



## DOCUMENTS



# INDICATIONS DES HBPM EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

Dr Nairouz Ghannouchi Jaafoura, Pr Fethi Bahri  
Service de médecine interne et maladies infectieuses CHU Hached (Sousse)  
Conférence présentée à la 7<sup>ème</sup> journée de médecine d'urgence du centre, 10 mars 2007

### INTRODUCTION - HISTORIQUE :

La découverte de l'héparine remonte à environ un siècle (1916). Elle est attribuée à Jay McLean qui avait observé que des extraits de foie possédaient une activité anticoagulante. Le terme « héparine » est d'ailleurs issu du grec hêpar qui signifie foie. Ce n'est qu'en 1935 que fut extraite l'héparine purifiée et à la fin des années trente, les premiers essais en prévention de la maladie thromboembolique ont eu lieu en milieu orthopédique. C'est en 1976 que Anderson démontre l'influence de la masse moléculaire sur les propriétés anticoagulantes de l'héparine. Il démontra que l'activité anti-Xa était indépendante de la masse moléculaire alors que l'activité inhibitrice de la thrombine nécessitait une chaîne saccharidique plus longue. Dès lors, la recherche sur les héparines de bas poids moléculaires s'est intensifiée avec un rôle important de l'industrie pharmaceutique française qui développe deux produits couvrant 75 % des ventes mondiales : L'énoxaparine proposée par Aventis et la nadroparine proposée par Sanofi- Synthélabo.



Après une vingtaine d'année d'utilisation, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont supplanté les héparines standard non fractionnées puisque, à efficacité équivalente, elles sont d'une plus grande maniabilité en terme de surveillance de la coagulation et contrairement à l'héparine qui nécessite un monitoring du TCA, aucun contrôle biologique n'est nécessaire avec les HBPM.

Les recherches dans ce domaine continuent et la mise au point de nouveaux anticoagulants est en cours.

### POURQUOI UNE HBPM ?

A efficacité égale, l'utilisation des HBPM offre certains avantages par rapport à l'héparine standard. En effet, leurs propriétés pharmacocinétiques et leurs biodisponibilité rendent leur utilisation facile, autorisant un rythme d'injection quotidien ou biquotidien par voie sous cutanée. Leur activité biologique, évaluée par l'activité anti-Xa, est prédictible par rapport au poids sauf dans les situations de poids très élevé ou très faible (< 40 kg). Ainsi, avec une dose adaptée au poids, plus de 75 % des patients sont dans la zone thérapeutique dès la première injection et le demeurent tout le long du traitement. Le traitement par HBPM est donc prescrit à une dose adaptée au poids sans contrôle biologique (**niveau 1**).

La mesure de l'activité anti-Xa n'est réservée que pour détecter une accumulation dans les situations fréquemment associées à ce risque : insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), cachexie ou une hémorragie inexpliquée.

Dans tous les cas, la clairance de la créatinine sera estimée selon la formule de Cockcroft, à partir d'un poids récent du patient et d'un dosage de la créatinine plasmatique récent, particulièrement au-delà de 75 ans et avant d'initier un traitement à dose curative.

L'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine de l'ordre de 30ml/min). Elle est déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère, et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (Cl créat de l'ordre de 30 à 60 ml/min).

- Le risque d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), potentiellement grave et susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses, existe avec les HBPM et donc la surveillance de l'héмограмme est impérative.

Une numération plaquettaire doit être réalisée :

- Avant le traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures
- 2 fois par semaine pendant la durée du traitement
- 1 fois par semaine au-delà d'un mois de traitement.

Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) ou nombre inférieur à 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> doit donner l'alerte.

- Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue, toutefois certaines associations augmentant le risque hémorragique sont "déconseillées" (aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, A.I.N.S. par voie générale, Dextran 40), et d'autres nécessitent des "précautions d'emploi" particulières (AVK, anti-agrégants plaquettaires). Ces risques d'interaction sont d'autant plus à craindre qu'il s'agit d'un traitement curatif (quel que soit l'âge du patient), et/ou d'un sujet âgé (quelle que soit la dose d'HBPM utilisée). En toutes circonstances, ces associations médicamenteuses, si elles sont réalisées, nécessitent un suivi clinique (et biologique si nécessaire) particulièrement rigoureux.

## QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES HBPM ?

Les indications des HBPM sont d'une part préventives, d'autre part curatives.

### A- LES INDICATIONS PREVENTIVES :

Les indications préventives des HBPM concernent la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Cette prévention comprend cependant d'autres mesures non médicamenteuses :

- lutte contre l'alitement prolongé
- contention mécanique
- en chirurgie, utilisation de l'anesthésie rachidienne et mobilisation précoce
- surveillance clinique des membres inférieurs dans les différentes situations à risque

#### 1- En Milieu Chirurgical :

Le risque de survenue d'un accident thromboembolique en post opératoire est très élevé et le bénéfice d'une prévention fondée sur le recours aux HBPM est établi. Ceci a été démontré dans de nombreuses disciplines : Chirurgie générale et chirurgie orthopédique surtout mais également en neurochirurgie, en chirurgie vasculaire...Ainsi et à titre d'exemple, l'incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) après remplacement prothétique de hanche et en l'absence de toute mesure prophylactique, se situe entre 50 et 60 %. De même, les patients opérés d'une chirurgie intracrânienne ont une incidence de TVP élevée, de l'ordre de 20 à 35% dans la période postopératoire en l'absence de prophylaxie.

Il est à noter cependant que toutes les interventions n'ont pas le même risque, et d'autre part, outre le risque lié à la chirurgie, il existe un risque lié au patient (âge supérieur à 40 ans, obésité, maladie variqueuse, antécédents thrombotiques, thrombophilie...). C'est ainsi qu'on a défini des « niveaux de risque de thromboses veineuses » qui sont classés comme :

- Faible** pour la chirurgie des varices, la chirurgie abdominale non majeure (Chirurgie pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire), arthroscopie ou ligamentoplastie du genou, ...
- Modéré** pour la chirurgie de varices en cas de dissection étendue et/ou hémorragique, de durée opératoire anormalement prolongée ou en cas d'urgence.
- Elevé** pour la chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladies inflammatoires ou cancéreuses du tractus digestif) même en l'absence de cancer, la chirurgie bariatrique, la prothèse totale de la hanche ou du genou, la chirurgie ouverte du bas appareil urinaire, néphrectomie, transplantation rénale...



Dans les situations à risque élevé en chirurgie digestive, les **HBPM** réduisent de 72% l'incidence des événements phlébographiques et cliniques par rapport à un placebo (**niveau 1**). L'incidence des hémorragies est doublée mais reste faible dans le groupe HBPM (2,8% environ). Comparés à l'HNF, les résultats concernant la réduction du risque de TVP paracliniques et cliniques et du risque hémorragique sont tous en faveur des HBPM (**niveau 1**), elles sont de ce fait recommandées en première intention et en l'absence d'insuffisance rénale (**grade A**). La durée de la prophylaxie est variable selon la chirurgie : 7-10 jours en chirurgie digestive et jusqu'à 42 jours pour les prothèses totales de la hanche. Dans les situations à risque faible, Il n'y a pas lieu d'envisager de prophylaxie médicamenteuse (risque patient exclu) (**grade B**).

## 2- En Gynéco Obstétrique:

Le risque thromboembolique postopératoire sans traitement prophylactique en chirurgie gynécologique est mal évalué. Des niveaux de risque d'événements thromboemboliques sont également identifiés selon le type de l'intervention et sa durée, aux quels s'associe des facteurs de risque propres à la patiente. Compte tenu des facilités d'emploi, les HBPM sont considérées comme le traitement prophylactique de référence en chirurgie gynécologique (grade A). La durée habituelle est de 7 à 14 jours en cas de chirurgie à risque modéré (grade D) et de 4 semaines en cas de risque élevé (grade A).

La grossesse représente en elle-même un facteur de risque de MTEV et le risque en obstétrique est cinq fois plus important que dans la population générale. La césarienne multiplie de même le risque de survenue de MTEV par un facteur de 2 à 5.

Chez les patientes à haut risque thrombotique, la mise en route d'un traitement anticoagulant prophylactique est donc justifiée au cours de la grossesse et du post partum. Les HBPM constituent une alternative efficace et sûre à l'HNF. Certains auteurs ont proposé 40 mg d'énoxaparine tout au long de la grossesse et au cours des 6 premières semaines du post partum.

Les parturientes, définies par ces auteurs comme à haut risque de thrombose au cours de la grossesse étaient celles qui avaient fait plus d'une thrombose dans le passé, celles qui avaient un déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine III ou une résistance à la protéine C activée, celles qui avaient des anticorps antiphospholipides (associés à des pertes fœtales ou des thromboses), celles qui avait une histoire familiale de thrombose et celles ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire au cours d'une grossesse évolutive. Le traitement anticoagulant chez ces patientes n'a pas modifié les modalités de l'accouchement ni la réalisation d'une éventuelle anesthésié locorégionale ou générale.

## 3- En Pathologie Médicale :

En situation médicale aigue, nécessitant une hospitalisation, l'étude Medenox publiée en 1999, a pour la première fois permis de codifier les pratiques quotidiennes en terme de prévention de la MTEV. Cette étude a inclus des malades âgés de plus de 40 ans, hospitalisés en médecine pendant au moins 6 jours avec une immobilisation minimale de 3 jours. Le motif d'hospitalisation était une insuffisance cardiaque stade III ou IV, une insuffisance respiratoire aigue, une affection infectieuse ou rhumatologique aigue ou une poussée aigue d'une colite inflammatoire. Ces patients avaient en plus au moins un facteur de risque supplémentaire de TVP : âge > 75 ans, néoplasie, antécédents de d'accident thromboembolique (ATE), obésité, varices, traitement hormonal et insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique.

Dans le groupe traité par 40 mg d'énoxaparine, pendant 6 à 14 jours, la survenue d'un ATE était significativement plus faible comparativement aux 2 autres groupes traités par placebo ou par 20 mg d'énoxaparine. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par 20 mg d'énoxaparine et ceux traités par placébo.

#### 4- Prophylaxies primaires de la MVT chez le patient cancéreux

Aucune étude clinique n'a à l'heure actuelle démontrée le bénéfice de la prophylaxie primaire à grande échelle de la MVT chez les patients cancéreux. Aussi, il n'y a pas actuellement d'indication à une anticoagulation en prophylaxie primaire de la MVT du patient cancéreux en routine. Cependant, cette anticoagulation prophylactique est recommandée chez les patients à haut risque (chirurgie ou gestes invasifs, allègement prolongé...). En effet, les patients cancéreux soumis à une chirurgie présentent un risque accru de thrombose postopératoire comparativement aux patients non cancéreux. En raison de la commodité des HBPM par rapport aux AVK et HNF, le traitement par HBPM (en une injection quotidienne) est devenu la référence en prophylaxie de la MVT du patient opéré pour cancer.

#### B- LES INDICATIONS CURATIVES :

En traitement curatif, les indications des HBPM sont représentées par la MVTE et les syndromes coronariens aigus.

##### 1- Maladie veineuse thromboembolique (MVTE) :

Plusieurs études ont montré l'efficacité équivalente des HBPM par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) en perfusion intraveineuse continue dans le traitement des thromboses veineuses profondes avec une moindre incidence d'accidents hémorragique et de thrombopénie induite par l'héparine.

En matière d'embolies pulmonaires non graves, seules la tinzaparine et plus récemment l'énoxaparine ont obtenu l'AMM dans cette indication.

L'utilisation des HBPM dans les thrombophlébites superficielles est encore controversée et dépend de l'étiologie sous jacente.

##### 2- Les Syndromes coronariens aigus :

Les syndromes coronariens aigus, angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q, sont également une indication classique des HBPM qui, encore une fois, ont supplanté l'HNF. Avec moins d'accidents hémorragiques, Les HBPM ont montré une supériorité par rapport à l'HNF quant à la réduction du risque de décès, du réinfarctissement et de la survenue d'accident vasculaire cérébral.

#### QUELLE HBPM PRESCRIRE ?

Les indications sont déterminées en fonction du dossier d'AMM et ne peuvent être extrapolées d'une HBPM à l'autre en raison de leur composition, de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques. La posologie varie en fonction de l'indication :

- **En prévention** de la thrombose veineuse profonde : selon le niveau de risque thromboembolique individuel, lié au patient et au type d'intervention.
- **En traitement curatif**, selon le poids du patient

#### REFERENCES :

- a. **Hervé Lévesque**. L'histoire des traitements anticoagulants. La revue de médecine interne 25 (2004) S315-S317
- b. **Büller HR et col.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.
- c. **Samama MM et col.** A Comparaison of enoxaparin with placebo for the prevention of veinous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793 - 800.
- d. **John W et col.** Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-Elevation acute myocardial infarction : A meta-analysis of the randomized trials. Circulation 2005; 112:3855-3867.
- e. **Pavic M et col.** Maladie veineuse thromboembolique et cancer. La revue de Médecine Interne 27(2006) : 313 - 322.
- f. **J.-F. Payen et col.** Thromboprophylaxie en neurochirurgie et en neurotraumatologie intracrânienne. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 921-927
- g. **V. Piriou et col.** Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire en chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 938-946
- h. **Jodi B. Segal et col.** Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline. Annals of internal medicine, 146 (2007) 211-222.

**Le tableau ci-dessous illustre les indications et la durée du traitement par les HBPM disponibles en TUNISIE et selon leurs dossiers d'AMM.**

	<b>INDICATIONS</b>	<b>DUREE</b>
<p><b>PREVENTION D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE</b> 1 injection / jour</p>	<p><b>Chirurgie viscérale</b> <b>FRAXIPARINE® ou LOVENOX®</b></p>	<p><b>10 jours maximum</b> sauf risque particulier lié au patient</p>
	<p><b>Chirurgie orthopédique de la hanche et du genou</b> <b>FRAXIPARINE® ou LOVENOX®</b></p>	<p><b>14 jours</b> jusqu'à déambulation active du patient. <b>(Intérêt établi jusqu'à 42 jours avec Lovenox®)</b></p>
	<p><b>Alitement pour affection médicale aiguë</b> <b>LOVENOX®</b> seulement</p>	<p><b>14 jours maximum</b></p>
<p><b>TRAITEMENT CURATIF</b></p>	<p><b>Thrombose veineuse profonde</b> <b>FRAXIPARINE® - LOVENOX®</b> (2 injections par jour) <b>FRAXODI® - INNOHEP®</b> (1 injection/Jour)</p>	<p><b>10 jours maximum,</b> relais AVK compris</p>
	<p><b>Embolie pulmonaire</b> <b>INNOHEP®</b> ou <b>LOVENOX®</b></p>	<p><b>10 jours maximum,</b> relais AVK compris</p>
	<p><b>Angor instable/IDM sans onde Q</b> <b>FRAXIPARINE®</b> ou <b>LOVENOX®</b></p>	<p><b>8 jours maximum</b></p>

