

Thrombocytopénie reliée à l'utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa : que faire?

Marie-Christine Champagne, étudiante, 4^e année du B.Pharm.

Révisé par Christian Leclair, pharmacien
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

• Présentation du cas clinique

02/08/08 AM. M. SCA se présente au CHUS pour douleur rétrosternale non soulagée au repos. À l'histoire, on note comme antécédents pertinents : une dyslipidémie et un ulcus gastrique. Le patient ne prend aucun médicament et ne présente aucune allergie connue.

02/08/08 15 h 00. En raison de la persistance des douleurs rétrosternales, et ce, avec modification à l'ECG et augmentation des troponines I dosées à l'arrivée (0,34), un traitement comprenant l'aspirine 325 mg, le plavix 300 mg stat + 75 mg die et de l'héparine IV est débuté. Le tirofiban (Aggrastat) est débuté le 02/09/09 à 3 h 00 en raison de l'angine réfractaire du patient. À ce moment, le patient est un candidat pour une angioplastie d'urgence.

02/09/09. Le niveau de base des plaquettes se situe à 193 X 10⁹/L. Un décompte plaquettaire est fait 12 heures après le début du traitement. On note à ce moment une chute du niveau plaquettaire à 56 X 10⁹/L.

L'incidence de la thrombocytopénie reliée aux antagonistes GPIIb/IIIa

La thrombocytopénie aux antagonistes GPIIb/IIIa est un phénomène peu courant et souvent relié à un risque de saignement accru^{1,2,3}. L'incidence de cette thrombocytopénie est peu élevée, soit entre 0,1 % et 5,2 %, et dépend des agents impliqués ainsi que de la procédure d'administration utilisée (tableaux I et II). L'abciximab présente un taux de thrombocytopénie supérieur aux autres antagonistes GPIIb/IIIa². Toutefois, ces saignements sont généralement mineurs et ont peu de conséquences cliniques³. Plusieurs facteurs ont été associés à un accroissement des cas de thrombocytopénie. En effet, dans l'étude EPIC, la thrombocytopénie était plus susceptible de survenir chez les patients âgés souffrant d'une maladie vasculaire périphérique ou d'une coronaropathie avec atteinte tritonculaire³. De plus, une constatation importante fut faite dans l'étude EPILOG. En effet, on note, avec l'administration concomitante d'héparine et d'abciximab, un risque de thrombocytopénie accru bien que la réponse clinique lors de l'utilisation des deux agents soit meilleure². Cette réalité est aussi démontrée dans les études PRISM et PRISM-PLUS, où le taux de thrombocytopénie est supérieur lorsque l'héparine est associée au tirofiban (1,9 % vs 1,1 %)². Un ajustement de la posologie de l'héparine doit donc être fait à 70 UI/kg. Finalement, l'étude CAPTURE démontre une hausse de l'incidence de la

thrombocytopénie avec la durée d'utilisation de l'antagoniste GPIIb/IIIa, d'où l'importance de respecter les différents protocoles d'administration².

Tableau I Étude d'interventions percutanées

	Plt (X 10 ⁹ /L)	Traitement (%)	Placebo (%)	Valeur de P
RESTORE (tirofiban)	< 90 < 50	1,1 0,2	0,9 0,1	NS NS
IMPACT (eptifibatide)	< 100 < 50	2,6 0,2	2,4 0,6	NS NS
EPILOG (abciximab)	< 100 < 50	2,5 0,4	1,5 0,4	NS NS
EPIC (abciximab)	< 100 < 50	5,2 1,6	3,3 0,7	NS NS
CAPTURE (abciximab)	< 100 < 50	5,6 1,6	1,3 0	< 0,001 0,001

Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with GPIIb/IIIa. Am Heart J 1999;138:S317-S326.

Tableau II Étude du traitement de l'angine instable et de IM sans sus-décalage du segment st

	Plt (X 10 ⁹ /L)	Traitement (%)	Placebo (%)	Valeur de P
PRISM (tirofiban vs héparine)	< 90 < 50	1,1 0,4	0,4 0,1	0,04 0,04
PRISM-PLUS (tirofiban-héparine vs héparine)	< 90 < 50	1,9 0,5	0,8 0,3	NS NS
PURSUIT (eptifibatide)	< 100 < 50	4,9 0,5	4,9 0,4	NS NS
GUSTO-IV ACS (abciximab)	< 20 < 50	0,1 1,6 (ad 24 h) 1,4 (ad 48 h)	0,04 0,04	NS 0,05

Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with GPIIb/IIIa. Am Heart J 1999;138:S317-S326.

Le mode d'apparition de la thrombocytopénie aux antagonistes GPIIb/IIIa

Généralement, la thrombocytopénie aux antagonistes GPIIb/IIIa a un début très rapide, soit de moins de 24 heures dans près de 80 % des cas. Cette thrombocytopénie est généralement profonde (< 20 X 10⁹/L) et le niveau plaquettaire redevient normal après l'arrêt de l'administration du tirofiban. En effet, les antagonistes

GPIIb/IIIa ont un potentiel élevé de réversibilité permettant une récupération en 4 à 7 jours et ce, à une vitesse de 20×10^9 plaquettes/L par jour^{2,3}.

La pathophysiologie exacte de la thrombocytopenie aux antagonistes GPIIb/IIIa n'est pas totalement élucidée bien que plusieurs mécanismes aient été proposés. En effet, les médicaments provoquant une thrombocytopenie agissent principalement de deux façons : soit par une augmentation de la destruction des plaquettes, soit par une diminution de la production. L'hypothèse s'avérant jusqu'à présent la plus valable en ce qui a trait à la thrombocytopenie aux antagonistes GPIIb/IIIa serait un accroissement de la destruction des plaquettes par un processus immunologique³. Deux situations seraient aujourd'hui envisageables. Une possibilité serait qu'il existe des anticorps (Ac) aux antagonistes GPIIb/IIIa préexistants à la surface des plaquettes. Or, la liaison de l'antagoniste GPIIb/IIIa à son récepteur provoquerait un changement de sa conformation entraînant l'expression de nouveaux épitopes, soit les « ligands induced binding sites » (LIBS). Ces LIBS réagiraient par la suite avec les Ac déjà présents dans le plasma, produisant alors une destruction plaquettaire par la rate et le système réticuloendothélial. À l'opposé, les Ac pourraient être produits uniquement en présence de l'antagoniste GPIIb/IIIa et, tout comme dans l'hypothèse d'Ac préexistants, entraîneraient une destruction plaquettaire en se liant aux LIBS². Toutefois, ces hypothèses ont été principalement soumises dans le cadre d'essais cliniques avec abciximab, que l'on sait déjà plus immunogène⁴. Par conséquent, il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus à tous les antagonistes GPIIb/IIIa. Ainsi, les études présentement en cours devront être poursuivies afin de nous aider à comprendre précisément le mécanisme impliqué dans la thrombocytopenie au tirofiban et aux antagonistes GPIIb/IIIa.

Les différentes causes possibles de la thrombocytopenie

Il est important de définir la cause réelle de la thrombocytopenie lorsque celle-ci se présente afin de pouvoir agir adéquatement. Par conséquent, une évaluation des

différentes causes possibles doit être effectuée afin d'établir avec certitude que l'antagoniste GPIIb/IIIa est en cause dans la thrombocytopenie rencontrée¹. Les autres étiologies doivent donc être éliminées. Effectivement, la thrombocytopenie à l'héparine (TIH-2) est un phénomène relativement fréquent pouvant survenir dans 1 % à 3 % des cas⁵. Cette thrombocytopenie apparaît généralement après plusieurs jours de traitement, ne répond pas à une transfusion plaquettaire et est souvent associée à un risque plus élevé de thrombus et de saignements^{2,5}. De plus, il est important de vérifier s'il y a eu une administration antérieure d'héparine au cours des trois mois précédant la réadministration de celle-ci avec l'antagoniste GPIIb/IIIa. En effet, une thrombocytopenie rapide en moins de 24 heures peut être déclenchée au moment de la réadministration d'héparine et peut être facilement confondue avec celle due aux antagonistes GPIIb/IIIa étant donné son début rapide^{2,5}. Un dosage des Ac héparine-dépendants est recommandé afin de déterminer l'origine véritable de la thrombocytopenie⁵. La pseudothrombocytopenie est aussi une situation possible qu'il faut éliminer. La pseudothrombocytopenie est définie comme une erreur de lecture au moment du décompte plaquettaire attribuable à l'agent antiplaquettaire utilisé. En effet, l'EDTA peut entraîner un excès de coagulation des plaquettes, causant ainsi une lecture erronée. Un nouveau dosage à l'aide d'un autre diluant comme le citrate de sodium doit être effectué afin d'écartier cette possibilité³. Finalement, la coagulation intravasculaire disséminée, le syndrome hémolytique urémique, la thrombocytopenie purpura, les infections aiguës ainsi que la thrombocytopenie immunitaire sont tous des phénomènes rares que l'on doit éliminer. Cette démarche est importante afin de déterminer avec certitude la cause réelle de la thrombocytopenie. Voir tableau III.

La prévention de la thrombocytopenie aux antagonistes GPIIb/IIIa

Quelques éléments peuvent prédisposer certains individus à développer une thrombocytopenie (tableau IV).

Tableau III Mode d'apparition de la thrombocytopenie

Antagonistes GPIIb/IIIa ²	Héparine (TIH-2) ⁵
Mécanisme immunitaire probable	Mécanisme immunitaire certain
Début rapide (< 24 h)	Début lent (5-10 jours)
Thrombocytopenie sévère (< 20×10^9 /L)	Thrombocytopenie modérée (< 50×10^9 /L)
Pas de complications thromboemboliques associées	Associée à des complications thromboemboliques.
Potentiel de réversibilité élevé	Potentiel de réversibilité faible
	Dosage Ac héparine-dépendants possible

Warkentin T, Barkin R. Newer Strategies for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):181-195.
 Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1999;138:S317-S326.

En effet, l'âge (> 65 ans), le poids (< 90 kg) et le niveau de plaquettes initial (< 150 X 10⁹/L) sont tous des éléments associés à un risque de complications thrombocytopéniques plus important¹. Ainsi, il est clair que les méthodes préventives constituent le meilleur moyen d'échapper à une chute importante des plaquettes. On recommande donc un décompte plaquettaire initial afin d'empêcher l'utilisation de l'agent chez les individus ayant un niveau de plaquettes de base inférieur à 100 X 10⁹/L. Ce décompte devra aussi être répété deux à quatre heures après le début de l'administration de l'antagoniste GPIIb/IIIa afin de permettre un arrêt rapide de l'agent si le niveau de plaquettes chute considérablement². De plus, étant donné le risque supérieur de thrombocytopenie au moment de l'administration concomitante d'un antagoniste GPIIb/IIIa et d'héparine, on suggère aussi d'ajuster la dose d'héparine à 70 UI/kg². Finalement, un suivi périodique des plaquettes toutes les 24 heures est suggéré après l'administration de la première dose. Ces méthodes préventives permettront alors de réduire le risque de développer une thrombocytopenie¹.

Tableau IV Facteurs prédictifs du développement de la thrombocytopenie

Reliés au patient	Reliés au traitement
Âge > 65 ans	Dose utilisée
Poids < 90 kg	Durée de l'exposition
Plaquettes < 150 X 10 ⁹ /L	Nature des agents coadministrés
	Structure des drogues
	Nouvelle exposition à l'agent

Ferguson J et coll. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. Am Heart J 1998;135:S77-S89.

Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Am Heart J 1999;138:S317-S326.

Le traitement de la thrombocytopenie aux antagonistes GPIIb/IIIa

La première étape du traitement de la thrombocytopenie au tirofiban consiste à cesser l'antagoniste GPIIb/IIIa ainsi que les autres agents potentiellement en cause tels que l'héparine dès que le décompte plaquettaire chute sous les 100 X 10⁹/L^{1,2}. D'autres mesures doivent aussi être prises afin de minimiser les risques de saignement comme l'administration de docusate de sodium, le repos au lit et la restriction des injections intramusculaires². Étant donné le risque élevé d'hémorragie spontanée lorsque le niveau plaquettaire atteint les 20 X 10⁹/L, une transfusion plaquettaire doit être envisagée. Il n'existe actuellement pas de consensus clairement défini concernant le niveau auquel cette transfusion doit être permise. Certains auteurs chiffrent la valeur à 20 X 10⁹/L tandis que d'autres la fixent à 11 X 10⁹/L². Il est donc important de déterminer les facteurs de risque de

saignement de chaque patient afin de décider si oui ou non une transfusion plaquettaire doit être donnée. Ce risque doit aussi être déterminé afin d'évaluer la cessation des autres agents antiplaquettaires tels que l'aspirine et le clodidogrel¹. Effectivement, étant donné le risque élevé de complications thrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu ou après une intervention percutanée, on suggère généralement de poursuivre les agents à moins que le risque de saignement soit important ou qu'il s'agisse d'une thrombocytopenie profonde^{1,2}. En outre, un suivi étroit des plaquettes doit être effectué au moment de l'apparition d'une thrombocytopenie. On recommande donc un décompte plaquettaire toutes les 6 à 12 heures jusqu'à ce que le niveau soit supérieur à 100 X 10⁹/L¹. Généralement, ce décompte redevient normal quelques jours après une augmentation des plaquettes de 20 X 10⁹/L par jour. De plus, si aucune amélioration notable n'est perçue deux jours après l'arrêt de l'agent, une autre cause de thrombocytopenie doit être établie. En effet, à cause de son potentiel élevé de réversibilité, la thrombocytopenie au tirofiban est normalement de courte durée après la cessation de l'administration de cet agent. Le tableau V résume ces éléments.

Tableau V Traitement de la thrombocytopenie aux antagonistes GPIIb/IIIa

Plaquettes	Traitement
> 100 X 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas changer le traitement reçu • Éviter les IM
< 100 X 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser l'administration de l'antagoniste GPIIb/IIIa • Cesser l'administration de l'héparine • Repos au lit afin d'éviter les chutes • Docusate de sodium • Éviter les IM • Décompte plaquettaire q12h jusqu'à > 100 X 10⁹/L
< 20 X 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser l'administration de l'antagoniste GPIIb/IIIa • Cesser l'administration de l'héparine • Considérer l'arrêt de l'aspirine et du clopidogrel • Transfusion plaquettaire

Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Am Heart J 1999;138:S317-S326.

Résolution du cas-patient

À la suite de la chute des plaquettes à 52 X 10⁹/L, l'héparine et le tirofiban sont immédiatement cessés, soit le 09/09 à 14 h 25. Un suivi étroit du bilan sanguin est ensuite effectué toutes les 12 heures afin de prévenir toute détérioration de l'état et d'évaluer l'amélioration clinique du patient. Dans ce cas, étant donné la vitesse de la diminution du nombre de plaquettes et l'absence d'administration antérieure d'agents pouvant causer une

thrombocytopénie (héparine), l'hypothèse de la thrombocytopénie au tirofiban a rapidement été émise. De plus, on a aussi considéré l'arrêt du clopidogrel si le décompte plaquettaire diminuait sous les $50 \times 10^9/L$ et de l'aspirine s'il atteignait les $40 \times 10^9/L$. Ces barèmes ont été déterminés selon les facteurs de risque du patient à développer un saignement ou un thrombus. Pour ce patient, le retour à une numérotation des plaquettes supérieure à $100 \times 10^9/L$ a été plutôt rapide, soit 3 jours ($56 \rightarrow 77 \rightarrow 107$). Le patient a pu donc retourner à la maison compte tenu de la stabilité de son état.

Conclusion

La thrombocytopénie au tirofiban et aux autres antagonistes GPIIb/IIIa est un phénomène peu fréquent, apparaissant soudainement et ayant un potentiel élevé de réversibilité. Bien que le mécanisme de cet effet secon-

daire ne soit pas entièrement élucidé, on croit de plus en plus à un processus immunologique. Afin de prévenir le développement de cette thrombocytopénie et les complications reliées à celle-ci, des méthodes préventives comme le suivi étroit du bilan sanguin se doivent d'être mises en place. Ainsi, la thrombocytopénie aux antagonistes GPIIb/IIIa sera minimisée et on pourra bénéficier de tous les avantages cliniques de cette nouvelle classe d'antiplaquettaires, et ce, en toute sécurité.

Références

1. Ferguson J et coll. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1998;135:S77-S89.
2. Madan M, Berkowitz S. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1999;138:S317-S326.
3. Pharand C, Kertland H. Utilisation actuelle et future dans antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa. Toronto, CCPN, 2001, p. 7-79.
4. Adgey J. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1998;135:S43-S55.
5. Warkentin T., Barkin R. Newer Strategies for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):181-195.