

## Mise au point sur l'utilisation des HBPM

Après une quinzaine d'année d'utilisation, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont supplanté les héparines standard non fractionnées. En effet, à efficacité équivalente, elles sont d'une plus grande maniabilité, en particulier en terme de surveillance de la coagulation et, en raison d'un moindre risque de thrombopénie induite. La numération des plaquettes reste cependant indispensable.

Une enquête de pharmacovigilance, réalisée en 1999, a identifié des facteurs prédisposant au risque hémorragique lié au traitement par HBPM : sujet âgé, insuffisance rénale, associations médicamenteuses, non respect des modalités thérapeutiques de l'AMM (indication, posologie, durée de traitement, surveillance des plaquettes). Ces résultats ont été confirmés par des enquêtes complémentaires de pharmacovigilance et par des études, menées par la Caisse d'Assurance Maladie des professions indépendantes et la Mutualité Sociale Agricole, évaluant les pratiques de prescription. Selon les données de la littérature, jusqu'à 3% des traitements par HBPM se compliquent d'effets hémorragiques cliniquement significatifs.

L'information a été révisée en conséquence et contient de nouveaux conseils relatifs au bon usage des HBPM.

### Quand et comment prescrire une HBPM ?

L'utilisation des HBPM ne se conçoit que dans les indications validées par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et nécessite de respecter les doses et les durées de traitement. Elle impose une surveillance biologique adaptée.

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

Durée de traitement en fonction de l'indication		
<b>Prévention d'une thrombose veineuse profonde</b> 1 injection par jour	Chirurgie générale Pour toutes les HBPM	10 jours maximum, sauf risque particulier lié au patient
	Chirurgie orthopédique de hanche <i>Pour toutes les HBPM</i>	Jusqu'à déambulation active du patient
	<i>Pour Lovenox et Fragmine seulement</i>	Intérêt démontré jusqu'à 35 jours
	En médecine <i>Lovenox seulement</i>	14 jours maximum
	au-delà, si le risque persiste, l'intérêt d'un relais par les AVK doit être évalué	
<b>Traitement</b> 1 ou 2 injections par jour	Thrombose veineuse profonde <i>Pour toutes les HBPM</i>	10 jours maximum, relais AVK compris
	Embolie pulmonaire <i>Innohep seulement</i>	10 jours maximum, relais AVK compris
	Angor instable/infarctus sans onde Q <i>Lovenox, Fragmine, Fraxiparine seulement</i>	8 jours maximum

**⚠ Attention** la dose varie :

- en prévention de la thrombose veineuse profonde, selon le niveau de risque thromboembolique individuel, lié au patient et au type d'intervention : quand le risque est jugé élevé, les doses préconisées sont plus élevées ;
- en traitement curatif, selon le poids du patient.

**Si un relais par antivitamines K (AVK) est indiqué :**

- débiter l'AVK dès que possible pour limiter la durée du traitement par HBPM,
- renforcer la surveillance clinique et biologique pendant la période où l'HBPM et l'AVK sont associés en raison d'un risque hémorragique accru,
- l'HBPM doit être maintenue à dose inchangée pendant la durée nécessaire à l'obtention, lors de deux contrôles successifs, d'un INR dans la zone thérapeutique préconisée.

## Quand et pourquoi évaluer la fonction rénale ?

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 (limite définie par Cl créat de l'ordre de 30mL/min),
- 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).

## Pourquoi et comment surveiller le traitement ?

→ **Pour dépister une thrombopénie induite par héparine (TIH)**

Il faut impérativement contrôler la numération plaquettaire :

- 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.

La TIH est une thrombopénie potentiellement grave, susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses. C'est pourquoi devant un patient traité par HBPM qui présente un nouvel accident thrombotique ou une aggravation, il faut évoquer le diagnostic TIH et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes. 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. Si cette chute des plaquettes est confirmée par un contrôle immédiat, le traitement par HBPM doit être immédiatement suspendu en l'absence d'une autre étiologie évidente. L'apparition d'une TIH constitue une urgence et nécessite un avis spécialisé.

→ **Pour éviter une complication hémorragique liée à un surdosage**

La mesure de l'activité anti-Xa est inutile aux doses préventives lorsque les durées de traitement sont respectées.

En revanche, à dose curative, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile pour détecter une accumulation dans les situations fréquemment associées à ce risque :

- insuffisance rénale légère à modérée (Cl créat de l'ordre de 30 à 60 mL/min),
- cachexie,
- hémorragie inexplicée.

## Attention aux interactions médicamenteuses

**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,

- certaines associations augmentant risque hémorragique nécessitent des " précautions d'emploi " particulières :

- AVK,
- anti-agrégants plaquettaires.

Il convient de les connaître afin de les éviter ou de renforcer la surveillance quand il est nécessaire de les prescrire.

Les 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.

## **Quelles sont les HBPM ?**

Les différentes HBPM commercialisées :

- CLIVARINE (réviparine),
- FRAGMINE (daltéparine),
- FRAXIPARINE (nadroparine),
- FRAXODI (nadroparine),
- INNOHEP (tinzaparine),
- LOVENOX (énoxaparine).