

Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines sont des anticoagulants injectables. À la différence des héparines non fractionnées (HNF) ciblant les facteurs IIa et Xa, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux (pentasaccharide) inhibent principalement le facteur Xa. L'intérêt principal de ces molécules est que leur demi-vie plus longue ne nécessite qu'une à deux injections par jour. Les traitements sont limités dans la durée et seront souvent relayés au long cours par des anticoagulants oraux tels que les antivitamines K. Le risque hémorragique doit être pris en compte au niveau des contre-indications et des interactions médicamenteuses.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des mélanges hétérogènes de mucopolysaccharides sulfatés. À la différence des héparines non fractionnées extraites d'intestin de porc et de poids moléculaire variant de 4 000 à 30 000 Daltons, les HBPM sont obtenues par hémisynthèse et leur poids moléculaire passe alors à 5 000 Daltons en moyenne. Quatre molécules d'HBPM, dont les modes de préparation varient selon les fabricants, sont commercialisées (tableau 1) : dépolymérisation par l'acide nitreux (daltéparine et nadroparine) ; dépolymérisation alcaline et benzoylation (énoxaparine) ; dépolymérisation

enzymatique par une héparinase (tinzaparine).

Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Si elles diffèrent légèrement par la longueur de leur chaîne hétérogène de mucopolysaccharides sulfatés, les HBPM présentent toutes un site commun de cinq sucres spécifiques. C'est grâce à ce pentasaccharide que les HBPM pourront se lier à l'antithrombine III et en accélérer la vitesse d'action (encadré 1). C'est ainsi que l'amplification de l'activité de l'antithrombine III entraîne les effets anticoagulants des HBPM. En effet, l'inhibition de la thrombine

requiert la liaison de la chaîne d'héparine à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine (facteur IIa), tandis que l'inhibition du facteur Xa nécessite uniquement la liaison de la chaîne d'héparine à l'antithrombine III. C'est pourquoi les chaînes de masse moléculaire inférieure à 5 400 Da présentent une activité essentiellement anti-Xa tandis que les chaînes de poids supérieur à 5 400 Da possèdent également une activité anti-IIa. Les HBPM engendrent donc une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa due à leur faible poids moléculaire, selon des rapports d'activité anti-Xa/anti-IIa variables de 2 à 4 en fonction des molécules.

Série hématologie

Héparines non fractionnées
Héparines de bas poids moléculaire

Antivitamines K

I Sébastien FAURE

Mots clés

- Anticoagulant
- Daltéparine
- Énoxaparine
- Fondaparinux
- Héparine de bas poids moléculaire
- Nadroparine
- Tinzaparine

Tableau 1. Principales héparines de bas poids moléculaires commercialisées.

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Demi-vie (h)
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	Daltéparine	Fragmine®	Sol. inj. 2 500 UI/0,2 mL, 5 000 UI/0,2 mL, 7 500 UI/0,3 mL, 7 500 UI/0,75 mL, 10 000 UI/0,4 mL, 10 000 UI/1 mL, 12 500 UI/0,5 mL, 15 000 UI/0,6 mL et 18 000 UI/0,72 mL	3 à 4
	Nadroparine	Fraxiparine®	Sol. inj. 1 900 UI/0,2 mL, 2 850 UI/0,3 mL, 3 800 UI/0,4 mL, 5 700 UI/0,6 mL, 7 600 UI/0,8 mL et 9 500 UI/1 mL	3 à 4
		Fraxodi®	Sol. inj. 11 400 UI/0,6 mL, 15 200 UI/0,8 mL et 19 000 UI/1 mL	8 à 10
	Tinzaparine	Innohep®	Sol. inj. 2 500 UI/0,25 mL, 3 500 UI/0,35 mL, 4 500 UI/0,45 mL, 10 000 UI/0,5 mL, 14 000 UI/0,7 mL et 18 000 UI/0,9 mL	3 à 4
	Énoxaparine	Lovenox®	Sol. inj. 2 000 UI/0,2 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/1 mL et 30 000 UI/3 mL	4 à 7
Pentasaccharide	Fondaparinux	Arixtra®	Sol. inj. sous-cutanée 2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL, 10 mg/0,8 mL	17 à 21

Le pentasaccharide isolé est également commercialisé dans la spécialité Arixtra® (tableau 1). Sa faible taille explique que son activité se limite à l'inhibition du facteur Xa.

Les chaînes polysaccharidiques administrées par voie orale étant dégradées avant absorption, les HBPM comme le pentasaccharide seront administrées par voie injectable, en particulier sous-cutanée (tableau 2). La demi-vie moyenne des HBPM est de 4 heures (alors que la demi-vie de l'héparine non fractionnée est de 60 à 90 minutes).

Indications

◆ **Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse** : sa prise en charge fait appel aux HBPM pour de courtes périodes, puis un relais est instauré par antivitamines K *per os* dans le cas du traitement curatif au long cours (tableau 3). L'héparinothérapie reste le traitement de référence pour la prévention des accidents thromboemboliques dans les situations à risque. Fraxodi® n'est pas indiqué en traitement préventif.

◆ **Syndromes coronariens aigus** : trois HBPM possèdent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde (Lovenox®, Fragmine® et Fraxiparine®), ainsi que Arixtra® 2,5 mg. Elles doivent être associées à un traitement antiagrégant plaquettaire.

◆ **Autres indications** : les thromboses artérielles et la prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle (CEC) lors de l'hémodialyse.

Encadré 1. À noter

Deux conditions permettent l'action des héparines : l'antithrombine III doit être quantitativement et qualitativement normalement présente et le site pentasaccharidique de l'héparine doit être présent sur au moins un tiers des chaînes.

Tableau 2. Pharmacocinétique des héparines de bas poids moléculaire.

Absorption	Par voie sous-cutanée.
Distribution	98 % de la dose injectée par voie sous-cutanée est biodisponible.
Métabolisme	Principalement au niveau hépatique (désulfatations et dépolymérisations).
Élimination	Par voie rénale.
Demi-vie	Environ 4 heures.
Durée d'action	12 à 24 heures.

Contre-indications

◆ Absolues :

- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM ou héparines non fractionnées (HNF) ;
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ;
- lésion organique susceptible de saigner ;
- hémorragie intracérébrale ;
- anesthésie péridurale ou rachianesthésie ;
- administration intramusculaire ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.). Dans ce cas, l'HNF Calciparine® est la seule à pouvoir être utilisée.

◆ Déconseillées :

- accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en phase aiguë ;
- endocardite infectieuse aiguë ;
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.).

◆ Précautions d'emplois :

- recherche de signes hémorragiques : en cas de saignement, l'origine de cette hémorragie devra être explorée et un traitement devra être mis en place ;
- évaluation de la fonction rénale : avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, surtout chez le sujet âgé à partir de 75 ans (calcul de la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft).

Grossesse et allaitement

Les HBPM ne passent pas la barrière placentaire. Cependant, toutes les spécialités d'HBPM sont déconseillées à doses curatives au cours de la grossesse. Mis à part Innohep® qui reste déconseillé quel que soit le stade de grossesse, les autres HBPM peuvent être utilisées à doses préventives, si nécessaire, en fonction de la balance bénéfique/risque. Les différentes spécialités peuvent être utilisées au cours de l'allaitement.

Effets indésirables

◆ **Risque hémorragique**, essentiellement en cas de non-respect des posologies, des durées de traitement, des contre-indications, des interactions médicamenteuses et de l'âge du patient.

◆ **Hématome au point d'injection** pouvant être précédé d'un purpura.

◆ **Thrombopénies** : le plus souvent de type 1, elles sont modérées (100 G/L), précoces et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Des thrombopénies immunoallergiques de type 2 sont rarement retrouvées.

◆ **Rares manifestations allergiques**, cutanée ou générale.

◆ **Risque d'ostéoporose** en cas de traitement prolongé.

◆ **Élévation transitoire** des transaminases.

◆ **Rares hyperkaliémies et rares cas d'hyperéosinophilie**.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475879>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475879>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)