

**RCP nationaux Acloline<sup>®</sup>, Atenativ<sup>®</sup>**

**Indications AMM**

• **[ACLOTINE] Déficits constitutionnels en antithrombine :**

- Traitement des accidents thromboemboliques, en association avec l'héparine, lorsque l'héparine utilisée seule est inefficace
- Prévention des thromboses veineuses en cas de situation à risque élevé (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse), lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine

<b>AMM nationale</b>	■ 30/12/1998
<b>Avis HAS / CT</b>	■ <u>19/05/1999</u>
SMR important, ASMR majeure.	
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ <u>23/07/1999</u>
<b>Liste en sus</b>	■ <u>10/05/2005</u>
<b>Liste de rétrocession/Prise en charge</b>	■ <u>26/12/2004</u> ; <u>24/12/2004</u>

• **[ATENATIV] Déficit congénital en antithrombine :**

- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué.
- Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque (en particulier lors d'une intervention chirurgicale ou pendant la période du post-partum), en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.

<b>AMM nationale</b>	■ 14/02/2020
<b>Avis HAS / CT</b>	■ <u>30/06/2021</u>
SMR important, ASMR V (pas d'amélioration)	
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ <u>19/11/2021</u>
<b>Liste en sus</b>	■ <u>19/11/2021</u>
<b>Liste de rétrocession/Prise en charge</b>	■ <u>29/09/2021</u> ; <u>19/11/2021</u>

• **Déficits acquis en antithrombine**

- **[ACLOTINE] Déficits acquis sévères (< 60%) en antithrombine<sup>1</sup>**
- **[ATENATIV] Déficit acquis en antithrombine chez les patients adultes**

<b>AMM nationale</b>	■ [ACLOTINE] : 30/12/1998 ■ [ATENATIV] : 01/04/2022
<b>Avis HAS / CT</b>	■ [ACLOTINE] : <u>19/05/1999</u> → SMR important, ASMR majeure ■ [ATENATIV] : <u>09/11/2022</u> → SMR important, ASMR V
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ [ACLOTINE] : <u>23/07/1999</u> ■ [ATENATIV] : <u>05/05/2023</u>
<b>Liste en sus</b>	■ [ACLOTINE] : <u>10/05/2005</u> ■ [ATENATIV] : <u>05/05/2023</u> (déficit acquis sévère en antithrombine <60%)
<b>Rétrocession</b>	■ [ACLOTINE] : <u>26/12/2004</u> ; <u>24/12/2004</u> ■ [ATENATIV] : <u>05/05/2023</u>

<sup>1</sup> **22/03/2019** : ANSM/Mise à jour du RCP relative à la modification du libellé de l'indication AMM dans les déficits acquis sévères (<60%) en antithrombine → suppression des mentions : « dans les CIVD graves, évolutives, notamment associées à un état septique ». N.B : Suite à la méta-analyse d'Allingstrup et al (ayant montré que l'administration d'antithrombine chez des patients en réanimation et ayant une CIVD entraînait une augmentation du risque de saignements chez ces malades), le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human / EMA) a demandé à l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques commercialisant en Europe des médicaments injectables à base d'antithrombine humaine de déposer une variation pharmaceutique auprès des Autorités de santé afin de supprimer l'indication de l'antithrombine dans le traitement des CIVD graves.

**Situations hors AMM**

pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque

- Circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque en cas d'héparino-résistance

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU février 2010

L'antithrombine III (AT III) humaine est un inhibiteur physiologique de la coagulation, qui agit principalement sur la thrombine et le facteur X activé ainsi que sur les formes activées de facteurs IX, XI et XII. Cette réaction est catalysée par l'héparine. La circulation extra-corporelle nécessite que le patient soit anticoagulé par de l'héparine. L'héparinothérapie augmente le turn-over de l'antithrombine entraînant une diminution des taux plasmatiques d'antithrombine. Le taux d'antithrombine en-dessous duquel il n'y a plus d'interaction possible avec l'héparine est estimé de façon variable selon les auteurs entre 60 et 25-30 %. Ce mécanisme pourrait expliquer le phénomène d'héparinorésistance. Le traitement substitutif par antithrombine humaine potentialise l'effet anticoagulant de l'héparine. Cependant, d'une part le dosage de l'AT III est peu courant et le résultat varie en fonction de l'appareil, de la procédure et du centre (non systématisable) et d'autre part, l'héparino-résistance est difficile à déterminer : elle se situerait autour d'un taux en AT < 60%. **L'insuffisance des données en 2010, n'a pas permis pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'Acloline® dans la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque avec apparition d'héparino-résistance.**

**Pertinence scientifique** : Slaughter TF et al, 2001; Lemmer JH Jr et al, 2002 ; Williams MR et al, 2000

- Prévention thrombotique au cours de l'hémofiltration continue

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU février 2010

**En 2010, il n'existe pas de preuve de l'intérêt prophylactique de l'antithrombine pour éviter la thrombose des filtres d'hémofiltration.** Il n'existe aucune évaluation des effets indésirables potentiels et notamment du risque hémorragique lorsque l'antithrombine est ajoutée à l'héparine. Les seules études publiées réalisées avec l'Acloline® montrent un allongement de la durée de vie des filtres sans bénéfice réel pour le patient. En chirurgie cardiaque, la CEC entraîne un déficit en ATIII. Pour prévenir la formation de caillot intra filtre, on utilise préférentiellement l'héparine, la résistance à l'héparine étant rare (1-2%). En réanimation chirurgicale où l'hémofiltration est très courante, on utilise également l'héparine (la résistance à l'héparine est plutôt rare) si les équipes ne sont pas formées à l'usage du citrate. Il est exceptionnel d'observer des durées de vie des filtres anormales dès lors que la machine est correctement réglée. **En conclusion, pour justifier l'utilisation de l'Acloline® en hémofiltration, il faudrait mettre en place des études prospectives randomisée en double-aveugle versus placebo chez des patients recevant de l'héparine et des études de tolérance.**

**Pertinence scientifique** : Du Cheyron D et al, 2006 ; Slaughter TF et al, 2001 ; Lafargue M et al, 2008.

- Syndrome néphrotique chez l'enfant

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU février 2010

Quelques études publiées montrent une diminution de l'antithrombine III dans le syndrome néphrotique de l'enfant avec une augmentation des accidents thromboemboliques. Une seule étude japonaise a été réalisée avec l'antithrombine III en prophylaxie d'événements thromboemboliques lors d'un syndrome néphrotique chez des enfants ayant un taux d'ATIII < 70 %. Parmi les 8 enfants de cette étude, un enfant a développé une complication thromboembolique après administration d'ATIII. Cette étude n'a pas permis de conclure à l'utilité de l'antithrombine III en prophylaxie lors du syndrome néphrotique. **L'insuffisance des données en 2010, n'a pas permis d'évaluer le bénéfice/risque d'Acloline® dans le syndrome néphrotique de l'enfant.**

**Pertinence scientifique** : Zaffanello M et al, 2009 ; Oikawa T et al, 1993.

- Déficits acquis sévères (<60%) en antithrombine III (AT III) secondaires à un traitement par L-Asparaginase.

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ Avis du CPJP 14/10/2009

*Une revue de la littérature a été effectuée en septembre 2009 par le Secrétariat Scientifique de la JP (COMEDIMS).*

- **Traitement préventif** : le **niveau de preuve est insuffisant**, il n'existe que peu de données pour le moment pour instituer une prévention systématique chez tous les patients (étude PARKAA 2003). Un essai randomisé conduit par le BFM allemand (étude Thrombotect), comparant différents traitements antithrombotiques lors de la phase d'induction de la chimiothérapie, chez des enfants atteints de LAL, est actuellement en cours.

- **Traitement curatif** : une substitution par l'antithrombine III semble efficace **uniquement en cas de déficit important en AT III** (selon les études : **taux seuil entre 50% et 70%**). Au cours d'un traitement par Kidrolase® (L-Asparaginase), un **traitement substitutif** doit être effectué si l'AT III est inférieure à 60% (mentionné dans le RCP de Kidrolase®).

**Pertinence scientifique** : Korte W et al, 2003 ; Mitchell LG et al, 2003 (étude PARKAA) ; Ruud E et al, 2006 ; Mazzucconi MG et al, 1994 ; Pogliani EM et al, 1995 ; Nowak-Göttl U et al, 1996 ; Tissot E et al, 2000 ; Mitchell L et al, 2003 ; Meister B et al, 2008 ; Hunault-Berger M et al, 2008 ; Astwood E, 2011.

## Références

- Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2.
- Astwood E, Vora A, Personal practice: how we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Mar;152(5):505-11.
- Du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C et al, Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case control study *Crit Care*. 2006; 10(2):R45.
- Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M et al, for the GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang), Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study, *Haematologica*, 2008, 93:1488-1494.
- Korte W, Greiner J, PARKAA paves the way, *Thromb Haemost*, 2003; 90(2):163-4.
- Lafargue M, Joannes-Boyau O, Honoré PM et al, Acquired deficit of antithrombin and role of supplementation in septic patients during continuous veno-venous hemofiltration *ASAIO J*. 2008Jan-Feb;54(1):124-8.
- Lemmer JH Jr, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Feb; 123(2):213-7.
- Mazzucconi MG, Gugliotta L, Leone G et al, Antithrombin III infusion suppresses the hypercoagulable state in adult acute lymphoblastic leukaemia patients treated with a low dose of Escherichia coli L-asparaginase. A GIMEMA study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994 ; 5(1):23-8.
- Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A et al, Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2008; 50: 298-303.
- Mitchell LG, Andrew M, Hanna K et al, Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003; 15; 97(2):508-16.
- Mitchell L, Andrew M, Hanna K et al, Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study, *Thromb Haemost*, 2003; 90(2): 235-44.
- Nowak-Göttl U, Kuhn N, Wolff JE et al, Inhibition of hypercoagulation by antithrombin substitution in E. coli L-asparaginase-treated children. *Eur J Haematol*. 1996;56(1-2):35-8
- Oikawa T, Muramatsu Y, Akashi S, Usui N. Prophylactic use of concentrated antithrombin III preparation in children with nephrotic syndrome (Article in Japanese) *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1993 Oct;35(10):1163-9
- Pogliani EM, Parma M, Baragetti I et al. L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: the role of human antithrombin III concentrates in regulating the prothrombotic state induced by therapy. *Acta Haematol* 1995;93:5-8.
- Ruud E, Holmstrøm H, de Lange C et al, Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006; 23(3):207-16.
- Slaughter TF, Mark JB, El-Moalem H, Hayward et al, Hemostatic effects of antithrombin III supplementation during cardiac surgery: results of a prospective randomized investigation: *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Jan; 12(1):25-31.
- Tissot E, Demoly P, Plouvier E et al, Déficits acquis en fibrinogène et en antithrombine III au cours des traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *J Pharm Clin* 2000 ;19 :115-7.
- Williams MR, D'Ambrà AB, Beck JR et al, A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance *Ann Thorac Surg*. 2000 Sep;70(3):873-7.
- Zaffanello M, Brugnara M, Fanos V, Franchini M. Prophylaxis with AT III for thromboembolism in nephrotic syndrome: why should it be done? *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(3):713-6.