

Surveillance biologique d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

1. Structure et mode d'action

1.1. Structure

Les héparines sont des mélanges hétérogènes de mucopolysaccharides sulfatés. Il existe 2 types d'héparines : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Les HNF sont extraites principalement de l'intestin de porc, leur poids moléculaire varie de 4000 à 30 000 daltons avec un poids moyen de 10 000 à 15 000 Da.

Les HBPM sont obtenues à partir de l'HNF par différents procédés chimiques ou enzymatiques, leur poids moléculaire est de l'ordre de 5000 Da.

1.2. Mode d'action

Les héparines accélèrent la vitesse d'action de l'antithrombine.

Elles n'acquièrent leur activité anticoagulante qu'après fixation sur l'antithrombine III (AT III) par l'intermédiaire d'une structure de 5 sucres (pentasaccharidique).

Il faut donc 2 conditions à l'action des héparines : l'AT III doit être quantitativement et qualitativement normale et le site pentasaccharidique de l'héparine, qui est le site de fixation à l'AT III, doit être présent sur 1/3 des chaînes.

Les chaînes de masse moléculaire < 5400 Da ont une activité essentiellement anti-Xa tandis que les chaînes de masse moléculaire supérieure ont également une activité anti-IIa. Ceci est dû au fait que l'inhibition de la thrombine requiert la liaison de la chaîne de l'héparine à la fois à l'AT III et à la thrombine (II), tandis que l'inhibition du facteur Xa ne requiert que la liaison de la chaîne d'héparine à l'AT III (voir enseignement sur la « pharmacologie des héparines »)

Les HNF ont un rapport antiXa/antiIIa égal à 1.

Les HBPM ont une activité antiXa prédominante mais différente selon les spécialités ; l'activité anti-IIa nécessite un PM>5400 Da.

	anti Xa / anti IIa
HNF	1
HBPM :	
-Innohep® (tinzaparine)	1,5 à 2
-Fragmine® (daltéparine)	2 à 3
-Lovenox® (énoxaparine)	3 à 4
-Clivarine® (réviparine)	3,5
-Fraxiparine® (nadroparine)	3 à 4
HEPARINOIDE : Orgaran®	20

2. Indications des HBPM

Les HBPM sont indiquées en prophylaxie et en traitement curatif des thromboses veineuses, et en cardiologie selon les spécialités. Du fait de leur confort d'utilisation, elles remplacent les HNF dans de nombreuses indications.

3. Conduite du traitement

3.1. Bilan pré thérapeutique

Il doit comporter la recherche d'une contre-indication par l'interrogatoire et l'examen clinique:

- ATCD de TIH
- Risque hémorragique : thrombopathie constitutionnelle ou acquise, lésion organique susceptible de saigner
- Endocardite infectieuse

Un bilan biologique initial doit être effectué : plaquettes, TP, TCA, clairance de la créatinine

L'utilisation des HBPM est contre indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (Cl < 30ml/mn), déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (30<Cl<60 ml/mn).

3.2. Voie d'administration et pharmacocinétique

Les HBPM ont une élimination rénale d'où le risque d'accumulation au cours de l'insuffisance rénale, elles ont une demi-vie longue de l'ordre de 3 à 6 heure et leur pharmacocinétique est indépendante de la dose ; elles sont administrées par voie SC, leur biodisponibilité est proche de 100%. Leur effet pharmacologique est prévisible et reproductible, ce qui explique le schéma simplifié de surveillance.

3.3. Modalités thérapeutiques

3.3.1. Prévention des thromboses veineuses

En prévention risque modéré, les doses sont de 1750 à 3000 UI selon les spécialités d'HBPM en 1 injection.

En prévention risque élevé les doses d' HBPM sont de 1750 à 3000 UI en 1 injection.

3.3.2. Traitement des thromboses veineuses

Les HBPM sont administrées par voie SC à raison de 2 injections par jour de 100UI/kg (Fragmine®, Fraxiparine®, Lovenox®) ou d'une injection par jour de 175UI/kg (Innohep®) ou 171UI/kg (Fraxodi®).

4. Surveillance biologique du traitement par HBPM

Dans tous les cas, il est indispensable de **surveiller le taux de plaquettes** avant le traitement puis 2 fois par semaine pendant 1mois, puis 1 fois par semaine.

En traitement préventif et curatif, le traitement par HBPM ne nécessite **habituellement pas de surveillance de l'hémostase** (excepté le taux de plaquettes) sauf chez le sujet âgé, les malades présentant un poids supérieur ou inférieur à la normale, chez l'insuffisant rénal, en cas de manifestations hémorragiques.

Le TCA ne sera allongé qu'en cas de traitement curatif : il est inutile car il ne prédit ni le risque hémorragique ni l'efficacité antithrombotique.

Le seul test utilisable est le dosage de l'activité anti-Xa. La méthode chromométrique basée sur le TCA est moins sensible que la méthode chromogénique qui est la méthode de référence, elle mesure l'activité anti-Xa à l'aide d'un substrat chromogène du facteur Xa : le complexe ATIII-héparine présent dans le plasma provoque une inactivation du F Xa et donc la diminution de l'hydrolyse de son substrat. A l'équilibre de la réaction, la DO obtenue est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine. La calibration du test doit être propre aux HBPM.

Le prélèvement doit être réalisé au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM, sauf pour Innohep® et Fraxodi® pour lesquelles le prélèvement doit être réalisé 4 à 6 h après l'injection.

Les valeurs attendues de l'activité anti-Xa varient en fonction des spécialités et des indications (voir le Vidal), elles sont en général pour un traitement curatif entre 0,5 et 1 UI/mL, pour un traitement préventif risque modéré autour de 0,2 UI/mL et pour un traitement préventif risque élevé autour de 0,4 UI/mL.

Une activité anti-Xa > 1,8 UI/mL pourrait traduire un surdosage.

5. Complications des traitements par l'héparine

Voir cours "surveillance biologique d'un traitement par HNF".

Bibliographie :

- Hématologie biologique et clinique, G. Sébahoun, 2^{ème} édition, Arnette, 2005.
- Hémorragies et thromboses, Du diagnostic au traitement, M.-M. Samama, abrégés Masson, 2004.

(BELLITY A, GERARD J, juin 2006)