13,79 CAD)
Danaparoiide sodique	GAG sulfaté non hépariné Inhibition du facteur Xa	25 h	Rénale	Non	- Bolus initial de 100 UI·kg ⁻¹ 15 min avant la CEC - Ajout de 3000UI dans le circuit - Perfusion continue débutée à 200 U·h ⁻¹ et arrêtée 30 min avant l'arrêt de la CEC	Activité anti-Xa > 1,5 U·mL ⁻¹ toutes les 15 min (difficile, grande variabilité)	Pas de dose optimale (hémorragie/thrombose)	Orgaran® 750UI/0,6 mL 22,26 euros 9150 UI = 271,5 euros (336,66 USD – 382,81 CAD)
Lepirudine	IDT	80 mins	Rénale	Non	Bolus IV initial de 0,25 mg·kg ⁻¹ puis 0,2 mg·kg ⁻¹ dans le circuit de CEC Perfusion continue de 30 mL·h ⁻¹ (0,5 mg·min ⁻¹) qui est arrêtée 15 min avant la fin de la CEC	Concentration plasmatique de lepirudine > 2,5 µg·mL ⁻¹ avant la CEC puis entre 3,5 et 4,5 µg·mL ⁻¹ pendant la chirurgie ECT ACT aPTT TT	Réactions anaphylactiques graves Douleur au point de ponction Saignement	57 mg Coût non renseigné dans la base thériaque
Argatroban	IDT	39-51 min	Hépatique et gastro-intestinal	Non	Perfusion continue entre 5 et 10 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	ACT entre 300 et 400 sec	Dose optimale d'utilisation indéterminée	Arganova® 250 mg/2,5 mL 255,25 euros 22,5-45 mg 23-46 euros (28-57 USD) (32-65 CAD)
Bilavirudine	IDT	30 min	80 % protéases circulantes 20 % rénale	Non (hémodialyse)	Oui 1 mg·kg ⁻¹ puis 2,5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ (environ 5 mg·kg ⁻¹)	ACT > 2,5 témoin TP TCA TT aPTT	Délai de fermeture plus long Saignement postop précoce augmenté	Angiox® 250 mg 428,82 euros 247,5 mg = 424 euros (513 USD – 598 CAD)

Tableau 2 continued

Molécule	Catégorie activité	Demi-vie	Voie d'élimination	Antagoniste disponible	Schéma d'administration	Monitoring	Limites	Coût moyen pour 75 min de CEC pour un patient de 60 kg
Ancrod	Protéase Clivage fibrinogène	NC	Système réticulo-endothélial	Non	8,4 UI·h ⁻¹ en perfusion continue débutée 36 h avant la chirurgie puis adaptée en fonction de la fibrinogénémie	Fibrinogénémie cible entre 0,4 et 0,8 g·L ⁻¹ toutes les 4 h	Transfusion augmentée Non utilisable en urgence (concentration cible en 13 h)	Commercialisation arrêtée en 2002
EP217609	Activité anti Xa indirect IDT	20,4 h	Rénale	Avidine	NC	TP TCA aPTT	En phase 2 d'essai clinique	Non commercialisé

ACT = temps de coagulation activée; aPTT = temps de thromboplastine partielle activée; CAD = dollar canadien; CEC = circulation extra-corporelle; GAG = glycosaminoglycanes; IDT = inhibiteur direct de la thrombine; IV = intraveineuse; TIH = thrombopénie induite par l'héparine; TCA = temps de céphaline activé; TP = temps de thromboplastine; TT = temps de thrombine; UI = unité internationale; USD = dollar américain

incluant 50 patients de chirurgie cardiaque sous CEC ayant un antécédent de TIH.²² Les résultats allaient dans le même sens que l'étude EVOLUTION-ON.

Certaines études tendent à montrer que l'utilisation de la bivalirudine améliorerait angiographiquement la perméabilité et le flux dans les vaisseaux pontés lors d'un pontage aorto-coronarien.²²

Sur le plan économique, un flacon de 250 mg de bivalirudine coûte 428.82 euros (531 USD- 600 CAD). Si on se réfère au protocole utilisé dans l'étude EVOLUTION-ON, le coût moyen de cette alternative serait de 424 euros (526 USD -593 CAD) pour un patient de 60 kg, soit plus de 20 fois plus que la stratégie de référence.

Une seconde limite à l'utilisation de la bivalirudine est le risque de précipitation avec un certain nombre de médicaments: altéplase, amiodarone, amphotéricine B, chlorpromazine, diazépam, édisylate de prochlorpérazine, rétéplase, streptokinase, vancomycine.²⁴

Ancrod

L'ancrod est une protéase, dérivée du venin d'une vipère de Malaisie (*Calloselasma rhodostoma*). Elle permet une diminution de la concentration de fibrinogène via le clivage du fibrinogène A et est ensuite éliminée par le système réticuloendothélial en plusieurs jours.

L'Ancrod a été utilisé avec succès dans plusieurs cas de chirurgie cardiaque sous CEC, notamment chez des patients présentant des thrombopénies induites à l'héparine dans les années 1980.^{25,26} Une perfusion continue préopératoire de 1,65 UI·kg⁻¹ en 13 h a permis d'obtenir une concentration cible de fibrinogène entre 0,4 et 0,8 g·L⁻¹. Ces études de cas rapportent néanmoins une consommation plus importante de produits sanguins. Ancrod est malgré cela difficilement utilisable en chirurgie cardiaque en raison de son délai d'action; de plus, elle n'inhibe pas la formation de thrombine, son administration doit être lente en raison de dépôt de fibrine intra-vasculaire et aucun moyen de réversion fiable n'est disponible à ce jour.¹ Cette molécule n'est plus commercialisée en France depuis 2002.

Idraparinux

De grandes avancées ont été faites depuis la découverte du mécanisme d'action de l'héparine au niveau de la thrombine. En effet, une petite séquence de pentasaccharides compose le site de liaison à la thrombine avec une activité anti-Xa spécifique.²⁷ En se basant sur cette séquence de pentasaccharides, la synthèse de molécules avec des profils pharmacodynamiques hautement spécifiques a pu être réalisée telle que le fondaparinux. La molécule du fondaparinux est quasiment

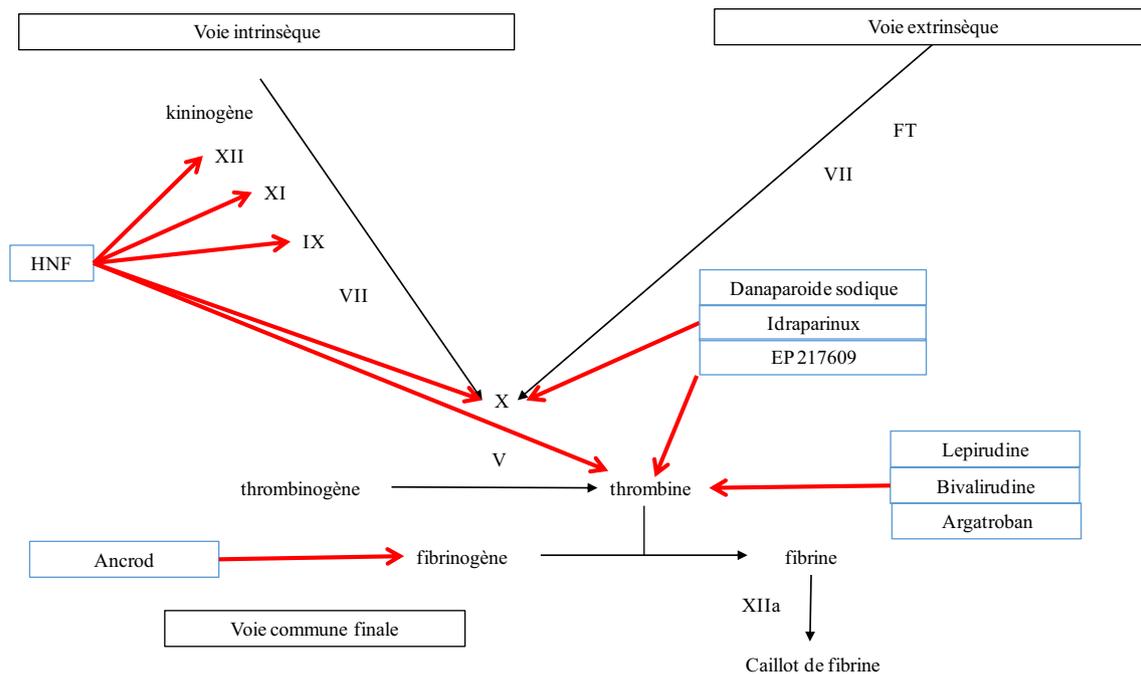


Figure Représentation schématique du mode d'anticoagulation de l'héparine non fractionnée (HNF) et de la bivalirudine. Reproduit avec la permission de: Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Mahboobi SK, Heerd PM. Bivalirudin utilization in cardiac surgery: shifting

anticoagulation from indirect to direct thrombin inhibition. Can J Anesth 2011; 58: 296-311.²⁰ HNF = héparine non fractionnée; FT = facteur tissulaire

Tableau 3 Principales études en chirurgie cardiaque comparant l'anticoagulation entre la bivalirubine et l'HNF

Étude	Patients (n)	Caractéristiques de l'étude	Critère de jugement principal	Bivalirubine vs. HNF (n, %)
Dyke <i>et coll.</i> EVOLUTION-ON [8]	98 bivalirubine 52 HNF CEC pour PAC et/ou valve	Essai ouvert, multicentrique, prospectif, 2:1, randomisé, contrôlé	Réussite de la procédure sans mortalité, IDM, AVC, 2d revascularisation coronaire J7, J30, S12	J7 94.9% vs. 96.2% J30 94.9% vs. 94.2% S12 94.8% vs. 92.2% P > 0.05
Koster <i>et coll.</i> CHOOSE-ON [22]	49, TIH ou anticorps antiF4 ou anti-héparine CEC pour PAC et/ou valve	Essai ouvert, multicentrique, prospectif	Réussite de la procédure sans mortalité, IDM, AVC, 2d revascularisation coronaire à J7	Mortalité 1 (2%) IDM 0 (0%) AVC 1 (2%) Revascularisation 1 (2%)

antiF4 = anti facteur 4 plaquettaire, AVC = accident vasculaire cérébral, CEC = circulation extra-corporelle, HNF = héparine non fractionnée, IDM = infarctus du myocarde, PAC = pontage aorto-coronarien, TIH = Thrombopénie induite par l'héparine. Reproduit avec la permission de: Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Mahboobi SK, Heerd PM. Bivalirudin utilization in cardiac surgery: shifting anticoagulation from indirect to direct thrombin inhibition. Can J Anesth 2011; 58: 296-311²⁰

identique à la séquence de pentasaccharide correspondant au site de liaison de l'héparine sur la thrombine avec une activité anti-Xa environ 300 fois supérieur.²⁷ L'Idraparinux est un analogue du fondaparinux avec une plus grande affinité pour la thrombine. L'Idraparinux a une demi-vie d'élimination de 120 h après une injection sous-cutanée, ce qui en fait un anticoagulant difficilement utilisable en

chirurgie cardiaque, d'autant plus qu'il ne se lie pas à la thrombine liée au caillot.¹⁸

EP217609

Dans la lignée de l'idraparinux, des molécules telles que l'EP42675 puis l'EP 271609 ont été synthétisées. L'EP

217609 est un nouvel anticoagulant parentéral de synthèse, qui présente les caractéristiques suivantes:²⁷

- Il est à la fois un inhibiteur indirect du facteur Xa et un inhibiteur direct de la thrombine (Figure).
- Il inhibe à la fois la thrombine libre et la thrombine liée au caillot et ceci indépendamment de l'antithrombine.
- Il a une élimination principalement rénale.
- Il a un effet dose dépendant avec les principaux tests de coagulation (aPTT, TP, TCT).
- Il n'a pas de réactivité croisée avec les anticorps anti PF4.
- Il est quasiment instantanément neutralisable par l'avidine, une glycoprotéine dérivée de l'œuf.

Cette nouvelle molécule a fait l'objet d'une étude de phase I chez 40 sujets sains.²⁸ Cette étude montre un pic de concentration après l'injection intraveineuse avec une faible variabilité entre les sujets et une bonne corrélation entre les doses injectées et les principaux tests de la coagulation que sont l'ACT, le TT ou l'activité anti-Xa. Aucun effet indésirable ne semble avoir été observé après un suivi de dix jours.

Une étude NOUVELLE de phase IIa a été débutée en 2011 par le laboratoire ENDOTIS chez 36 patients subissant une chirurgie cardiaque. Cette étude a été interrompue en 2012 et les résultats ne sont pas connus.

Discussion

L'utilisation de l'héparine et de la protamine reste la stratégie d'anticoagulation de référence en chirurgie cardiaque sous CEC. Cependant, certaines situations nécessitent d'utiliser d'autres molécules en tant qu'alternative d'anticoagulation et de mettre en place des procédures avec des schémas d'utilisation fiables et validés.

Plusieurs molécules ont fait l'objet d'étude avec des niveaux de preuve scientifique variables (case report, étude randomisée, méta-analyse,...). L'anticoagulant idéal pouvant être utilisé en chirurgie cardiaque sous CEC n'existe pas à l'heure actuelle.

La bivalirudine semble être la molécule la plus prometteuse à ce jour, du moins celle dont les études semblent les plus robustes. Elle présente l'avantage d'avoir à la fois un délai d'action rapide, une courte demi-vie d'action et un mécanisme d'élimination basé principalement sur des protéases circulantes. Le protocole d'utilisation présenté dans le Tableau 2 paraît engendrer peu de variations interindividuelles contrairement aux autres molécules étudiées. Ses principales limites sont l'absence d'antagoniste disponible à l'heure actuelle ainsi que son coût d'utilisation élevé (plus de 20 fois supérieur à l'héparine).

Les autres alternatives présentées dans cette revue systématique de la littérature ont comme principal inconvénient le fait de n'avoir été étudiées que chez un nombre restreint de patients, dans le cadre d'étude de faible niveau de preuve (case report,...) avec l'absence de protocole reproductible. De plus, la majorité de ces anticoagulants représente un coût nettement supérieur au coût de l'anticoagulation de référence. Ceci représente une limite d'utilisation majeure de ses molécules compte tenu de la politique de santé actuelle. Certains anticoagulants telles que l'ancrod semblent désuètes et ne sont d'ailleurs plus commercialisée à l'heure actuelle en France.

Cette revue systématique de la littérature présente probablement certaines limites méthodologiques: la première est l'absence d'exhaustivité possible de la recherche car de il est probable que des études appropriées sur ce sujet n'aient pas été publiées. De plus, certaines publications sélectionnées pour cette analyse ne possèdent sont de faible niveau de preuve (case report) et ne répondent donc pas au standard de qualité tel que défini dans la seconde étape de la Cochrane Collaboration Handbook.⁵ Ce travail a tenté de donner une approche globale de l'ensemble des alternatives d'anticoagulation connue à l'heure actuelle mais la poursuite de recherche de nouveaux anticoagulants pouvant être utilisé en chirurgie cardiaque sous CEC est primordial. De nouvelles molécules telles que l'EP 217609 semblent séduisantes mais restent encore au stade d'essai clinique de phase II.

En conclusion, la recherche d'alternatives fiables au couple héparine/protamine en chirurgie cardiaque devient un enjeu de santé publique compte tenu de l'existence de contre-indications indiscutables à l'héparine (TIH) mais aussi de scandales sanitaires (héparine contaminée, risque de pénurie suite à l'accident de Fukushima). Plusieurs alternatives ont fait l'objet d'essai clinique avec des résultats plus ou moins satisfaisants. De nouvelles études solides sont indispensables afin de définir un protocole fiable et reproductible en alternative à la stratégie de coagulation actuelle.

Conflit d'intérêt Aucun.

Références

1. *Murphy GS, Marymont JH.* Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 113-26.
2. *Warkentin TE, Greinacher A.* Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121-31.
3. *Park KW.* Protamine and protamine reactions. *Int J Anesthesiol Clin* 2004; 42: 135-45.

4. Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 94: 1402-8.
5. Montpas N, Desormeaux A, Keire D, Adam A. Les réactions anaphylactoïdes associées à l'héparine d'origine chinoise. *Ann Pharm Fr* 2011; 69: 258-64.
6. Le Meur N. Alerte Produit. Lettre d'information à l'attention des pharmaciens hospitaliers. 2013; Disponible à l'adresse URL: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Lettre_du_laboratoire_sanofi-aventis_France_aux_professionnels_de_sante_concernes.pdf (consulté janvier 2015).
7. Higgins J, Churchill R, Cumpston M, Chandler J S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. 2011. Disponible à l'adresse URL: <http://www.cochrane.org/handbook> (consulté janvier 2015).
8. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 533-9.
9. Doherty DC, Ortel TL, de Bruijn N, Greenberg CS, Van Trigt P 3rd. "Heparin-free" cardiopulmonary bypass: first reported use of heparinoid (Org 10172) to provide anticoagulation for cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990; 73: 562-5.
10. Grocott HP, Root J, Berkowitz SD, deBruijn N, Landolfo K. Coagulation complicating cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia receiving the heparinoid, danaparoid sodium. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 875-7.
11. Gillis S, Merin G, Zahger D, et al. Danaparoid for cardiopulmonary bypass in patients with previous heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 98: 657-9.
12. Magnani HN, Beijering RJ, ten Cate JW, Chong BH. Organ anticoagulation for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. In: Pifarre RE, editor. *New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 1997. p. 487-500.
13. Grubb KJ, Salehi P, Chedrawy EG. Bivalirudin: alternative anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 20-4.
14. Glusa E, Markwardt F. Platelet functions in recombinant hirudin-anticoagulated blood. *Haemostasis* 1990; 20: 112-8.
15. Parisis H. Lepirudin as an alternative to "heparin allergy" during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 44.
16. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062-5.
17. Azuma K, Maruyama K, Imanishi H, Nakagawa H, Kitamura A, Hayashida M. Difficult management of anticoagulation with argatroban in a patient undergoing on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 831-3.
18. Follis F, Filippone G, Montalbano G, et al. Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 592-6.
19. Agarwal S, Ullom B, Al-Baghdadi Y, Okumura M. Challenges encountered with argatroban anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28: 106-10.
20. Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Mahboobi SK, Heerd PM. Bivalirudin utilization in cardiac surgery: shifting anticoagulation from indirect to direct thrombin inhibition. *Can J Anesth* 2011; 58: 296-311.
21. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 830-9.
22. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572-7.
23. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
24. *Centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV)*. Commission permanente des médicaments. Bulletin d'information CPM No 4, 2007. Utilisation de la bivalirudine (Angiox) au CHUV. Disponible à l'adresse URL: http://www.chuv.ch/pha/pha_home/pha-medicament/pha-medicament-prescription/pha-medicament-prescription-recommandations.htm (consulté janvier 2015).
25. Ah OY, Laub GW, Southgate TJ, McGrath LB. Heparinless cardiopulmonary bypass with ancrod. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1656-8.
26. Zulys VJ, Teasdale SJ, Michel ER, et al. Ancrod (Arvin) as an alternative to heparin anticoagulation for cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1989; 71: 870-7.
27. Petitou M, Nancy-Portebois V, Dubreucq G, et al. From heparin to EP217609: the long way to a new pentasaccharide-based neutralisable anticoagulant with an unprecedented pharmacological profile. *Thromb Haemost* 2009; 102: 804-10.
28. Gueret P, Krezel C, van Giersbergen PL, Fuseau E, Petitou M, Neuhart E. First human study with EP217609, a new synthetic parenteral neutralizable dual action anticoagulant. *ICT* 2010; 177 (résumé).