

*UNIVERSITE MOHAMMED V*

*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

**ANNEE : 2010**

**THESE N° : 38**

# **Héparines et héparinoïdes : données de littérature**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

***Mlle. HAMEDA BENCHEKROUN NAWAL***

Née le 22 Septembre 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

**MOTS CLES : héparines – héparinoïdes – surveillance - complications**

## ***MEMBRES DE JURY***

**Mme. A. THIMOU IZGUA**

**PRESIDENT**

Professeur de pédiatrie

**Mr. A. MASRAR**

**RAPPORTEUR**

Professeur agrégé d'Hématologie biologique

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur agrégé d'Hématologie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam  
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie  
Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

15. Pr. BENOMAR Said\*  
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid  
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
18. Pr. HAMMANI Ahmed\*  
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
20. Pr. SBIHI Ahmed  
21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

22. Pr. ABROUQ Ali\*  
23. Pr. BENOMAR M'hammed  
24. Pr. BENSOUA Mohamed  
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim  
27. Pr. JIDAL Bouchaib\*  
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
30. Pr. BALAFREJ Amina  
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad  
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil  
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
38. Pr. NAJI M'Barek \*  
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

40. Pr. BENJELLOUN Halima  
41. Pr. BENS Aid Younes  
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
43. Pr. IHRAI Hssain \*  
44. Pr. IRAQI Ghali  
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

46. Pr. AJANA Ali  
47. Pr. AMMAR Fanid  
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria  
49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq  
50. Pr. EL HAITEM Naïma  
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
 54. Pr. LACHKAR Hassan  
 55. Pr. OHAYON Victor\*  
 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib  
 58. Pr. DAFIRI Rachida  
 59. Pr. FAIK Mohamed  
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
 61. Pr. HERMAS Mohamed  
 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Radiologie  
 Urologie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
 66. Pr. AOUNI Mohamed  
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 70. Pr. CHAD Bouziane  
 71. Pr. CHKOFF Rachid  
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
 73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
 74. Pr. HACHIMI Mohamed  
 75. Pr. KHARBACH Aïcha  
 76. Pr. MANSOURI Fatima  
 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 78. Pr. SEDRATI Omar\*  
 79. Pr. TAZI Saoud Anas  
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
 Chirurgicale  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pédiatrique  
 Médecine-Interne  
 Urologie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
 88. Pr. BENSOUDA Yahia  
 89. Pr. BERRAHO Amina  
 90. Pr. BEZZAD Rachid  
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 93. Pr. CHERRAH Yahia  
 94. Pr. CHOKAIRI Omar  
 95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 97. Pr. KHATTAB Mohamed  
 98. Pr. NEJMI Maati

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation

99. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
 103. Pr. BENOUDA Amina  
 104. Pr. BENSOUA Adil  
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
 107. Pr. CHAKIR Nouredine  
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 109. Pr. DAOUDI Rajae  
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 113. Pr. FELLAT Rokaya  
 114. Pr. GHAFIR Driss\*  
 115. Pr. JIDDANE Mohamed  
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 117. Pr. TAGHY Ahmed  
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
 120. Pr. AL BAROUDI Saad  
 121. Pr. ARJI Moha\*  
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 124. Pr. BENJELLOUN Samir  
 125. Pr. BENRAIS Nozha  
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
 127. Pr. CAOUI Malika  
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
 130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 136. Pr. ESSAKALI Malika  
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 138. Pr. HADRI Larbi\*  
 139. Pr. HDA Ali\*  
 140. Pr. HASSAM Badredine  
 141. Pr. IFRINE Lahssan  
 142. Pr. JELTHI Ahmed  
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
 146. Pr. OULBACHA Said  
 147. Pr. RHRAB Brahim  
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Pédiatrie  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métabolique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

- 150. Pr. ABBAR Mohamed\*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed\*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali\*
- 172. Pr. DIMOU M'barek\*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid\*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

- 189. Pr. AMIL Touriya\*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie

197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-ptisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOUI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-ptisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie



242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

#### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUAD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique

291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Saïd  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique

343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJLAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

### Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Ibtiham  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie

- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail :*

*A mes parents,*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont vous m'avez toujours entouré.*

*Pour le sacrifice et le dévouement dont vous avez toujours fait preuve.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.*

*Puisse le grand puissant vous donner bonne santé et longue vie.*

\*\*\*\*\*

*A mes frères Omar et Otman,*

*Votre aide précieuse, votre patience, votre compréhension et surtout votre soutien, étaient mon grand atout.*

*Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*

\*\*\*\*\*

*A mon oncle et sa petite famille,*

*Que cette dédicace soit l'expression de mon affection et de ma reconnaissance de l'aide Précieuse que vous m'avez apporté.*

*Que dieu vous protège et vous aide à concrétiser vos espérances.*

\*\*\*\*\*

*A mes amis,*

*Safae Alaoui*

*Loubna Berbouchi*

*Hassania Kaouni*

*Abdellah Meftahi*

*Abd illah Hachman*

*Et tous les autres que j'ai omis de citer...*

*Je vous apprécie énormément. En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

\*\*\*\*\*

*A tous ceux que j'aime et que j'ai omis de citer*

*A vous tous je dédie ce travail.*

# Remerciements

*A Mon maître et Président de thèse, Madame Amal THIMOU  
IZGUA, Professeur de pédiatrie*

*C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant la  
présidence du juge de cette thèse. Qu'il me soit permis ici, de vous  
exprimer mon profond respect, et mes sincères remerciements.*

*A mon maître et rapporteur de thèse, Monsieur Azlarab  
MASRAR, professeur agrégé d'hématologie biologique*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en encadrant mon modeste  
travail, vos qualités humaines, votre compétence et votre modestie  
demeurent à mes yeux exemplaires. C'est pour moi l'occasion de vous  
exprimer mon admiration et ma respectueuse considération.*

*A Mon maître et Juge de thèse, Monsieur Abdelkader  
BELMEKKI, professeur agrégé d'hématologie,*

*A Mon maître et Jury de thèse, Madame Nezha MESSAOUDI,  
Professeur agrégé d'hématologie biologique,*



*Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici, chers maîtres, l'expression de mes vifs remerciements et de mon respect.*

***A Dr. Souad BENKIRANE, Professeur assistant en  
hématologie biologique***

*Veuillez accepter, je vous prie, mes remerciements les plus respectueux pour tous vos efforts, et toute votre gentillesse .*

# ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps.

**ACT**: Activated clotting time.

**AINS** : Antinflammatoire non stéroïdien.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**AT** : Antithrombine.

**ATE** : Accident thromboembolique.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**AVK** : Antivitamine K.

**CEC** : Circulation extracorporelle.

**CI** : Clairance.

**Cl** : Clairance.

**Da** : Dalton.

**DO**: Densité optique.

**ECT**: Ecarin clotting time.

**ELISA**: Enzyme-linked immune sorbent assay.

**EP** : Embolie pulmonaire.

**FDA**: Food and drug administration.

**F4P** : Facteur 4 plaquettaire.

**FT** : Facteur tissulaire.

**FXa** : Facteur Stuart activé.

**GP** : Glycoprotéine.

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire.

**HCII** : Cofacteur II de l'héparine.

**HNF** : Héparine non fractionnée.

**HPIA**: Heparin platelet induced antibodies.

**IDM** : Infarctus du myocarde.

**Ig**: Immunoglobuline.

**INR**: International normalized ratio.

**IR**: Insuffisance rénale.

**IV** : Intraveineux.

**MVTE** : Maladie veineuse thromboembolique.

**pNA**: Paranitro-aniline.

**PPM** : Prix public Marocain.

**RH**: Résistance à l'héparine.

**SC** : Sous cutané.

**SRA**: Sérotonine release assay.

**TAP**: Test d'agrégation plaquettaire.

**TCA** : Temps de céphaline activateur.

**TIH** : Thrombopénie induite par l'héparine.

**TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor.

**TP** : Temps de prothrombine.

**TVP** : Thrombose veineuse profonde.

**UAH**: Unite anti-héparine.

**UI** : Unité international.

**VwF**: Facteur de Von willebrand

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Théorie révisée de la coagulation sanguine.....	5
<b>Figure 2</b> : Mode d'action des héparines et leurs analogues.....	5
<b>Figure 3</b> : Molécule d'héparine.....	8
<b>Figure 4</b> : Schéma et formule du pentasaccharide.....	9
<b>Figure 5</b> : Distribution du poids moléculaire de HBPM et de l'héparine.....	10
<b>Figure 6</b> : Mécanisme d'action des héparines.....	12
<b>Figure 7</b> : Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa.....	13
<b>Figure 8</b> : Courbe montrant la cinétique d'élimination non linéaire de l'héparine.....	15
<b>Figure 9</b> : Schéma montrant les différentes structures plasmatiques qui se lient à l'héparine.....	16
<b>Figure 10</b> : Comparaison de la structure disaccharidique de l'héparine et du Danaparoiide sodique.....	46
<b>Figure 11</b> : Site d'action des pentasaccharides.....	49
<b>Figure 12</b> : Structure du Fondaparinux.....	49
<b>Figure 13</b> : Le mécanisme d'action du Fondaparinux.....	51
<b>Figure 14</b> : Récapitulatif de la physiopathologie de la TIH.....	73
<b>Figure 15</b> : Illustration du test d'agrégation plaquettaire.....	77
<b>Figure 16</b> : Illustration du SRA.....	78
<b>Figure 17</b> : Illustration du test ELISA pour la détection des anticorps anti-PF4.....	79
<b>Figure 18</b> : Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine.....	82

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : les héparines non fractionnée commercialisées au Maroc.....	17
<b>Tableau II</b> : Méthodes de préparation des HBPM et du Danaparoïde.....	25
<b>Tableau III</b> : Les conséquences biologiques de la réduction de la fixation des HBPM aux protéines et aux cellules.....	26
<b>Tableau IV</b> : Comparaison des propriétés pharmacologiques des HNF et des HBPM.....	29
<b>Tableau V</b> : HBPM commercialisées au Maroc.....	29
<b>Tableau VI</b> : Clairance de créatinine chez l’homme et la femme.....	32
<b>Tableau VII</b> : Indications, posologie, et valeurs d’activité anti-Xa attendues pour les HBPM disponible au Maroc.....	37
<b>Tableau VIII</b> : Avantages et inconvénients des HBPM et HNF.....	44
<b>Tableau IX</b> : Forme et présentation du Danaparoïde sodique.....	47
<b>Tableau X</b> : Présentation, dosage et prix du Fondaparinux.....	52
<b>Tableau XI</b> : Héparine non fractionnée et traitement curatif d’une maladie thromboembolique veineuse : mode d’administration et surveillance biologique par le temps de céphaline activateur (TCA) et l’héparinémie.....	56
<b>Tableau XII</b> : Ajustement de la posologie de l’héparine en fonction du TCA au cours du traitement de la thrombose.....	60
<b>Tableau XIII</b> : Les caractéristiques de chaque classe de TIH.....	69
<b>Tableau XIV</b> : Incidence de la TIH selon le type de préparation et le dosage des héparines.....	70
<b>Tableau XV</b> : Le score des 4T.....	80
<b>Tableau XVI</b> : Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH.....	81
<b>Tableau XVII</b> : Probabilité de survenue d’une résistance à l’héparine (RH) en fonction de l’anamnèse.....	94

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I: Héparines et héparinoïdes : de la structure à la pharmacocinétique.....</b>	<b>3</b>
<b>I. <u>PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION : RAPPEL</u>.....</b>	<b>4</b>
<b>II. <u>HEPARINES</u>.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Héparines standards ou non fractionnées.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Préparation.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Structure.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Pharmacologie.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1 Mécanisme d'action.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.2 Pharmacodynamie.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3.3 Pharmacocinétique.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3.4 Présentation et dosage : présentation commerciale-méthode d'administration.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.5 Indications.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.6 Posologie usuelle.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.7 Contre -indications.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.8 Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.9 Limitations de l'héparine.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.10 Inversion de l'effet anticoagulant de l'héparine : protamine.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Héparines de bas poids moléculaire.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Préparation.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Structure.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Pharmacologie.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.1 Mécanisme d'action.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2 Pharmacocinétique.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.3 Présentation commerciale et dosage.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.4 Indications, posologie et modalités de prescription des Héparines de bas poids moléculaire.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.5 Contre- indications des Héparines de bas poids moléculaire.....</b>	<b>39</b>
<b>3.3.6 Précautions d'emploi des Héparines de bas poids moléculaire.....</b>	<b>40</b>
<b>3.3.7 Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>42</b>
<b>4. Comparaison des avantages et inconvénients des héparines standards et des héparines de bas poids moléculaire.....</b>	<b>44</b>
<b>III. <u>HEPARINOÏDES ET PENTASACCHARIDES</u>.....</b>	<b>44</b>

1. Héparinoïdes : Inhibiteurs indirects de la thrombine activée et du facteur Stuart activé.....	45
1.1 <u>Danaparoïde (ORGARAN®)</u> .....	45
1.1.1 Structure.....	45
1.1.2 Pharmacologie.....	46
1.1.2.1 Mécanisme d'action.....	46
1.1.2.2 Pharmacocinétique.....	46
1.1.2.3 Présentation et dosage.....	47
1.1.2.4 Indications.....	47
1.1.2.5 Contre indications.....	47
1.1.2.6 Interactions médicamenteuses.....	48
2. Pentasaccharides : Inhibiteurs indirects du facteur Stuart activé.....	48
2.1 <u>Fondaparinux (ARIXTRA®)</u> .....	48
2.1.1 Structure.....	49
2.1.2 Pharmacologie.....	50
2.1.2.1 Mécanisme d'action.....	50
2.1.2.2 Pharmacocinétique.....	51
2.1.2.3 Présentation, dosage et prix.....	52
2.1.2.4 Indication et posologie.....	53
2.1.2.5 Précautions d'emploi et contre indications.....	53
2.2 <u>Idraparinux</u> .....	54

## **PARTIE II : Héparine et héparinoïdes : de la surveillance biologique aux complications thérapeutiques.....55**

I. <u>CONDITIONS PREANALYTIQUES : MODALITES DE PRELEVEMENT SANGUIN</u> .....	56
II. <u>SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES HEPARINES NON FRACTIONNEES</u> .....	57
1. Tests biologiques.....	58
1.1 Numération plaquettaire.....	58
1.2 Temps de céphaline activateur.....	58
1.3 Mesure de l'héparinémie activité anti-Xa.....	61
III. <u>SURVEILLANCE DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE</u> .....	63
IV. <u>SURVEILLANCE DES HEPARINOÏDES ET PENTASACCHARIDES</u> .....	64
1. Danaparoïde sodique.....	64
2. Fondaparinux.....	65
V. <u>COMPLICATIONS DU TRAITEMENT HEPARINIQUE RELEVÉES PAR LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET ATTITUDES THERAPEUTIQUES ADOPTÉES DEVANT CES COMPLICATIONS</u> .....	66
1. Thrombopénie induite à l'héparine.....	66
1.1 Définition, classification et fréquence.....	66
1.1.1 Thrombopénie de type I.....	67

1.1.2	Thrombopénie de type II.....	68
1.2	Physiopathologie.....	70
1.3	Manifestations clinique de la thrombopénie induite à l'héparine.....	73
1.4	Diagnostic biologique.....	75
1.4.1	Tests fonctionnels.....	77
1.4.2	Tests immunologiques.....	78
1.5	Conduite à tenir devant une thrombopénie induite à l'héparine.....	83
1.5.1	Traitement préventif.....	83
1.5.2	Traitement curatif.....	83
2.	Hémorragie.....	87
2.1	Fréquence.....	87
2.2	Formes cliniques.....	89
2.3	Conduite à tenir devant une hémorragie.....	89
2.3.1	Précautions et modes d'administration.....	90
2.3.2	Dose de protamine.....	90
2.4	Prévention des accidents hémorragiques.....	91
3.	Résistance à l'héparine.....	92
3.1	Définition.....	92
3.2	Types de résistance.....	92
3.2.1	Résistance biologique à l'héparine.....	92
3.2.2	Résistance clinique à l'héparine.....	95
3.2.2.1	Déficits congénitaux en antithrombine.....	95
3.2.2.2	Thrombopénies immuno-allergiques induites par l'héparine.....	96
3.3	Fausse résistance à l'héparine ou pseudorésistance.....	97
3.4	Conduite à tenir face à une résistance à l'héparine.....	98
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>100</b>





Les héparines, véritable standard dans la prophylaxie et le traitement antithrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de cinquante ans [20]. La découverte de l'héparine est attribuée à Jay Mac Lean en 1916. William Henry Howell, en 1918, en a précisé la nature chimique mais ce n'est qu'en 1936 qu'elle a été utilisée pour la première fois chez l'homme comme anticoagulant.

A cette époque, l'héparinothérapie n'était fondée que sur des bases empiriques, puisqu'il faudra attendre les années 1970 pour découvrir le mécanisme précis d'action de l'héparine. Depuis, de nombreux travaux se sont attachés à préciser sa structure et son mode d'intervention dans la coagulation : la molécule apparaît être très hétérogène tant sur le plan physique que chimique. Il vaut alors mieux parler des héparines plutôt que de l'héparine. Ces recherches ont permis la mise au point d'héparines de bas poids moléculaire.

Ces dernières ont largement supplanté les héparines non fractionnées qui ne conservent aujourd'hui qu'une place secondaire dans l'arsenal thérapeutique. Au cours des dix dernières années, l'arrivée de nouveaux médicaments encore plus ciblés a élargi les possibilités thérapeutiques dans plusieurs domaines, citons parmi ceux là, le Danaparoïde sodique de la famille des héparinoïdes, le Fondaparinux et l'Idraparinux de la famille des pentasaccharides.

L'objectif de ce travail n'est pas seulement de faire une revue sur les héparines : structure, pharmacologie, surveillance et complications thérapeutiques ; mais aussi de montrer la place importante de ces anticoagulants au milieu de l'arsenal thérapeutique existant, grâce à leurs indications multiples dans plusieurs domaines.

La première partie de ce travail détaille donc la structure et la pharmacologie des héparines non fractionnées, des héparines de bas poids moléculaires, ainsi que des héparinoïdes et des pentasaccharides. La deuxième partie est consacrée à l'étude des modalités de surveillance de traitement par les héparines et les héparinoïdes, tout en relevant les complications majeures induites par l'héparinothérapie et les attitudes thérapeutiques adoptées devant ces incidents.



*Partie I*

*Héparines et héparinoïdes :  
de la structure à la pharmacocinétique*

## **I.      PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION : RAPPEL**

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes assurant la conservation de l'intégrité vasculaire. Grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, la paroi vasculaire participe au processus d'hémostase au même titre que le plasma et les plaquettes sanguines [1, 2].

Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le facteur tissulaire, est l'élément principal déclenchant le processus de coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang.

À la théorie classique de la cascade de la coagulation faisant intervenir deux voies indépendantes et parallèles, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque, s'est récemment substituée un modèle révisé, bien plus proche des observations faites in vivo (**Figure 1**) [3,4], il se caractérise par une phase d'initiation suivie d'une phase d'amplification et de propagation.

La phase d'initiation conduit à la génération de faibles traces de thrombine à la surface de cellules exprimant du facteur tissulaire (FT). La phase d'amplification, aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes. La phase de propagation comporte l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération « explosive » de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable [6,7,9].

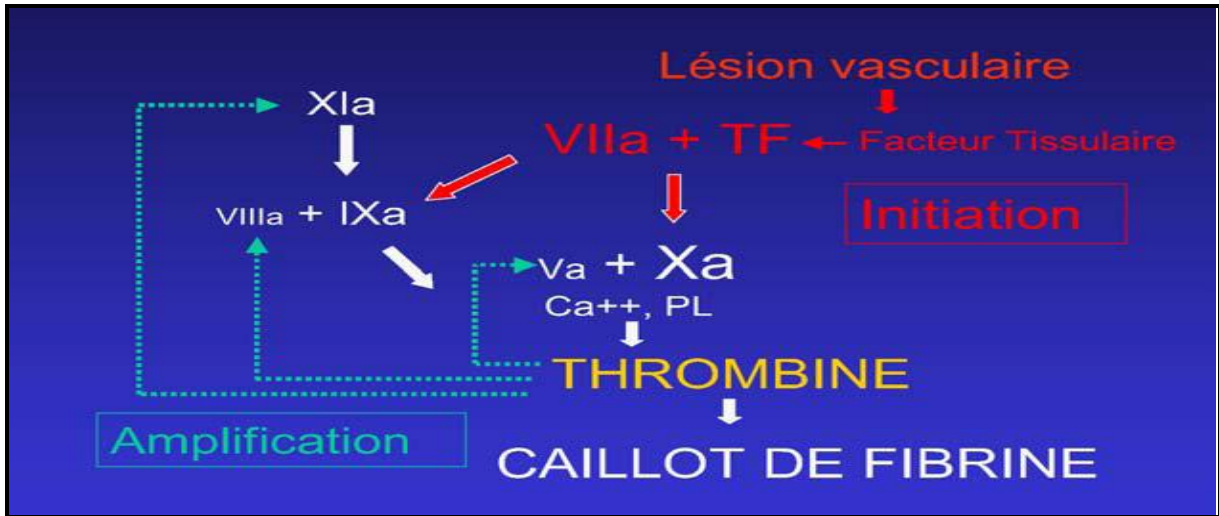


Figure 1 : Théorie révisée de la coagulation sanguine [5].

Les antithrombotiques interrompent la cascade de la coagulation. Leurs cibles privilégiées sont le facteur II activé (IIa) ou thrombine et le facteur Stuart activé (Xa). Cette inhibition peut être :

- Indirecte par potentialisation de l’antithrombine (AT) : héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, pentasaccharides, héparinoïdes.
- Directe : hirudine et dérivés [8].

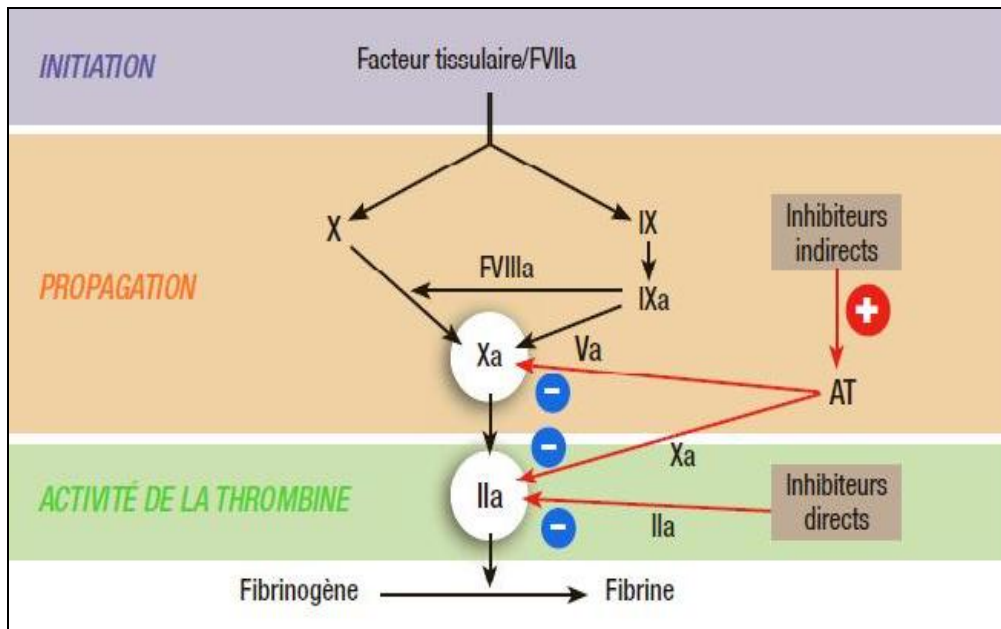


Figure 2 : Mode d’action des héparines et de leurs analogues [8].

## II. HEPARINES

### 1. Définition

Les héparines sont des glycosaminoglycanes, de masse moléculaire variant de 5000 à 30000 daltons, d'origine biologique (particulièrement abondantes dans le foie, d'où son nom hepar), extraites industriellement le plus souvent de la muqueuse intestinale du porc, parfois du parenchyme pulmonaire bovin. On retrouve physiologiquement des molécules d'héparine dans les granules des mastocytes, ainsi qu'à la surface de la cellule endothéliale, de tailles très différentes. À partir d'un produit d'extraction constituant l'héparine non fractionnée (HNF), on obtient, par différents procédés de dépolymérisation, des fractions de plus faible masse moléculaire appelées héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Ces dernières diffèrent des HNF, par leur action biologique, leur posologie, leur voie d'injection et leur mode de surveillance. Les indications des héparines de bas poids moléculaires, initialement limitées, tendent à rejoindre celles des héparines non fractionnées avec l'avantage d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi [10, 11, 13].

Les héparines font partie des anticoagulants. C'est une famille de médicaments antiprotéasiques agissant par voie indirecte en catalysant l'activité d'un inhibiteur naturel, l'antithrombine (AT) (anciennement antithrombine III), sur les facteurs Xa et IIa, freinant ainsi la génération de thrombine, donc ce sont des **inhibiteurs indirects** de la **thrombine activée** et du **facteur Stuart activé** [12]. Cette activité biologique repose sur une séquence commune : le pentasaccharide [13].

Ce sont des médicaments destinés à limiter l'extension d'une thrombose déjà existante (éviter la formation d'un nouveau caillot). Ils ne peuvent en aucun cas dissoudre un caillot existant. Dans un but préventif, ils sont donnés pour éviter la formation d'un caillot chez un patient à haut risque ; ce qui explique leur indication principale : la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques [11].

## 2. Héparine standard ou non fractionnée

### 2.1 Préparation

L'héparine non fractionnée (HNF), polysaccharide sulfaté, a été pendant de nombreuses années le seul anticoagulant injectable disponible [15]. Elle est retrouvée dans de nombreux tissus animaux, mais les héparines commerciales sont préparées à partir de l'intestin du porc ou du poumon du bœuf. Issu de la dégradation enzymatique, *in vivo*, d'un protéoglycane de haut poids moléculaire se retrouvant dans ces tissus, plusieurs étapes se succèdent :

- Une extraction tissulaire par protéolyse en milieu basique.
- Une purification par précipitation à l'aide d'un ammonium quaternaire : l'héparine très acide, fixe l'ammonium quaternaire : les sels formés, très insolubles, sont ainsi préparés.
- Une dépyrogénéation, une décoloration, puis une élimination des réactifs sont les étapes finales.

On obtient ainsi l'héparine sous forme de sel de sodium, calcium ou magnésium.

Les sels de lithium sont utilisés comme anticoagulant des prélèvements sanguins [14].

### 2.2 Structure

Les héparines sont des glycoaminoglycanes. Cette classe d'osides est constituée de polymères dont le protomère est constitué d'un acide uronique avec une osamine (D-glycosamine) liés par une liaison osidique.

Dans l'héparine, l'acide uronique est l'acide L-iduronique, remplacé quelquefois par l'acide D-glucuronique. Cet acide iduronique est lié par une liaison  $\alpha$ -1,4 avec une glucosamine qui est liée à l'acide iduronique suivant. La richesse en acide iduronique permet une grande flexibilité conformationnelle [16,17].

Un certain nombre de fonction alcool ou amine sont sulfatées : fonction amine de la glycosamine, fonction alcool primaire de la glycosamine, fonction alcool secondaire du carbone n° 3 de la glycosamine et quelquefois fonction alcool secondaire du carbone n° 2 de l'acide iduronique [17] (**figure 3**).

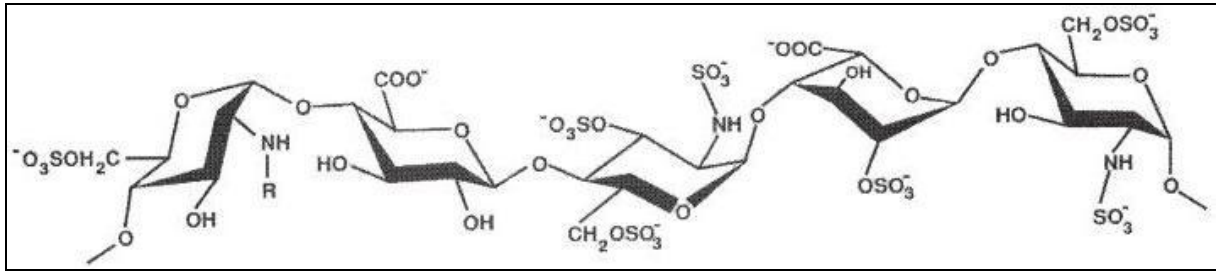


Figure 3 : molécule d'héparine [11].

Ceci explique la forte charge anionique qui permet aux molécules d'héparine d'interagir, de façon non spécifique, avec de nombreux constituants biologiques portant des charges positives (polypeptides, protéines, lipoprotéines, phospholipides..) venant modifier leur fonctionnalité biologique.

Ainsi, l'héparine provoque une augmentation dans le sang circulant des lipases, d'où le « *pouvoir clarifiant* » décrit depuis longtemps ; de même, des propriétés *anti-inflammatoires* par potentialisation de l'activation de la voie classique du complément sont bien connues et retrouvées en situation clinique. *L'augmentation de l'activité fibrinolytique*, quant à elle, est bien démontrée *in vitro* mais est moins nette *in vivo*. L'importance physiologique et pharmacologique de *l'effet antiprolifératif* sur les cellules musculaires lisses venant entraver les processus d'athérosclérose, si elle est largement prouvée en expérimentation *in vitro*, doit encore être appréciée précisément en clinique. Enfin, soulignons encore l'effet *antiangiogénique* de l'héparine et de ses dérivés, largement démontré *in vitro* et par l'expérimentation animale, qui peut même possiblement expliquer l'effet positif de l'héparine sur le ralentissement de l'évolution tumorale lorsqu'elle a été utilisée comme adjuvant de protocoles chimiothérapeutiques chez l'homme. Récemment même, on lui a découvert un pouvoir à *favoriser la mégacaryopoïèse* [16]. Donc, outre son activité anticoagulante, bien établie, l'héparine est douée de beaucoup d'autres propriétés grâce à sa structure particulière et hétérogène, et elle n'a pas encore fini de surprendre.

La richesse en disaccharides trisulfatés fait de l'héparine le polyanion le plus acide de toutes les molécules biologiques actuellement connues. Cette propriété est exploitée dans les procédés de purification de la molécule à partir des tissus biologiques.

Les héparines ne sont pas anticoagulantes par elles-mêmes, mais accélèrent, après modification conformationnelle, l'activité inhibitrice naturelle de l'antithrombine (AT). L'interaction avec l'AT implique une séquence spécifique, pentasaccharidique (**le pentasaccharide**), répartie de façon aléatoire dans les chaînes d'héparine. Cette structure, augmente l'interaction thrombine - antithrombine plasmatique [18].

Plusieurs études ont été menées afin de préciser la structure du site de liaison de l'héparine. En 1979, R.D.Rosenberg a séparé 2 fractions d'héparine par chromatographie d'affinité pour l'AT :

- Une première fraction, représentée par les 2 tiers de l'héparine de départ, ne se fixe pas sur l'AT. Elle possède 15% de l'activité anticoagulante.
- Une deuxième fraction, représenté par un tiers de l'héparine de départ et affine pour l'AT, possède 85% de l'activité anticoagulante.

Dans cette dernière fraction, il a remarqué une séquence, un tétrasaccharide, fréquemment retrouvé dans les chaînes d'héparine affines pour l'AT. Pour Rosenberg ce tétrasaccharide correspondait à la zone de fixation de l'héparine à l'AT.

En 1979, U.Lindhall isole un hexasaccharide qui inclut le tétrasaccharide de Rosenberg. En 1980, J.Choay, par dépolymérisation enzymatique et par chromatographie d'affinité pour l'AT, montre que le site minimal de liaison de l'héparine possédant une haute activité inhibitrice sur le facteur Xa est un pentasaccharide. En 1983, J.Choay et M.Petitou réussissent la synthèse chimique de ce pentasaccharide [14] (figure 4).

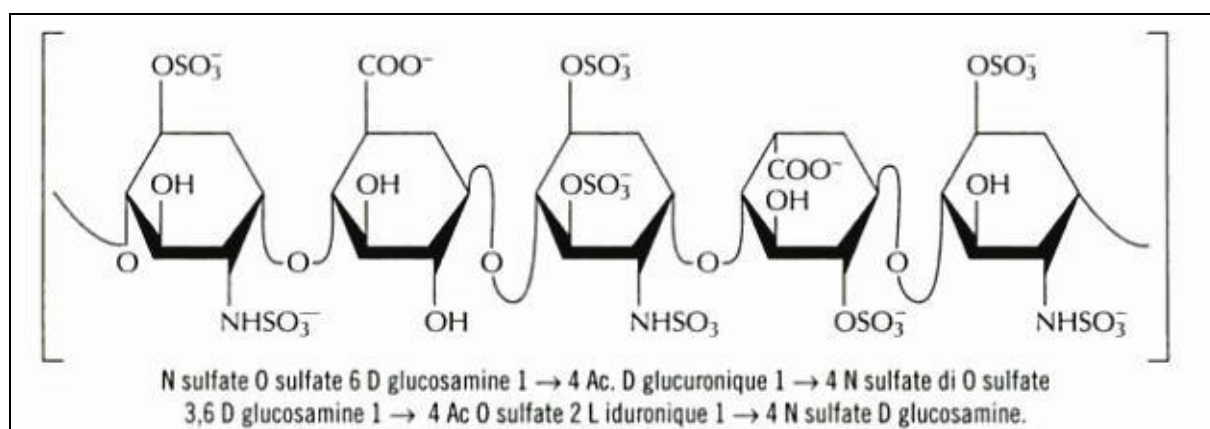


Figure 4 : Schéma et formule du pentasaccharide [14].



Environ 30 % de l'HNF se lie avec une forte affinité à l'AT. Toutefois, il est possible que parmi les 70 % de chaînes restantes, certaines interagissent avec d'autres facteurs, en particulier le cofacteur II de l'héparine (HCII). Il a été remarqué que, les chaînes d'héparine qui manquent de la séquence pentasaccharide ont une activité anticoagulante minime lorsque l'héparine est donnée à des concentrations thérapeutiques. Toutefois, à des concentrations plus élevées que celles habituellement administré en clinique, les chaînes d'héparine avec ou sans la séquence pentasaccharide peuvent catalyser l'inhibition de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine (HCII), un cofacteur secondaire plasmatique [19]. L'extraction industrielle de l'HNF produit des polysaccharides sulfatés de masse moléculaire très variable (de 3000 à 30000 daltons), avec une moyenne de 15 000, correspondant à des polymères de 10 à 50 unités disaccharidiques, en moyenne de 45 unités [17, 19,20] (figure 5). Les héparines sont donc hétérogènes par leurs poids moléculaire, ainsi que par leurs charges électriques.

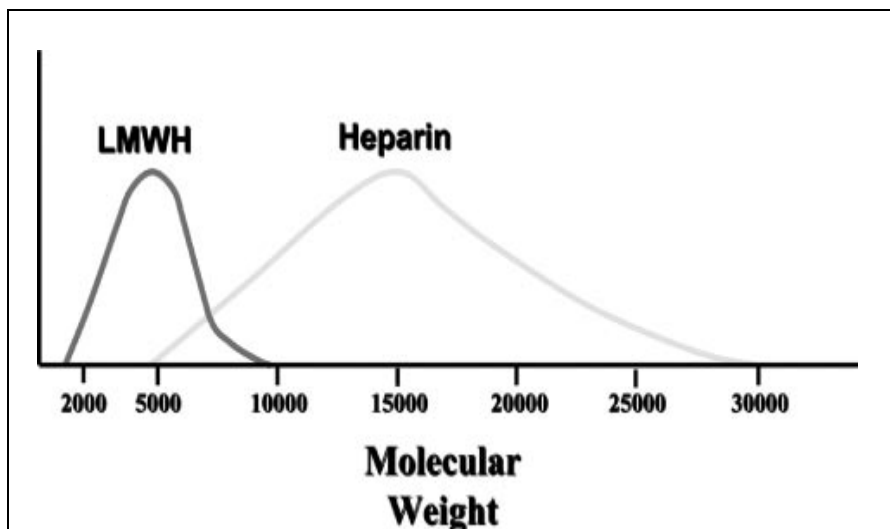


Figure 5 : Distributions du poids moléculaire de HBPM et de l'héparine [19].

Les préparations injectables ont une masse moléculaire moyenne voisine de 16 000 Da. Toutefois, si l'on analyse l'évolution au cours du temps de la masse moléculaire des différents étalons internationaux, on s'aperçoit qu'elle a tendance à augmenter progressivement (jusqu'à 19 000 Da), alors que les activités spécifiques augmentent nettement. Ceci est dû au fait que

les techniques ont évolué : extractions à partir de muqueuses de porc et non plus de poumons de bovins, amélioration des méthodes industrielles [10].

## 2.3 Pharmacologie

### 2.3.1 Mécanisme d'action

L'héparine, par sa structure pentasaccharidique, se lie à l'AT (un des principaux inhibiteurs physiologiques des sérines protéases de la coagulation) et en modifie la structure conformationnelle, ce qui augmente son affinité (d'environ 1 000 fois) vis-à-vis des protéines de la coagulation qu'elle inhibe [32]. L'AT est capable d'inhiber plusieurs enzymes (sérine-protéases) de la coagulation. L'interaction de ces sérine-protéases avec l'AT aboutit à une protéolyse de cette dernière, ce qui modifie brusquement sa conformation : l'AT peut alors emprisonner l'enzyme comme dans une sorte de « piège à souris ». Le complexe AT-enzyme est rapidement éliminé par le système macrophagique, en particulier au niveau du foie. L'héparine peut ensuite se libérer de ce complexe et interagir avec d'autres molécules d'AT. Toutes les sérine-protéases de la coagulation peuvent interagir et être neutralisées par l'AT [10]. Les cibles préférentielles de l'AT sont la thrombine et le facteur Xa. La thrombine est environ 10 fois plus sensible à l'inhibition par rapport au facteur Xa. L'Héparine catalyse l'inhibition de la thrombine médiée par AT en se liant à la fois à l'AT, via sa séquence pentasaccharide, et à la thrombine, d'une façon non spécifique dépendante de la charge, pour former un complexe ternaire héparine / AT / thrombine. En revanche, pour catalyser l'inhibition du facteur Xa par l'AT, héparine n'a besoin que de se lier à AT via son pentasaccharide de haute affinité [19]. L'AT peut également inhiber le facteur IXa, le facteur XIIa et, dans certaines conditions, le facteur VIIa (**figure 6**).

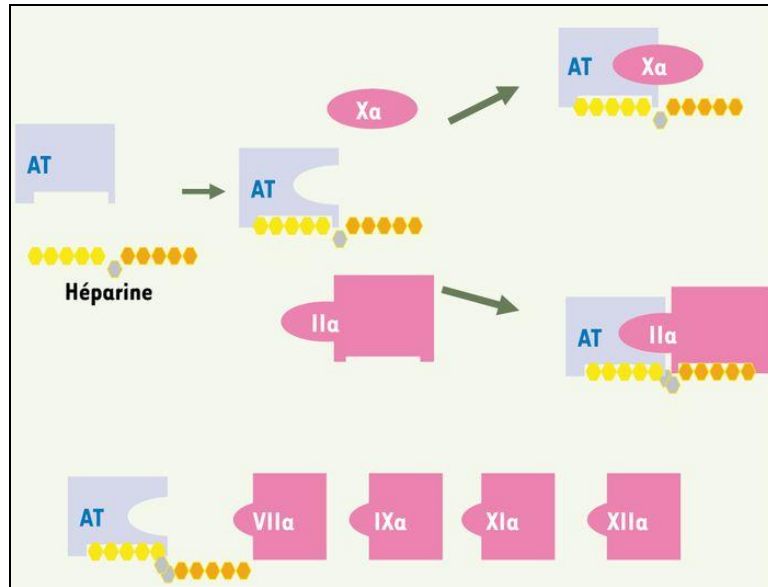


Figure 6 : Mécanisme d'action des héparines [25].

L'AT semble incapable d'inhiber l'activité des enzymes de la coagulation lorsque celles-ci sont fixées sur les surfaces phospholipidiques nécessaires à l'activation de la coagulation.

Malgré leur haute affinité pour l'AT, les chaînes d'héparine comportant moins de 18 saccharides ne sont pas capables d'inhiber la thrombine, alors qu'elles conservent leur activité inhibitrice sur les facteurs Xa et XIIa. Ceci est dû au fait que, pour être inhibée, la thrombine nécessite l'interaction des molécules polysaccharidiques non seulement avec l'AT, mais également avec la thrombine. Au contraire, l'inhibition du facteur Xa ou du facteur XIIa ne nécessite pas l'interaction polysaccharide-héparine. Quant à l'interaction du deuxième cofacteur de l'héparine, seules les chaînes contenant au minimum 24 unités saccharidiques ont un effet d'inhibition de la thrombine (**figure 7**) [19].

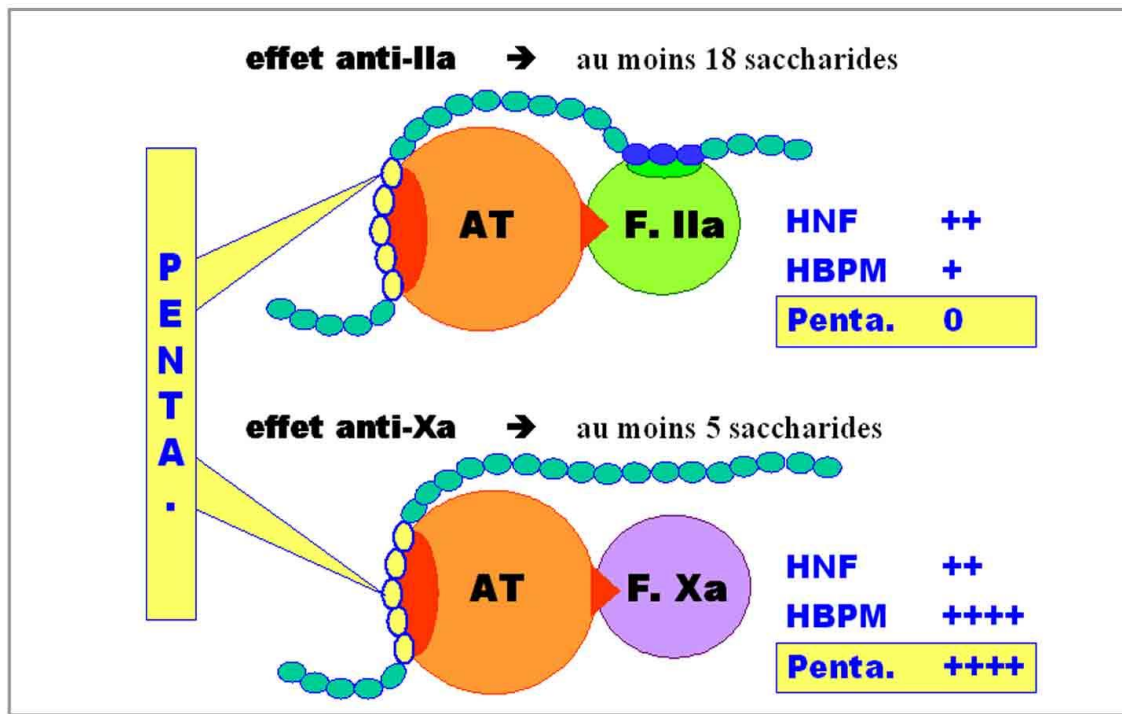


Figure 7 : Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa [26].

C'est vraisemblablement en inhibant les premières traces de thrombine libre que le complexe AT-héparine inhiberait la coagulation plasmatique. Cette thrombine libre est en effet capable d'activer les facteurs VIII et V, puissants « accélérateurs » de la coagulation plasmatique. Par ailleurs, la thrombine est un puissant activateur plaquettaire.

L'héparine n'agit qu'à fortes doses sur le deuxième cofacteur de l'héparine (HCII). Cet inhibiteur, appartenant à la même famille moléculaire que l'AT, n'inhibe que l'activité enzymatique de la thrombine. Son activité biologique semble néanmoins essentiellement tissulaire, alors qu'elle est très faible dans le plasma.

In vitro, l'effet anticoagulant de l'héparine est moins net en plasma riche en plaquettes qu'en plasma dépourvu de plaquettes. Ce la tient au fait que les plaquettes activées relarguent, à partir de leurs granules  $\alpha$ , le facteur 4 plaquettaire (F4P). Le F4P possède une forte affinité pour l'héparine et il en neutralise l'activité [10].

### 2.3.2 Pharmacodynamie

L'héparine non fractionnée est un anticoagulant d'action immédiate et antithrombotique.

La fixation de l'héparine sur l'antithrombine augmente considérablement ( $\times 1000$ ) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante qui dépend de la concentration d'héparine, de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de la coagulation.

Le terme d'héparinémie est utilisé pour la mesure de l'activité de l'héparine qui résulte de ces interactions complexes [28].

### 2.3.3 Pharmacocinétique

L'héparine est très peu absorbée per os. Cependant, certains travaux ont montré une certaine efficacité de cette **voie d'administration** à condition d'augmenter fortement les concentrations, d'y adjoindre certains agents stabilisants ou d'inclure les molécules d'héparine dans des liposomes.

La voie parentérale reste donc aujourd'hui l'unique voie d'administration des HNF. Elle utilise, soit la voie intraveineuse (perfusion intraveineuse continue [19]), soit (et de plus en plus fréquemment) la voie sous-cutanée. Lorsque la voie sous-cutanée est choisie pour la livraison des doses de traitement de l'héparine, la dose de héparine doit être supérieure à la dose habituelle prise par IV pour compenser la biodisponibilité réduite associée à l'administration sous-cutanée [19].

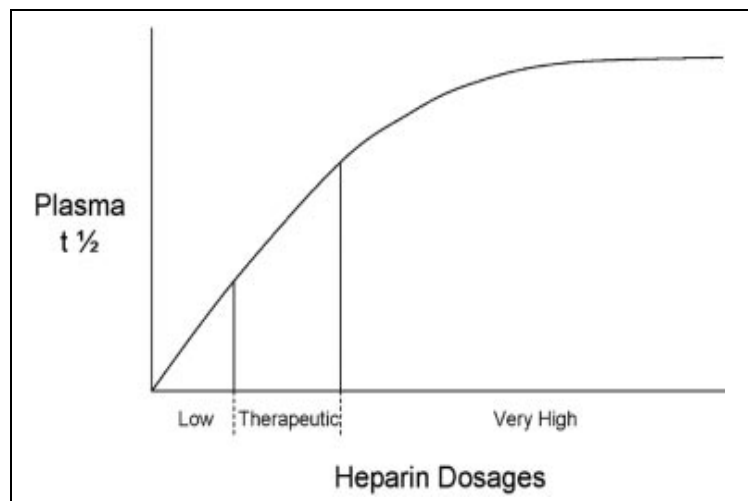
La durée de vie de l'héparine est dépendante de la concentration plasmatique et augmente avec celle-ci. Dans les traitements préventifs, utilisant de très faibles posologies d'HNF, la concentration plasmatique atteinte est faible, **la biodisponibilité** est de l'ordre de 30 % [10,21]. Avec des posologies plus élevées, on atteint une concentration plasmatique également plus haute et la biodisponibilité peut atteindre 100 %.

**La demi-vie** est également dépendante de la dose administrée [10,14]. Elle est d'environ 30 minutes après une injection de 25 U/kg (dose préventive, à faibles doses). Après l'administration d'un bolus (450 U/kg), la demi-vie est estimée à 150 minutes. La demi vie de

l'HNF est donc relativement courte et augmente avec les fortes doses [22], ce qui influence le rythme d'administration : l'héparine non fractionnée doit être administrée soit par perfusion intraveineuse (seringue électrique) soit par voie sous cutanée toutes les 12 heures.

**La diffusion** des molécules d'HNF dans l'organisme est différente selon la voie d'administration, intraveineuse ou sous-cutanée. Néanmoins, les posologies nécessaires pour obtenir un effet curatif sont assez semblables entre ces deux voies d'administration.

**L'élimination** de HNF se fait grâce à une combinaison d'un mécanisme saturable rapide (cellulaire) et un mécanisme du premier ordre, plus lent, rénal (**Figure 8**).



**Figure 8 : courbe montrant la cinétique d'élimination non linéaire de l'héparine [19]**

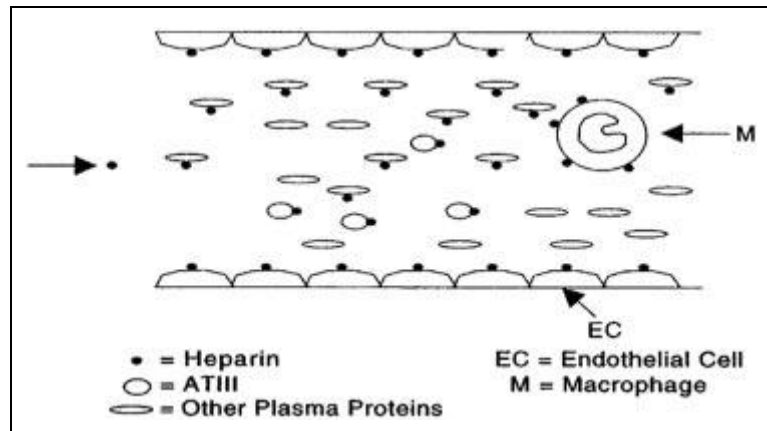
*De faibles doses d'héparine s'éliminent rapidement du plasma grâce à un mécanisme saturable (cellulaire) et à un mécanisme rénal, plus lent, non saturable, et dose indépendant. Les fortes doses d'héparine sont principalement éliminées par l'intermédiaire du mécanisme rénal.*

L'élimination plasmatique dépend de la taille moléculaire. Les chaînes les plus courtes (moins de 5 400 daltons) sont filtrées par le rein, pendant que les chaînes de taille supérieure sont captées par l'endothélium qui les dégrade, donc éliminées plus rapidement [23].

La phase saturable de la clairance de l'héparine est considérée comme due à la liaison de l'héparine aux récepteurs des cellules endothéliales et les macrophages. Une fois liée à ces cellules, elle est intériorisée et dépolymérisée, en fraction plus petite et moins sulfatée

(**Figure 9**). Le mécanisme de la clairance le plus lent et non saturable est en grande partie rénal [19], mais en général, l'élimination rénale de ces molécules est faible [10]. La cinétique

de l'Héparine est ainsi non linéaire, la saturation des sites protéiques et cellulaires étant atteinte avec les fortes doses [22]. Aux doses thérapeutiques, une proportion importante de l'héparine est éliminée, par l'intermédiaire du mécanisme saturable rapide, dose-dépendent, c'est-à-dire cellulaire.



**Figure 9 : schéma montrant les différentes structures plasmatiques qui se lient à l'héparine [19].**  
*Quand l'héparine entre dans la circulation, elle se lie à des protéines liantes de l'héparine (c'est-à-dire, autres protéines plasmatiques), aux cellules endothéliales, aux macrophages et AT. Ce n'est qu'avec l'héparine possédant le pentasaccharide de haute affinité que se lie l'AT, mais la liaison à d'autres protéines et aux cellules est non spécifique et se produit indépendamment du site de liaison à l'AT.*

L'héparine ne franchit pas les séreuses (le péritoine, la plèvre, les méninges) ni la barrière placentaire et peut donc être utilisée chez la femme enceinte. Elle ne passe pas dans le lait [14].

Une des grandes difficultés des traitements par HNF est liée aux larges variations des réponses observées en fonction des individus. Ces variations individuelles de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine, sont le fait d'une **clairance** différente de ces molécules (la clairance varie avec la dose administrée [24]), mais témoignent surtout de la fixation de l'héparine sur les protéines plasmatiques (indépendamment de sa fixation sur l'AT), en particulier lors d'états inflammatoires. Cette fixation réduit encore la biodisponibilité, déjà réduite à faible concentration, de l'HNF et peut entraîner une résistance apparente vis-à-vis de ce médicament [10]. L'héparine se lie également aux cellules de l'endothélium et aux macrophages, une propriété qui complique encore sa

pharmacocinétique. La liaison de l'héparine au facteur de Von willebrand (VwF) inhibe également la fonction plaquettaire dépendante du VwF [19].

La réaction inflammatoire, fréquemment associée aux thromboses en phase aiguë, rend compte, au moins en partie, des difficultés à obtenir un bon équilibre du traitement. C'est un argument justifiant l'injection d'un bolus d'HNF lors de l'initiation d'un traitement curatif [10].

### 2.3.4 Présentation et dosage : présentation commerciale - méthodes d'administration :

Tableau I : les Héparines non fractionnée commercialisées au Maroc [30,46].

Les voies d'administration	DCI et nom commercial	Technique d'administration	Forme et présentation	PPM (DH)
Voie intraveineuse	Héparine sodique (HEPARINE SODIQUE LEURQUIN®)  <i>Lab Léo/cooper Maroc</i> <i>Tableau A</i>	Injection continue avec une seringue électrique.	- solution inj. IV par perfusion IV à 25000UI/5ml, boîte de 10.	149,60
Voie sous-cutanée	Héparine calcique (CALCIPARINE SOUS-CUTANEE®)  <i>Lab Sanofi-Aventis</i> <i>Tableau A</i>	-ne pas purger la bulle d'air. -réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutanée de la ceinture abdominale antérolatérale et postéro latérale, ou à la face antérieure des cuisses, alternativement du côté droit et du côté gauche. -l'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.	- solution inj. SC à <b>12500</b> UI/0,5ml : ampoule, boîte de 2.	43.80
			- solution inj. SC à <b>25000</b> UI/ml : ampoules, boîte de 2.	57.70
			- solution inj. SC à <b>5000</b> UI/0,2ml : seringues préremplies, boîte de 2.	35,30

### 2.3.5 Indications

2 schémas thérapeutiques sont à considérer :



-le traitement préventif où les doses administrées sont faibles.

-le traitement curatif où les posologies seront plus fortes et fonction de l'indication.

➤ **Prévention des thromboses veineuses :**

La thrombose est souvent une des complications de l'alitement prolongé des malades à risques (obésité, antécédents de phlébite, varices des membres inférieurs). La prévention est aujourd'hui systématique lors des interventions chirurgicales de toute nature (abdominale, thoracique, orthopédique, ostéoarticulaire, etc..).

Le protocole *kakkar* préconise une injection standard de 5000UI d'héparine par voie sous-cutanée deux heures avant l'intervention puis, après l'intervention, l'injection de la même dose trois fois par jour pendant sept jours.

D'autres protocoles sont aussi utilisés en tenant compte de la chirurgie, et surtout du type d'anesthésie.

➤ **Traitement curatif :**

L'héparine sera utilisée à forte dose, de préférence par voie intraveineuse et en continu à l'aide d'une seringue électrique afin d'éviter des concentrations plasmatiques en dents de scie avec des périodes d'hypocoagulabilité importante, génératrice d'hémorragies. L'un des schémas thérapeutiques débute par une dose charge 100 UI /Kg. Puis le traitement est poursuivi sur la base de 500UI/Kg/24h, en ajustant la posologie en fonction des résultats des tests biologiques.

L'héparinothérapie est particulièrement indiquée dans les **thromboses veineuses**, dans **l'embolie pulmonaire** et lors de **thromboses artérielles** afin de limiter l'extension du thrombus. Son utilisation dans **l'infarctus du myocarde en phase aigue**, avec ou sans onde Q, diminue la fréquence des thromboses intracardiaques et des embolies systémiques. Utilisée aussi dans **l'angor instable**.

➤ **Indications particulières :**

L'héparinothérapie est aussi employée au cours de **certaines coagulations intravasculaires disséminés** afin de s'opposer à l'activation entretenue de la coagulation sanguine.

L'Héparine permet également l'incoagulabilité complète du sang lors des **circulations extracorporelles** et de **l'hémodialyse**. Ainsi, lors des circulations extracorporelles (CEC) pour chirurgie cardiaque, l'héparine sera d'abord administrée à la dose d'environ 300UI/Kg après la pose de la CEC au patient. Un temps de céphaline activateur (TCA) sur sang total sera réalisé, généralement avec un appareil de type Hemotech ou Hemochron<sup>®</sup>, ce qui permet de suivre l'évolution de l'héparinémie. En circulation extracorporelle, le TCA doit toujours être à supérieure à 400 secondes pour éviter tout risque d'activation de la coagulation par les biomatériaux ainsi que par l'air lors des aspirations . A la fin de la CEC, l'héparine sera neutralisé par la protamine.

Une des indications particulières à l'héparine standard sous cutanée : prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical ou chez des patients alités présentant une affection médicale aigue [14, 29, 30, 31].

### 2.3.6 Posologie usuelle

Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en UI. Les posologies étaient autrefois exprimées en mg, 1mg correspondant à l'époque à 100UI. Ce qui n'est plus du tout le cas aujourd'hui.

La posologie habituelle est :

✓ Par voie intraveineuse :

1. En traitement curatif, en prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène :

Le schéma posologique est le suivant :

- Schéma posologique recommandé hors coagulopathie :

L'héparine doit être administrée en injection continue avec une seringue électrique.

On peut administrer auparavant un bolus de 50UI/Kg par voie intraveineuse directe pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.

La dose initiale est de 20UI/Kg/h.

La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.

- Coagulopathie : la dose administrée est généralement inférieure en raison du risque hémorragique.

2. Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle, prévention de la coagulation dans les circuits de la CEC, et d'épuration extrarénale :

Dans ces situations la posologie et la surveillance biologiques seront déterminées en fonction de chaque situation clinique.

✓ Par voie sous-cutanée :

1. Pour un traitement curatif :

- Schéma posologique :

On peut administrer en même temps que la première injection sous cutanée, un bolus de 50 à 100UI/Kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe ; pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.

La dose initiale est de 500UI/Kg /24h par voie sous-cutanée, répartie en 2 (toutes les 12 heures) ou 3 (toutes les 8 h) injections par jours, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'un volume supérieur à 0,6 ml pourrait diminuer la résorption de l'héparine.

La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.

2. Prévention des accidents thromboemboliques veineux :

- En milieu chirurgical : un schéma thérapeutique standard peut être proposé pour les opérés de chirurgie générale, digestive, urologique et gynécologique : 5000UI toutes les 12h pendant 10 jours au moins, après l'intervention. La surveillance du TCA et/ou de l'activité anti-Xa ne sont pas indispensables, mais la surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire.
- Dans certaines situations médicales : la posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12h [30,31].

### **2.3.7 Contre -indications**

#### **Absolues :**

1. Syndrome hémorragique en cours ou datant d'au moins 15 jours (hémorragie digestive, AVC hémorragique, hématurie macroscopique, ou métrorragie).
2. Traumatisme crânien récent grave, intervention neurochirurgicale (cerveau, moelle épinière) ou ophtalmologique de moins de 3 semaines.
3. Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine, thrombopénie sévère.
4. Manifestations ou tendances hémorragiques, liées à des troubles de l'hémostase constitutifs ou acquis à l'exception des coagulopathies de consommation non liées à l'héparine.
5. Endocardite infectieuse aiguë.
6. Allergie à l'héparine.
7. Gestes invasifs à risque hémorragique : injections intramusculaires, ponctions intra-articulaires, ou intra-artérielles

#### **Relatives :**

1. Insuffisance hépatique.
2. Hypertension artérielle maligne.

3. Antécédent d'ulcère digestif.
4. Antécédent de lésion susceptible de saigner.
5. Rétinopathie hémorragique.
6. Anesthésie péridurale ou rachianesthésie pendant un traitement curatif [27, 29, 30,38].

### **2.3.8 Interactions médicamenteuses**

Associations déconseillées avec :

- AINS.
- Dextran 40 IV.
- Aspirine et salicylés à dose antalgique : augmentation du risque hémorragique.

Association avec précautions d'emploi (surveillance biologique renforcée) :

- Aspirine à dose antiagrégante.
- Ticlopidine.
- Clopidogrel.
- Anti GPIIbIIIa.
- Thrombolytiques.
- Antivitamine K (AVK).
- Corticoïdes généraux.

Association incompatible dans les flacons de perfusion avec de nombreux antibiotiques [29,30].

### **2.3.9 Limitations de l'héparine**

L'héparine a des limitations fondées sur ses propriétés pharmacocinétiques; sa capacité à induire En plus des complications hémorragiques une activation plaquettaire à médiation immune, ce qui peut conduire à une thrombopénie induite à l'héparine, et son effet sur le métabolisme osseux, qui peut conduire à l'ostéoporose. Les Autres effets secondaires non hémorragiques sont très rares et comprennent réactions cutanées qui peuvent évoluer vers la nécrose, l'alopecie, et hypersensibilité.

Le traitement à l'héparine peut également causer des élévations des transaminases sériques. Ce phénomène est bénin et non associé à une maladie du foie [19].

### **2.3.10 Inversion de l'effet anticoagulant de l'héparine : la protamine**

L'un des avantages de l'héparine est que le sulfate de protamine peut rapidement inverser ses effets anticoagulants. Le Sulfate de protamine est une protéine polycationique fortement alcaline en raison de sa composition faite de 67 à 70% d'arginine. Elle dérive du sperme du saumon et de beaucoup d'autres poissons. Administrée seule, la protamine exerce un effet anticoagulant. Toutefois, lorsqu'on l'administre en présence d'héparine, il y a formation d'un sel stable par liaison ionique, avec comme résultat, perte de l'activité anticoagulante pour les deux agents.

1 mg de Sulfate de protamine, neutralise approximativement 100 U d'héparine. Par conséquent, un patient qui saigne immédiatement après avoir reçu un bolus IV de 5.000 U de l'héparine nécessite 50 mg de protamine sulfate pour neutraliser l'héparine. Le sulfate de protamine est éliminé de la circulation avec une demi-vie d'environ 7 min.

La Neutralisation de l'héparine administrée par voie sous-cutanée requiert une perfusion prolongée de sulfate de protamine. Le TCA peut être utilisé pour évaluer l'efficacité du sulfate de protamine dans la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine.

Le risque de réactions indésirables graves à la protamine sulfate, tels que l'hypotension ou une bradycardie, peut être minimisés par l'administration de la protamine lentement. Les patients qui ont reçu préalablement du sulfate de protamine contenant de l'insuline, ont subi la vasectomie, ou ont connu une sensibilité au poisson, ont un risque élevé d'avoir des anticorps préformés contre le sulfate de protamine et à souffrir de réactions allergiques. Les patients à risque de l'allergie au sulfate de protamine peuvent être prétraités avec les corticoïdes et les antihistaminiques.

Un certain nombre d'autres substances ou dispositifs ont été montré pour neutraliser les effets anticoagulants de l'héparine non fractionnée (HNF). Il s'agit notamment hexadimethrine (POLYBRENE), héparinase (NEUTRALASE), PF4, héparine extracorporelle dispositifs de retrait, et des variantes synthétiques de la protamine. Aucune de ces substances ou dispositifs ne sont approuvés pour usage clinique. Le sulfate de protamine est commercialisé au Maroc sous le nom de PROTAMINE CHOAY®, sous forme d'une solution injectable intraveineuse de 1000 UAH/ml [19, 42].

### 3. Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont des glycosaminoglycanes représentant des fragments d'héparine obtenus par dépolymérisation chimique ou dégradation enzymatique. Leur poids moléculaire est de 4 000 à 5 000 Da (environ un tiers du poids de l'héparine). Elles ont une activité dirigée d'une manière prédominante contre le facteur Xa avec un rapport anti-facteur Xa/antifacteur IIa de 2/1, voire de 4/1 contre 1/1 pour l'HNF. Cela explique l'absence d'allongement du TCA par les HBPM.

Elles présentent deux phases d'élimination, l'une rapide en raison d'une captation hépatique et l'autre lente, représentée par la clairance rénale. Leur demi-vie plasmatique de 2 à 4 fois supérieure à celle de l'HNF s'explique par la persistance de la liaison avec le facteur Xa.

Les HBPM ont des nombreux avantages :

- Biodisponibilité supérieure à 90 % en administration sous-cutanée.
- Clairance prévisible permettant l'administration en une ou deux prises par jour, donc une plus grande simplicité d'utilisation.
- Demi-vie plasmatique plus longue (en raison d'une capacité réduite de liaison avec les macrophages et les cellules endothéliales).
- Activité anticoagulante (anti-Xa) corrélée avec le poids, permettant l'administration d'une dose fixe (exprimée en unités anti-Xa/kg).
- Surveillance biologique systématique inutile (en effet il y a très peu de corrélation entre l'activité anti-Xa et le risque de saignement ou de thrombose récurrente).
- Risques de saignement, de thrombopénie et d'ostéoporose moins importants par rapport à l'HNF (expliqué par une liaison réduite avec le PF4 et les ostéoblastes).
- Interactions médicamenteuses peu fréquentes.

Ces avantages sont par contre contrebalancés par des possibilités plus réduites d'antagonisation par rapport aux HNF [33,35,39,40].

### 3.1 Préparation

Divers procédés sont utilisés dans la préparation des HBPM à partir de l'héparine non fractionnée purifiée. Ils reposent sur la coupure des liaisons interglycosidiques de l'héparine par extraction alcoolique, gel filtration ou dépolymérisation (par des réactifs chimiques : acide nitreux, acide périodique.. et par désamination contrôlée). Les produits obtenus sont des fragments d'héparine dont la masse moléculaire varie de 4000 à 8000 Da, en moyenne de 5 kDa, appelés pour cette raison héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [14].

### 3.2 Structure

Alors que les Héparines classiques non-fractionnées sont comparables entre elles, les HBPM se distinguent par leur mode de préparation (**tableau II**), et en conséquence par leur structure chimique ainsi que par la distribution de leurs masses moléculaires. Il s'ensuit qu'elles diffèrent non seulement par leurs propriétés pharmacodynamiques (leur capacité à inhiber la coagulation du sang), mais aussi par leurs propriétés pharmacocinétiques (demi-vie dans la circulation, biodisponibilité) [18].

**Tableau II : Méthodes de préparation des HBPM [19].**

Agents	Méthodes de Préparation
Daltéparine (Fragmin®)	Dépolymérisation à l'acide nitrique
Enoxaparine sodique (Lovenox/Clexane®)	Benzylation suivie d'une dépolymérisation alcaline
Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	Dépolymérisation à l'acide nitrique
Tinzaparine (Innohep®)	Dépolymérisation enzymatique à l'héparinase

En effet, la dépolymérisation de L'HNF donnant naissance à des fragments de bas poids moléculaire, réduit par conséquence leur liaison aux protéines et aux cellules (**tableau III**). L'affinité réduite pour les protéines et les cellules, explique l'effet anticoagulant et la pharmacocinétique différente ainsi que d'autres différences biologiques entre les héparines non fractionnées et les HBPM. Ainsi, comparativement aux HNF, les HBPM ont une



capacité de l'inactivation de la thrombine qui est réduite, car les plus petits fragments ne peuvent pas se lier simultanément à AT et la thrombine. La réduction de la liaison aux protéines plasmatiques autres que l'AT est responsable d'une relation dose- réponse des HBPM, qui est beaucoup plus prévisible par rapport aux HNF. La diminution de la fixation aux macrophages et aux cellules endothéliales, explique l'allongement de demi-vie plasmatique des HBPM par rapport à l'HNF, alors que la diminution de la fixation aux plaquettes et PF4 explique la plus faible incidence des TIH. Enfin, la diminution de la fixation aux ostéoblastes entraîne une moindre activation des ostéoclastes et une moindre perte au niveau de l'os [19].

**Tableau III : les conséquences biologiques de la réduction de la fixation des HBPM aux protéines et Aux cellules [19].**

<b>Cibles</b>	Effets biologiques	Conséquences cliniques
Thrombine	Réduction activité anti-IIa Activité anti-Xa	Inconnue
Protéines	Réponse anticoagulante prévisible	Pas de surveillance
Macrophages	Clairance rénale	Demi-vie plasmatique prolongée soit une seule injection /jour
Plaquettes	Formation moindre d'Ac TIH	Faible incidence TIH
Ostéoblastes	Activité réduite des ostéoclastes	Risque faible d'ostéopénie

La relation entre action pharmacologique et composition chimique est si compliquée que chaque HBPM est considérée par les autorités législatives comme un médicament différent, ayant ses propres caractéristiques [18]. Par conséquent, ces médicaments ne sont pas interchangeables cliniquement [19].

Seules les molécules ayant une masse moléculaire supérieure à 5 400 Da ont un effet antithrombinique (anti-IIa). Les molécules d'une masse inférieure à 5 400 Da ont une activité anti-Xa prédominante. Il est donc attendu que pour l'héparine, le rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa soit différent et dépendant de sa composition moléculaire. Compte tenu de l'hétérogénéité des HBPM, les posologies peuvent varier de façon relativement importante. Il

est donc impératif de respecter les posologies proposées par les fabricants, lesquelles ont été validées lors d'essais cliniques [10].

Malgré ces différences de structure et de poids moléculaire, le principe biochimique Responsable de leur propriété d'accroître l'activité catalytique de l'antithrombine plasmatique (AT), demeure le même [18].

### **3.3 Pharmacologie**

#### **3.3.1 Mécanisme d'action**

Comme les HNF, les HBPM interagissent avec l'AT. Les HBPM inhibent le facteur Xa et ralentissent la génération de thrombine. Comparativement aux HNF, les HBPM ont une activité antithrombinique plus faible et inhibent donc moins la boucle de rétroactivation (dépendante de la thrombine) des facteurs VIII et V. Hemker et Béguin ont montré que cette différence d'activité biologique s'expliquait par le fait que l'activité anti-Xa était essentiellement portée par les chaînes polysaccharidiques de faible masse moléculaire, inférieure à 5 400 Da . Les chaînes de poids moléculaire supérieur à 5 400 Da supportent au contraire l'activité antithrombinique.

Ce faible effet antithrombinique des HBPM explique qu'à faibles concentrations (posologies préventives), les HBPM allongent pas ou peu le temps de céphaline activateur (TCA), alors qu'une activité anti-Xa peut être mesurée dans le plasma des patients traités.

Avec l'utilisation de posologies croissantes d'HBPM (traitements curatifs), on observe de façon très nette un allongement du TCA et du temps de thrombine, quasi constant lorsque l'héparinémie (exprimée en activité anti-Xa) est supérieure à 1 U/ml. Cet effet anticoagulant est dépendant, non seulement de la concentration d'HBPM, mais également du type d'HBPM utilisé (chaque molécule pouvant être caractérisée par son rapport d'activité anti-IIa/anti-Xa, qui est différent de 1).

La mesure de l'activité anti-Xa reste le test biologique de référence dans la surveillance des HBPM [10,19,34].

### 3.3.2 Pharmacocinétique

La durée de vie des HBPM est indépendante des doses administrées en comparaison avec l'HNF. **La demi-vie** est environ deux fois plus longue que celle d'une HNF.

**La biodisponibilité** des HBPM, après injection par voie sous-cutanée, est proche de 100 %. L'interaction avec l'endothélium est beaucoup plus faible que ne l'est celle des HNF [19,10].

**L'élimination** est quasi exclusivement rénale. En conséquence, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale des patients lorsque l'administration d'HBPM est envisagée. En cas d'insuffisance rénale majeure (clairance inférieure à 30 ml/min), l'administration d'HBPM peut être dangereuse et non maîtrisable en raison du risque majeur d'accumulation du produit. Pour les insuffisances rénales modérées, le risque d'accumulation du produit reste possible : la contre-indication des HBPM devient relative, mais il est recommandé d'éviter les prescriptions prolongées et une surveillance biologique par mesure de l'activité anti-Xa, voire une adaptation de la dose doivent être mises en place.

L'excellente biodisponibilité des HBPM, associée à une durée de vie plus longue de ces molécules, autorise l'utilisation de **la voie sous-cutanée**. Les posologies préventives sont administrées en une seule injection quotidienne. Les posologies curatives ont été initialement réparties en deux injections quotidiennes (toutes les 12 heures). Actuellement, on utilise également la mono-injection quotidienne des HBPM dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

La faible variation des réponses interindividuelles chez les patients traités par HBPM autorise leur utilisation **sans surveillance systématique** de leur effet biologique. Ainsi, la surveillance de l'activité anti-Xa n'est-elle pas proposée, que ce soit en traitement préventif ou en traitement curatif.

L'effet biologique des HBPM, administrées à fortes doses, est différent selon que l'on fractionne la dose quotidienne en deux injections ou que l'on n'effectue qu'une injection par 24 heures [10,34,19].

**Tableau IV : Comparaison des propriétés pharmacologiques des HNF et des HBPM [10].**

	<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
Demi-vie	Dépendant des doses  courte	Dépendant partiellement de doses (2 à 4 heures)  longue
Biodisponibilité		
-faibles doses	30%	90 à 100%
-fortes doses	90%	90 à 100%
Fixation aux protéines	forte	faible
Élimination		
-faibles doses	fixation cellulaire	rénale
-fortes doses	rénale	rénale

### 3.3.3 Présentation et dosage : présentation commerciale - voies d'administration et prix

**Tableau V : les HBPM commercialisées au Maroc [30,46].**

DCI et nom commercial	Formes présentations et voies d'administration	PPM en (DH)
Enoxaparine sodique LOVENOX® CLEXANE®  <i>Lab Sanofi-Aventis</i> <i>Tableau A</i>	Pour LOVENOX ®:	
	-sol inj.par voie <b>SC</b> à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, boîtes de 2 .	218,20
	-sol inj. par voie <b>SC</b> à 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, boîtes de 2.	244,00
	-sol inj. par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 6.	284,10
	-sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 2.	94,7
	-sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 30000 UI anti-Xa/3 ml, boîte de 1.	457,70
	-sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 2.	189,40
	-sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 4000 UI anti-Xa/0.4 ml, boîte de 6.	567,40
	Pour CLEXANE® :	
	-sol inj. <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 15000	966,00

	<p>UI anti-Xa/1 ml, boîte de 10. -sol inj. <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 15000 UI anti-Xa/1 ml, boîte de 2.</p>	320,00
<p>Daltéparine sodique FRAGMIN®  <i>Lab Pharmacia / Laprophian</i> <i>Tableau A</i></p>	<p>-sol inj. <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 10. -sol inj. <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 10. <b>-voie d'administration : voie SC(en</b> <b>dehors de l'indication en</b> <b>hémodialyse).</b></p>	<p>275,50 512,30</p>
<p>Nadroparine calcique FRAXIPARINE® FRAXODI®  <i>Lab GSK</i> <i>Tableau A</i></p>	<p>Pour FRAXIPARINE® : -sol inj. par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 10. -sol inj. par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 10. -sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 5700 UI anti-Xa/0,6 ml, boîte de 2. - sol inj. par voie <b>SC</b> et <b>intravasculaire</b> à 7600 UI anti-Xa/0,8 ml, et à 9500 UI anti-Xa/ml, boîte de 2. Pour FRAXODI® : -sol inj. par voie <b>SC</b> à 11400 UI anti- Xa/0,6 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> à 15200 UI anti- Xa/0,8 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> à 19000 UI anti-Xa/1 ml , boîtes de 2.</p>	<p>388,80 96,90 361,40 109,10 193,80 245,60 368,00 466,40 466,40</p>
<p>Tinzaparine sodique INNOHEP®  <i>Lab Léo / Polymédic</i> <i>Tableau A</i></p>	<p>-sol inj. par voie <b>SC</b> à 10000 UI anti- Xa/0,5 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> à 14000 UI anti- Xa/0,7 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie <b>SC</b> à 3500 UI anti- Xa /0,35 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> à 18000 UI anti- Xa/0,9 ml , boîte de 2. - sol inj. par voie <b>SC</b> à 2500 UI anti- Xa/0,25 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie <b>SC</b> à 4500 UI anti- Xa/0,45 ml , boîte de 2.</p>	<p>304,40 378,10 115,50 480,10 77,00 154,50</p>

### **3.3.4 Indications, posologie, et modalités de prescription des héparines de bas poids moléculaire**

#### **3.3.4.1 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 [37].

#### **3.3.4.2 Bilan pré thérapeutique**

- Il doit comporter la recherche d'une contre-indication par l'interrogatoire et l'examen clinique:
  - Antécédents de TIH.
  - Risque hémorragique : thrombopathie constitutionnelle ou acquise, lésion organique susceptible de saigner.
  - Endocardite infectieuse.
- Un bilan biologique initial doit être effectué : taux de plaquettes, TP, TCA..
- Aussi, avant d'instaurer un traitement par l'héparine de bas poids moléculaire, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, plus particulièrement chez le sujet âgé de plus de 75 ans, en raison d'une augmentation du risque hémorragique.  
La clairance de la créatinine sera alors calculée à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient.

**Tableau VI: clairance de créatinine chez l'homme et la femme [28,36].**

<b><u>Chez l'homme :</u></b>	
Clairance de créatinine (ml/min) =	$\frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{\text{Créatinémie (}\mu\text{mol/l)}^*} \times 1,25$
<b><u>Chez la femme :</u></b>	
Clairance de créatinine (ml/min)=	$\frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{\text{Créatinémie (}\mu\text{mol/l)}^*} \times 1,05$

\*Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.

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

Dans les situations où l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire est déconseillée ou contre indiquée, l'héparine non fractionnée peut être utilisée [30,36,41].

#### **3.3.4.3 Indications et posologie**

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.

**❖ 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).

#### ❖ **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, auxquels 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'Enoxaparine 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 avaient 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 anesthésie locorégionale ou générale.

#### ❖ **En Pathologie Médicale :**

En situation médicale aiguë, 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 aiguë, une affection infectieuse ou rhumatologique aiguë ou une poussée aiguë 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'Enoxaparine, 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'Enoxaparine. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par 20 mg d'Enoxaparine et ceux traités par placebo.

#### ❖ **Prophylaxie primaire 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, alitement 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.

❖ **Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse [37]**

**B- LES INDICATIONS CURATIVES :**

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

❖ **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 hémorragiques et de thrombopénie induite par l'héparine.

En matière d'**embolies pulmonaires non graves**, seule la Tinzaparine et plus récemment l'Enoxaparine 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.

❖ **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 [37].

**3.3.4.4 Posologie des HBPM**

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

Donc, la posologie des HBPM est adaptée en fonction des indications et du poids du patient. Cette attitude est déterminée par le fait qu'il existe une corrélation significative entre l'activité anti-Xa mesurée et le poids pour une dose donnée de HBPM. A noter que comme les HNF, les prescriptions doivent être rédigées en UI. Toutefois en pratique courante, la posologie de certaines préparations est exprimée en mg ou en ml de solution (**tableau VII**) [31].

**Tableau VII : Indications, posologies, et valeurs d'activité anti-Xa attendues pour les HBPM disponibles au Maroc [31].**

HBPM	indications	doses	Activité anti-Xa attendue (UI anti-Xa/ml)
LOVENOX® (enoxaparine)	Prévention risque intermédiaire en chirurgie	2000 UI/24h (20mg/24h)  ( 1 injection/24h)	0,18 ± 0,04
	Prévention risque élevé en chirurgie ou Prévention en médecine	4000 UI/24h (40mg/24h)  (1 injection/24h)	0,43 ± 0,11
	Traitement curatif des TVP constituées angor instable, IDM sans onde Q	100 UI/kg/12h  (1 mg/Kg/12h)  (2 injections/24h)	1,20 ± 0,17 après la 7ème injection
FRAGMIN® (daltéparine)	Prévention risque intermédiaire en chirurgie	2500 UI/24h  (1 injection/24h)	0,15 à 0,25
	Prévention risque élevé en chirurgie	5000 UI/24h	0,30 à 0,45

		(1 injection/24h)	
	Traitement curatif des TVP constituées	100 UI/Kg/12h  (2 injections /24h)	0,59 à 0,69 ± 0,25 valeurs moyenne de J2 à J10 du traitement
	Angor instable, IDM sans onde Q	120 UI/Kg/12h  (dose maximale :10000 UI/injection)	0,6 à 1,2
FRAXIPARINE® (nadroparine)	Prévention risque intermédiaire en chirurgie	2850 UI/24h  (1 injection/24h)	0,25 à 0,35
	Prévention risque élevé en chirurgie	38 UI/Kg/24h pendant 3j  Puis 57 UI/Kg/24h  (1 injection/24h)	0,25 à 0,35
	Traitement curatif des TVP constituées	85 UI/Kg/12h  (2 injections/24h)	1,01 ± 0,18
	Angor instable, IDM sans onde Q	86 UI/Kg/12h  (2 injections/24h)	1,01 ± 0,18
INNOHEP® (tinzaparine)	Prévention risque intermédiaire en chirurgie	2500 UI/24h  (1 injection/24h)	0,10 à 0,15
	Prévention risque intermédiaire majoré en chirurgie	3500 UI/24h  (1 injection/24h)	0,15 à 0,20
	Prévention risque élevé en chirurgie	4500 UI/24h  (1 injection/24h)	0,35 à 0,45
	Traitement curatif des thromboses veineuses constituées traitement de l'EP	175 UI/Kg/24h  (1 injection/24h)	0,87 ± 0,15
FRAXODI® (nadroparine)	Traitement curatif des thromboses veineuses constituées	171 UI/Kg/24h  (1 injection/24h)	1,34 ± 0,15  (pour 166 UI/Kg/24h)

### 3.3.5 Contre indications des Héparines de bas poids moléculaire

#### Absolues :

Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) :

- Hypersensibilité à l'Enoxaparine, à l'héparine ou à ses dérivés incluant les autres HBPM.
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II, induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les CIVD peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine).
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.

A doses curatives :

- Hémorragie intracérébrale.
- Insuffisance rénale sévère en dehors de la situation particulière de la dialyse. Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée. Pour le calcul de la formule de Cockcroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient.
- De plus, une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

#### Relatives :

A doses curatives :

- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des

HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.

- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes).
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $> 30$  et  $< 60$  ml/min).
- Chez tous les sujets, quel que soit l'âge : acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale).

A doses préventives :

- Insuffisance rénale sévère.
- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans : acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale) [27,30,36].

### **3.3.6 précautions d'emploi**

Chez tous les patients, l'interrogatoire recherche un antécédent de thrombocytopénie associée à l'utilisation d'une héparine, avant toute utilisation d'une HBPM.

#### **Rachianesthésie /anesthésie péridurale :**

De rares cas d'hématomes intrarachidiens qui ont entraîné une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors d'utilisation des HBPM au cours de rachianesthésie ou d'anesthésie péridurale. L'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux pourrait en augmenter le risque. Il est recommandé d'interrompre le traitement par les HBPM 12 heures avant la rachianesthésie ou la péridurale.

### **Sujets exposés à un risque hémorragique accru :**

Les accidents hémorragiques graves liés à l'utilisation des HBPM ont été observés :

- Chez le sujet âgé consécutivement à la diminution physiologique de la filtration rénale avec l'âge.
- En cas d'insuffisance rénale même modérée.
- En cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

### **Fonction rénale :**

Il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale chez toute personne de plus de 75 ans lors de l'utilisation des HBPM, selon la formule de Cockcroft.

### **Pathologies à risque :**

L'utilisation des HBPM doit être prudente en cas d'insuffisance hépatique rénale, d'antécédent d'ulcère digestif, de maladie vasculaire de la rétine ou de chirurgie de cerveau et de la moelle épinière.

### **Grossesse et allaitement :**

Il n'a jamais été rapporté d'effet malformatif ou feototoxique des HBPM utilisées à dose curative ou préventive chez l'animal ou dans l'espèce humaine. Bien qu'elles soient largement utilisées au cours de la grossesse, aucune HBPM n'a d'AMM à titre curatif ou prophylactique pendant la grossesse. Il n'y a pas lieu d'interrompre une grossesse lorsqu'elle est débutée sous HBPM.

L'allaitement est tout à fait possible lorsque la mère est traitée par HBPM en l'absence d'absorption digestive des HBPM par le nouveau-né.



### **Type d'HBPM utilisée :**

Les HBPM en 1 seule injection par jours à titre curatif ont un pic d'activité plasmatique maximal plus élevé que lors de 2 injections par jours, ce qui incite à la prudence chez les sujets à risque hémorragique et les contre-indique chez les insuffisants rénaux [38].

### **3.3.7 Interactions médicamenteuses**

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue.

Cependant, l'utilisation conjointe d'une héparine de bas poids moléculaire et de médicaments agissant à différents niveaux de l'hémostase expose à une majoration :

- ❖ Du risque hémorragique.
- ❖ Du risque d'hyperkaliémie.

#### **3.3.7.1 Majoration du risque hémorragique**

##### **1 - Associations déconseillées :**

- ✓ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ; antipyrétiques et anti-inflammatoires ( et par extrapolation, autres salicylés) : augmentation du risque hémorragique (Inhibition des fonctions plaquettaires et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (de type paracétamol).
- ✓ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie générale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- ✓ Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire d'où surveillance étroite.

## **2 – Associations faisant l’objet de précautions d’emploi :**

- ✓ Antivitamines K par potentialisation d’action : lors du relais de l’héparine par l’anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique et biologique.

## **3 – Associations à prendre en compte :**

- ✓ Autres antiagrégants plaquettaires :
  - Acide acétylsalicylique et salicylés à dose antiagrégante en cardiologie et neurologie.
  - Abciximab (REOPRO<sup>®</sup>), Eptifibatide (INTEGRELIN<sup>®</sup>), Tirofiban (AGRASTAT<sup>®</sup>).
  - Clopidogrel (PLAVIX<sup>®</sup>), Ticlopidine (TICLID<sup>®</sup>).
  - Iloprost (ILOMEDINE<sup>®</sup>).
- ✓ Corticothérapie générale à fortes doses ou en traitement prolongé (>10 jours) par atteinte de la muqueuse digestive et fragilisation vasculaire.

### **3.3.7.2 Majoration du risque d’hyperkaliémie**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d’une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l’enzyme de conversion, les inhibiteurs de l’angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la Ticlosporine (NEORAL<sup>®</sup>), le Tacrolimus (PROGRAF<sup>®</sup>) et le Triméthoprime (dans BACTRIM<sup>®</sup>).

La survenue d’une hyperkaliémie peut dépendre de l’existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d’association des médicaments suscités [30,36].

## 4. Comparaison des avantages et inconvénients des HNF et HBPM

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des HBPM et des HNF [35].

Types d'héparine	avantages	inconvénients
HNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapidité d'action.</li> <li>- Disparition rapide de l'activité à l'arrêt du traitement (demi-vie courte).</li> <li>- Utilisable en cas d'insuffisance rénale.</li> <li>- La seule à utiliser en cas d'embolie pulmonaire avec hémodynamique instable ou très symptomatique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrélation dose-effet imprévisible</li> <li>- Fenêtre thérapeutique étroite (surveillance rapprochée).</li> <li>- Risque de saignement, de thrombopénie, d'ostéoporose Augmenté.</li> <li>- Traitement nécessitant une hospitalisation.</li> </ul>
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biodisponibilité &gt; 90 %.</li> <li>- Demi-vie plasmatique longue.</li> <li>- Simplicité de traitement (1 à 2 prises par jour).</li> <li>- Clairance prévisible.</li> <li>- Activité anticoagulante corrélée avec le poids.</li> <li>- Surveillance biologique non nécessaire (sauf cas particuliers).</li> <li>- Risque de saignement, de thrombopénie, d'ostéoporose diminué.</li> <li>- Très peu d'interactions médicamenteuses</li> <li>- Permettent un traitement ambulatoire.</li> <li>- Diminution du coût de la phase aiguë.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problème de dosage en cas d'obésité ou de variations du Poids.</li> <li>- Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et prudence en cas d'insuffisance modérée.</li> </ul>

### III. HEPARINOÏDES ET PENTASACCHARIDES

Les anticoagulants constituent un enjeu de premier ordre pour les patients, l'industrie pharmaceutique, les cliniciens et les biologistes, qui conjuguent leurs efforts pour étudier les mécanismes mis en jeu. Les deux derniers groupes interviennent dans le suivi des sujets traités et l'adaptation posologique.

Les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire et les antivitamines K ont dominé la scène pendant plusieurs décennies. Ils agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation. De nouveaux médicaments issus de la synthèse chimique et dirigés vers une cible spécifique, principalement la thrombine et le facteur Xa ont été développés. L'espoir de produits plus sûrs

d'utilisation, plus efficaces, actifs par voie orale, et moins contraignants en matière de surveillance biologique est apparu. Outre le Fondaparinux déjà commercialisés depuis quelques années, deux nouvelles molécules, le Dabigatran etexilate (PRADAXA®) et le Rivaroxaban (XARELTO®), viennent d'obtenir en 2008-2009 l'autorisation de mise sur le marché en Europe et au Canada. [43]. Ces nouvelles molécules ne sont pas encore commercialisées au Maroc. Nous mettrons le focus dans cette partie, sur trois molécules : le Danaparoïde sodique (héparinoïde), le Fondaparinux et l'Idraparinux (pentasaccharides).

## **1. Héparinoïdes : Inhibiteurs indirects du facteur Stuart activé**

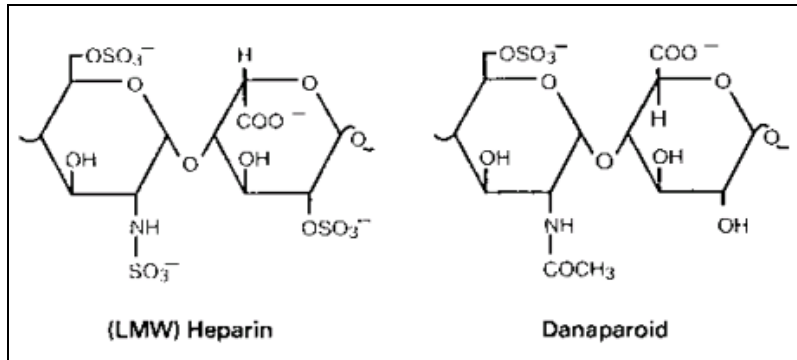
Les héparinoïdes sont des produits synthétiques ou semi-synthétiques formés de plusieurs chaînes sulfatées d'acide D-glucuronique et de D-glucosamine [102].

### **1.1 Danaparoïde (ORGARAN®)**

Le Danaparoïde n'a pas fait l'objet d'un développement intensif mais il reste un des traitements de référence en cas de thrombopénie induite à l'héparine avec ou sans complication thromboembolique [47].

#### **1.1.1 Structure**

Le Danaparoïde sodique, est un héparinoïde, proche des héparines. Comme l'héparine non fractionnée, c'est un mélange de glycosaminoglycane sulfates; à savoir, l'héparane sulfate (84%), sulfate de dermatane (12%), et de la chondroïtine sulfate (4%) ; extrait de la muqueuse intestinale du porc ; de faible poids moléculaire environ 6000 Da, mais sans composante héparinique [44,102].



**Figure 10 : Comparaison de la structure disaccharidique de l'héparine et le Danaparoid sodique [102].** L'héparine de bas poids moléculaire (à gauche) est le plus souvent un N-sulfate glucosamine et (à droite) l'acide iduronique, alors que le principal constituant du danaparoidé, est principalement héparane sulfate, (à gauche), N-acétyl-glucosamine et (à droite) l'acide glucuronique. Les degrés de sulfatation (sulfate par disaccharide) pour l'héparine et la danaparoidé sont respectivement d'environ 2.0-2.5 et 1.0-1.5.

## 1.1.2 Pharmacologie

### 1.1.2.1 Mécanisme d'action

Contrairement aux héparines, il présente une relative sélectivité vis-à-vis du facteur Xa. En effet, avec cette molécule, l'inhibition des facteurs IIa et Xa est toujours indirecte et consécutive à la formation d'un complexe avec l'AT, mais **l'inhibition du facteur Xa est vingt fois supérieure à celle du facteur IIa**. Par ailleurs, son poids moléculaire moyen est plus faible : environ 6 000 Da. Ainsi, le Danaparoidé ne se lie pas par complexation avec le facteur 4 plaquettaire ; par conséquent, il n'induit pas d'anticorps antiplaquettaire. Toutefois, il faut noter que, dans 5 à 10 % des cas, il peut exister des réactions croisées du Danaparoidé vis-à-vis de l'anticorps héparine-dépendant [44].

### 1.1.2.2 Pharmacocinétique

L'administration de Danaparoidé est possible aussi bien par voie IV que SC du fait de son excellente biodisponibilité. La voie IV n'est utilisée qu'en cas de traitement curatif, voire même uniquement lors de son initiation. Elle permet néanmoins d'atteindre plus rapidement l'activité antithrombotique maximale qui est généralement de 4 à 5 heures en SC.

La longue demi-vie d'élimination de l'ORGARAN® liée à l'activité anti-Xa (environ 25 heures) et son élimination exclusivement rénale sous forme inchangée conditionnent ses

modalités de surveillance et d'utilisation, par exemple il doit être prescrit avec précaution chez l'insuffisant rénal [44].

### 1.1.2.3 Présentation et dosage

Tableau IX : Forme et présentation du Danaparoïde sodique [30].

DCI et nom commercial	Forme et présentation
Danaparoïde sodique ORGARAN® <i>Laboratoire : Schering-Plough</i>	-sol inj. à 750 U I anti-Xa/0,6ml : ampoules de 1 ml remplies à 0,6 ml, boîte de 10. Réservé à l'usage hospitalier.

### 1.1.2.4 Indications

ORGARAN® possède une AMM dans trois indications :

- Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie orthopédique et oncologique.
- Traitement prophylactique de la MTEV chez des patients ayant une TIH en phase aigue ou ayant des antécédents de TIH.
- Traitement curatif de la MTEV chez des patients ayant une TIH en phase aigue ou ayant des antécédents de TIH.

Son utilisation dans les TIH est expliquée par la quasi nullité de son effet sur les fonctions plaquettaires aussi bien in vivo, qu'in vitro [44].

Compte tenu de son coût, de l'arsenal thérapeutique disponible par ailleurs et de la complexité des posologies, l'intérêt thérapeutique de l'ORGARAN® reste limité à la prise en charge de la MTEV lors d'une TIH ou d'un antécédent de TIH. Dans ce domaine, les études, essentiellement des séries prospectives non randomisées, ont permis de proposer l'ORGARAN® dans les protocoles de prise en charge des TIH actuellement en vigueur [8,44,45].

### 1.1.2.5 Contre-indications

Le Danaparoïde est contre indiqué en cas :

- D'insuffisance rénale ou hépatique sévère [47,30].
- Accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aigue.

-Affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

- Hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave.

- Hypersensibilité au Danaparoïde.

- Situation hémorragique non contrôlable.

- Endocardite bactérienne aiguë.

- Ulcère gastroduodénale évolutif [30].

#### **1.1.2.6 Interactions médicamenteuses**

Le Danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquettaire (tels que l'Aspirine, et AINS) ou aux médicaments à potentialités ulcérigène (par exemple : les corticostéroïdes), mais la prudence reste nécessaire du fait de l'augmentation du risque hémorragique [30].

## **2. Pentasaccharides : Inhibiteurs indirects de facteur de Stuart activé (Xa)**

### **2.1 Fondaparinux (ARIXTRA®)**

La découverte des anticoagulants, l'héparine en 1914, puis les antivitamines K a permis la mise en place de prophylaxies antithrombotiques efficaces. Les années 1980 ont vu l'essor des héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation des anticoagulants en postopératoire a donc permis de prévenir 70 à 80% des complications thromboemboliques. Cependant ces molécules ne sont pas dénuées d'effets secondaires, notamment en raison de leurs cibles d'action multiples et de l'interaction de certaines parties avec des structures biologiques du patient. C'est dans cet esprit qu'a été proposé une nouvelle héparine, le Fondaparinux, chef de file des molécules dont l'action est spécifiquement anti-Xa [48,43].

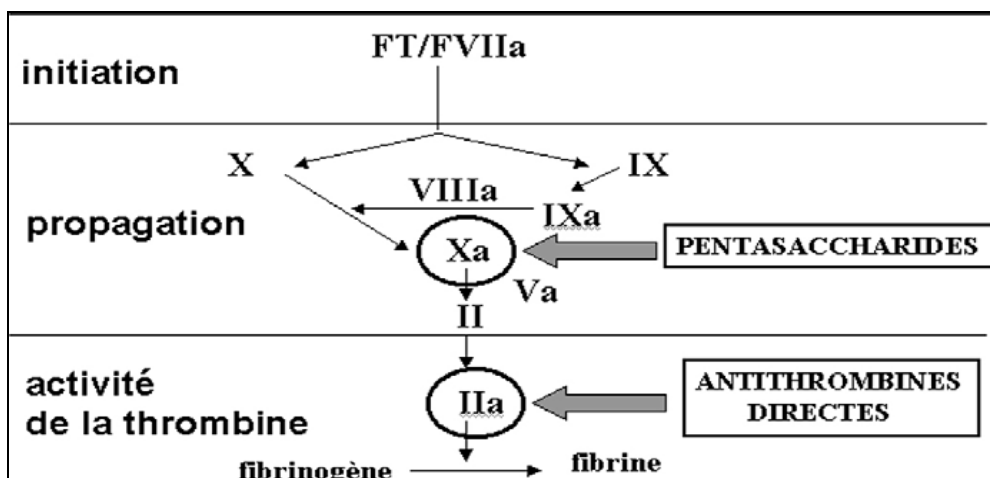


Figure 11 : Site d'action des pentasaccharides [52].

### 2.1.1 Structure

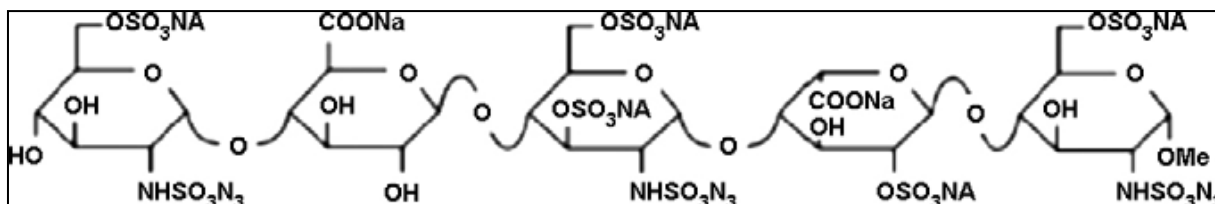


Figure 12 : Structure du Fondaparinux [48].

Le Fondaparinux est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique (Figure 12) [48], assurant ainsi l'obtention d'une substance homogène et de composition constante, contrairement à l'héparine d'origine naturelle [50]. La structure du Fondaparinux a été modélisée sur la séquence pentasaccharide dans l'héparine, responsable de la liaison à l'AT et de renforcer son activité inhibitrice. Toutefois, les modifications chimiques introduites dans le pentasaccharide (La molécule est dépouillée des chaînes polysaccharidiques des héparines, responsables de liaisons non spécifiques aux protéines, à l'endothélium, aux macrophages et parfois à l'origine de réactions immuno-allergiques [50]) rendent le Fondaparinux structurellement distinct de ses natifs et fonctionnellement plus puissant à cause de sa plus grande affinité pour AT [49]. Sa liaison à l'AT augmente d'un facteur environ 300 la cinétique d'inhibition naturelle de l'AT envers le facteur Xa. Son absence d'action directe sur la thrombine en fait **un inhibiteur spécifique du facteur Xa** [48].



Le Fondaparinux constitue ainsi la plus petite molécule d'héparine du marché (1728 daltons). Comme le montre la **figure 12**, le fondaparinux est une entité chimique particulière, constituée de trois unités de D-glucosamine séparés par une unité d'acide D-glucuronique et une unité d'acide L- iduronique, et compte plusieurs groupes sulfonates dans des postes clés [49].

## **2.1.2 Pharmacologie**

### **2.1.2.1 Mécanisme d'action**

Le Fondaparinux a été conçu spécifiquement pour se lier fortement et exclusivement à sa seule cible physiologique dans le plasma, l'AT. Dans le plasma, 94% du Fondaparinux est lié à AT plasmatique, et il n'y a pas de liaison détectable à l'albumine ou à des protéines plasmatiques autres que  $\alpha$  1-glycoprotéine acide.

Chaque molécule de Fondaparinux se lie à une molécule d'AT sur un site spécifique et avec une très forte affinité. La fixation est rapide, non covalente, et réversible. Elle induit un changement conformationnel critique dans AT, exposant une boucle contenant un résidu arginine qui se lie au facteur Xa. L'exposition considérable de la boucle contenant l'arginine augmente l'affinité de AT pour le facteur Xa, potentialisant l'effet inhibiteur naturel de AT contre le facteur Xa par un facteur d'environ 300. Une fois l' AT se lie de façon covalente au facteur Xa, une nouvelle modification conformationnelle libère le Fondaparinux inchangé de son site de fixation.

Une fois le Fondaparinux est libéré, il peut catalyser la liaison de plusieurs molécules d'AT au facteur Xa. Chaque molécule de Fondaparinux peut donc se lier de façon consécutive à plusieurs molécules d'AT [49], ce qui permet de comprendre la puissance de ce médicament dans la mesure où le produit peut exercer une activité «renouvelable» [53].

L'activité du Fondaparinux est régulée par la quantité d'AT en circulation : lorsque la concentration molaire plasmatique de Fondaparinux excède la concentration d'AT, l'excès de Fondaparinux est éliminé par voie urinaire. Lorsque qu'un plateau est atteint, l'inhibition marquée du facteur Xa a pu réduire, mais pas bloquer complètement la génération de thrombine [48].

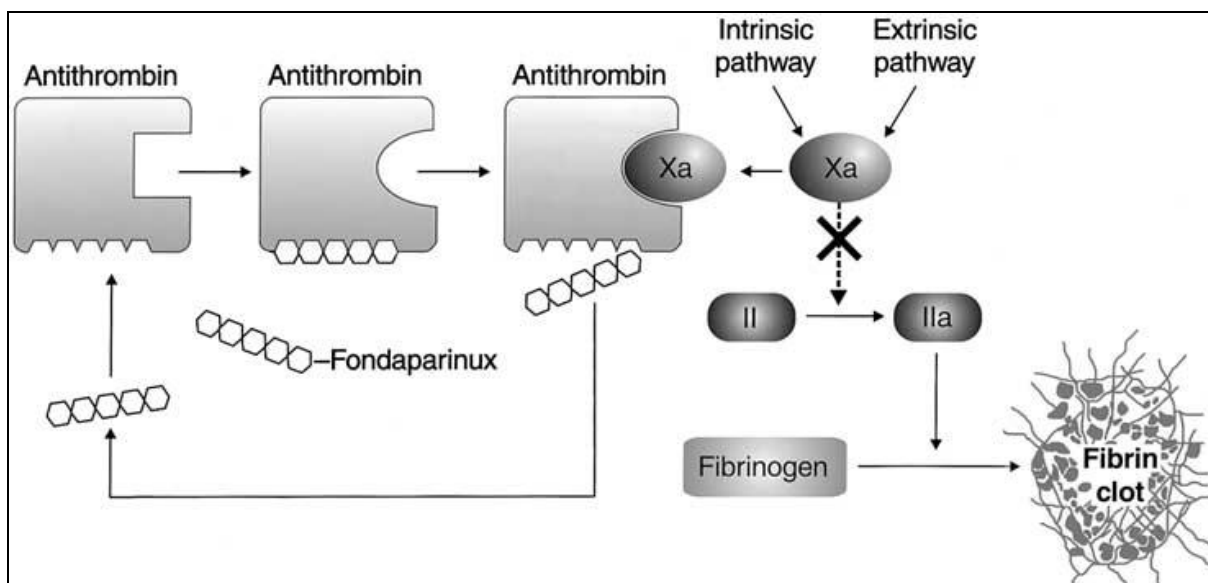


Figure 13 : le mécanisme d'action du Fondaparinux [51].

### 2.1.2.2 Pharmacocinétique

Administré par voie sous-cutanée, le Fondaparinux a une biodisponibilité de 100 %. La concentration maximale est atteinte en deux heures environ et la demi-vie est d'environ 17 heures, corrélée à la demi-vie de l'AT. Elle augmente de façon importante avec l'âge et l'altération de la fonction rénale. Cette demi-vie autorise une seule injection par jour [43,48,52].

Grâce à la petite taille de la molécule, il n'y a pas de liaison au facteur plaquettaire 4. Il n'y a pas d'interaction plaquettaire ou médicamenteuse connue, notamment avec l'aspirine, les AINS, ni de modification de l'activité métabolique du CYP450. Sa fenêtre thérapeutique est large [50].

Après administration de 2,5 mg par voie sous-cutanée, la concentration plasmatique maximum est de l'ordre de 0,35 à 0,50 µg/ml. L'activité anti-Xa résiduelle est de l'ordre de 0,10 à 0,20 µg/ml.

L'activité anti-Xa du Fondaparinux est beaucoup plus puissante, de l'ordre de 600 unités/mg, que celle de l'héparine non fractionnée (environ 160 unités/mg) ou des héparines de bas poids

moléculaire (de l'ordre de 100 unités/mg). En revanche, à la différence de l'héparine non fractionnée ou des héparines de bas poids moléculaire, le Fondaparinux est dénué de toute activité anti-IIa, alors que celle-ci est de l'ordre de 160 unités/mg et 30 unités/mg environ pour l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire respectivement [43]. Le volume de distribution est le même que le volume sanguin. Il n'est pas métabolisé et il est excrété sous forme inchangée par les urines. L'élimination du Fondaparinux est exclusivement rénale ; il doit donc être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants rénaux [43,45].

### 2.1.2.3 Présentations, dosage et prix

Tableau X : présentations dosage et prix du Fondaparinux [30].

DCI et nom commercial	Formes et présentations	Prix en euro
Fondaparinux sodique ARIXTRA® <i>Lab. GlaxoSmithKline</i>	-sol inj à 2,5 mg/0,5 ml : boîte de 2 seringues préremplies.	15,57 €.
	- sol inj à 2,5 mg/0,5 ml : boîte de 7 seringues préremplies.	50,08 €.
	-sol inj à 5 mg/0,4 ml : boîte de 2 seringues préremplies.	36,45 €.
	-sol inj à 5 mg/0,4 ml : boîte de 10 seringues préremplies.	161,33 €.
	-sol inj à 7,5 mg/0,6 ml : boîte de 2 seringues préremplies.	36,45 €.
	- sol inj à 7,5 mg/0,6 ml : boîte de 10 seringues préremplies.	161,33 €.
	- sol inj à 10 mg/0,8 ml : boîte de 2 seringues préremplies.	36,45 €.
	- sol inj à 10 mg/0,8 ml : boîte de 10 seringues préremplies.	161,33 €.

#### 2.1.2.4 Indications et posologie

La posologie en **prévention de la thrombose veineuse profonde en chirurgie orthopédique** est de 2,5 mg en une injection sous-cutanée par jour. Elle est de 7,5 mg en une injection sous-cutanée par jour dans le **traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire** ; la dose est réduite à 5 mg chez les patients de moins de 50 kg et est augmentée à 10 mg chez les patients pesant plus de 100 kg.

Par ailleurs, le Fondaparinux a démontré son efficacité dans **les syndromes aigus coronariens** pour la prise en charge de **l'angor instable** et de **l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST**. Ces indications sont basées sur les résultats de deux études cliniques, Oasis 5 et Oasis 6, qui ont inclus respectivement plus de 20 000 et plus de 12 000 patients, et dont les résultats ont été publiés en 2006. La posologie initiale est de 2,5 mg, utilisée en prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux, en une injection par voie intraveineuse, suivie d'une injection par jour à la dose de 2,5 mg par voie sous-cutanée pendant huit jours. Le groupe contrôle recevait de l'Enoxaparine ou de l'héparine non fractionnée à doses thérapeutiques [43].

**La prévention en chirurgie abdomino-pelvienne**, est aussi une indication où le Fondaparinux a montré une efficacité identique à celle d'une HBPM, mais s'avère supérieure dans le sous-groupe de patients subissant une chirurgie carcinologique [50].

#### 2.1.2.5 Précautions d'emploi et contre indications

Le Fondaparinux est un anticoagulant injectable très puissant, avec une efficacité démontrée pour le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire. Il faut toutefois faire attention à sa tolérance chez des sujets fragiles principalement les insuffisants rénaux : compte tenu du risque d'accumulation du produit (élimination rénale) son emploi est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) [53,48].

Trois autres contre-indications sont rapportées par le fabricant : les saignements, l'endocardite bactérienne et l'hypersensibilité au Fondaparinux. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la

créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), ceux âgés de plus de 75 ans, de poids inférieur à 50 kg. Le non-respect de ces précautions d'emploi peut conduire à des hémorragies difficiles à maîtriser et à suivre biologiquement. Le surdosage se manifeste par un allongement du TCA [48].

## **2.2 Idraparinux : pentasaccharide à très longue durée d'action**

Petit frère du pentasaccharide (Fondaparinux), également synthétisé au départ par les laboratoires Choay-SANOFI, l'Idraparinux est une molécule proche du Fondaparinux. Elle est pentasaccharidique mais sa demi-vie est de 135 heures. Elle est injectable par voie sous-cutanée. Son élimination est exclusivement rénale. Ce produit est prévu pour être administré une seule fois par semaine. Les études de phase II avaient montré une bonne tolérance dès les doses les plus faibles sans accident hémorragique. Depuis ont été réalisées des études de phase III dans le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, et dans l'arythmie complète [53]. Cette molécule apporte donc l'espoir d'un traitement hebdomadaire, sans monitoring, dans ces pathologies [50].

## *Partie II*

# *Héparines et héparinoïdes : de la surveillance biologique aux complications thérapeutiques*



## **I. CONDITIONS PREANALYTIQUES : MODALITES DE PRELEVEMENT SANGUIN**

**L'horaire du prélèvement** est un élément clé de la surveillance biologique des traitements par l'héparine. L'inadéquation ou la méconnaissance de l'heure de prélèvement par rapport à l'heure de la dernière injection de l'héparine (HNF ou HBPM) par voie sous-cutanée rend le résultat du test, fût-il de qualité parfaite, inutilisable, souvent même dangereux, dès lors qu'il entraîne une modification de posologie. Avec les HNF, les horaires varient en fonction des modalités d'administration (**tableau XI**).

**Tableau XI : Héparine non fractionnée et traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse : mode d'administration et surveillance biologique par le temps de céphaline activateur (TCA) et l'héparinémie [10].**

<b>Mode d'administration</b>	<b>Moment de prélèvement</b>	<b>Héparinémie UI/mL</b>	<b>TCA malade/témoin</b>
Perfusion continue intraveineuse	Indifférent	0,3-0,6	2-3
Sous-cutanée	Mi-chemin entre deux injections	0,3-0,6	2-3
	Avant injection suivante	0,15	1.5

Avec les HBPM, l'horaire de prélèvement a été établi (arbitrairement) lors des essais cliniques : il est fixé à 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée et correspond grossièrement au pic d'héparinémie. Cet horaire doit être respecté car il détermine la zone thérapeutique (0,5-1 U Anti-Xa/ml = l'héparinémie attendue 4h après une injection de HBPM) des traitements curatifs par HBPM réalisés en deux injections par 24 heures (et seulement dans ce cadre d'utilisation) [10,64].

Comme pour tout examen d'hémostase, **la bonne qualité du prélèvement** est importante. La stabilité de l'héparine dans un échantillon de sang total est mauvaise, car L'effet biologique des HNF et des HBPM peut être neutralisé in vitro par le F4P relargué par les plaquettes dans

les tubes de prélèvement. Il est donc impératif que les prélèvements soient traités par les laboratoires d'analyses dans les meilleurs délais (30 minutes à 1 heure maximum). Des tubes spéciaux contenant un cocktail inhibiteur de l'activation plaquettaire (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole) évitent cette libération de F4P. Ils sont pour cette raison mieux adaptés au suivi biologique des HNF [54,10]. Ce problème se pose moins pour les HBPM, puisque le F4P présente une affinité moindre pour les HBPM et qu'il ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa. La conservation des prélèvements doit se faire à température ambiante. Il faut éviter le contact prolongé du plasma avec les globules rouges et les leucocytes, afin de prévenir les phénomènes d'activation dans le tube. Il faut également éviter les tubes ayant un trop grand volume d'air [10].

## **II. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES HNF**

La surveillance biologique d'un traitement par l'HNF est indispensable car la pharmacocinétique de l'héparine est telle qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose délivrée et l'effet biologique résultant.

De plus il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse à une même dose de l'héparine (pour une dose usuelle en thérapeutique (50 UI/Kg), la demi-vie de l'HNF peut varier de 30 à 90 min). D'autre part, l'héparine peut se lier de façon non spécifique à d'autres protéines que l'antithrombine. Cet effet peut augmenter en cas de syndrome inflammatoire, par exemple à l'occasion d'une maladie thrombo-embolique. En conséquence, la dose d'héparine **doit être ajustée pour chaque malade** afin d'éviter un surdosage entraînant un risque hémorragique ou un traitement insuffisant entraînant un risque d'extension ou de récurrence de thrombose [54].

La surveillance biologique d'un traitement curatif par HNF (la surveillance biologique d'un traitement préventif est inutile) fait appel à :

- la mesure du **temps de céphaline activateur (TCA)** qui reflète l'hypocoagulabilité globale.
- la détermination de **l'héparinémie ou activité anti-Xa** qui reflète la sensibilité in vivo à l'héparine.



– la **numération plaquettaire** pour dépister une éventuelle thrombopénie induite à l'héparine.

La fenêtre thérapeutique étroite de l'héparine non fractionnée justifie une surveillance rapprochée pour assurer une efficacité et une sécurité optimales.

Un traitement inadéquat dans les premières 24 heures pourrait augmenter le risque de rechute à long terme, malgré un traitement d'entretien bien équilibré. Cela pourrait s'expliquer par les difficultés d'atteindre un dosage approprié de l'HNF dans les premières heures (par exemple 6,9 % de rechutes de la MTE dans le groupe HNF en IV continu versus 2,8 % dans le groupe HBPM) [35].

## **1. Tests biologiques**

### **1.1 Numération plaquettaire**

Les HNF se fixent avec une forte affinité aux protéines plasmatiques et en particulier avec la chémokine plaquettaire (F4P). Cette interaction inhibe partiellement l'effet anticoagulant des HNF. Les complexes héparine–F4P sont immunogènes et favorisent l'apparition d'anticorps spécifiques impliqués dans les redoutables thrombopénies induites par l'héparine (TIH). La surveillance biologique des HNF inclut donc la surveillance de la numération plaquettaire avant le début du traitement, et puis au moins deux fois par semaine jusqu'au 21<sup>e</sup> jour si le traitement est prolongé pour dépister la survenue d'une TIH. Au-delà, la surveillance ne s'effectue qu'une fois par semaine [34,55].

### **1.2 Temps de céphaline activateur**

La surveillance biologique d'un traitement par HNF repose aussi sur la mesure du Temps de céphaline activateur (TCA) qui est un test de choix pour le contrôle des traitements par HNF.

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté deplaquetté en présence d'un activateur des facteurs contacts, de céphaline ( substitut plaquettaire) et de calcium[56] . Cet examen permet d'explorer globalement l'ensemble des facteurs de la coagulation dits de

la voie intrinsèque. Un allongement du TCA peut révéler le déficit d'un facteur de la coagulation (en particulier les facteurs anti-hémophiliques A et B, respectivement les facteurs VIII et IX), potentiellement responsables d'un risque hémorragique [57].

La surveillance consiste à déterminer chaque jour soit le TCA, soit l'activité anti-Xa sans qu'une des deux solutions ne soit préconisée. L'activité anti-Xa doit être comprise entre 0,2 et 0,5 UI/ml [56]. Le TCA est un examen de laboratoire qui est aisément disponible. Cependant, la mesure du TCA chez les patients traités par l'héparine doit avoir été standardisée par le laboratoire en fonction des conditions opératoires propres à chaque laboratoire [31,58, 59].

Dans de rares situations, le TCA n'est pas le reflet fidèle de l'anticoagulation (déficit en facteurs de la coagulation, présence d'un anticoagulant circulant, syndrome inflammatoire majeur). Dans ce cas, la mesure de l'activité anti-Xa est un bon témoin de la concentration d'héparine dans le sang, mais il ne rend pas compte de l'activité anti-IIa [66].

Une première approche pour déterminer la zone thérapeutique du TCA serait de surcharger un pool de plasma frais avec l'héparine standard utilisée pour le malade, à ces deux concentrations et de déterminer les TCA correspondants. Il apparaît des différences très importantes de sensibilité des réactifs de sorte que l'utilisation d'une zone thérapeutique commune pour tous les réactifs, avec en particulier un ratio TCAm / TCA<sub>t</sub> de 2 à 3, est inappropriée. D'un autre côté, la sensibilité des réactifs dans des essais ex vivo est sensiblement différente de celle observée in vitro après surcharge de plasmas normaux. L'allongement du TCA sous l'effet de l'héparine varie également suivant les coagulomètres. On note de mauvaises corrélations entre les activités anti-Xa et les ratios de TCA dans les études ex vivo, ce qui montre une limite à l'utilisation du TCA pour la surveillance des traitements par héparine standard curative [56].

#### **Limites du TCA :**

- déficit constitutionnel en facteurs de la voie intrinsèque (f XII, XI, IX et VIII).
- déficit en facteurs II, V et X mais diminution du TP.
- anticoagulant circulant antiprothrombinase.

- hypofibrinogénémie < 1 g / L ou > 6 g / L [22].

- chez les malades résistants à l'héparine, le TCA s'allonge peu malgré l'augmentation progressive de la posologie. Il est à noter que l'on distingue les résistances à l'héparine dites cliniques, où un accident survient malgré un traitement bien conduit, et les résistances biologiques où des doses anormalement élevées sont nécessaires pour allonger TCA. Dans ces cas, la mesure de l'héparinémie est en désaccord avec le TCA, ce désaccord peut être expliqué par un taux élevé du facteur VIII (syndrome inflammatoire) qui raccourcit le TCA. La surveillance de l'activité anti-Xa est alors préférable [55].

**Tableau XII : Ajustement de la posologie de l'héparine en fonction du TCA au cours du traitement de la thrombose [35].**

<b>Rapport M (malade)/T (témoin)</b>	<b>Modification de la posologie</b>
> 4	Arrêter la perfusion pendant une heure puis diminuer de 200 UI/h
3,1 à 4	Diminuer de 100 UI/h
2,6 à 3 (patient fragile)	Diminuer de 50 UI/h
2 à 2,5	Pas de changement
1,2 à 1,9	Augmenter de 100 UI/h
< 1,2	2 500 UI en IVD et augmenter de 200 UI/h

### **1.3 Mesure de l'héparinémie : activité anti-Xa**

Il faut tout d'abord rappeler, que « l'héparinémie » n'est pas une mesure de la concentration des molécules d'héparine présentes dans l'échantillon, mais une mesure d'activité exprimée en UI/ml [22].

Le dosage de l'activité anti-Xa détermine précisément l'activité anticoagulante de l'HNF en mesurant la capacité de l'héparine lié à l'antithrombine (AT) à inhiber une seule enzyme, le facteur Xa. Les Dernières améliorations dans l'automatisation, le coût, l'efficacité et l'accessibilité du test aux cliniciens, ont abouti à ce que le test de la mesure de l'activité anti-Xa devient une partie de la pratique clinique quotidienne dans de nombreuses institutions [63].

Deux types de techniques peuvent être utilisées : les techniques chromométriques ou chromogéniques.

L'étalonnage est effectué à l'aide de plasmas calibrés. La préparation de ces plasmas peut varier soit l'on utilise des plasmas provenant de malades traités, soit l'on enrichit des plasmas normaux avec de l'héparine. Il existe une différence entre ces 2 méthodes car l'injection d'une HNF ou d'une HBPM in vivo entraîne immédiatement la sécrétion de TFPI qui joue un certain rôle dans la mesure de l'activité anti-Xa. En théorie, il serait donc préférable d'utiliser des plasmas provenant de malades traités. Le plus souvent, sont employés des plasmas vendus dans le commerce, enrichis avec le quatrième étalon international pour l'HNF (riche en activité antithrombine) ou avec le premier étalon international (riche en anti-Xa) pour les HBPM.

Les techniques chromométriques sont peu utilisées, donc on traiterait dans ce paragraphe les techniques chromogéniques amidolytiques qui sont largement répandues [55].

- **Dosage de l'activité Anti-Xa par méthode chromogénique :**

Les méthodes chromogéniques consistent à mesurer l'activité des enzymes de la coagulation à l'aide de substrats chromogènes. L'enzyme hydrolyse le substrat et provoque une variation de couleur proportionnelle à la concentration enzymatique. Le principal substrat chromophore

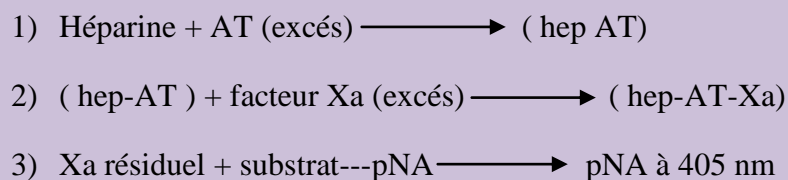
utilisé en hémostase est un petit peptide lié à la paranitro-aniline (pNA) ; le pNA libre, de couleur jaune est lisible en spectrophotométrie à 405 nm. Deux modes de lecture sont employés : la technique en point final utilise de l'acide acétique pour arrêter la réaction à un moment donné (lecture de la densité optique) ; la technique cinétique, plus précise, ne passe pas par l'arrêt de la réaction. La lecture s'effectue en cuve thermostatée et le résultat est exprimé en  $\Delta DO/$  temps.

La méthode dite amidolytique est actuellement la plus utilisée pour la mesure de l'activité anti-Xa de l'héparine et des HBPM. Par exemple, le réactif Rotachrom® héparine (Stago) permet un dosage en méthode cinétique, adapté sur automate de coagulation.

### Principe :

Le facteur Xa, dès son apparition dans le plasma, a pour objectif de couper son substrat naturel, la prothrombine, pour former la thrombine, à l'origine de la formation du caillot de fibrine. En présence d'héparine, une compétition s'instaure entre ce mécanisme et le mécanisme d'inhibition en propre au complexe héparine-antithrombine, responsable de l'action anticoagulante de l'héparine.

Le principe du dosage est fondé sur ce mécanisme. Dès l'addition du facteur Xa au mélange plasma + substrat, en présence d'AT, deux réactions se développent simultanément: l'hydrolyse du substrat spécifique du facteur Xa et l'inhibition du facteur Xa par le complexe héparine -antithrombine. Après le temps nécessaire à l'équilibre de la réaction de compétition la libération de pNA est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine présente dans le milieu [55].



### **III. SURVEILLANCE DES HBPM**

Un des avantages des HBPM est la réduction voir la suppression du suivi de l'anticoagulation des patients traités. En pratique, ils ne nécessitent aucun suivi en dehors de la numération des plaquettes sauf pour certaines populations de patients considérés comme fragiles, où le suivi s'effectue par le dosage de l'héparinémie [31].

Le **dosage de l'activité anti-Xa plasmatique** permet de tester l'activité des héparines de bas poids moléculaire, car la faible activité antithrombinique de ces produits ne permet pas d'utiliser les tests habituellement employés pour régler les traitements par l'héparine standard [64]. Le TCA ne peut donc être utilisé dans la surveillance des HBPM. Un allongement du TCA s'observe pourtant lorsque de fortes concentrations d'HBPM sont administrées, notamment en cas de surdosage ou d'accumulation. Ainsi, un ratio de TCA normal rend peu vraisemblable l'éventualité d'un surdosage en HBPM [10].

Par conséquent, La mesure de l'activité anti-Xa reste le test biologique de référence dans la surveillance de ces molécules. L'évaluation de cette activité se fait par une prise de sang réalisée 4h après la troisième injection en cas de traitement avec 2 injections par jours, ou 4h après la deuxième injection en cas de traitement avec une seule injection par jours [65,66]. La répétition du dosage de l'activité anti-Xa sera discutée au cas par cas en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la posologie sera envisagée [66].

Mais là encore, la standardisation de ce test est impérative. L'étalonnage et les contrôles de qualité doivent être adaptés à la surveillance des HBPM. La surveillance biologique systématique des traitements par HBPM ne semble pas justifiée dans la mesure où les variations individuelles sont relativement modestes [10]. La surveillance de l'activité anti-Xa n'a jamais été envisagée dans le cadre d'un traitement prophylactique, dans la mesure où la posologie administrée est faible [10,65]. En revanche, les traitements curatifs utilisant les HBPM à la posologie de 100 U anti-Xa/kg toutes les 12 heures, ont proposé une zone thérapeutique (0,5-1 U anti-Xa/ml, 4 heures après la dernière injection sous-cutanée), pour INNOHEP® et FRAXODI® elle doit être entre 0,8 et 1,5 UI/ml [65,10]. Cette notion de zone thérapeutique a plusieurs significations : d'une part, elle assure que le traitement se rapproche des conditions des essais cliniques utilisant cette modalité de traitement par HBPM ; d'autre

part, elle assure d'une bonne protection antithrombotique (anti-Xa > 0,5 U anti-Xa/ml) sans risque hémorragique inacceptable (anti-Xa < 1 U anti-Xa).

Lors des traitements curatifs par HBPM en une injection par jour, la situation de la surveillance biologique est moins définie. En effet, l'adaptation des doses est faite par rapport au poids du patient et n'est pas adaptée à la mesure de l'activité anti-Xa [10].

Dans tous les cas, la mesure de l'activité anti-Xa reste recommandée chez l'insuffisant rénal (l'insuffisance rénale allonge la demi-vie des HBPM). Elle semble utile lorsqu'il existe un risque d'accumulation, chez certains des sujets fragiles : chez les enfants ; en cas d'administration au long cours, par exemple au cours des grossesses ; chez les grands dénutris (risque de surdosage) ; chez les sujets obèses (l'héparine se résorbe mal chez eux) ; en cas de risque hémorragique [64,10,65].

Qu'il s'agisse d'un traitement prophylactique ou curatif, **la surveillance de la numération des plaquettes** est impérative durant toute la durée du traitement : avant le traitement, vers les cinquième et septième jours, puis tous les 2 à 3 jours. De plus, il a récemment été montré que la thrombopénie pouvait survenir jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de l'héparinothérapie dans le cas des HBPM et être associée à des manifestations thrombotiques. Si un traitement prolongé s'avère nécessaire, ce schéma doit être respecté au moins pendant le premier mois, au delà, la surveillance pourrait être espacée. Cette recommandation reste d'actualité, même si certains évoquent le problème du rapport coût/efficacité de ce suivi [31].

#### **IV. SURVEILLANCE DES HEPARINOÏDES ET PENTASACCHARIDES**

##### **1. Danaparoïde sodique**

La surveillance biologique du traitement n'est pas indispensable, mais lorsqu'elle est nécessaire, elle se fait par la mesure de l'activité anti-Xa par une méthode de dosage adaptée à cette molécule [61], le TP et le TCA ne sont pas de bons tests de suivi de l'activité biologique [62]. Elle se fait chez les patients âgés ou en cas d'insuffisance rénale sur l'activité anti-Xa, (6 h après l'injection). Elle ne doit pas dépasser 0,4 U/ml si le traitement est prophylactique et rester entre 0,5 et 0,8 U/ml en traitement curatif. Cependant, il faut préciser au laboratoire que le patient est sous Dapanaroïde car la gamme d'étalonnage des tests de détermination de

l'activité anti-Xa est différente de celle des HBPM. La numération des plaquettes se fait en cas de TIH quotidiennement [45,60].

## 2. Fondaparinux

Le Fondaparinux est un dérivé de synthèse des héparines. De ce fait, cela lui confère des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques originales et intéressantes en comparaison des héparines : une longue demi-vie permettant une administration unique quotidienne, une composition homogène assurant une activité sélective, reproductible et une pharmacocinétique modélisable avec une faible variabilité inter et intra-individuelle. Ainsi, un monitoring biologique de l'activité du Fondaparinux n'est théoriquement pas nécessaire contrairement aux traitements par héparines.

Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) et les autorités sanitaires européennes recommandent une numération plaquettaire avant mise en place du traitement et au cinquième jour. En outre, compte tenu des contre-indications et des précautions d'utilisation de la molécule, une évaluation de la fonction rénale en particulier chez le sujet âgé est indispensable. Enfin, la récente observation d'une TIH de type 2 chez un patient sous Fondaparinux pourrait remettre en question l'absence de suivi biologique. De même, il semble important de connaître l'impact d'un traitement par Fondaparinux sur les différents tests de coagulation pratiqués au laboratoire en pratique courante, mais aussi lors de surdosage pour faciliter le suivi du patient. Les études réalisées ont montré que pour les posologies recommandées, la prise de fondaparinux n'affecte pas ou peu la plupart des tests de coagulation pratiqués en routine, en particulier le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activateur (TCA) et le fibrinogène. Seuls sont modifiés (diminués) le facteur VIII et la protéine S. Lors de surdosage, sont observés une diminution du facteur VIII et de la protéine S, mais aussi un allongement du TCA (données personnelles). La détermination de l'activité anti-Xa du Fondaparinux peut être déterminée en réalisant un étalonnage avec des concentrations croissantes de Fondaparinux. Les concentrations attendues sont de 0,35µg/L en prophylaxie de 0,75 µg/L en traitement curatif [48].



## **V. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT HEPARINIQUE RELEVÉES PAR LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET ATTITUDES THERAPEUTIQUES ADOPTÉES DEVANT CES COMPLICATIONS**

L'héparine non fractionnée (HNF) et ses dérivés, ainsi que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sont aujourd'hui très utilisés en clinique. Leurs indications sont nombreuses, du traitement de la thrombose constituée à la prophylaxie en milieu chirurgical ou même médical et au traitement de l'angor instable. Les schémas thérapeutiques et la surveillance biologique ont été considérablement simplifiés et les effets secondaires sont réduits par l'utilisation des HBPM. En dépit de ces progrès, les complications des traitements hépariniques subsistent, les plus classiques étant les hémorragies par surdosage, la résistance au traitement et surtout la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [67].

### **1. Thrombopénie induite par l'héparine**

#### **1.1 Définition, classification et fréquence**

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est définie comme une baisse de la numération plaquettaire pendant ou peu après l'exposition à l'héparine [68]. C'est une complication qui peut survenir après administration de tout type d'héparine qui est plus souvent observée avec les héparines non fractionnées. Pour le Fondaparinux, le risque théorique d'engendrer une TIH est faible, parce qu'il possède moins de groupes sulfates chargés négativement que les héparines, et parce qu'il n'a pas la capacité de se lier au F4P [15]. Lors de traitement par le Danaparoïde, de rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'HNF ou par les HBPM ont été observés, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés à ces molécules [103]. Donc, le risque de survenue d'une TIH est surtout accru avec l'héparine standard.

Cette complication rare mais potentiellement sévère peut entraîner des désordres thromboemboliques ou hémorragiques responsables d'une évolution fatale. On décrit deux types de TIH : les thrombopénies de type I et de type II [69]. La TIH de type II, de nature immune et paradoxalement thrombosante, constitue la complication la plus redoutable de ce

traitement. La difficulté est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications compromettant le pronostic vital. Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être basée sur un diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnestique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles responsables d'une thrombose veineuse extensive résistante au traitement anticoagulant bien mené : les cancers et le célèbre syndrome de Trousseau [20].

### **1.1.1 Thrombopénie de type I**

- Délai d'apparition précoce: dès les premiers jours de traitement (habituellement au cours des deux premiers jours du début de l'héparine) [68,70].
- Chute modérée du taux des plaquettes: 10-15% de la valeur de base (le nombre de plaquettes est le plus souvent compris entre 100 et 150 Giga/l).
- Bénigne: sans complications thrombotiques, elle est généralement sans conséquences cliniques particulières (asymptomatique), et ne nécessite aucun traitement spécifique.
- D'origine non immune: résulte d'un effet pro-agrégant directe de l'héparine sur les plaquettes, provoquant une augmentation de la liaison du fibrinogène et facilitant l'élimination des plaquettes par le système réticuloendothélial. Elle serait plutôt observée chez les patients recevant de fortes doses d'HNF et ayant déjà une hyperréactivité plaquettaire (artériopathie des membres inférieurs, insuffisance coronaire...) [20].
- transitoire, Régresse malgré la poursuite du traitement.
- De fréquence variable, allant de 1 à 30 %, cette variation peut être expliquée par l'utilisation de posologies différentes d'héparine, de modalités variables de surveillance, mais aussi par le type d'héparine administrée [67] ; l'incidence la plus élevée étant surtout observée chez les patients ayant reçue une héparine d'origine bovine [71]. Cette forme de HIT est en général plus fréquente que HIT de type II, elle affecte jusqu'à 10% de patients sous héparine [68].

### 1.1.2 Thrombopénie de type II

- Début brutal caractérisé par une diminution importante du taux des plaquettes circulantes: une chute relative de plus de 50 % de la valeur initiale (inférieur à 100 Giga/l). Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH est associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire [72].

- Survenue tardive : elle apparaît, dans plus de 80 % des cas, entre le 5ème et le 15ème jour et elle est exceptionnelle après la 3ème semaine de traitement. Cette apparition peut être plus précoce (le délai de survenue peut être raccourci à moins de 24 heures) chez des patients ayant déjà reçu un traitement par l'héparine dans les 90 jours précédents [73]. Cet état d'hypercoagulabilité acquise persiste même si l'héparine est arrêtée. Ainsi, le taux d'évènements thrombotiques est de 5 à 10 % par jour durant la première semaine, pour atteindre plus de 50 % en valeur cumulée à un mois. Elle complique de 1 à 5 % des traitements prolongés (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF). Cette incidence serait dix fois moindre avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), soit une incidence de 0,1 à 0,5 % [72].

- Potentiellement grave, à cause du risque de thrombose.

- D'origine immune: résulte de l'interaction de l'héparine avec le facteur 4 plaquettaire (PF4) dont la structure se trouve de ce fait, altérée. Il sera identifié par l'organisme comme étant une «substance étrangère», ce qui déclenche une réponse immunitaire avec production d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF4. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire [74]. La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

- Risque thrombotique qui peut être fatale: résultant de l'activation pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) ainsi qu'une activation de la coagulation par la génération de la thrombine.

- Nécessite l'arrêt immédiat et définitif de l'héparine [75].

**Tableau XIII : les caractéristiques de chaque classe de TIH [76].**

<b>Contexte évocateur</b>	<b>TYPE I</b>	<b>TYPE II</b>
<b>Mécanisme de l'activation plaquettaire</b>	Non immunologique bénigne	immunologique
<b>incidence</b>	Précoce < 5 jours	Retardée du 5 au 21e j  Délai plus court si héparinothérapie antérieure récente
<b>Signes cliniques</b>	Asymptomatique  Pas de complication thrombotiques	Accidents thrombotiques  Veineux (50% des cas)  Artériels typiques mais plus rares (aorte, A. coronaire, cérébrale ou mésentérique..)
<b>Degré de la thrombopénie</b>	Modérée > 100 G/L  En cas de doute les tests biologiques doivent toujours être réalisés	< 100 G/L ou diminution d'au moins 40% du chiffre des plaquettes  Coagulopathie de consommation dans 10 à 20% des cas
<b>Diagnostic biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. URGENT confirmer la thrombocytopenie sur tube citraté et sur le frottis sanguins</li> <li>. rechercher une CIVD, sa présence n'élimine pas la TIH.</li> <li>. test immunoenzymatique (ELISA) : recherche d'anticorps anti-PF4-plaquettaires (sensibilité 95%).</li> <li>. test d'activation plaquettaire en présence d'héparine : technique délicate et de sensibilité variable.</li> <li>. plus rarement test de libération de la sérotonine radio marquée.</li> </ul>	
<b>Diagnostic positif</b>	<p style="text-align: center;"><b>Arguments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. chronologiques.</li> <li>. sémiologiques : accidents thrombotiques.</li> <li>. biologiques : Ac anti PF4-plaq. éliminer les autres causes de thrombopénie.</li> <li>. évolutif : normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de HNF.</li> </ul>	

**Remarque :** le terme THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II, qu'elle survient sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

L'incidence précise de la TIH est difficile à estimer. Son incidence varie en fonction du type d'héparine utilisé (héparine bovine > héparine porcine > HBPM), de la posologie (**Tableau XIV**), de la durée du traitement, d'une prescription d'héparine préalable (3 mois auparavant), de la pathologie sous jacente (7% en chirurgie orthopédique, 5 % en chirurgie cardiaque et 1 % en milieu médical, donc plus fréquemment rencontrée chez les patients chirurgicaux que les patients médicaux), ainsi que du sexe (féminin>masculin) [**75,77**].

**Tableau XIV : Incidence de la TIH selon le type de préparation et le dosage des héparines [11]**

<i>Type d'héparine</i>	<i>Dose d'héparine (UI/24h)</i>	<i>fréquence</i>
Bovine, héparine non fractionnée	Dose thérapeutique :25000 à 40000.	5% à 10%
Porcine, héparine non fractionnée	Dose thérapeutique :25000 à 40000.	5%
Porcine, héparine non fractionnée	Dose intermédiaire : 15000.	2% à 3%
Porcine, héparine de bas poids moléculaire	Dose intermédiaire: 60 mg.	Moins de 1%

## **1.2 Physiopathologie**

### **1.2.1 Formation d'un complexe héparine-PF4**

Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou les phénomènes d'activation plaquettaire relatifs aux différents contextes médicaux ou chirurgicaux, accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes héparine/F4P [**72**]. L'héparine chargée négativement se fixe sur le PF4 (protéine endogène des granules plaquettaires  $\alpha$ ) qui est un récepteur de la membrane plaquettaire chargé positivement [**78,79**].

### **1.2.2 Formation d'anticorps reconnaissant le complexe héparine-PF4**

Les anticorps, majoritairement de type IgG mais aussi de type IgM ou IgA, reconnaissent le complexe héparine-F4P et se fixent à un récepteur Fc gamma R II a situé sur

la plaquette. Parfois on trouve seulement des IgM ou des IgA. La réponse immune induite est polyclonale. Les anticorps sont spécifiques pour des épitopes variables et sont donc multiples chez un même patient. Il existe des anticorps qui reconnaissent des épitopes qui sont exposés seulement en présence de molécules d'héparine [80].

Dans environ 75% des cas, les patients développent des anticorps avec une spécificité qui implique l'héparine et le PF4. Dans un quart des cas, les anticorps se lient *in vitro* à des épitopes qui sont situés exclusivement sur le PF4 [80].

Les anticorps qui reconnaissent le complexe héparine-PF4 se fixent aussi sur les héparanes sulfates de l'endothélium et l'activent. Cette activation augmente l'expression de cytokines telle l'interleukine-6 (IL-6) et celle du facteur de Von willebrand (VwF). L'épitope de l'héparine qui est reconnu par l'anticorps est différent de l'épitope auquel se lie le PF4. L'épitope du PF4 est exposé seulement quand le PF4 est fixé à l'héparine ou immobilisé *in vitro* sur du polystyrène (changement de conformation).

### **1.2.3 Fixation des anticorps sur les plaquettes**

La fixation des anticorps se fait via l'interaction entre leur portion Fab et la partie Fc gamma RII des récepteurs membranaires plaquettaires (CD32).

Pour les complexes immuns avec des IgM et des IgA, il existe une possible implication des monocytes et des neutrophiles qui expriment les récepteurs Fc- $\alpha$ R pour les complexes avec des IgA et des lymphocytes qui exposent des récepteurs Fc- $\mu$ R pour les complexes avec IgM [80].

### **1.2.4 Activation plaquettaire**

Le récepteur plaquettaire activé induit la formation de phospholipase C ce qui entraîne l'expression du complexe GPIIb/IIIa activé sur la surface plaquettaire membranaire qui induit l'agrégation plaquettaire. Les inhibiteurs du complexe GPIIb/IIIa bloquent l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'acide arachidonique, le collagène, la thrombine et le peptide activateur du récepteur à la thrombine et *in vitro* de l'agrégation plaquettaire induite par les anticorps anti-PF4-heparine [81,82]. Certains auteurs pensent que la SR121566A présente un intérêt clinique en prophylaxie de la TIH ou souffrant d'une TIH ; en effet leur idée est de bloquer la GPIIb/IIIa activée qui est un récepteur plaquettaire membranaire avec un

antagoniste, le SR121566A, pour empêcher l'activation plaquettaire de la TIH [83]. L'activation plaquettaire consiste en le relargage de granules  $\alpha$  contenant du F4P, de la sérotonine et de l'ADP qui activent les cellules endothéliales et qui induisent l'expression du facteur tissulaire sur la surface des cellules endothéliales, initiateur principal de la coagulation plasmatique [84,85].

### 1.2.5 Formation de microparticules dérivées des plaquettes

On trouve dans le sérum des patients avec une TIH des microparticules dérivées des plaquettes qui ont une activité pro-coagulante. Ces microparticules pourraient contribuer à la formation de thromboses [86]. Les thromboses veineuses et artérielles résultent probablement de l'activation plaquettaire associée à une génération massive de thrombine mais aussi d'une inefficacité relative du traitement anticoagulant secondaire à l'activité antihéparine du F4P. Les plaquettes ne sont pas lysées comme dans la plupart des thrombopénies médicamenteuses, mais puissamment stimulées et cette activation induit une libération importante de particules riches en phospholipides membranaires qui contribuent à activer la coagulation [87]. Le taux de thrombose dépend de la dose d'héparine [86].

### 1.2.6 Agrégation plaquettaire

L'activation plaquettaire est suivie d'une agrégation plaquettaire (on parle de la formation d'un thrombus plaquettaire, blanc ou white clot). Les plaquettes sensibilisées sont éliminées rapidement ce qui induit une thrombopénie [77].

La TIH est donc associée à une activation cellulaire disséminée du compartiment vasculaire pouvant aboutir à une véritable coagulation généralisée. Plus rarement, certains patients ont des anticorps dirigés contre des chémokines différentes comme le *neutrophil-activating peptide* (NAP-2) et l'interleukine- 8 (IL-8)2. La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre tableaux cliniques indiscutables de TIH et les examens biologiques [72].

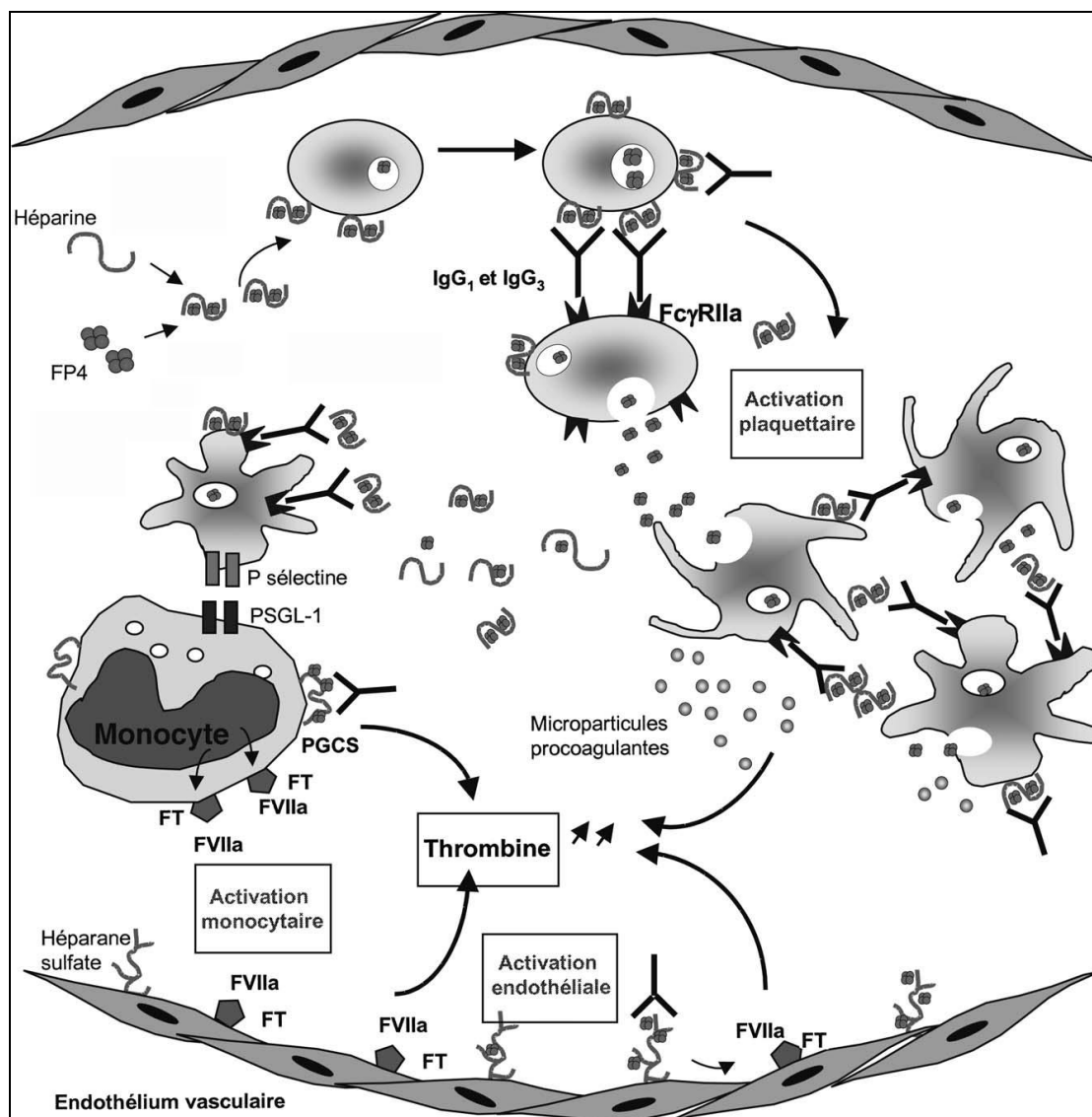


Figure 14 : Récapitulatif de la physiopathologie de la TTH [87].

### 1.3 Manifestations cliniques de la TTH

L'importance clinique de la TTH est influencée par 4 facteurs: la généralisation et l'utilisation croissante de l'héparine, les conséquences potentiellement dévastatrices de la maladie, l'imprévisibilité avec laquelle se produit la TTH, et l'incertitude concernant le diagnostic et le traitement [90].



La TIH peut être asymptomatique et découverte suite à la survenue d'une thrombopénie. Malgré une thrombopénie sévère, les complications hémorragiques sont rares [73].

L'expression clinique la plus dramatique, et la plus fréquente reste la **thrombose veineuse**. Le contexte clinique et le terrain influencent l'incidence de ces événements thrombotiques.

Les accidents thromboemboliques veineux surviennent surtout en contexte chirurgical et les accidents artériels sont plus souvent décrits en cas d'athérosclérose. Les dispositifs intravasculaires de type stent, cathéter, filtre ou valve cardiaque sont des sites privilégiant la formation de thrombi à explorer en priorité.

Les **complications thromboemboliques veineuses** sont habituellement distinctes de la thrombose ayant initialement motivé la prescription d'héparine. Chez plus de 60% des patients, elles existent au moment de la constatation de la thrombopénie. Leur recherche doit donc être systématique. Différentes localisations sont décrites : veines profondes proximales des membres inférieurs (50 %), embolies pulmonaires (25 % des cas), veines mésentériques ou porte, veine cave, sinus veineux cérébraux, voire membres supérieurs surtout en cas d'implantation de cathéter veineux central (5 %). L'atteinte thrombotique est un facteur d'évolution péjorative quadruplant le risque de mortalité.

Une **gangrène veineuse des membres** avec nécrose des extrémités peut survenir sur un membre siège d'une thrombose veineuse. Elle est le plus souvent liée à un traitement anticoagulant oral avec un INR (*International Normalized Ratio*) supra-thérapeutique (>4) dans un contexte de relais par antivitamine K (AVK) avec arrêt de l'héparine.

Des **thromboses artérielles** ont été observées dans la plupart des territoires vasculaires. La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, et l'atteinte des cavités cardiaques droites est aussi une autre cause de mortalité et de pronostic péjoratif au cours des TIH. En fait, les territoires impliqués sont particuliers au cours des TIH avec un ordre de fréquence inverse (membres inférieurs > accident vasculaire cérébral -AVC> infarctus du myocarde – IDM) par rapport à celui de l'athérosclérose (IDM >AVC > membres inférieurs). Il s'agit typiquement de thrombi riches en plaquettes et en fibrine caractéristiques du syndrome du caillot blanc en anatomopathologie.

Des **lésions cutanées** diverses aux points d'injection (érythème induré, urticaire localisé ou diffus, exanthème diffus) peuvent être révélatrices de TIH dans 20 % des cas. Certains

patients ont un livedo (*livedo reticularis*) en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme. La lésion douloureuse avec une extension centrifuge peut prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec un décollement hémorragique, une évolution bulleuse et une nécrose centrale. Ces nécroses atteignent diverses parties du corps (thorax, sein, abdomen, cuisse). En fait, 75% des patients ayant des signes cutanés n'ont pas de thrombopénie notable.

L'**infarctus hémorragique uni- ou bilatéral des surrénales** demeure une complication insolite des TIH.

D'autres signes fonctionnels, liés à des **réactions systémiques aiguës** pendant l'héparinothérapie, constituent de véritables signes d'alarme : fièvre, détresse respiratoire (pseudo-embolie pulmonaire), amnésie globale transitoire (amnésie aiguë antérograde), flush, hypertension, tachycardie, céphalées ou troubles digestifs à type de nausée ou de diarrhée. Ils apparaissent quelques minutes après l'injection d'héparine (surtout en bolus intraveineux).

Des **thromboses de circuit extracorporel**, et des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques sont rapportées. Il est donc important de veiller à l'absence de caillottage ou d'obstruction du filtre, du dialyseur ou du circuit extracorporel. Le raccourcissement insolite de la durée de vie des filtres est un signe à ne pas négliger.

En pratique, le risque de thrombose est omniprésent en cas de TIH, et cela justifie une prise en charge thérapeutique substitutive la plus précoce et la plus efficace possible [72,73].

#### 1.4 Diagnostic biologique

La TIH peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique. Il s'agit d'une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction relative de plus de 50 % de la valeur initiale.

En fait, il importe de connaître l'évolution naturelle de la numération plaquettaire dans un contexte donné. Le profil type de la cinétique plaquettaire est une base importante pour « pister » les chutes insolites ou les « écarts suspects » permettant une suspicion précoce de la TIH. **Le suivi de la numération plaquettaire constitue le véritable « hameçon »**

**diagnostique de la TIH.** Cet examen est le plus pertinent et le plus simple pour penser à la TIH avec l'observation d'une cassure de la courbe des plaquettes.

En cas de complication thromboembolique survenant sous héparine sans thrombopénie vraie, il faut aussi envisager ce diagnostic : la résistance clinique à l'héparine est une TIH jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic biologique de la TIH reste difficile. Il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par thromboagglutination sur l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA), vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires, etc...[72].

Le diagnostic de TIH ne peut être basé exclusivement sur la clinique même si celle-ci est très évocatrice. De même un test biologique sensible positif ne permet pas à lui seul, et en dehors d'un contexte clinique compatible, d'affirmer un diagnostic de TIH [84].

Le diagnostic de TIH repose donc sur deux types d'arguments :

1. L'existence d'au moins un des signes cliniques associés à cette pathologie.
2. La mise en évidence d'anticorps héparine-dépendants pathogènes dans le sérum ou le plasma du patient.

Ainsi, un patient asymptomatique et sans thrombopénie qui développe des Ac héparine-dépendants au cours d'un traitement par l'héparine n'a pas de TIH mais uniquement une séroconversion. La recherche systématique de tels anticorps n'est d'ailleurs pas recommandée en dehors de protocoles de recherche bien définis. De même, un patient qui développe des signes cliniques évocateurs d'une TIH mais chez lequel les tests biologiques sensibles sont négatifs, ne doit pas être considéré à priori comme ayant développé une TIH [84].

Donc, même si le diagnostic clinique semble évident, il est indispensable de le confirmer dans tous les cas par des tests biologiques. En effet, en dehors d'une TIH, l'arrêt de l'héparine peut être très préjudiciable en cas de thromboses évolutives. De plus, l'identification rigoureuse des malades ayant une TIH est très importante pour limiter le plus possible les prescriptions ultérieures d'héparine et le risque de récurrence [87].

Deux variétés de tests sont disponibles pour renforcer cette probabilité diagnostique, les tests fonctionnels et les tests immunologiques.

### 1.4.1 Tests fonctionnels

Ils détectent selon diverses méthodes l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire strictement dépendant de l'héparine [88] :

• **La technique agrégométrique** la plus communément utilisée par les laboratoires spécialisés est issue de la méthode de Fratantoni décrite en 1975, le Test d'Agrégation Plaquettaire ou **TAP**. Avec une bonne spécificité, supérieure à 90 %, sa sensibilité dépend des conditions de réalisation et du choix des plaquettes-témoins. Pour accroître la sensibilité, il est convenu de sélectionner les donneurs de plaquettes, d'utiliser plusieurs donneurs et même pour certains auteurs d'utiliser des plaquettes lavées [88]. Un test négatif en cas de forte suspicion clinique de TIH peut être lié à la présence d'un taux trop faible d'anticorps libres dans le plasma du malade. Il est alors conseillé de renouveler cette recherche quelques jours plus tard. Qui pourra alors s'avérer positive, en rapport avec le relargage plus important d'anticorps [72] (figure15).

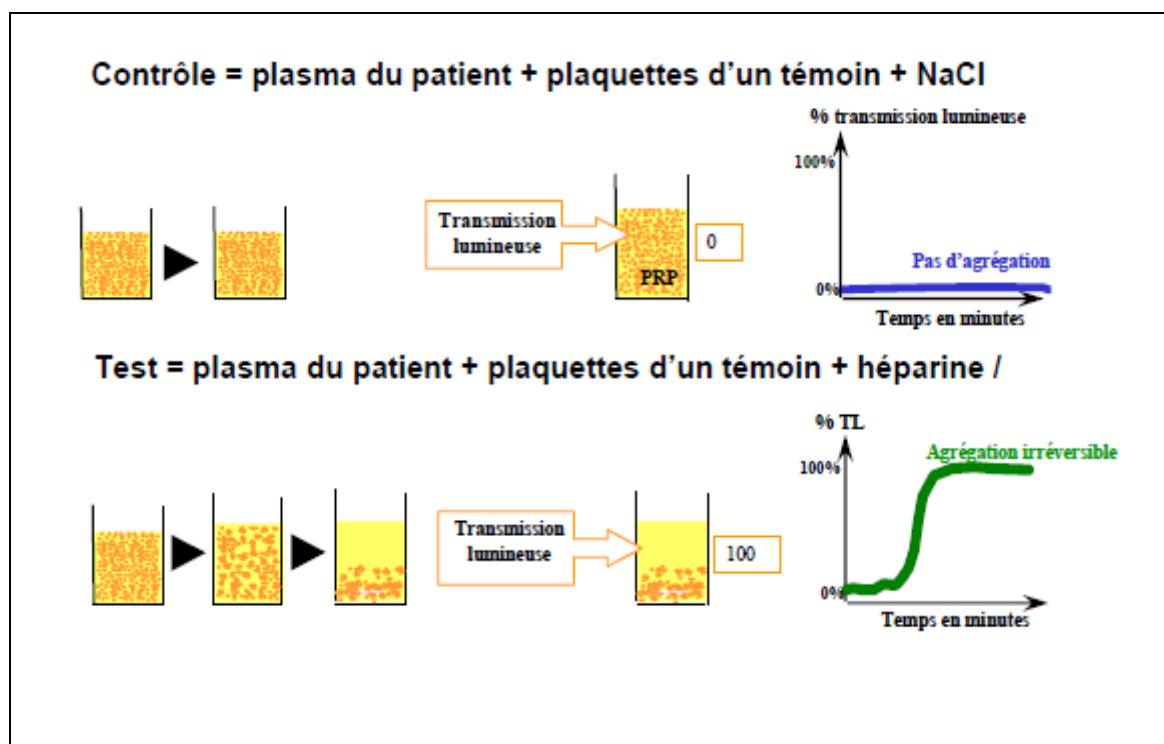


Figure 15 : Illustration du Test d'agrégation plaquettaire (TAP) [101].

- **Le test de libération de la sérotonine radiomarquée (SRA)**, considéré comme le test de référence, mesure la sécrétion de la <sup>14</sup>C-sérotonine par des plaquettes témoins lavées en présence d'héparine et du plasma du patient TIH. Du fait de la variabilité fonctionnelle plaquettaire, il serait à peine plus sensible que le test d'agrégation réalisé dans de bonnes conditions alors que sa spécificité apparaît excellente. De réalisation longue, nécessitant l'utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées, il est réservé à de rares centres spécialisés [72] (figure 16).

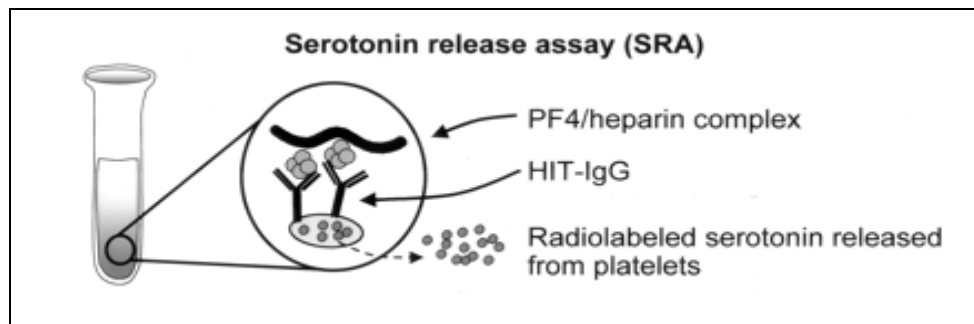


Figure 16 : Illustration du SRA [89].

- D'autres tests fonctionnels ont été décrits tels que la **bioluminescence** (libération d'ADP ou d'ATP) et la **cytométrie en flux** (expression de P-sélectine (CD62) à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes). Ces techniques demandent encore à être validées [72].

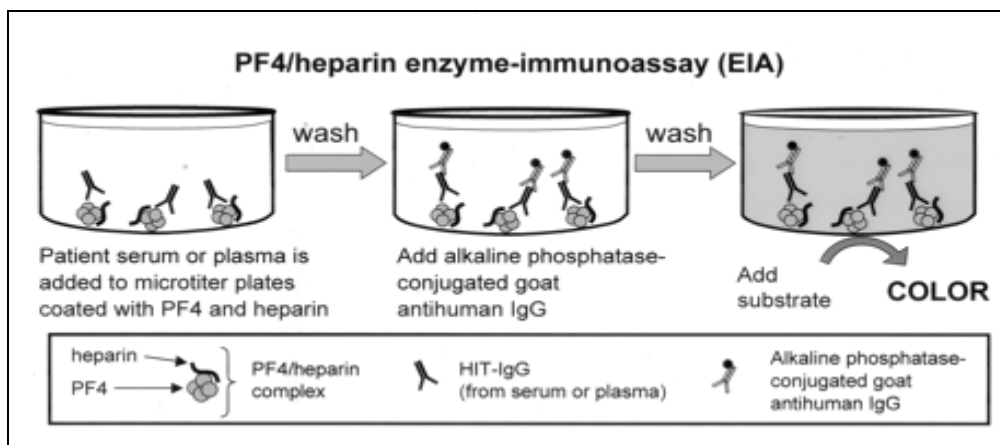
#### 1.4.2 Les tests immunologiques

Il s'agit de tests **ELISA** (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour mettre en évidence et quantifier, en phase solide, les trois isotypes IgG, IgA, et IgM des anti-F4P/héparine avec le test *Heparin Platelet Induced Antibodies*® (HPIA) ou le PF4 Enhanced® reconnaissant les anticorps dirigés contre des complexes F4P-polyvinyl sulfate. D'exécution facile et standardisée, ils sont accessibles à tous les laboratoires [72]. Le résultat est néanmoins obtenu au bout de 3 à 4 heures tout comme le TAP.

**Remarque :** La présence de ces anticorps (IgM, IgA, IgG), de classe ou de spécificité différente, peut expliquer que le diagnostic biologique de TIH soit difficile chez certains

patients avec des résultats discordants entre les tests d'activation plaquettaire et les tests immunologiques [84].

Un nouveau test diagnostique par immunodiffusion en gel, le particle gel immuno assay (IDPaGIA ®) est disponible depuis peu en France. Ce test est strictement qualitatif. La sensibilité du test ID-PaGIA est de 86 %, sa spécificité 97 %, sa valeur prédictive positive 93 % et sa valeur prédictive négative voisine de 100 %. De réalisation plus aisée en seulement 15 minutes, sans manipulation particulière, avec un test unitaire accessible à toute heure, cette méthode pourrait apporter une aide considérable dans la stratégie diagnostique d'une TIH. En cas de score pré-test < 6 (**tableau XV**), la négativité du test ID-PaGIA pourrait donc autoriser le maintien de l'héparinothérapie. En revanche, sa spécificité reste similaire à celle de l'ELISA et aussi limitée en cas de circulation extracorporelle (CEC).



**Figure 17 : Illustration du test Elisa pour la détection des AC anti-PF4 [89].**

Des discordances persistent entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH et des tests négatifs. A l'inverse, de nombreux patients (30 à 50 %), notamment en chirurgie cardiaque, mais aussi dans diverses situations cliniques (par ex. grossesse, diabète) présentent des anticorps anti-complexes F4P/héparine sans thrombopénie ni le moindre signe de TIH. La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH, et la recherche de ces anticorps n'est pas recommandée en routine en dehors d'une telle situation. Les deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique [72].

En pratique, plusieurs critères s'associent pour concourir à l'établissement du diagnostic de TIH :

- chronologie de survenue de la thrombopénie sous héparine avec les nuances liées à une exposition préalable à l'héparine.
- thrombopénie relative ou diminution vraie (isolée) par rapport à la numération plaquettaire initiale.
- survenue d'un accident thrombotique paradoxal ou signe clinique suspect.
- exclusion d'autres causes possibles de thrombopénie : Plusieurs causes potentielles de thrombopénie sont souvent présentes simultanément chez un malade, ce qui rend le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine donc souvent délicat [72,91].
- à posteriori, remontée et correction de la numération plaquettaire après interruption de l'héparine.
- tests biologiques positifs permettant de renforcer l'hypothèse diagnostique.

Warkentin et al. Proposent un score d'imputabilité pré-test (score des 4 T) [72] (Tableau XV).

**Tableau XV : Le score des 4 T [72]**

Points	2	1	0
<b>Thrombopénie relative</b>	> 50 % ou nadir $\geq 20$ G/L	Relative 30–50 % ou nadir 10 – 19 G/L	Relative < 30 % ou nadir < 10 G/L
<b>Temps de survenue de la thrombopénie</b>	J5-J10 ou $\leq$ J1 si exposition $\leq 30$ jours	> J10 ou $\leq$ J1 si exposition 31–100 jours ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible TIH	< J4 sans exposition récente
<b>Thrombose ou autres manifestations cliniques</b>	Nouvelle thrombose documentée; nécrose cutanée ou réaction systémique aiguë après bolus IV HNF	Extension ou récurrence de thrombose ou thrombose suspectée non prouvée ; plaques érythémateuses	Aucune
<b>Autres causes de Thrombopénie</b>	Aucune évidente	Possible	Définie
Score de probabilité :	– 6-8 : élevé,	– 4-5 : intermédiaire,	– 0-3 : faible.

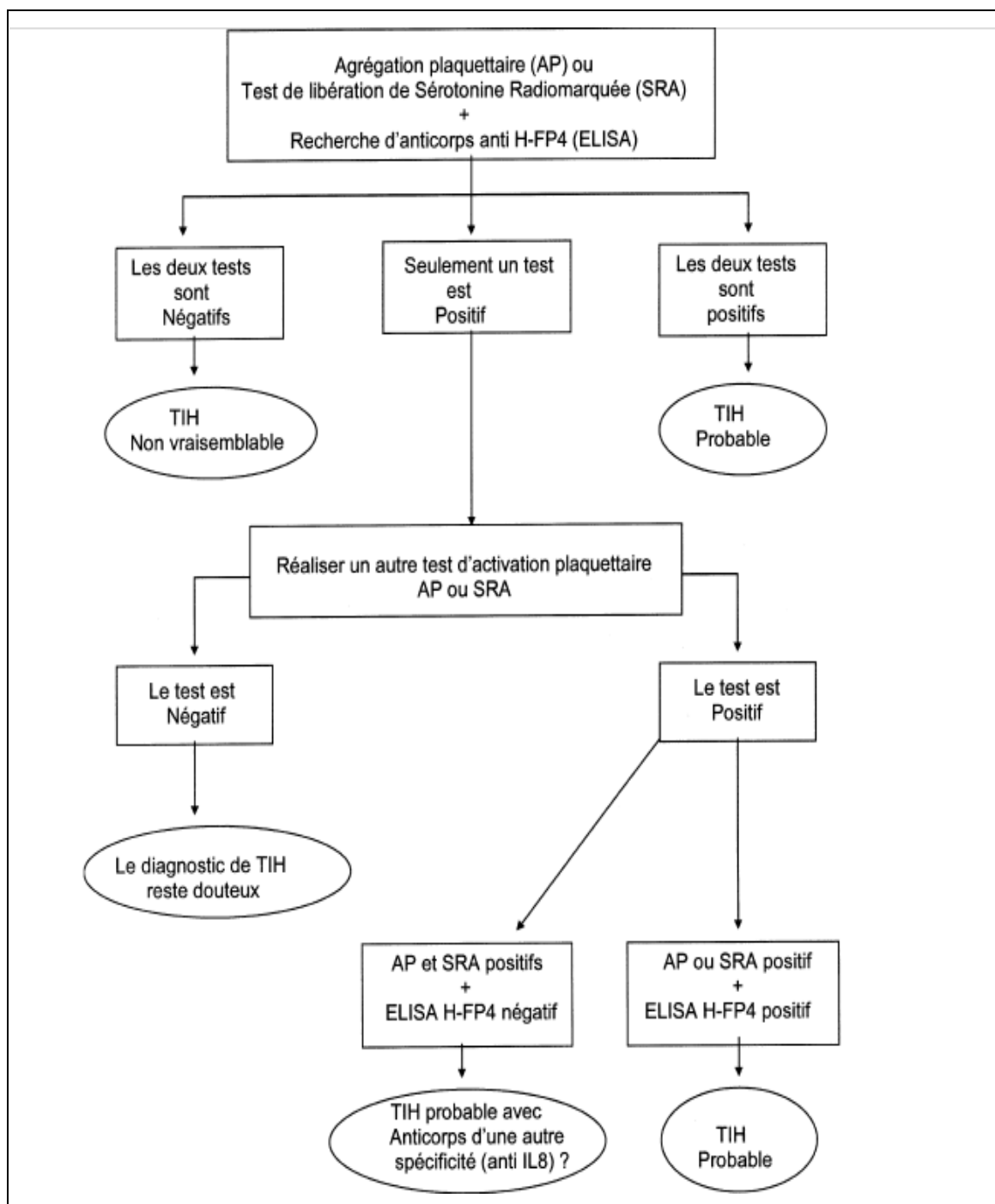
La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soigneuse de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic de TIH de manière plus fiable. Des algorithmes diagnostiques sont proposés pour envisager la prise en charge (**figure 18**)[72].

En conclusion, Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement à son diagnostic. Le diagnostic biologique est essentiel et doit être conduit de manière rigoureuse. En pratique le diagnostic ne peut être établi que plusieurs jours après la suspicion. Il ne doit jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution à action immédiate [76].

**Tableau XVI : Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH [11].**

<b>Tests sérologiques</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Agrégation plaquettaires induite à l'héparine	-Accessible facilement au laboratoire. -Résultats immédiats. -Valeur prédictive négative très élevée	-Sensibilité variable (30% à 80%) -Requiert un pool de plasma riche en plaquettes fraîches.
Mesure de l'IgG antihéparine-PF4 (ELISA)	Haute sensibilité et haute spécificité	-10 % de faux négatifs. -Difficile de procéder à l'analyse d'un seul spécimen -Les spécimens doivent être groupés.
Test de libération plaquettaire 14C-sérotonine	Étalon-or (gold standard).	-Peu de laboratoires exécutent cette analyse. -Il s'agit d'une technique laborieuse





Abréviations : AP : test d'agrégation plaquettaire, SRA : test de libération de sérotonine radio marquée,  
ELISA H-FP4 : recherche des anticorps se fixant aux le complexes héparine-facteur plaquettaire 4.

**Figure 18 : Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine [84].**

## **1.5 Conduite à tenir devant une TIH**

### **1.5.1 Traitement préventif**

La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et d'éviter une prescription prolongée en réalisant si possible un relais précoce par AVK.

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est capitale avec une détermination initiale à l'instauration de tout traitement héparinique [72].

### **1.5.2 Traitement curatif**

Le traitement d'une TIH requiert une approche multidisciplinaire. Il faut appliquer la règle des 4S : Suspicion de TIH, Suspension de l'héparine, Substitution antithrombotique, Surveillance clinico-biologique.

#### **1.5.2.1 Arrêt immédiat de toute héparinothérapie**

Cela s'impose en se basant sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH en veillant à proscrire toute trace d'héparine telle que la « rinçure » des cathéters ou des dispositifs implantable [72,73,84].

#### **1.5.2.2 Traitement antithrombotique de substitution**

Cette substitution est indispensable car l'arrêt de l'héparinothérapie ne supprime pas le risque thrombotique élevé (50%) [73]. Le relais rapide ou l'usage des AVK doit être proscrit car non seulement il n'assure pas une protection immédiate (délai de 5j avant l'obtention d'une efficacité anticoagulante) [73] mais surtout il peut exposer à des accidents thrombotiques sévères ou de gangrène veineuse.

Le choix de l'anticoagulant alternatif dépend de la situation clinique, de la présence d'une insuffisance rénale, des produits à disposition et des tests de monitoring disponibles. Actuellement, les produits disponibles sont la Lépirudine (hirudine recombinante), le

Danaparoïde ou encore l'Argatroban. Il n'y a pas encore d'études disponibles concernant le Fondaparinux dans cette indication [73].

**Le Danaparoïde** est un héparinoïde naturel de poids moléculaire moyen de 5500 daltons. Avec un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (>20), il a pour l'essentiel l'action de l'héparine (action anti-Xa et anti-IIa indirecte). Le risque de réactivité croisée immune *in vitro* est faible (5 %). La pertinence clinique d'une réaction croisée *in vitro* reste discutée : certains patients ont été traités avec succès alors qu'il s'est avéré à *posteriori* qu'ils présentaient d'emblée une réactivité croisée, objectivée par des tests immunologiques et/ou fonctionnels. Seule la non-correction des plaquettes, dans les 72 heures suivant la mise sous Danaparoïde ou la survenue d'un nouvel épisode thrombotique devra faire penser à une réactivité croisée immune ou une posologie insuffisante pour contrôler le processus prothrombotique. Le Danaparoïde sodique doit être débuté sans attendre les tests recherchant une réactivité croisée *in vitro*, mais il est indispensable de surveiller la numération plaquettaire quotidiennement jusqu'à la correction de la thrombopénie ainsi qu'une bonne surveillance clinique [87]. La surveillance de l'hémogramme est ensuite au minimum bihebdomadaire.

Il est recommandé d'utiliser d'emblée des doses curatives avec un bolus IV et la perfusion intraveineuse continue. Diverses posologies existent en fonction des contextes cliniques. La surveillance de l'activité anti-Xa est indispensable sans oublier le suivi quotidien de la numération plaquettaire. Des ajustements sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale (IR), de poids extrêmes ou de risque hémorragique accru. Le bon rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique du Danaparoïde explique qu'il soit le traitement de première ligne préconisé en cas de TIH [72,77].

**La Lépirudine** (demi-vie 90 min), primitivement extraite de la salive de sangsue (hirudine), est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une antithrombine directe puissante sans analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée. La fréquence cumulée d'accidents graves (décès, amputations, nouvelles thromboses) est de l'ordre de 20 % et liée à une prise en charge tardive des patients. Son emploi nécessite une adaptation permanente de sa posologie qui est guidée par le TCA. En effet, une grande variabilité intra- et interindividuelle de son action anticoagulante est observée, majorée en cas d'insuffisance

rénale associée [77]. Le risque hémorragique est corrélé à l'existence d'une IR, aux doses supérieures à 0,07 mg/kg/h et à la durée prolongée du traitement.

La posologie recommandée par le fabricant est de 0,4 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,15 mg/kg/h et d'une surveillance du temps de céphaline activateur (TCA), évalué 4 heures après le début du traitement, qui doit être compris entre 1,5 et 2 fois le TCA témoin. En fait, des posologies nettement inférieures (0,1 mg/kg/h) sans bolus sont actuellement préconisées pour limiter le risque hémorragique sans compromettre l'efficacité antithrombotique. L'utilisation reste contre-indiquée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement, à la différence du Danaparoïde. L'apparition d'anticorps anti-hirudine a été rapportée chez 40 % des patients sans aucune incidence clinique particulière ni résistance au traitement itératif.

**La Bivalirudine** est proposée dans les angioplasties et la chirurgie cardiaque avec des données cliniques fort prometteuses. Sa courte demi-vie, son caractère inhibiteur réversible de la thrombine et sa dégradation protéolytique seraient des atouts de meilleure tolérance chez les patients présentant une défaillance hépatique et/ou rénale. Les posologies varient selon le contexte clinique :

- ✓ **Angioplastie coronaire** : Bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV continue 1,75 mg/kg/h durant la procédure. TCA 3 heures après le début de la perfusion : 2 × temps témoin. Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa par technique chromogénique (Kit Biogenic) : 0,5 µg/mL. Réduire les doses en cas d'IR modérée : bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV 1,4 mg/kg/heure ; en cas d'IR importante : pas de bolus et perfusion IV 0,15 à 0,2 mg/kg/heure.
- ✓ **Chirurgie cardiaque avec CEC** : Bolus pré-CEC 1,0 mg/kg puis perfusion IV continue 2,5 mg/kg/h, ajout de 50 mg dans la CEC, ajuster pour une cible d'anticoagulation évaluée par un allongement de 2,5 × le temps témoin de l'ACT (*activated clotting time*) ou de l'ECT (*ecarin clotting time*). En cas d'allongement insuffisant : bolus additionnel de 0,1 à 0,58 mg/kg.
- ✓ **Chirurgie cardiaque sans CEC (off-pump)** : bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV continue 1,75 mg/kg/h, ajuster pour une cible d'anticoagulation évaluée par un allongement de 2,5 × le temps de base de l'ACT ou de l'ECT. En cas d'allongement

insuffisant ou ACT < 300 sec : bolus additionnel de 0,1 à 0,50 mg/kg ou augmenter la perfusion de 0,25 mg/kg/h.

**L'Argatroban** (demie-vie 45 min), dérivé arginine synthétique, est une antithrombine directe réversible proposée dans le traitement des TIH aux États-Unis, au Japon et dans quelques pays européens. D'élimination hépatique, cette option thérapeutique est appropriée chez les patients insuffisants rénaux.

- ✓ **En hémofiltration veino-veineuse** continue, un bolus n'est pas recommandé. Initier une perfusion IV continue en débutant à 1,0 µg/kg/min (en l'absence de thrombose) ou à 2,0 µg/kg/min (en cas de thrombose) puis augmentation progressive si besoin.

Surveillance : TCA 3 heures après initialisation de la perfusion : 1,5 à 2,5 × temps témoin (avant la dialyse). Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa (Kit Biogenic) : 0,4 à 0,8 µg/mL.

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire (score de Child > 5) initier une perfusion IV continue de 0,5 µg/kg/min puis augmenter progressivement si nécessaire (TCA 1,5 à 2,5 × temps témoin).

- ✓ **En hémodialyse intermittente** : Première dialyse Administrer un bolus de 250 µg/kg, suivi d'une perfusion IV continue de 2,0 µg/kg/min et arrêter la perfusion 1 heure avant la fin de la dialyse (si filtre « propre »).

Surveillance: TCA 1 heure après le bolus : 1,5 à 2,5 × temps témoin (avant la dialyse). Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa (Kit Biogenic) : 0,4 à 0,8 µg/ml. En cas de risque thrombotique important ou de filtre « sale », arrêter la dialyse en cours plus précocement et arrêt de l'argatroban seulement 30 min avant la fin pour les dialyses suivantes. En cas d'insuffisance hépato-cellulaire (Score de Child > 5), bolus identique de 250 µg/kg puis perfusion continue en réduisant la dose (0,5 µg/kg/min) pour une même cible de TCA (1,5 à 2,5 × temps témoin).

**Le Fondaparinux**, un pentasaccharide synthétique non recommandé à la phase aiguë des TIH, peut être proposé comme alternative thérapeutique en cas d'antécédent de TIH dans les situations nécessitant une anticoagulation préventive ou curative non héparinique. L'association rapportée du fondaparinux à des cas de TIH reste débattue [72].

## 2. Hémorragie

Le risque hémorragique accru est le corollaire inévitable de tout traitement antithrombotique. La fréquence et la gravité des hémorragies dépendent de nombreux facteurs. La conduite à tenir en cas d'accidents déclarés doit être connue et les règles de surveillance du traitement permettent d'assurer le plus souvent une prévention efficace.

### 2.1 Fréquence

L'effet de la dose sur la fréquence des hémorragies est important :

- La fréquence des hémorragies sévères est plus grande en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (moins de 1%).
- en cas de traitement préventif, le risque potentiel est voisin quelque soit le produit utilisé (HNF ou HBPM) [20,92].

L'effet du type d'héparine utilisée est aussi marquant :

- En chirurgie orthopédique, l'HNF augmente l'incidence des saignements mineurs et des pertes totales de sang postopératoires. Rapidement, divers travaux ont prouvé que l'utilisation des HBPM expose à un risque hémorragique inférieur à celui de l'HNF [20]. Ces dernières présentent une activité anticoagulante en neutralisant le facteur II situé à la fin de la cascade enzymatique qui va générer le caillot, Contrairement aux HBPM qui agissent plus en amont dans cette cascade, notamment en neutralisant le facteur X, freinant ainsi le processus de coagulation sans atteindre la thrombine et donc sans favoriser l'hémorragie [93].
- En traitement préventif, le risque hémorragique du Fondaparinux est identique à celui de l'héparine. De même en traitement curatif, la tolérance hémorragique est identique. Avec le Danaparoiide sodique, le risque hémorragique semble supérieur à celui des héparines et son utilisation doit être réservée aux traitements préventifs et curatifs des TIH [95].

En général, l'Incidence varie selon les critères suivant :

- L'intensité de l'anticoagulation.
- Le mode d'administration du traitement semble important car la survenue d'hémorragies majeures est deux fois plus faible lorsque l'HNF est administrée en intraveineuse continue que lorsqu'elle est utilisée en discontinu [95].
- La durée du traitement : Récemment, des données de pharmacovigilance ont montré que les HBPM pouvaient exposer à des accidents hémorragiques graves et que ces accidents survenaient préférentiellement lorsque les traitements curatifs étaient prolongés au-delà de la durée préconisée de 10 jours [95].
- Le terrain : par exemple, Concernant, le risque hémorragique, on considère intuitivement que ce risque est potentiellement élevé en réanimation, principalement du fait de la fréquence des anomalies de l'hémostase primaire et secondaire chez les patients hospitalisés en réanimation ainsi que du fait de la fréquence des gestes invasifs réalisés dans ce contexte [96].
- L'âge (risque augmenté chez les patients âgés, notamment en raison de l'élimination rénale ralentie) ; le sexe (les accidents hémorragiques seraient plus fréquents chez les femmes âgées). Mais l'influence du sexe et de l'âge reste discutée [20].
- La qualité du suivi par les tests de coagulation.
- Les pathologies associées :
  - Lésion cérébrale ou digestive méconnue, susceptible de saigner.
  - Insuffisance rénale : compte tenu de l'élimination rénale des héparines de bas poids moléculaire, l'altération de la fonction rénale, et en particulier chez les personnes âgées, est responsable de modifications pharmacologiques et d'une augmentation du risque hémorragique [97].
  - Insuffisance hépatique.
  - Traumatismes récents ou potentiels.
  - Thrombophilie éventuelle.
- Les traitements associés :  
Aspirine, ticlopidine, clopidogrel, anti GP IIb IIIa, thrombolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, dextran, corticoïdes augmentent le risque hémorragique.

- Toute ponction pleurale, péricardique ou artérielle (intégrée ou non aux actes de cardiologie interventionnelle) peut se compliquer d'hématome ou d'hémorragie in situ.

- La grossesse : produits autorisés : HNF et Enoxaparine (HBPM) : mais, risque accru de prématurité, de mort fœtale, d'hémorragie utéro-placentaire (surtout à l'accouchement) ; arrêt nécessaire du traitement en cas d'anesthésie péridurale ; allaitement possible (pas de passage dans le lait maternel).

- Pas de différence significative :

Selon le nombre d'injections sous-cutanées quotidiennes (2 ou 3)

Selon la voie d'administration, intraveineuse ou sous-cutanée [92].

## 2.2 Formes cliniques

❖ On distingue des:

- Incidents mineurs qui peuvent révéler un surdosage : hématomes et ecchymoses au point d'injection, épistaxis, hématuries, gingivorragies, métrorragies. Ils ont la valeur d'alerte et justifient une réduction contrôlée de la posologie initiale.
- Accidents majeurs à type d'hémorragies digestives, cérébro-méningées, hématomes intra viscéraux. Ils imposent l'arrêt du traitement et sa neutralisation par la protamine (0,25 à 0,50 mg/Kg en IVD), dose à renouveler s'il s'agit d'un traitement par une héparine sous-cutanée; on doit par ailleurs rechercher une cause organique [67].

❖ Les hémorragies peuvent être extériorisées ou non. Les accidents asymptomatiques peuvent se traduire seulement par un tableau d'anémie.

## 2.3 Conduite à tenir devant une hémorragie

La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement dont la fréquence et la gravité en font une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée.



Selon l'importance de l'hémorragie et sa localisation, la conduite à tenir sera différente :

- Arrêt du traitement immédiat et total ou à doses moindres, selon l'importance des pertes sanguines et le niveau de risque de ne pas poursuivre l'anticoagulation.
- Compensation des pertes par transfusion(s).
- **Sulfate de protamine (antidote)**, utilisé en routine en préopératoire de chirurgie cardiovasculaire, va fixer et neutraliser les molécules d'héparine circulantes en quelques minutes, les rendant totalement inactives.

Il existe d'autres techniques d'antagonisation rapportées dans la littérature, mais non disponible en pratique courante : héparinase, protamine synthétique, PF4, hexadiméthrine [92,98].

### 2.3.1 Précautions et modes d'administration

Intraveineuse lente pour éviter les effets secondaires : hypotension transitoire avec bradycardie, flush, dyspnée. L'injection de protamine peut être fractionnée et renouvelée toutes les deux ou trois heures jusqu'à la douzième heure en cas d'utilisation d'héparine administrée par voie sous-cutanée. Dans tous les cas, il faut se méfier d'un surdosage en protamine, qui entretiendrait le risque hémorragique. En effet, la protamine possède un effet anticoagulant qui lui est propre [92,95].

### 2.3.2 Dose de protamine

La dose de protamine à injecter est fonction :

- ✓ De l'héparinémie.
- ✓ Du délai qui sépare de la dernière injection d'héparine (dose d'héparine encore en circulation).
- ✓ Du mode d'administration de l'héparine (IV ou SC) selon la cinétique de résorption du produit (variable notamment en cas d'injections sous-cutanées). La protamine pourra alors être injectée en 2 à 4 injections, réparties sur 24 heures ou en perfusion IV.
- ✓ De la demi-vie très brève de l'antidote (quelques minutes) : possibilité de rebond secondaire d'héparinémie en cas d'injection sous-cutanée d'héparine [92].

Les Doses généralement utilisées :

- ❖ Pour HNF (posologie correspondant à un traitement curatif), 1000 UAH (Unité Anti-Héparine) de protamine neutralise environ 1000 unités d'héparine, dans les 6 heures qui suivent l'injection la dose de protamine à injecter doit être adaptée à l'héparinémie et non à la dose d'héparine injectée.
- ❖ Pour HBPM (utilisation plus rare de l'antidote) : L'antagonisation de l'hypocoagulation induite par les HBPM est problématique. La fixation de la protamine est limitée du fait du faible poids moléculaire, expliquant une neutralisation incomplète de l'activité anti-Xa. Seule 60 % de l'activité anticoagulante serait alors reversée. En outre, l'activité anti-Xa ne serait pas totalement adaptée pour contrôler l'efficacité de la protamine sur la normalisation de la coagulation et sur le saignement clinique. La protamine reste néanmoins le seul agent actuellement recommandé en cas de saignement sous HBPM, à la dose de 1mg pour 100 unités d'HBPM administrée dans les huit heures précédents la survenue du saignement [98]. La durée de vie plus longue des héparines de bas poids moléculaire justifie la fragmentation des doses de l'antidote en plusieurs injections successives, ou son administration en perfusions continues [95].

## 2.4 Prévention des accidents hémorragiques

- ✚ Respecter les contre-indications absolues ou relatives : notamment toute lésion organique susceptible de saigner, antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ; contre-indication absolue au traitement curatif par HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique), hypersensibilité aux héparines, etc...
- ✚ Surveiller :
  - ✓ TCA, héparinémie, numération plaquettaire.
  - ✓ Activité anti Xa (traitement par HBPM), pour juger de la sensibilité individuelle des patients, notamment en cas de patients âgés, insuffisants

rénaux ; prélèvements à faire au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, entre la 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure après l'injection.

- ✓ Connaître les demi-vies des produits : environ 1 heure pour HNF-IV, environ 4 heures pour HBPM [92,94].

### **3. Résistance à l'héparine (RH)**

La notion de résistance aux traitements tels que les antibiotiques ou les anticancéreux est largement documentée : Il est question de pharmacogénomique et de polymorphisme génétique responsable d'un phénotype particulier chez les patients qui seraient alors plus ou moins sensibles. En revanche, la RH fréquemment retrouvée en contexte de CEC est moins bien connue. La RH est essentiellement décrite avec l'HNF [20].

Cette résistance d'origine multifactorielle, peut avoir une expression clinique ou biologique. On entend par résistance clinique la survenue ou l'extension d'une thrombose préexistante, alors que la résistance biologique est la constatation en pratique courante d'un temps de céphaline activé (TCA) peu ou non allongé sous héparine à dose curative [99].

#### **3.1 Définition**

La résistance à l'héparine est définie ,ex vivo, par l'inefficacité de l'HNF délivrée à la dose de 500 UI/kg ,à prolonger l'ACT à plus de 400 secondes ou un ACT inférieur à 600 secondes après un bolus de 600 UI/kg, ou la nécessité d'une posologie supérieure à 35 000 U/j pour obtenir un allongement du TCA dans la fourchette thérapeutique. Elle est fréquente (10 à 25 %) au cours des CEC. Les causes de ce phénomène sont encore débattues et plusieurs mécanismes sont proposés [20,100].

#### **3.2 Types de résistance**

##### **3.2.1 Résistance biologique à l'héparine**

La posologie d'HNF au cours des traitements curatifs est généralement comprise entre 400 et 600 UI/kg par 24 heures aussi bien pour la voie intraveineuse que pour la voie sous cutanée.

Du fait d'une grande variabilité interindividuelle de la réponse, la posologie doit être adaptée aux résultats du TCA du patient ; il doit être compris entre 1,5 et 2,5 ou 3 fois le temps du témoin, quoique cette zone thérapeutique dépend du réactif utilisé.

Chaque laboratoire doit évaluer la sensibilité à l'HNF de son réactif pour TCA et définir sa zone d'efficacité thérapeutique. Le moment du prélèvement pour TCA est important à connaître et à respecter ; il peut être fait à n'importe quel moment en cas d'utilisation de la voie intraveineuse à la seringue électrique et à mi-parcours entre deux injections en cas d'administration discontinue.

Lorsque le TCA reste en dessous de la zone d'efficacité thérapeutique malgré une augmentation de la posologie pouvant atteindre 700 voire 800 UI/kg par jour, il y a lieu d'évoquer une résistance biologique au traitement.

La résistance biologique à l'héparine est relative ou modérée lorsqu'un allongement significatif mais insuffisant du TCA est retrouvé (en pratique un ratio des temps du malade/témoin compris entre 1,2 et 1,5). Lorsque le TCA reste dans la zone normale (ratio des temps  $\leq 1,2$ ), la résistance est franche.

Certaines situations physiologiques ou pathologiques induisent une résistance biologique à l'héparine telle que détecté par le TCA, poussant le clinicien à augmenter les posologies dans la maladie thromboembolique veineuse :

- ✓ Les syndromes inflammatoires, infectieux et la grossesse s'accompagnent d'une élévation des taux de facteur VIII et de fibrinogène qui tendent à raccourcir le TCA. Ce raccourcissement du TCA reflète un réel état d'hypercoagulabilité et peut masquer, au moins partiellement, l'effet anticoagulant de l'héparine. Une augmentation progressive de la dose d'héparine peut ramener le TCA dans la zone d'efficacité thérapeutique. Le dosage de l'héparinémie anti-Xa est utile pour détecter cette résistance apparente et éviter un surdosage en héparine. Il permet d'adapter la posologie de sorte que l'activité anti-Xa soit comprise entre 0,3 et 0,6 UI/ml.

- ✓ Les thrombocytoses et les états d'activation plaquettaire peuvent entraîner la libération du PF4 qui neutralise une proportion plus ou moins importante de l'héparine circulante. Dans ce cas, le TCA n'est pas suffisamment allongé et l'héparinémie anti-Xa est également basse ; une augmentation de la posologie d'héparine peut, après saturation du PF4 plasmatique, rétablir un TCA ou une activité anti-Xa dans la zone thérapeutique.
- ✓ Les déficits acquis en AT peuvent être responsables d'une diminution d'efficacité de l'HNF (**tableau XVII**) :

**Tableau XVII : Probabilité de survenue d'une résistance à l'héparine (RH) en fonction de l'anamnèse [20].**

Facteur prédictif	Probabilité de RH(%)
Aucun	10
Age > 65 ans	20
Plaquettes > 300 G/l	31
HNF intraveineuse	32
HNF sous- cutanée	37
AT< 60 % (activité)	57
tous	99

Ces déficits peuvent s'observer au cours du syndrome néphrotique ou du traitement par la l-asparaginase. Les circulations extracorporelles (CEC) dans le cadre de la chirurgie cardiaque ou de l'hémodialyse peuvent induire une diminution du taux d'AT par différents mécanismes; activation plaquettaire libérant du PF4 et/ou activation à minima de la coagulation au contact des surfaces étrangères avec génération de thrombine et donc consommation de l'AT, traitement préalable par des HBPM notamment au cours des syndromes coronariens aigus. Au cours des CEC,

l'héparinisation doit être massive et elle est souvent surveillée par des temps de coagulation du sang total natif en présence d'un activateur (kaolin ou silice) sur des petits appareils au sein même du bloc opératoire ; une résistance à l'héparine est suspectée si le temps de coagulation activé est inférieur à 480 s pour des doses d'héparine allant jusqu'à 600–800 UI/kg. L'administration de concentrés d'AT a été proposée par certains auteurs pour des patients ayant un taux d'AT inférieur à 60–70% pour lever cette résistance, avec une supériorité nette par rapport à l'apport simple de plasma frais congelé. Les doses d'AT utilisées sont très différentes d'une étude à l'autre et ne sont donc pas clairement définies [99].

### **3.2.2 Résistance clinique à l'héparine**

La survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle, ou l'extension d'une thrombose préexistante sous HNF à dose efficace, doit toujours faire évoquer soit un déficit congénital en AT soit une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, de mécanisme immuno-allergique.

Dans le premier cas, la résistance clinique s'accompagne d'une résistance biologique, avec un TCA qui s'allonge peu ou pas sous héparine à doses curatives. En revanche, les TIH de type 2 compliquées de thromboses ne sont pas de vraies résistances à l'héparine, mais une redoutable complication immuno-allergique induite par l'héparine. En pratique clinique, il est important d'évoquer le déficit en AT et la TIH de type 2 en cas de thromboses intempestives sous héparine à dose curative [99].

#### **3.2.2.1 Les déficits congénitaux en antithrombine**

Ils sont rares, puisque dans les séries de patients ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes, on retrouve environ 2 à 3% de cas de déficits. Les déficits en AT peuvent être quantitatifs ou qualitatifs. Les déficits quantitatifs de type 1, hétérozygotes, présentent un taux d'AT, d'activité ou d'antigène, proche de 50% (valeurs normales : 80 à 120 %). On décrit aussi d'exceptionnels déficits qualitatifs de type 2 en AT par mutation portant sur le site de liaison à l'héparine ou le site de liaison à la thrombine. Généralement, le traitement par HNF à dose curative permet d'obtenir une anticoagulation satisfaisante. Parfois

on observe une résistance biologique avec un TCA peu ou pas allongé, ce qui rend nécessaire une augmentation progressive des posologies d'héparine pour un niveau d'anticoagulation efficace. Dans de rares cas, l'allongement du TCA n'est toujours pas obtenu et il est alors nécessaire d'apporter des concentrés d'AT pour lever une résistance biologique franche à l'héparine. La dose utilisée est de 30 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les deux jours selon l'évolution clinique et biologique. L'objectif du traitement substitutif est de maintenir un taux d'AT plasmatique toujours supérieur à 70%. Le dosage de l'AT en urgence est indispensable pour poser l'indication d'un traitement substitutif chez les sujets déficitaires ne répondant pas au traitement anticoagulant par l'héparine. L'interprétation du dosage doit tenir compte du fait qu'une baisse de l'ordre de 15% environ du taux d'AT est observée sous héparine, et donc un déficit est très probable en cas de taux inférieur à 60 %. Un contrôle à distance, en dehors d'une héparinothérapie, est nécessaire lorsque le taux d'AT est compris entre 60 et 80 % [99].

#### **3.2.2.2 Les thrombopénies immuno-allergiques induites par l'héparine**

Elles compliqueraient 0,1 à 3% des traitements par l'HNF, indépendamment de la dose et de la voie d'administration. Elles surviennent, habituellement, à partir du septième voire même du cinquième et jusqu'au vingt et unième jour du traitement, mais parfois plus tôt chez des sujets déjà sensibilisés par l'héparine. Le diagnostic de TIH doit être envisagé si le taux de plaquettes est inférieur à 100 000 par millimètre cube ou qu'une baisse de plus de 40% par rapport aux chiffres antérieurs est notée. Leur gravité impose une surveillance bihebdomadaire du taux de plaquettes et un passage au traitement anticoagulant oral dès que possible. Elles sont plus rares avec les HBPM, mais peuvent être plus tardives jusqu'au vingt et huitième jour. Les TIH de mécanisme immuno-allergique, de type 2, sont à différencier des TIH de type 1 qui sont précoces (avant le cinquième jour), modérées, spontanément résolutive, et sans incidence clinique. Les TIH de type 2 n'induisent pas, à proprement parler, une résistance biologique vraie à l'héparine, mais elles peuvent, cliniquement, se compliquer de la survenue paradoxale de thromboses chez un patient sous héparine. Il peut s'agir d'une extension de thrombose veineuse, d'une thrombose veineuse ou artérielle sur un autre site, voire de nécrose cutanée au point d'injection. Exceptionnellement, on a rapporté des coagulations intravasculaires disséminées. Ce qui différencie, essentiellement, cette

résistance clinique de celle observée au cours d'un déficit en AT, c'est, d'une part, la possibilité d'accidents thrombotiques artériels et, d'autre part, une baisse du taux de plaquettes. La thrombopénie est en général modérée et sans manifestation hémorragique, mais parfois il s'agit d'une baisse relative (> 40% du chiffre initial) avec maintien du taux de plaquettes dans la zone de normalité ; le taux de plaquettes initial est donc un repère essentiel. Le mécanisme des TIH immuno-allergiques est complexe ; une activation plaquettaire par des anticorps dirigés contre des complexes héparine-PF4 se fixant sur les plaquettes peut être retrouvée dans 80% des cas. Plus rarement, il s'agit d'anticorps dirigés contre des complexes NAP2-héparine ou IL8-héparine qui peuvent se fixer sur les plaquettes ou les cellules endothéliales vasculaires et induire un processus thrombotique. Le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques parmi lesquels la cinétique du taux des plaquettes sous héparine est très importante à étudier, une numération plaquettaire avant le début du traitement, puis une surveillance bihebdomadaire de ce paramètre sont indispensables et médicolégales pour dépister cette redoutable complication. Le diagnostic biologique repose sur l'association de tests immunologiques à la recherche d'anticorps anti-PF4-héparine (habituellement par immunodiffusion ou ELISA) et de tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire in vitro en présence d'héparine. Les tests biologiques immunologiques et fonctionnels se complètent et apportent de précieux arguments diagnostiques en faveur de la TIH, mais aucun d'entre eux ne possède à la fois une spécificité et une sensibilité parfaite, d'où l'intérêt de leur association. L'arrêt de tout traitement par héparine est obligatoire et l'utilisation d'autres anticoagulants tels que le Danaparoïde ou la Lépidurine est préconisée, en attendant la remontée du taux de plaquettes et un passage prudent aux antivitamines K dès que la numération des plaquettes le permet (100 000 par millimètre cube au moins) [99].

### **3.3 Fausse résistance à l'héparine ou pseudorésistance**

Elles correspondent à un défaut d'allongement du TCA malgré l'héparinothérapie assurant une activité anti-Xa spécifique à un niveau efficace [20].

Le TCA peut ne pas s'allonger de manière satisfaisante si on ne respecte pas *les conditions préanalytiques générales aux prélèvements sanguins* pour l'étude de l'hémostase en général et



la surveillance des traitements curatifs par HNF en particulier. Les conditions de prélèvements, de transport et les délais de traitement des échantillons doivent être vérifiés avant de conclure à une résistance à l'héparine. En effet, un prélèvement difficile ou transporté dans de mauvaises conditions de température (grande chaleur ou au contraire froid intense) peut activer les plaquettes qui libèrent alors le PF4 (facteur 4 plaquettaire) antihéparine. Il est vivement recommandé de ne pas dépasser deux heures entre le moment du prélèvement et la réalisation du test pour limiter ce risque de neutralisation de l'héparine in vitro par les plaquettes. L'utilisation de tube dit «CTAD» contenant des antiactivateurs plaquettaires (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole) augmente la durée de stabilité des échantillons. De même, il est nécessaire de signaler au biologiste l'heure du prélèvement sanguin ainsi que la posologie, la voie d'administration et l'heure d'injection de l'héparine [99].

Un défaut d'allongement du TCA peut survenir aussi, suite à une *augmentation en facteur antihémophilique A (FVIII)* comme cela est observé dans les contextes inflammatoires (sepsis, endocardites) ou au cours de la grossesse [20].

### **3.4 Conduite à tenir face à une résistance à l'héparine**

L'augmentation des doses d'héparine n'est pas raisonnable sans s'être assuré de l'absence de déficit éventuel en AT. Ainsi, L'ACT est bien allongé après supplémentation par AT recombinante en cas de RH en CEC.

En cas de RH indépendante de l'AT, L'escalade progressive des doses d'héparine est bien entendu logique mais le risque hémorragique est alors accru, et le risque d'effets adverses imputables à la quantité de protamine nécessaire pour la neutralisation est par conséquent plus grand. La surveillance biologique, dans ce contexte, reste donc fondamentale. En dehors des cas rares de déficits acquis ou congénitaux en AT et chaque fois que le contexte clinique le permet, il reste donc préférable d'opter pour une HBPM dont la biodisponibilité est meilleure avec une moindre séquestration et l'effet biologique plus régulier en termes d'activité antithrombotique.

La surveillance par l'activité anti-Xa reste l'alternative la plus fiable dans ces contextes fragiles et où la comorbidité aggrave le mésusage éventuel des anticoagulants. Dans le cadre

des CEC, pour éviter l'écueil de l'AT, l'utilisation d'agents antithrombiniques directs tels que l'Hirudine recombinante ou l'Argatroban reste possible à condition de disposer là encore d'une surveillance adaptée. Ces alternatives thérapeutiques comme l'intérêt de la substitution par de l'AT recombinante doivent être validées dans le cadre de protocoles bien établis et confortés par des études prospectives et élargies [20].



Les héparines sont des médicaments d'usage très fréquent pour la thromboprophylaxie ou le traitement dans de nombreuses situations cliniques, notamment dans les chirurgies cardiovasculaires. Leur efficacité anticoagulante s'accompagne d'un risque de complication; hémorragique notamment, potentiellement grave. La fréquence non négligeable et le pronostic sévère des hémorragies sous anticoagulants en font un évènement dont la prise en charge doit être optimisée. Il semble nécessaire de définir un certain nombre de critères cliniques permettant de définir la gravité de l'hémorragie.

La thrombopénie induite par l'héparine est aussi une de ses complications cliniques sérieuses pouvant avoir une évolution fatale. Mieux connaître cette entité permet au clinicien averti de porter une attention particulière à l'utilisation de l'héparine.

La résistance au traitement est aussi un des soucis majeurs rencontré surtout lors de l'utilisation de l'héparine non fractionnée. Les résistances cliniques vraies à l'héparine sont rares et il faut surtout évoquer les déficits en antithrombine et les thrombopénies induites par l'héparine de mécanisme immuno-allergique. Les résistances relatives sont par contre plus courantes et il est intéressant de les surveiller par le temps de céphaline activée et la mesure de l'héparinémie pour mieux les cerner.

La sécurité d'emploi des héparines dépend largement du respect des modalités de prescription, posologie et surveillance, même si l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans beaucoup de situations cliniques en a simplifié l'utilisation.

Le pharmacien et le biologiste peuvent, et doivent jouer un rôle particulièrement important dans les processus de décision pour une prise en charge thérapeutique optimale, et ceux du suivi du traitement qui sont tout aussi importants.

# *Résumé*



## Résumé

**Titre : Héparines et héparinoïdes : données de littérature**

**Auteur : Nawal HAMEDA BENCHEKROUN**

**MOTS-CLES : héparines-héparinoïdes - complications- surveillance**

L'héparine non fractionnée ou l'héparine standard est un polysaccharide sulfaté extrait de tissus animaux. Sa mauvaise biodisponibilité et la grande variabilité de la réponse individuelle au traitement ont conduit au développement des héparines de bas poids moléculaire, obtenues par fractionnement de l'héparine standard. Le développement de nouvelles molécules antithrombotiques privilégiant l'inhibition du facteur X activé, notamment le Fondaparinux (pentasaccharide) et le Danaparoïde sodique (héparinoïde) a révolutionné la thérapeutique anticoagulante.

L'objectif de notre travail est de rapporter les données récentes sur les héparines et les héparinoïdes en insistant sur la place du laboratoire d'hématologie dans la surveillance thérapeutique.

En effet, le suivi des traitements hépariniques se base sur des tests biologiques simples : le temps de céphaline activateur, le dosage de l'activité anti-Xa et la numération plaquettaire. Le monitoring des traitements hépariniques, est surtout nécessaire pour détecter à temps les complications thérapeutiques. Les thrombopénies induites à l'héparine constituent une urgence thérapeutique prédisposant aux thromboses. Les autres complications telles que les hémorragies et la résistance au traitement peuvent aussi être fatales si elles sont ignorées.

## Summary

**Title :heparins and heparinoïds: informations of littérature**

**Author : Nawal HAMEDA BENCHEKROUN**

**KEYWORDS:hepains- heparinoïds-complications-monitoring**

Unfractionated heparin or standard heparin is a sulfated polysaccharide extracted from animal tissue. His poor bioavailability and high variability in individual response to treatment has led to the development of low-molecular weight heparin, obtained by fractionation of standard heparin. The development of new antithrombotic molecules favoring the inhibition of activated factor X; including Fondaparinux (pentasaccharide) and Danaparoid sodium (heparinoids), has revolutionized the therapeutic anticoagulant.

The aim of our work is to report recent data on heparin and heparinoids with emphasis on the place of the hematology laboratory in monitoring therapy.

Monitoring of heparin treatment is based on relatively simple laboratory tests: the activated partial thromboplastin time, dosage of anti-Xa activity and platelet count. Monitoring of heparin treatment is especially necessary for timely detection of treatment complications. The induced thrombocytopenia to heparin is a therapeutic emergency predisposing to thrombosis. Other complications such as bleeding and resistance to treatment can indeed be fatal if ignored.

## ملخص

العنوان: الهيبارين و الهيبارينويد : معطيات المراجع

من طرف: نوال حمدة بنشقرون

الكلمات الأساسية: الهيبارين- الهيبارينويد- مضاعفات- المراقبة

الهيبارين الغير مجزأ أو الهيبارين المعيارية, هو متعدد سكاريد مكبرت, يستخرج من الأنسجة الحيوانية. لكن توافره السيئ و التفاوت الكبير في استجابة الأفراد للعلاج أدى إلى ضرورة تطوير ما يعرف بالهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض وذلك انطلاقا من تجزئة الهيبارين المعيارية. العلاجات المضادة للتخثر عرفت ثورة كبيرة, عند تطوير جزيئات جديدة مكافحة للتخثر, تعتمد على تثبيط تنشيط العامل عشرة كآلية للعمل داخل الجسم. هذه الجزيئات هي: الفندبارينكس ( خماسي السكريد ) و دنبرويد الصوديوم (هيبارينويد).

الهدف من هذا العمل هو تقديم تقرير عن بيانات حديثة عن الهيبارين و الهيبارينويد مع التركيز على أهمية مختبر علم الدم في رصد العلاج.

المراقبة البيولوجية للعلاج بالهيبارين تستعمل إختبارات معملية بسيطة نسبيا وقت الترومبوبلاستين المنشطة, مقايسة النشاط المضاد للعامل عشرة للهيبارين و تعداد الصفائح الدموية. أهمية المراقبة تتجلى خصوصا في الكشف عن المضاعفات الدوائية في الوقت المناسب. نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين هي حالة من حالات الطوارئ العلاجية لأنها يمكن أن تكون سببا في حدوث تخثر. هناك أيضا التعقيدات الأخرى مثل النزيف و مقاومة العلاج التي يمكن أن تكون قاتلة إذا وقع تجاهلها أو عدم الانتباه لوجودها.



# Références

**[1] Nathan N, Julia A.** Trouble de l'hémostase aux urgences. Elsevier Masson SAS

2007 ; 25-080-A-20.

**[2] De Revel T, Doghmi K.** Physiologie de l'hémostase. Encyclopédie Médico

chirurgicale 2004 ; 22-009-D-20.

**[3] Blann AD, Lip GY.** Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. Thromb Res 2001 ; 101(4) : 321-7.

**[4] Hoffman M.** A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003 ; 17(1) : S1-5.

**[5] Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V.** Malformations veineuses et coagulopathie. Venous malformations and coagulopathy 2006 ; 388-393.

**[6] Butenas S, Van't Veer C, Mann KG.** Normal" thrombin generation. Blood 1999 ; 94 : 2169-78.

**[7] Mann KG.** Biochemistry and physiology of blood coagulation. Thromb Haemost 1999 ; 82 : 165-74.

**[8] Riera H, Lelièvre J, Gouriou M, Lorillon P, Le Bot M, Borgnis-Desbordes N.** Place des héparines et des héparinoïdes de synthèse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2007 ; 9 : 22-33.

**[9] Bassa M.** Diagnostic biologique de l'hémophilie : étude prospective et données de littérature. Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, université Mohammed V, 2009, n°77.

**[10] Potron G, Nguyen P.** Héparines. Encycl Méd Chir 2001; 19-3560 ; 11 p.

**[11] Kassis J.** Thrombocytopénie : portez une attention particulière à l'héparine. Ann Biol Clin Qué 2006 ; 43(2) : 24-27.

**[12] Émile C.** Est-ce la fin des thrombopénies induites à l'héparine. Actualités pharmaceutiques hospitalières novembre 2008 ; 16 : 4-5.

**[13]** Anticoagulants : principes et règles d'utilisation des héparines.

<http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>

**[14] Vaubourdole M.** Biochimie hématologie. Edition 3 ; Volume 2 de collection le moniteur internat ; 2007.

**[15] Alhenc- Gelas M.** Thrombopénie à l'héparine : est ce la fin. Revue francophone des laboratoires février 2008 ; 399 : 12-14.

**[16] Caen J, Bellucci S.** Faut-il prescrire l'héparine pour faire remonter le chiffre plaquettaire. Sang Thrombose Vaisseaux février 1996; 8(2) : 125-8.

**[17]** Héparine.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.5.2.html>

**[18] Coenraad Hemker H, Al Dieri R, Wagenvoord R, Béguin S.** Le domaine Choay - la structure responsable de l'activité anticoagulante des héparines. Bull. Acad. Natle Méd 2003; 187(1) : 59-67.

**[19] Samama et Jeffrey I, Weitz Hirsh J, Kenneth Bauer A, Maria Donati B, Gould M, Meyer M.** Parenteral Anticoagulants. Chest 2008 ; 133 : 141S-159S.

**[20] Elalamy I.** Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC-Médecine 2005 ; 2 : 617-630.

**[21] Niclot P.** Héparine. Correspondances en neurologie vasculaire 2001 ; n° 1.

**[22] Jude B, Lasne D, Mouton C, De Moerloose P.** Surveillance de l'anticoagulation des circulations extracorporelles par l'héparine non fractionnée : quels sont les problèmes non résolus. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 589-596.

**[23]** Héparines, anti vitamines K.

<http://www.medix.free.fr/sim/heparines-antivitamine-k.php>

**[24] Hemker H.C, Fischer A.M, Cornu P.** Héparine. Sem Hôp Paris 1986 ; 62(6) : 341-35.

**[25] Drouet L, Ripoll L.** Cibles des médicaments antithrombotiques. Biophotonique et imagerie octobre 2006 ; 22(10) : 887-892.

**[26]** Hémostase : anticoagulants : héparines et dérivés.

[http://www.pharmacomedicale.org/Fiche\\_1860.html](http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1860.html)

Dernière modification le 20/01/2009.

**[27]** Les anticoagulants.

<http://www.soins-infirmiers.com/anticoagulant.php>

mis à jours: 09/11/2008.

**[28] Khattaf L.** Héparinothérapie : prévention et traitement des maladies thromboemboliques. Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, université Mohammed V, 2006, n° P0292006, 118p.

**[29] perlmutter L, perlmutter G.** Guide de thérapeutique. Edition 5 ; 2008.

**[30] Collectif.** Vidal 2009 le dictionnaire. Edition 85 ; 2009.

**[31] Meyer Samama M, Achkar A, Conard J.** Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements. Edition 2 ; 2009.

**[32] Camboulives J, Paut O.** Traitement des thromboses chez l'enfant : médicaments antithrombotiques et fibrinolytiques. Réanimation 2001 ; 10 : 487-94.

**[33] Godet G, Kretz J-G, Cristea T.** Prescription des héparines de bas poids moléculaire en chirurgie vasculaire : résultats de l'enquête Ephebe. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2005 ; 24 : 347-354.

**[34] Leclerc-Foucras S, Mertes P-M, N'Guyen P.** Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques, médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2005 ; 24 : 862-870.

**[35] Laza-Achille M, Desruennes E, Di Palma M.** Aspects pratiques de la prise en charge des thromboses chez le patient cancéreux. Bull Cancer 2006 ; 93(3) : 271-81.

**[36] Barel P, Barthès C, Carel C.** Guide de prescription des HBPM : document réalisé par le comité de médicaments et des dispositifs médicaux stériles du centre hospitalier d'ALBI, Juin 2003.

**[37]** Indication des HBPM en pratique quotidienne.

<http://www.efurgences.net/index.php/cours-conferences/75-hbpm-pratique>

Mise à jour le Jeudi, 28 Août 2008.

**[38] Boissier C.** Recommandations thérapeutiques en médecine vasculaire. 2004.

**[39] Sy O, Rolin N, Monchi M.** Anticoagulation en épuration extrarénale. Réanimation 2009 ; 18 : 376-384.

**[40] Godier A, Samama C.M.** Antithrombotiques au cours des techniques d'épuration extrarénale continue. Réanimation 2008 ; 17 : 478-485.

**[41]** Surveillance biologique d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM).

[http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab\\_hema/PATHOL2007/HEMOST](http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/HEMOST)

[/h46hepnfsurv.pdf](#) mis à jour en 2006.

- [42] **Isetta C.** Réversion de l'héparine. RBM 1999 ; 21(1) : 26-30.
- [43] **Samama M.M, Depasse F.** Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. Ann Biol Clin 2009 ; 67(5) : 525-34.
- [44] **Decousus H, Buchmuller A, Chambefort V, Tardy-Poncet B, Mismetti P.** Les nouveaux médicaments anticoagulants. Conférences d'actualisation 2000 ; 439-445.
- [45] **Rosencher N, Barré J, Drouet L.** Les nouveaux antithrombotiques en orthopédie. Mapar 2002 ; 197-209.
- [46] **Kettani N.** Le guide des médicaments au Maroc GMM. Edition 3 ; Médika 2008.
- [47] **Décousus H.** Les anticoagulants en pratique quotidienne. 2004.
- [48] **Garcia Hejl C, Garcia C, Thefenne-Astier H, Servonnet A, Samson T, Foissaud V.** Fondaparinux : mise au point et perspectives. Pathologie Biologie 2008 ; 56 : 97-103.
- [49] **Kenneth Bauer A.** New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis. Chest 2003 ; 124 : 364S-370S.
- [50] **Hainaut P.** les nouveaux antithrombotiques. Louvain Médical mai 2004 ; 123 : 224-227.
- [51] **Alexander Turpie G.G.** Pentasaccharides. Seminars in Hematology july 2002 ; 39(3) : 158-171.
- [52] **Girardel J.M, Samama C.M.** Les nouveaux antithrombotiques : une thérapeutique en mutation, des perspectives d'avenir. Réanimation 2006 ; 15 : 117-123.
- [53] **Samama C.M.** Nouveaux anticoagulants : anti-Xa ou anti-IIa . MAPAR. 2008 : 29-34.
- [54] **Cohen A.** Cœur et médecine interne. Volume 1 ; 2002.

**[55] Samama M.M, Emile C, Conard J, Horellou M.H, Elalamy I, Guoin-Thibault I, Cadiou M.** Hémostase et thrombose, cahier de formation biologie médicale. Septembre 2000 ; n ° 20.

**[56] Massignon D.** Les limites du bilan standard d'hémostase. Revue Française des Laboratoires février 2005 ; 370 : 33-40.

**[57] Labescat J.** Guide des examens complémentaires. Edition 2 ; 2008.

**[58] Boneu B, Nguyen F, Cambus J.P.** Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine. Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15(3) : 131-4.

**[59] Michaut Paterno F, Van Dreden P.** quel anticoagulant et quelle durée du traitement d'une phlébite postopératoire. MAPAR. 1998 : 327-338.

**[60] Jan F.** Thérapeutiques en cardiologie. 2004.

**[61] Janvier G, Lehot J.J.** Circulation extracorporelle : principe et pratique. Edition 2 ; 2004.

**[62] Calop J, Limat S, Fernandez C.** Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition 3 ; 2008.

**[63] Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Than J, Chan A, Cochrane, Bennett M, Horton S, Shann F, Lane G, Smith M.R, Monagle P.** Monitoring Unfractionated Heparin (UFH) therapy: Which Anti Factor Xa assay is appropriate. Thrombosis Research 2007 ; 120 : 347–351.

**[64] Caquet R.** 250 examens de laboratoire : prescription et interprétation. Edition 10 ; 2008.

**[65] Perlemuter L, Perlemuter G, Pitard L.** Guide pratique de l'infirmière. Edition 2 ; 2008.

**[66] Laboratoire CERBA.** Guide des analyses spécialisées. Edition 5 ; 2007.

**[67] Bouslama K, Harmel A, Ben Dridi M.** Effets secondaires des héparines. Quatrième congrès national de médecine interne (2001), société tunisienne de médecine interne.

**[68] Franchini M.** Heparin-induced thrombocytopenia: une mise à jour. Thrombosis journal 2005 ; 3 : 14.

**[69] Baccus Ch, P. Hans P, Brichant J.F.** Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Rev Med Liège 2009 ; 64(9) : 450-456.

**[70] Sucio O, Le Hello C, Maiza D, Gautier P.** L'antiagrégation a-t-elle une place en cas de thrombopénie tardive induite par l'héparine. Journal des Maladies Vasculaires (Paris) 2005 ; 30(2) : 94-97.

**[71] Davoren A, Aster R.H.** Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. American Journal of Hematology 2006 ; 81 : 36–44.

**[72] Elalamy I.** Heparin-induced thrombocytopenia: A complex clinical and laboratory paradox requiring multidisciplinary management. Anesthesiology rounds 2009 ; Vol 8, issue 1.

**[73] Frossard V, Lovey P.Y, Zenhäusern R, Stalder M.** Thrombopénie induite par l'héparine. Caduceus express juillet 2008 ; 10(7).

**[74] K. Serraj, M. Mecili, M. Aouni, A. Maaouni, E. Andrès.** Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques. La Revue de médecine interne 2009 ; 30 : 866–871.

- [75] Benkirane R, Skalli S, Soulaymani Bencheikh R.** Apport de la pharmacovigilance dans le diagnostic d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine. Bulletin d'informations de pharmacovigilance septembre-octobre 2007 ; Vol 4, N°9 et 10.
- [76] Lavigne-Lissalde G, Dorangeon E, Brun S.** Les thrombopénies: Un état des lieux 2005. SPECTRA BIOLOGIE mai 2006 ; 152 : 26-33.
- [77] Roblès G, Feissel M.** Thrombopénie induite à l'héparine et syndrome coronarien aigu. Réanimation 2006 ; 15 : 150–153.
- [78] Untch B, Ahmad S, Jeske W, Messmore HL, Hoppensteadt DA, Walenga JM, Lietz H, Fareed J.** Prevalence, isotype, and functionality of antiheparin-platelet factor 4 antibodies in patients treated with heparin and clinically suspected for heparin induced thrombocytopenia: the pathogenic role of IgG. Thrombosis Research 2002 ; 105 : 117-23.
- [79] Suvarna S, Espinasse B, Qi R, Lubica R, Poncz M, Cines DB, Wiesner MR, Arepally GM.** Determinants of PF4/heparin immunogenicity. Blood 2007 ; 110 : 4253-60.
- [80] Pouplard C, Amiral J, Borg J-Y, Vissac A-M, B Delahousse B, Gruel Y.** Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium. Br J Haematol 1997 ; 99 : 273-80.
- [81] Liem TK, Teel R, Shukla S, Silver D.** The glycoprotein IIb/IIIa antagonist c7E3 inhibits platelet aggregation in the presence of heparin-associated antibodies. J Vasc Surg 1997 ; 25 : 124-30.
- [82] Jeske WP, Walenga JM, Szatkowski E, Ero M, Herbert JM, Bakhos M.** Effect of glycoprotein IIb/IIIa antagonists on the HIT serum induced activation of platelets. Thromb Res 1997 ; 88 : 271-81.



- [83] Herbert J-M, Savi P, Jeske W, Walenga J.** Effect of SR 121566A, a potent GP IIb-IIIa antagonist, on the HIT serum/heparin-induced platelet mediated activation of human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 326-31.
- [84] Pouplard C, Regina S, Gruel Y.** Thrombopénie et thrombose induite par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère. *Revue francophone des laboratoires* Janvier 2006 ; 378 : 49-58.
- [85] Amirkhosravi A, Alexander M, May K, Francis DA, Warnes G, Biggerstaff J, Francis JL.** The importance of platelets in the expression of monocyte tissue factor antigen measured by a new whole blood flow cytometric assay. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 87-95.
- [86] Warkentin TE, Hayward CPM, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JAI, Bode AP, Kelton JG.** Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 1994 ; 84 : 3691-99.
- [87] Gruel Y.** Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine, Physiopathologie, diagnostic et traitement. *La revue de médecine interne* 2004 ; 25 : 35-45.
- [88] Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J, Helft G.** Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine : Aspects biologiques et cliniques. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 961-974.
- [89] Warkentin E.T.** New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2005 ; 127 : 35S-45S.
- [90] Cooney F.M.** Heparin-induced thrombocytopenia: advances in diagnosis and treatment. *Critical care nurse* décembre 2006 ; 26(6) : 30-36.
- [91] Gruel Y, Pouplard C.** Thrombopénies induites par les héparines : physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement. *Sang Thrombose Vaisseaux*. Juin - Juillet 1999 ; 11(6) : 439-47.

**[92]** Accidents des anticoagulants.

<http://www.besancon-cardio.org/cours/56bis-accidents-anticoagulants.php>.

Dernière mise à jour le 18-08-2004.

**[93] Franco A.** Héparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique chez le malade âgé. Rev Méd Interne 2001 ; 22 :118-9.

**[94] Chadenat M.L, Dupont C, Mignot H, Morelon S, Dorra M, Rouveix E.** Complications hémorragiques lors des traitements par héparines de bas poids moléculaire : A propos de sept observations. Rev Med Interne 2001 ; 22(1).

**[95] Mottier D.** Prise en charge des accidents hémorragiques liés aux antithrombotiques dans un contexte d'urgence. 8<sup>ème</sup> Conférences Médecins SFMU LC 2003 ; 13-26.

**[96] Diehl J-L, Bornstain C, Sztrymf B, Lerolle N.** Risque des antithrombotiques en réanimation. Réanimation 2005 ; 14 : 430–435.

**[97] Bonnet F, Morlat P, de Witte S, Bernard N, Lacoste D, Beylot J.** Accidents hémorragiques des héparines de bas poids moléculaire : 15 observations. Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 761–3.

**[98] Tremeya B, Vigueb B.** Prise en charge des accidents des anticoagulants. Réanimation 2008 ; 17 : 363-369.

**[99] Guerhazi S, Znazen R.** Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée. La Revue de médecine interne 2009 ; 30 : 331–334.

**[100] Anderson J.A.M, Saenko E.L.** Heparin resistance. British journal of anaesthesia april 2002; 88(4) : 467-469.

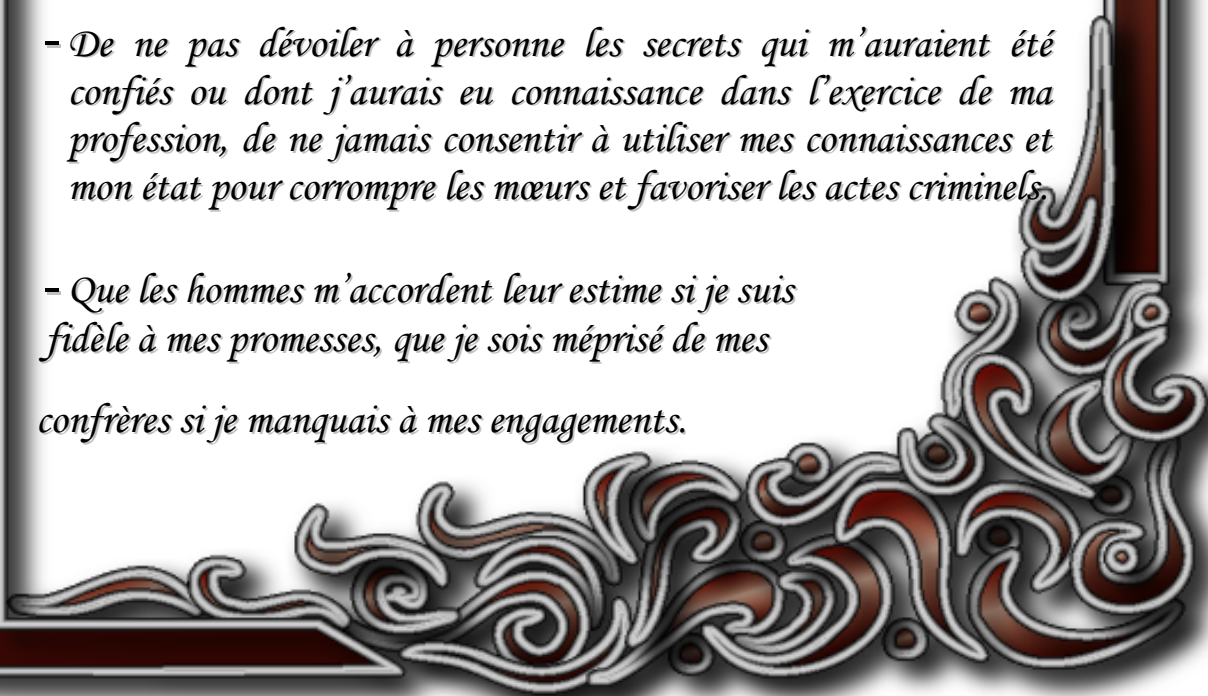
**[101] Bounameaux C.** Thrombopénie induite par l'héparine associée à une activation plaquettaire dépendante de l'IL-8 et à un syndrome des anticorps anti- phospholipides. Thèse de médecine, faculté de médecine de Genève, université de Genève, 2008, n°10544.

**[102] Benjedi A.** Thrombopénie induite à l'héparine : avancées actuelles. Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, université de Mohammed V, 2009, n°6809.

**[103] Collectif.** Le dictionnaire VIDAL. Edition 83 ; 2007.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
  - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
  - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

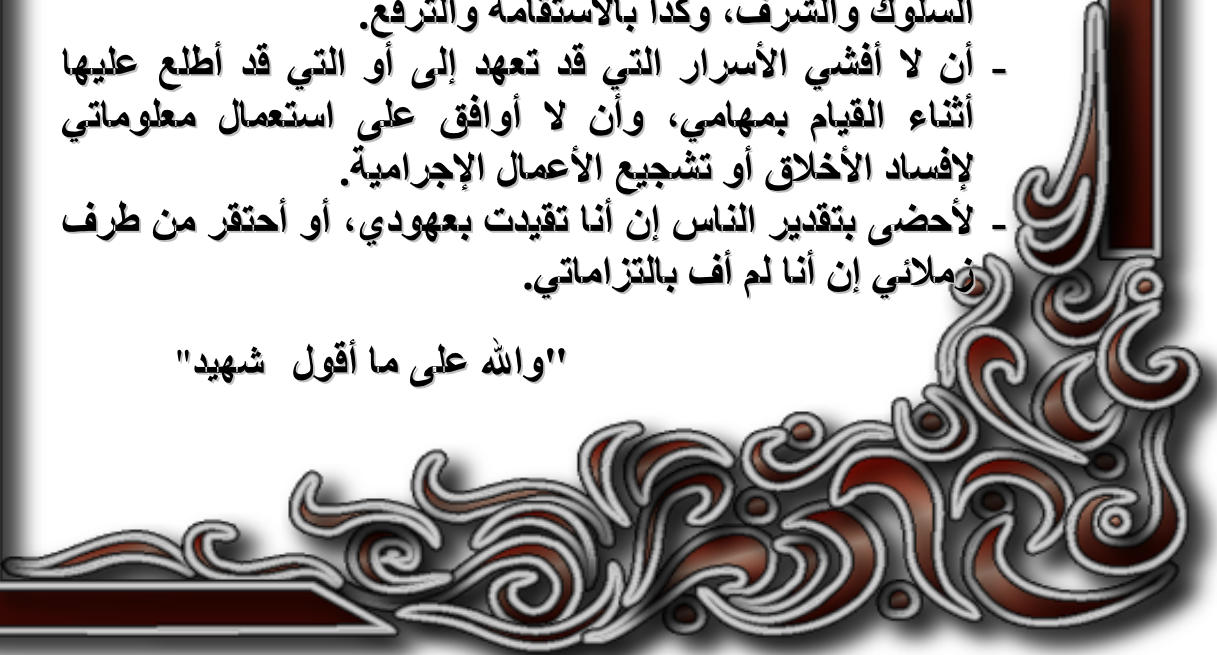
### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 38

سنة : 2010

الهيبارين والهيبارينويد : معطيات المراجع

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: نوال حمدة بنشقرون

المزداة في : 22 شتنبر 1983 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : هيبارين—هيبارينويد مضاعفات- المراقبة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: أمل تهيمو إزكا

أستاذة في طب الاطفال

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ ميرز في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

أعضاء