



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 28

# LES HEPARINES : REVUE GENERALE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Madame Fatima Ez-Zahra BOUKHATEM**

*Née le 21 Décembre 1997 à Benguerir*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : Héparine; Pharmacocinétique; Surveillance biologique

### Membres du Jury :

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Anass JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur 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  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

*\*Enseignant militaire*

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

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

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# Dédicaces



### *A mes parents les plus formidables*

*Aux deux êtres qui m'ont accordé tant de tendresse et de bonheur, qui ont consenti tant de sacrifices durant toutes mes années d'étude, qui m'ont apporté leur soutien depuis toujours et qui ne cessent de me prodiguer leur grand amour. A mes êtres chers, Que ce travail soit le signe de ma vive reconnaissance, de mon immense amour et du haut respect. Que Dieu vous protège et vous procure la bonne santé et une longue vie*





*A Mes frères pour l'amour qu'ils me réservent, pour la motivation qu'ils me donnent*

*A toute la famille et à ceux qui m'aiment*

*A tous mes amis tout particulièrement mon amie intime Soukaina , qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de mon parcours, et à qui je souhaite que du bonheur et de succès*





# Remerciements



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Azlarab MASRAR*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Nous tenons à vous remercier pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse. Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude et de nos sentiments les plus respectueuses*





*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Souad BENKIRANE*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*C'est pour nous un grand honneur de pouvoir assurer la supervision de cette thèse.*

*En nous accordant votre bienveillance, vous nous avez orientés grâce à vos précieux conseils et encouragements pour réussir ce travail, en nous dévouant gracieusement de votre temps privilégié...*

*Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour votre modestie et votre immense gentillesse. Je vous prie d'accepter l'assurance de ma haute estime et de mes sentiments les plus respectueux, en souhaitant que nous soyons à la hauteur de vos attentes.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Abdellah DAMI*

*Professeur de Biochimie*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*A travers ces quelques lignes, nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance pour la grande valeur de votre compétence, votre gentillesse, votre générosité, qui resteront pour nous une source d'inspiration.*

*Que ce travail soit pour nous une occasion de vous témoigner notre vif respect et notre reconnaissance la plus profonde.*

*Soyez assuré de notre respect et notre gratitude les plus profondes*





*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Anass JEAIDI*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Je tiens à vous déclarer toute ma gratitude pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger mon travail. Vos compétences professionnelles et humaines font de vous un professeur apprécié de tous.. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance*





# Liste des abréviations

## Abréviations

<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2;
<b>ACCP</b>	: Collège Américain de Pharmacologie Clinique
<b>ACT</b>	: Temps de coagulation activé
<b>AINS</b>	: Antiinflammatoire non stéroïdiens
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>APC</b>	: Protéine C activée
<b>AT</b>	: Antithrombine;
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	: Antivitamine k
<b>C1-INH</b>	: Inhibiteur de la C1-estérase
<b>C4b</b>	: Protéine du système du complément
<b>CEC</b>	: Circulation extracorporelle
<b>CK</b>	: Créatine kinase
<b>CICr</b>	: Clairance rénale
<b>COVID-19</b>	: Maladie à Coronavirus 2019
<b>CoV</b>	: Coronavirus
<b>CRP</b>	: Protéine C-réactive
<b>Da</b>	: Daltons
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>ECMO</b>	: Oxygénation par membrane extracorporelle
<b>ELSO</b>	: Organisation de soutien à la vie extracorporelle
<b>F4P</b>	: Facteur plaquettaire 4
<b>FV</b>	: Facteur V
<b>FVII</b>	: Facteur VII.
<b>FVIII</b>	: Facteur VIII
<b>FIX</b>	: Facteur IX
<b>F IXa</b>	: Facteur IX activé
<b>FX</b>	: Facteur X
<b>FXa</b>	: FacteurX activé
<b>GAGs</b>	: Glycosaminoglycanes

<b>GP</b>	: Glycoprotéine
<b>HBPM</b>	: Héparine bas poids moléculaire
<b>HCII</b>	: Cofacteur II de l'héparine
<b>HNF</b>	: Héparine non fractionnée
<b>HS</b>	: Héparane sulfate
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>INR</b>	: International Normalised Ratio
<b>IV</b>	: Voie intraveineuse
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>MTEV</b>	: Maladie thromboembolique veineuse
<b>PAI-1</b>	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
<b>RH</b>	: Résistance à l'héparine
<b>SC</b>	: Voie sous-cutanée
<b>SRAS</b>	: Syndrome respiratoire aigu sévère
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline avec activateur
<b>TEV</b>	: Thromboembolie veineuse
<b>TF</b>	: Facteur tissulaire
<b>TFPI</b>	: Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
<b>TIH</b>	: Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>TP</b>	: Temps de prothrombine
<b>TQ</b>	: Temps de Quick
<b>TS</b>	: Temps de saignement
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>UI</b>	: Unités internationales ;
<b>USI</b>	: Unités soins intensifs ;
<b>VwF</b>	: Facteur von Willebrand



# Liste des illustrations

# Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> La cascade classique de la coagulation. ....	10
<b>Figure 2:</b> Shémas actuel de la cascade de la coagulation sanguine. ....	12
<b>Figure 3:</b> Ratio de l'INR .....	14
<b>Figure 4:</b> Maximum de disaccharides dans l'héparine. ....	18
<b>Figure 5:</b> Structure de l'héparine. ....	18
<b>Figure 6:</b> Mécanisme d'action de l'héparine : La liaison de l'héparine et de l'antithrombine (AT) dépend de la possession par l'héparine d'une séquence pentasaccharidique critique (vert foncé). A, Un minimum de 18 saccharides est nécessaire pour former un complexe ternaire héparine/AT/thrombine et agir comme un modèle sur lequel l'AT et la thrombine peuvent interagir. B. L'inhibition du facteur Xa par l'AT peut se produire à des longueurs de chaîne <18 saccharides et nécessite seulement que l'héparine contienne la séquence pentasaccharidique critique .....	21
<b>Figure 7:</b> Exigences au niveau de la structure d'héparine pour obtenir son activité anti-IIa et anti-Xa.....	22
<b>Figure 8:</b> Après administration IV, l'héparine se lie de façon non spécifique aux cellules endothéliales, aux macrophages et à diverses protéines plasmatiques. De plus, l'héparine se lie à l'antithrombine (AT) et forme finalement un complexe avec les facteurs IIa ou Xa. L'héparine restante circule dans le sang sans être liée. ....	26
<b>Figure 9:</b> De faibles doses d'héparine sont rapidement éliminées du plasma par le système saturable (cellulaire) et par le mécanisme plus lent, non saturable et indépendant de la dose, de la clairance rénale. Les doses très élevées d'héparine sont éliminées principalement par le mécanisme de clairance.....	27
<b>Figure 10:</b> Les effets thérapeutiques multi-cibles de l'héparine dans le covid-19 .....	34
<b>Figure 11:</b> Formule de Cockcroft, .....	40
<b>Figure 12:</b> Mécanisme d'action de l'héparine de bas poids moléculaire. ....	50
<b>Figure 13:</b> Hématomes dus à des injections quotidiennes d'HBPM. ....	68
<b>Figure 14:</b> Physiopathologie de la TIH .....	72

<b>Figure 15:</b> Ischémie aigue de membre inférieur droit avec nécrose secondaire .....	73
<b>Figure 16 :</b> Présentation clinique et histologique de patients présentant des nécroses cutanées dues à une thrombocytopénie induite par l'héparine. (A) Escarre noire et nécrotique entourée d'un érythème induré sur le mollet droit. (B) Lésion cutanée nécrotique étendue sur le bras gauche (C, D) Microthromboses dans les vaisseaux dermiques (coloration acide périodique de Schiff) .....	74
<b>Figure 17:</b> Le "score 4T" pour le diagnostic de la thrombocytopénie induite par l'héparine .....	75
<b>Figure 18:</b> Principe du test ELISA PF4-héparine .....	76
<b>Figure 19:</b> Démonstration du SRA .....	77
<b>Figure 20:</b> Pustulose exanthématique aiguë généralisée. ....	82

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Facteurs de coagulation. ....	8
<b>Tableau II</b> : Schémas de thromboprophylaxie proposés pour les patients infectés de COVID-19. ....	32
<b>Tableau III</b> : Surveillance de l'héparine non fractionnée. ....	42
<b>Tableau IV</b> : Méthode de préparation de HBPM .....	48
<b>Tableau V</b> : Conséquences biologiques de la réduction de la liaison aux protéines et aux cellules de l'HBPM par rapport à l'HNF .....	49
<b>Tableau VI</b> : Profils pharmacocinétiques des produits d'HBPM .....	51
<b>Tableau VII</b> : Les propriétés pharmacocinétiques des HNF et des HBPM .....	53
<b>Tableau VIII</b> : La posologie pour thromboprophylaxie par HBPM selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine. ....	58
<b>Tableau IX</b> : Les avantages et les lacunes des HNF et HBPM .....	62
<b>Tableau X</b> : Facteurs de risque hémorragique chez les patients traités par les héparines .....	67
<b>Tableau XI</b> : Inversion de l'héparine non fractionnée avec le sulfate de protamine. ....	69
<b>Tableau XII</b> : Les deux types de TIH .....	71
<b>Tableau XIII</b> : Agents utilisés dans le traitement de la TIH .....	79
<b>Tableau XIV</b> : Les mécanismes responsables de la résistance à l'héparine.....	81



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie 1 : L'héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire : des propriétés pharmacologiques à la surveillance biologique</b> .....	3
I- Rappel sur la physiologie de l'hémostase et de la coagulation .....	4
1-Introduction .....	4
2-L'hémostase primaire .....	4
2-1-Définition .....	4
2-2-Etapes de l'hémostase primaire .....	5
2-3-Exploration de l'hémostase primaire .....	6
3. La coagulation .....	7
3-1-Définition et facteurs .....	7
3.2-Déroulement de la coagulation .....	9
3-3-Les inhibiteurs de la coagulation .....	12
3-4-Tests d'exploration de la coagulation .....	13
II-L'héparine non fractionnée .....	15
1-Histoire et définition .....	15
2-Méthode de préparation.....	16
3-Structure .....	18
4-Propriétés pharmacologiques .....	20
4-1-Mécanisme d'action .....	20
4-2-Les activités non anticoagulantes .....	22
4-3-Pharmacocinétique .....	25
4-4-Indications .....	28
4-5-Posologie .....	30

4-6-Utilisation de l'HNF dans la pandémie du covid-19 .....	31
4-7-Le potentiel effet de l'héparine non fractionnée dans la prise en charge du covid-19 .....	33
4-8-Contre-indication .....	35
4-9-Interactions médicamenteuses .....	36
4-10-Toxicité et moyen de neutralisation .....	37
5- Surveillance biologique de l'héparine non fractionnée .....	38
5-1-Etape pré-analytique .....	38
5-2-Evaluation pré thérapeutique .....	39
5-3-La surveillance biologique d'un traitement par l'HNF .....	40
5-3-1-Surveillance des plaquettes .....	41
5-3-2-Tests biologiques utilisés.....	41
5-3-3-Surveillance biologique de l'HNF en pathologie thromboembolique .....	44
5-3-4-Surveillance biologique de l'HNF chez patients covid-19 hospitalisé .....	45
III- Les héparines de bas poids moléculaire .....	46
1-Méthode de synthèse .....	47
2-Structure .....	48
3-Propriétés pharmacologiques .....	49
3-1-Mécanisme d'action .....	49
3-2-Pharmacocinétique .....	51
3-3- Indications .....	53
3-3-1-Bilan initial .....	53
3-3-2-Indications .....	54
3-4- Le Rôle potentiel de l'HBPM dans la prise en charge de la pandémie du covid-19 .....	57
3-5- Interactions médicamenteuses et précaution d'emplois .....	60
3-6-Contre-indications .....	61

4-Intérêt de l'héparine bas poids moléculaire par rapport à l'héparine non fractionné .....	62
5-Surveillance biologique de l'HBPM .....	62
<b>Partie 2 : Les complications de HNF et HBPM et leurs prises en charge.....</b>	<b>65</b>
I- Accidents hémorragiques .....	66
1-Fréquence et facteurs de risque .....	66
2 -Aspect clinique .....	67
3-Prise en charge de surdosage .....	69
II- Thrombopénie induite par l'héparine .....	70
1-Introduction .....	70
2- Types.....	71
3-Mécanisme .....	72
4-Présentation clinique et complications .....	73
5-Diagnostique biologique .....	75
6-Prise en charge thérapeutique de la TIH .....	78
III-Resistance à l'héparine .....	80
1-Mécanisme de résistance .....	80
2-Prise en charge de la résistance à l'héparine .....	81
IV-Autres complications .....	82
1-Lésions cutanées .....	82
2-Hyperkaliémie et élévation des transaminases .....	83
3-Ostéoporose .....	83
<b>Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>86</b>
<b>Références .....</b>	<b>90</b>



# Introduction

Les héparines, véritables standards dans la prophylaxie et la thérapie antithrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de 90 ans.

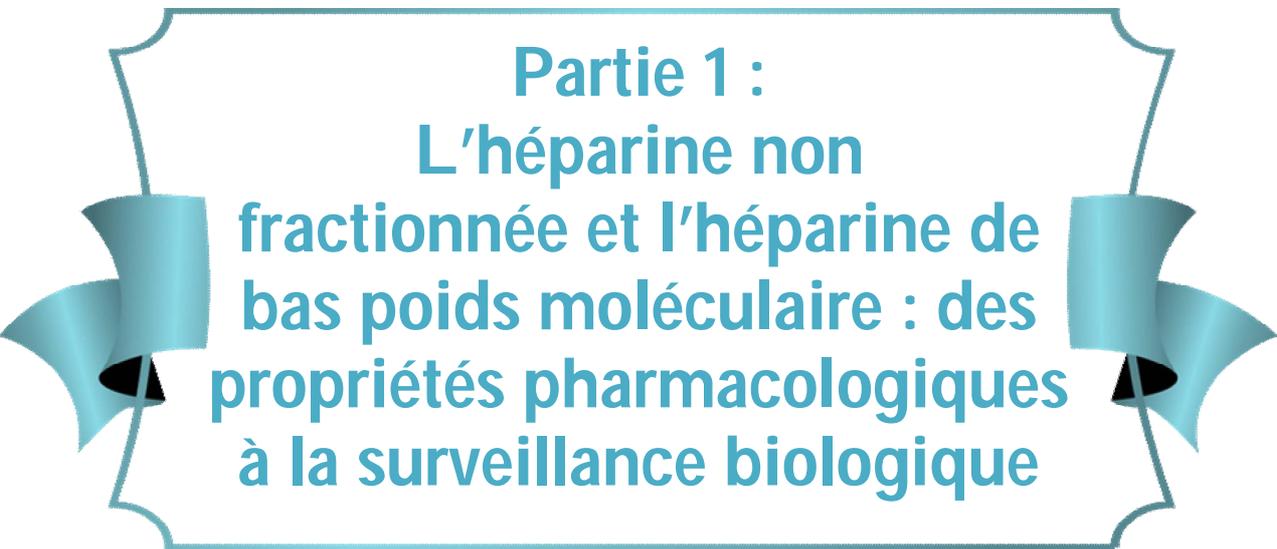
L'héparine a été découverte par Jay McLean en 1916. William Henry Howell a élucidé ses propriétés chimiques en 1918, mais, il fallut attendre 1936 pour qu'elle soit administrée pour la première fois comme agent anticoagulant chez les êtres humains. À cette époque, le traitement à l'héparine ne reposait que sur des preuves empiriques, car le mécanisme d'action exact de l'héparine n'a été découvert que dans les années 1970. Depuis, de nombreuses études ont visé à détailler sa structure et son mécanisme d'implication lors de la coagulation sanguine : la molécule semble avoir une grande hétérogénéité sur le plan physico-chimique. Ces recherches ont conduit au développement de l'héparine de bas poids moléculaire, permettant d'élargir, d'améliorer l'utilisation de l'héparine, et de remplacer son composé parent dans de nombreuses indications. De plus, l'héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire sont devenues les médicaments anticoagulants préférés des cliniciens.

La recherche fondamentale et l'application clinique des héparines ont fait des progrès significatifs avec les avancés continus de la médecine moderne.

L'objectif de ce travail n'est pas seulement de réaliser une revue sur les héparines : Pharmacocinétique, surveillance biologique et accidents iatrogènes, mais aussi de démontrer la place essentielle de ces deux anticoagulants au sein de l'arsenal thérapeutique en vigueur, grâce à leurs nombreuses utilisations dans divers contextes hospitaliers et ambulatoires, notamment dans la prophylaxie et le traitement des accidents thrombotiques induite par l'infection à covid-19.

La première partie de ce travail détaille alors les propriétés pharmacologiques, tout en faisant le point sur la pharmacocinétique et la surveillance biologique des héparines non fractionnées et des héparines de bas poids moléculaire.

La seconde partie est dédiée à une mise au point sur les complications relevées par la surveillance biologique lors du traitement à l'héparine et leurs prises en charge.



**Partie 1 :  
L'héparine non  
fractionnée et l'héparine de  
bas poids moléculaire : des  
propriétés pharmacologiques  
à la surveillance biologique**

# I- Rappel sur la physiologie de l'hémostase et de la coagulation

## 1-Introduction :

L'hémostase est un ensemble de mécanisme permettant de maintenir la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies lors d'une interruption de la continuité de la paroi vasculaire. [1]

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une rupture vasculaire, il la scelle et arrête les fuites sanguines en deux étapes différentes, toutefois sont intriquées et dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation. [2]

L'hémostase répond à tous ces mécanismes physiologiques, incluant plusieurs phases complexes et dépendantes les unes des autres doivent être séparées de la description :

- Hémostase primaire : cette première étape est considérée comme un mécanisme d'urgence faisant intervenir les plaquettes sanguines circulantes qui se fixent à l'endothélium pour constituer le caillot plaquettaire ou thrombus blanc. [2]
- Coagulation : conduisant à la consolidation de l'agrégat plaquettaire par de la fibrine, via l'activation de divers facteurs de la coagulation. [3]
- Fibrinolyse : cette dernière étape conduit à la lyse enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire au bout de 48 à 72 heures de réparation du vaisseau sanguin. Tous ces processus sont étroitement régulés par l'action d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, afin que l'hémostase se développe sur le site même en cas d'une lésion vasculaire sans expansion à distance. [4,5]

## 2-L'hémostase primaire :

### 2-1-Définition :

L'hémostase primaire est un ensemble des mécanismes physiologiques par lesquels l'interaction entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et les protéines d'adhésion plaquettaire conduit à l'obstruction initiale de la lésion vasculaire.

Il s'agit d'une phase contrôle urgent des saignements, aboutissant à la formation d'un thrombus blanc en une durée de 3 à 5 minutes. [6 ,2]

Les principaux agents de l'hémostase primaire sont les vaisseaux sanguins, les plaquettes et deux facteurs : le fibrinogène et le facteur von Willebrand, qui est également impliquée dans la coagulation sanguine. [7]

### **2-2-Etapes de l'hémostase primaire :**

L'hémostase primaire se compose de 2 phases successives : le temps vasculaire et le temps plaquettaire :

-Le temps vasculaire :

C'est le stade secondaire initial de la formation de la brèche vasculaire : cela conduit à une vasoconstriction réduisant le calibre du vaisseau qui diminue les pertes sanguines, , afin que les conditions hémodynamiques favorisent le bon déroulement du processus d'hémostase. La vasoconstriction réflexe est générée par l'élasticité de la paroi sous-endothéliale de cellules musculaires lisses ainsi que par le système nerveux autonome qui innerve les structures vasculaires.

Cette vasoconstriction sera maintenue par un certain nombre de vasoconstricteurs sécrétés par les cellules endothéliales et par les plaquettes activées. (Sérotonine, thromboxan A2). [2]

-Le temps plaquettaire :

•L'adhésion plaquettaire :

L'adhésion est en grande partie causée par l'adhésion du GPIIb à la couche sous-endothéliale par le facteur de von Willebrand agissant comme ciment. Une première couche de plaquettes monocytes est ainsi formée, l'adhésion plaquettaire active et recrute d'autres plaquettes circulantes active les plaquettes ;

•L'activation plaquettaire :

Les plaquettes changent de forme et le devient sphérique, émet une pseudosphère, puis se décompose et libère la plaquette, et enfin concentre et libère les plaquettes.

Par la libération de leur contenu, les plaquettes synthétisent des prostaglandines thromboxan A2 doté de capacité proagrégante et vasoconstrictrice.

Le phénomène de " flipflop " : est un réarrangement des membranes plaquettaires phospholipidique : le PL concentre les facteurs de coagulation à leur surface et favorise leur interaction.

•Agrégation plaquettaire : D'autres plaquettes sont attachées à la première couche de plaquettes.

La surface GP IIb/IIIa subissent des changements de conformation au cours de l'agrégation plaquettaire, leur permettant de se lier au fibrinogène en présence de calcium.

Par conséquent, l'agrégation plaquettaire est induite par le fibrinogène, qui forme ponts entre les plaquettes pour former un premier thrombus fragile.

En libérant des enzymes et de substances à l'intérieur des granules plaquettaires, le caillot durcit pour former un caillot blanc qui adhère aux plaquettes. [8]

### **2-3-Exploration de l'hémostase primaire :**

Les principaux tests permettant d'explorer l'hémostase primaire sont les suivants :

#### **❖ Numération plaquettaire :**

Il s'agit d'un test indispensable pour étudier l'hémostase primaire. Les plaquettes participent aux premiers stades de l'hémostase primaire afin d'intervenir dans la formation du thrombus blanc lors d'une lésion des vaisseaux sanguins. [9]

Ce test est utilisé afin de diagnostiquer une thrombocytopénie.

#### **❖ Le temps de saignement (TS) :**

Il correspond au temps nécessaire pour arrêter une hémorragie provoquée par une petite incision dans les vaisseaux superficiels. [2]

Ce test explore les différents éléments concourant à l'hémostase primaire, soit les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF. Cependant il manque de sensibilité et de spécificité. [2]

Il s'agit d'un test qui se réalise classiquement, selon la méthode décrite initialement par Ivy, par une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mmHg. Dans ces conditions, la valeur du temps de saignement (TS) est comprise entre 4 et 8 minutes.

On outre, l'application du Temps de saignement seul ne permet pas de prédire en elle-même un risque de saignement spontané ou provoqué. Ce test ne figure pas dans l'exploration première intention. [2]

❖ Le Temps d'occlusion :

Sa mesure sur les automates Platelet Function Analyzer (PFA-100®) a tendance à occuper une place importante. Ce test permet de reproduire le test du (TS) in vitro : on utilise une membrane de collagène avec des trous (150µm de diamètre) pour simuler la rupture du vaisseau à travers lequel on aspire sang + ADP => former un caillot, obstruant ce trou. On mesure alors le temps qu'il faut pour boucher ce trou.

❖ Exploration d'agrégation plaquettaire :

Le test photométrique mis en œuvre in vitro permettant d'évaluer les dysfonctionnements plaquettaire.. [1]

Ce test comprend l'étude des courbes d'agrégation plaquettaire en présence d'agents inducteurs d'agrégation : ADP, collagène, thrombine, acide arachidonique, ionophore calcique.

❖ Dosage du facteur von Willebrand : [1]

On distingue 2 méthodes : immunologique par antigénicité et fonctionnelle par l'activité du cofacteur de la ristocétine.

### **3. La coagulation :**

#### **3-1-Définition et facteurs :**

La coagulation sanguine constitue un processus primordial à la protection du système vasculaire, afin d'éviter une perte excessive du sang lors d'une lésion vasculaire ou d'un saignement, dont le but final est la conversion du fibrinogène plasmatique circulant soluble en

caillot de fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par l'intermédiaire d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans extension de la brèche vasculaire. [2]

Cette conversion est le résultat de cette cascade de réactions enzymatiques à laquelle interviennent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation. Ces derniers sont normalement identifiés par des chiffres romains, avec un « a » minuscule indiquant la forme « activée ».

La plupart de ces facteurs sont des molécules circulantes, à l'exception du facteur tissulaire qui sera produit par les cellules endothéliales lors d'une lésion vasculaire. En outre, la plupart de ces éléments sont synthétisés par le foie et, pour certains, leur production dépend de la vitamine K. Ceci peut expliquer la survenue des troubles de la coagulation chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire.

De même, une carence en vitamine K peut affecter la synthèse des facteurs de coagulation - dépendants de la vitamine K et donc la coagulation du sang. [10]

**Tableau I** : Facteurs de coagulation. [10]

N°	Nom	Origine	Fonction
<b>I</b>	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
<b>II</b>	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>III</b>	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
<b>IV</b>	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
<b>V</b>	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
<b>VI</b>	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
<b>VII</b>	Proconvertine	Foie	Active IX, X <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>VIII</b>	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
<b>IX</b>	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>X</b>	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
<b>XIII</b>	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

Afin d'obtenir une activation enzymatique normale des facteurs de coagulation, La présence de phospholipides et de calcium est indispensable à l'activation enzymatique normale des facteurs de coagulation. [1]

### **3.2-Déroulement de la coagulation :**

#### **❖ Concept classique (in vitro) :**

La cascade de la coagulation implique l'amplification marquée des protéines procoagulantes à partir de substances d'initiation relativement peu nombreuses, par l'activation séquentielle de précurseurs d'enzymes (zymogènes) en enzymes actives. Il s'agit généralement d'enzymes protéases à sérine. Le résultat est la production rapide et marquée de thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine engène les agrégats plaquettaires et transforme le bouchon plaquettaire instable en un caillot de fibrine stable. [11]

Le schéma classique de la coagulation sanguine fait intervenir deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque qui consiste en un processus où les éléments requis pour la coagulation sont tous présents dans le plasma sans nécessiter d'apport externe. [12]

Cette voie est déclenchée en présence de surfaces mouillables du type verre.

- La voie exogène : son activation exige la présence d'un constituant tissulaire nommé thromboplastine tissulaire. Le déroulement de la coagulation in vivo ne tient pas compte de cette distinction voie intrinsèque - voie extrinsèque. [12]

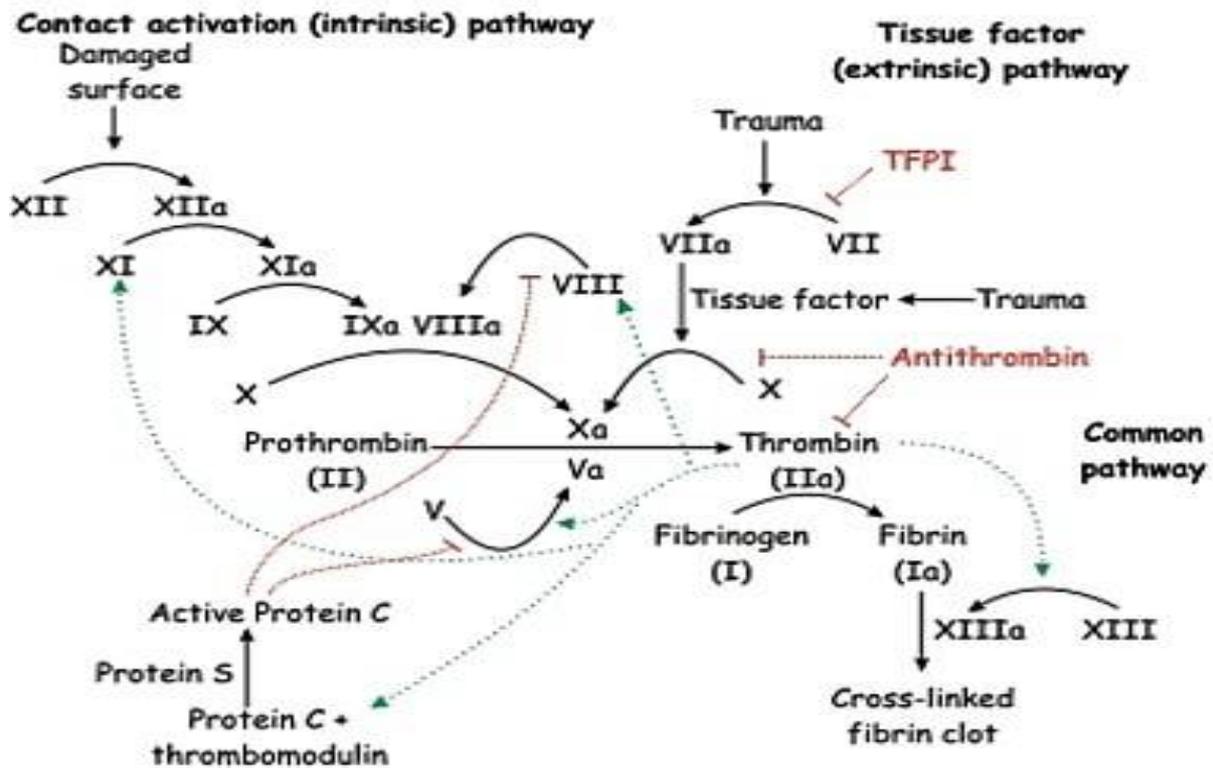


Figure 1: La cascade classique de la coagulation. [13]

Cette voie classique reste encore utile pour interpréter les tests de dépistage in vitro de la coagulation (c'est-à-dire le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline avec activateur (TCA)) ; cependant, le modèle classique n'intègre pas le rôle central que les surfaces cellulaires jouent dans la coagulation.

En outre, ce système n'explique pas pourquoi certains patients présentant des déficiences en facteurs de coagulation ont des tendances hémorragiques (par exemple, pourquoi les personnes présentant une déficience en facteur IX ou en facteur VIII ont des saignements graves alors que leurs voies extrinsèque et commune sont normales, ce qui devrait suffire à assurer l'hémostase) et, plus important encore, il ne permet pas de prédire quels patients présentent un risque de saignement ou de thrombose. [11]

❖ Concept actuel (in vivo) :

Le modèle "cellulaire" de l'hémostase a remplacé la voie classique et constitue aujourd'hui le modèle le plus largement accepté de la coagulation in vivo. Il propose que le processus de coagulation se déroule sur différentes surfaces cellulaires et ne se produit pas en cascade mais en trois étapes qui se chevauchent, à savoir l'initiation, l'amplification et la propagation. [14,15]

-Initiation : Le principal processus de coagulation in vivo consiste à la mise en contact du facteur tissulaire (TF) qui entraîne l'activation du FVII dans le sang circulant après une lésion du vaisseau. Le complexe TF: Facteur VIIa catalyse ensuite l'activation du F IX et du F X. Le FX activé qui fuit la surface de la cellule sera inhibé rapidement en présence de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et de l'antithrombine (AT), alors que le FX résiduel sur la cellule porteuse du facteur tissulaire est inhibé par l'AT. Celui qui reste sur la cellule porteuse du TF va activer une faible concentration de la thrombine à partir de la prothrombine.

La thrombine initiale est un facteur important pour l'activation des autres plaquettes, aussi pour l'activation du FVIII et du FV, ce qui constitue la base de la production de thrombine à grande échelle. La petite thrombine initiale générée activera en outre le FXI par rétroaction positive, entraînant une amplification. [11] Cette petite quantité de thrombine produite n'est pas suffisante pour produire la fibrine indispensable à la formation du caillot.

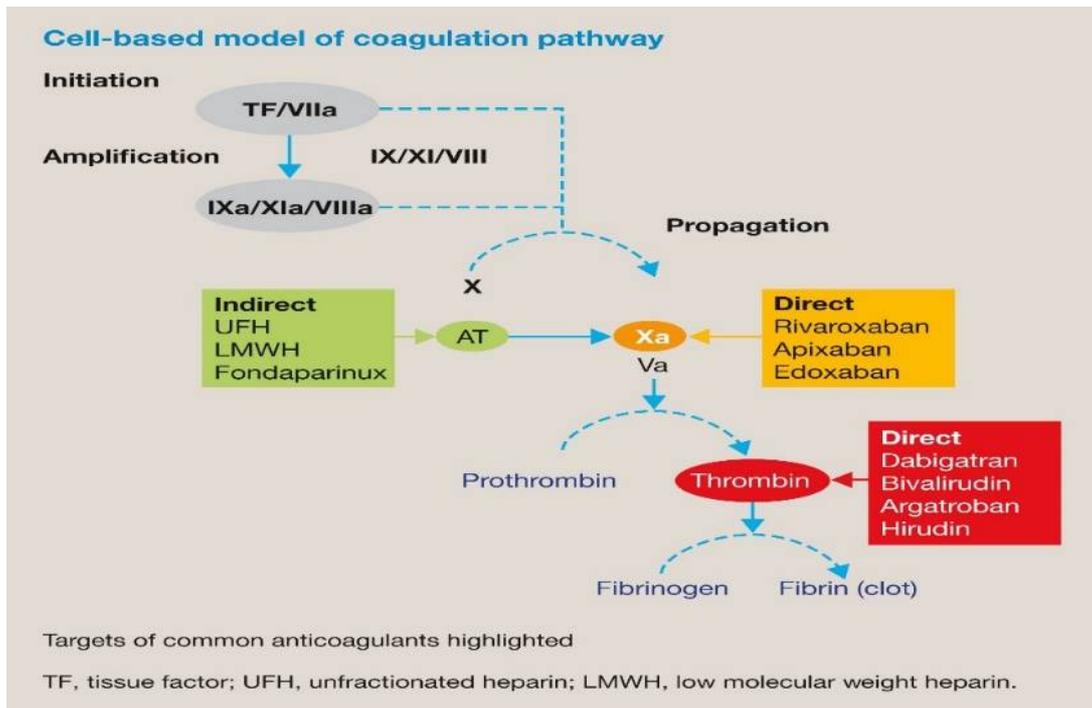
-Amplification : Cette phase conduit à la production de thrombine et à son amplification. La prothrombine est activée en thrombine (une enzyme ultra puissante dont le substrat majeur est le fibrinogène) par le complexe prothrombinase.

Une molécule de thrombine a la capacité de coaguler 1000 fois son poids en fibrinogène. La thrombine catalyse elle-même sa formation ; le mécanisme est alors amplifié en stimulant la génération des facteurs VIIIa, Va et XIa. [16]

-Propagation : Au cours de cette phase, le FVIIIa se combine avec le FIXa (produit par les complexes TF:VIIa) afin de constituer des complexes "tenase" intrinsèques à la surface des plaquettes activées. Ce complexe (FVIIIa/FIXa) représente un agent activateur puissant et

majeur du FXa (dix fois plus actif que le FIXa seul). Le FXa, associé à son cofacteur FVa (et les ions calcium), donne naissance à des "complexes prothrombinase" qui catalysent alors la transformation de la prothrombine en thrombine. Ce complexe a une capacité d'activation de la prothrombine 300 000 fois supérieure à celle du FXa seul. [11]

La génération explosive de grande quantité de thrombine entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine



**Figure 2:** Shémas actuel de la cascade de la coagulation sanguine. [11]

### 3-3-Les inhibiteurs de la coagulation :

La formation de caillots doit impérativement être contrôlée et se dérouler au niveau du site de la lésion pour éviter les thromboses artérielles ou veineuses. Les inhibiteurs de la coagulation ont par conséquent un rôle capital dans le processus de maintien de la balance hémostatique. [11]

❖ Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) :

Il s'agit d'un agent principal qui régule la phase d'initiation de la formation de thrombine autrement dit, il empêche la production de thrombine en inhibant le FXa, le FVIIa et le facteur tissulaire). La synthèse de cet inhibiteur a lieu au niveau des cellules endothéliales. Elle est surtout stockée dans les plaquettes et de faible concentration est en circulation plasmatique libre. Par ailleurs, l'héparine accroît fortement cette concentration. [11]

❖ L'antithrombine :

Inhibiteur puissant qui se fixe aux héparanes sulfates pour inactiver de façon irréversible principalement le Facteur-IIa et Facteur-Xa et aussi les Facteur IXa, Facteur XIa, Facteur XIIa et Facteur VIIa. Sa synthèse se fait dans le foie. [13,17] Son action se trouve fortement potentialisée par l'héparine (environ 1000 fois). [1]

❖ Protéine C et Protéine S :

La protéine C est une sérine protéase zymogène. Lorsqu'elle est activée, elle inhibe les facteurs Va et VIIIa. La protéine C activée exprime sa capacité à provoquer l'anticoagulation si elle est en présence de son cofacteur, la protéine S. Son activation est obtenue à l'aide de la thrombine, en présence d'un cofacteur localisé en surface de la cellule endothéliale, appelé thrombomoduline. [1]

Presque tous les médicaments anticoagulants actuellement disponibles inhibent Facteur-Xa ou Facteur-IIa (thrombine).

La figure 2 donne un aperçu du modèle cellulaire de l'hémostase et les cibles communes des agents anticoagulants. [11]

### **3-4-Tests d'exploration de la coagulation :**

❖ Le temps de céphaline avec activateur :

C'est le temps de coagulation (exprimé en secondes) du plasma appauvri en plaquettes traité au citrate, en présence de calcium, de substituts plaquettaires (la céphaline) et d'activateurs de la phase d'exposition. Ce test est utilisé pour évaluer la voie endogène ou intrinsèque de la coagulation sanguine. [9]

❖ Le temps de Quick (TQ) :

Ce test mesure le temps où le plasma du malade coagule en présence du réactif thromboplastine. Il permet l'exploration de la voie exogène de la coagulation sanguine, notamment les trois des quatre facteurs dépendants de la vitamine K. De nombreux facteurs affectent le temps de Quick, tels que les méthodes d'échantillonnage, les techniques d'étalonnage, la qualité du produit témoin et le type de thromboplastine utilisé... Pour réduire la variabilité entre laboratoires causé par l'emploi de différents réactifs, le temps de Quick est exprimé en INR lors de la surveillance d'un traitement par antagonistes de la vitamine K(AVK). Les résultats sont exprimés en second.[9]

❖ Le taux de prothrombine :

C'est le temps TQ comparable du plasma témoin. Ce test explore la voie exogène de coagulation sanguine. Il correspond à l'action du complexe prothrombinique.

Il n'est pas affecté par un réactif ou une technique appliquée dans les laboratoires.

Les résultats sont exprimés en pourcentage.

L'INR est le rapport du Temps de Quick d'un patient sur celui d'un témoin. [9]

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right) \text{ISI} \leftarrow \begin{array}{l} \text{Indice de sensibilité} \\ \text{international,} \\ \text{spécifique du réactif} \\ \text{thromboplastine utilisé} \end{array}$$

↑ Temps de Quick

**Figure 3:** Ratio de l'INR [18] .

❖ Le temps de thrombine :

C'est le temps de coagulation (exprimé en second) d'un plasma sanguin déplaquettés et citraté, en présence de thrombine. Il s'agit d'un examen biologique qui explore la conversion du fibrinogène en fibrine. [9]

❖ Dosage spécifique des facteurs de coagulation :

Il n'est indiqué que lorsqu'un test de dépistage (TCA ou TQ) est anormal, à la recherche d'un déficit, acquis ou constitutionnel, en un ou plusieurs facteurs de coagulation. Son

principe consiste à tester et à corriger le temps de coagulation d'un plasma déficitaire en un facteur à mesurer. [2]

Le dosage du fibrinogène sert aussi de l'évaluation de la phase de formation de la fibrine. [9]

❖ Dosage des inhibiteurs de la coagulation :

De plus en plus fréquemment en pathologie, les inhibiteurs de la coagulation sont dosés.

La détermination de tous les inhibiteurs peut se faire par une technique fonctionnelle ou antigénique : antithrombine, protéine C, protéine S. Les normes sont déterminées par chaque laboratoire en fonction de sa propre technique.

## **II-L'héparine non fractionnée :**

### **1-Histoire et définition**

L'héparine a été découverte par McLean en 1916, alors qu'il travaillait avec William Henry Howell qui a inventé le terme "héparine" à partir du grec "hepar", ou foie, d'après le tissu à partir duquel il a été isolé à l'origine.

La première utilisation documentée de cette forme d'anticoagulant chez l'homme a eu lieu en 1937, lorsqu'une solution d'héparine dans une solution saline a été introduite dans l'artère brachiale, ce qui a entraîné une augmentation significative du "temps de coagulation" pendant la perfusion de 2 heures. [19]

Les héparines se présentent sous la forme de glycosaminoglycanes, dont le poids moléculaire varie de 5 000 à 30 000 daltons, et dont l'origine est biologique. Elles sont extraites d'une manière industrielle le plus fréquemment à partir de la muqueuse intestinale des porcs, et aussi parfois à partir du parenchyme pulmonaire des bovins.

Les molécules d'héparine sont physiologiquement présentes dans les granules des mastocytes, de tailles très variables, mais aussi à la surface de la cellule endothéliale.

Les fractions de plus faible masse moléculaire connus sous le nom des héparines de bas poids moléculaire, sont obtenue par différents méthodes de dépolymérisation, à partir d'un extrait formant l'héparine non fractionnée. Ces fractions diffèrent des héparines non fractionnées par leurs effets biologique, leurs voies d'administration, leurs doses ainsi que leur modalité de surveillance. [20 ,21,22]

Les héparines appartiennent à la famille de médicaments anti protéasiques. Ils exercent leurs effets anticoagulants par voie indirecte en activant l'effet de l'antithrombine (inhibiteur indirecte naturel), sur les facteurs Xa et IIa, ralentissant ainsi la formation de la thrombine, par conséquent ils constituent des inhibiteurs indirects du facteur II activée et du facteur Stuart activé. [23]

Il s'agit des médicaments qui visent à limiter la persistance d'une thrombose déjà existante. Dans tous les cas, ils sont incapables pour dissoudre les caillots sanguins.

En traitement préventif, les héparines sont administrées chez les patients à haut risque, afin de prévenir la génération du thrombus, ceci justifie leur usage clinique principalement dans le traitement curatif et préventif des maladies thromboemboliques. [21]

## **2-Méthode de préparation : [24,25,26,27]**

Les procédés de fabrication de l'héparine visent à maximiser le rendement des chaînes d'héparine hautement chargées présentes dans un matériau de départ contenant d'autres Glycosaminoglycanes moins fortement sulfatés, tels qu'héparane sulfate et dermatane sulfate, sans entraîner de dégradation de la chaîne causée par les conditions du procédé appliqué.

Les procédés industriels typiques peuvent être divisés en cinq étapes :

- ❖ Collecte et stabilisation du matériau de départ ;
- ❖ Digestion et libération de l'héparine des protéoglycanes ;
- ❖ Capture et récupération de l'héparine ;
- ❖ Purification et blanchiment ;
- ❖ Isolement et séchage.

La procédure commence par l'immersion de l'intestin nettoyé dans une solution saline (saumure), puis la muqueuse est raclée des intestins. La muqueuse ou les intestins entiers de porc, appelés "boyaux porcins hachés", peuvent être utilisés pour la production d'héparine. Les boyaux et la muqueuse hachés sont conservés avec 0,5 à 3,5 % de métabisulfite de sodium ou un autre piègeur d'oxygène approprié pour éviter la détérioration et l'oxydation.

Les étapes de digestion visent à libérer l'héparine des mastocytes et nécessitent un traitement enzymatique (c'est-à-dire des protéases) ou chimique (c'est-à-dire des conditions acides ou basiques à haute température).

L'étape de capture vise à distinguer l'héparine des autres biopolymères (c'est-à-dire l'ADN, les protéines/peptides, les heparan sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate en utilisant des cations d'ammonium quaternaire solubles ou des résines échangeuses d'anions. À ce stade, l'héparine brute est obtenue mais contient encore des impuretés, telles que des acides nucléiques, d'autres Glycosaminoglycanes et divers agents pathogènes.

La précipitation à l'aide de solvants organiques, tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'acétone, permet de récupérer et de concentrer l'héparine brute, tandis que le blanchiment à l'aide de réactifs d'oxydation élimine les endotoxines, avant d'être isolé et séché.

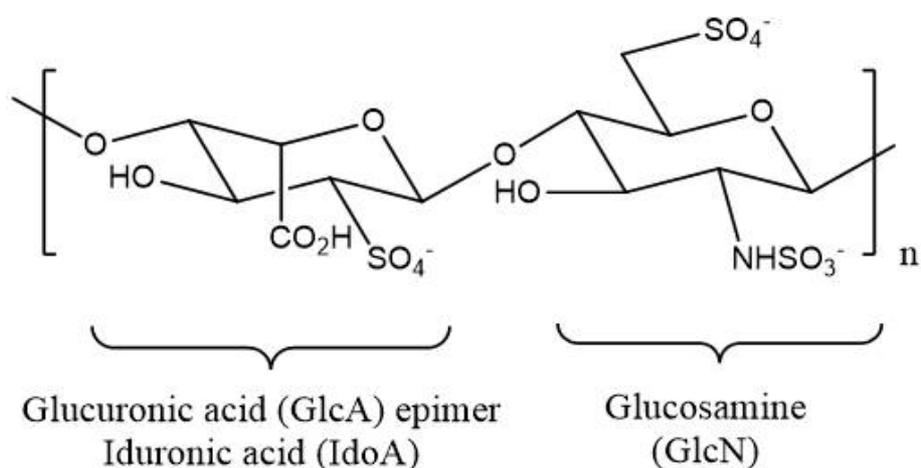
Les héparines d'origine animale sont affectées par de nombreux facteurs liés à l'élevage. La biosynthèse de l'héparine produit une variété de longueurs de chaîne et de modèles de modification, tels que des séquences avec différents modèles de sulfatation et des épimères C5-acide uronique. Après l'extraction des tissus animaux, la muqueuse intestinale du porc contient d'autres Glycosaminoglycanes, dont l'héparane sulfate, qui ont un état de charge différent de celui de l'héparine. Le mélange de GAGs est passé à travers une résine échangeuse d'anions pour isoler l'héparine en séparant les GAGs en fonction de leur densité de charge. Même les méthodes de purification les plus avancées actuellement utilisées ne sont pas capables de fabriquer de l'héparine pure, sans la présence d'autres Glycosaminoglycanes.

### 3-Structure :

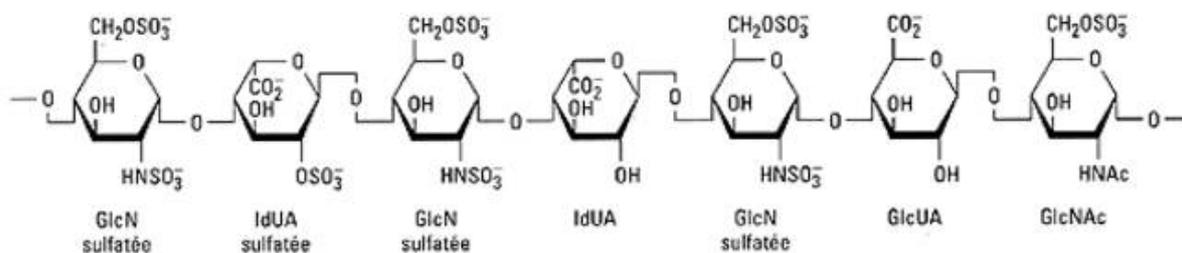
L'héparine (Figure 4) est un biopolymère naturel appartenant à la famille des glycosaminoglycanes (GAG). C'est un polysaccharide hautement sulfaté et très chargé négativement.

Ce polysaccharide possède des unités répétitives disaccharidiques, où le disaccharide est lié de manière 1,4-glycosidique et se compose de résidus d'acide uronique et de D-glucosamine. Le résidu d'acide uronique est soit de l'acide  $\beta$ -D-glucuronique, soit de l'acide  $\alpha$ -L-iduronique .

Le D-glucosamine est en outre substitué par un groupe N-acétyl ou N-sulfo, qui peut également être O-sulfaté en position 6.1. [24,28,29]



**Figure 4:** Maximum de disaccharides dans l'héparine. [30]



**Figure 5:** Structure de l'héparine. [31]

La structure de l'héparine peut être divisée en deux types. L'un est composé de trisulfate de disaccharides répétés, qui a une faible affinité pour l'Antithrombine(AT) mais peut se lier aux cofacteurs de l'héparine et aux inhibiteurs de l'héparine, tels que le facteur plaquettaire 4 (PF4). L'autre contient une séquence pentasaccharidique spéciale qui se lie spécifiquement à l'AT . [32]

L'héparine est l'acide macromoléculaire le plus fort présent dans l'organisme. [33]

De ce fait, de nombreux composants biologiques chargés positivement (polypeptides, diverses protéines, lipoprotéines, phospholipides.) peuvent interagir, d'une manière non spécifique, avec les molécules d'héparine qui sont caractérisées par ses charges anioniques plus élevées, ce composé biologique modifie les activités biologiques de l'héparine. [34]

Les héparines n'exercent pas leurs actions anticoagulantes par elles même, cependant ils ont la capacité d'accélérer l'activité inhibitrice de l'AT après leurs changements conformationnels. Pour interagir avec l'AT, une séquence pentasaccharidique particulière est distribuée de manière aléatoire dans les chaînes d'héparine. Cette structure permet une accélération de l'interaction entre la thrombine et AT dans le plasma. [35]

Environ un tiers seulement des molécules d'héparine possèdent la séquence pentasaccharidique unique et c'est cette fraction qui est responsable de la majeure partie de l'effet anticoagulant de l'héparine. Les chaînes d'héparine dépourvues de cette séquence exercent une action anticoagulante minimale en cas d'administration d'héparine à des doses thérapeutiques. Cependant, à des concentrations supérieures à celles qui sont généralement administrées en pratique médicale, les chaînes d'héparine comportant ou non la séquence pentasaccharidique sont capables de déclencher l'inhibition de la thrombine sous l'effet du cofacteur II de l'héparine (HCII), un second cofacteur du plasma. [36]

À des concentrations encore plus élevées, l'héparine de faible affluence entrave la génération du facteur Xa par des mécanismes indépendants de l'AT et de l'HCII. [37]

Les préparations se présentent sous la forme de mélanges hétérogènes de chaînes de saccharides possédant une masse moléculaire comprise entre 3 000 et 30 000 kDas avec une moyenne de 15 000, ce qui correspond à environ 45 unités de saccharides. [36,38]

## 4-Propriétés pharmacologiques :

### 4-1-Mécanisme d'action :

Comme les héparines dépendent de la présence d'antithrombine (AT) pour l'inhibition des facteurs de coagulation, elles sont considérées comme des anticoagulants à action indirecte. Les héparines n'ont pas d'activité fibrinolytique intrinsèque et ne lysent pas les thrombus existants. [39]

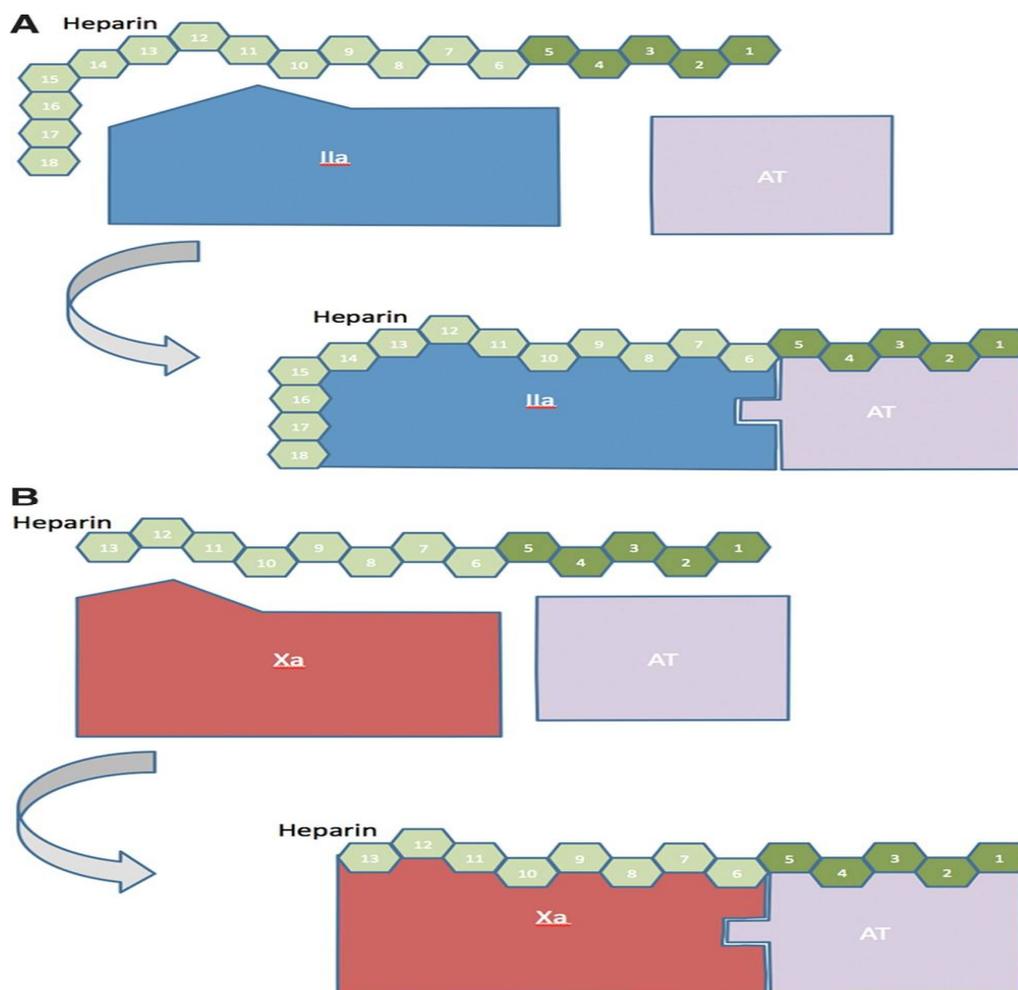
L'héparine non fractionnée peut se lier avec l'antithrombine (l'un des inhibiteurs de protéases à sérine avec une hélice D basique, qui peut réguler l'activité d'hydrolyse de la coagulase dans la cascade de coagulation des voies endogènes et exogènes) par l'intermédiaire d'une unité unique de glucosamine logée dans une séquence pentasaccharidique.

Cela conduit à un changement de conformation qui accélère l'inhibition de la thrombine. Le complexe héparine-antithrombine se lie au centre actif de nombreuses enzymes de coagulation, notamment les facteurs IIa (thrombine), IXa, Xa, XIa et XIIa. Parmi ceux-ci, la thrombine et le facteur Xa sont les plus réactifs, et la sensibilité de la thrombine à l'inhibition est environ 10 fois supérieure à celle du facteur Xa. [40,41,42]

Une fois que l'héparine se lie et active l'AT, elle peut facilement se dissocier et se lier à d'autres AT, assurant ainsi un effet anticoagulant continu. [39]

L'héparine catalyse l'inhibition de la thrombine médiée par l'AT d'une manière non spécifique et dépendante de la charge pour constituer un complexe ternaire héparine/AT/thrombine.

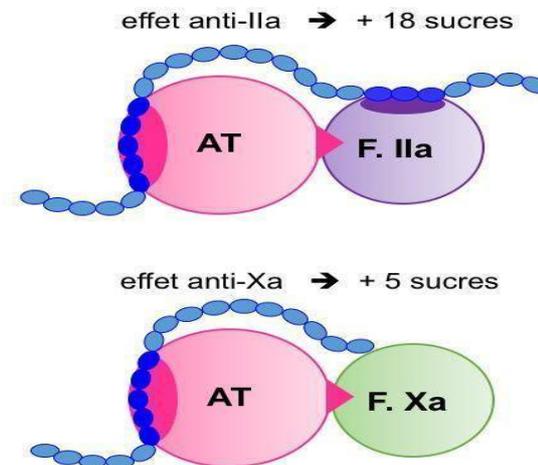
Par ailleurs, afin de pouvoir catalyser l'inhibition du facteur Xa par l'AT, il suffit que l'héparine se lie à l'AT. Les chaînes d'héparine composées de 18 unités saccharidiques sont trop courtes pour lier l'AT à la thrombine. Par conséquent, ces chaînes sont incapables de catalyser l'inhibition de la thrombine. [36] (Figure6)



**Figure 6:** Mécanisme d'action de l'héparine : La liaison de l'héparine et de l'antithrombine (AT) dépend de la possession par l'héparine d'une séquence pentasaccharidique critique (vert foncé). A, Un minimum de 18 saccharides est nécessaire pour former un complexe ternaire héparine/AT/thrombine et agir comme un modèle sur lequel l'AT et la thrombine peuvent interagir. B. L'inhibition du facteur Xa par l'AT peut se produire à des longueurs de chaîne <18 saccharides et nécessite seulement que l'héparine contienne la séquence pentasaccharidique critique.[43]

Lorsque la thrombine est fixée à la surface des phospholipides nécessaires à l'activation de la coagulation sanguine, l'AT ne semble pas capable d'inhiber l'activité de la thrombine. Bien qu'elles aient une affinité élevée vis-à-vis de l'Antithrombine, les chaînes d'héparine comportant moins de 18 sucres sont incapables d'inhiber la thrombine, et elles maintiennent une action inhibitrice contre les facteurs Xa et XIIa. En effet, pour être inhibée, la thrombine a besoin non seulement de la molécule de polysaccharide pour interagir avec l'AT, mais aussi

de l'interaction avec la thrombine. En revanche, l'interaction polysaccharide-héparine n'est pas nécessaire pour inhiber le facteur Xa ou le facteur XIIa. Par ailleurs, en ce qui concerne le second cofacteur de l'héparine, uniquement les chaînes ayant au moins 24 unités de sucre possèdent une activité inhibitrice de la thrombine. [36]



**Figure 7:** Exigences au niveau de la structure d'héparine pour obtenir son activité anti-IIa et anti-Xa. [44]

#### 4-2-Les activités non anticoagulantes :

Outre ses effets anticoagulants et antithrombotiques, l'héparine possède également des activités antitumorales, anti-inflammatoires, antivirales et autres activités pharmacologiques [45] :

##### ❖ L'effet antitumoral :

L'héparine résiste à l'angiogenèse, à l'invasion et aux métastases des cellules tumorales et inhibe l'activité de divers facteurs chimiques pour atteindre l'objectif antitumoral. Les cellules cancéreuses utilisent un processus de développement pour obtenir des caractéristiques de migration et d'invasion étroitement liées à la recombinaison du cytosquelette d'actine pendant la métastase tumorale. [46]

Les cellules tumorales peuvent interagir avec les plaquettes sanguines activées pour former un bon microenvironnement propice à la survie de la tumeur. Les plaquettes sanguines libèrent différents facteurs de croissance et chimiokines pour favoriser la survie et la reproduction des cellules tumorales, tandis que l'héparine réduit la libération des médiateurs induits par les cellules tumorales d'une manière dépendante du contact et de la coagulation. Le prétraitement des plaquettes par l'HNF réduit la libération du facteur de croissance endothélial vasculaire provoquée par les cellules tumorales. [47]

❖ L'effet anti inflammatoire :

L'adhésion et l'activation des leucocytes jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire. Les leucocytes activés libèrent des radicaux libres d'oxygène toxiques et des protéases, ce qui entraîne des lésions vasculaires et tissulaires.

L'héparine peut inhiber l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales en se liant à la sélectine P [48].

Le complément est l'un des médiateurs inflammatoires importants de l'organisme, qui intervient dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire après activation (par exemple, vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, etc.)

L'héparine interagit avec les protéines du complément et régule de multiples réponses en cascade du complément par des voies classiques et alternatives. L'héparine peut également renforcer l'activité de C1INH. Par conséquent, Sahu et al.[49] ont mesuré l'affinité de 22 types de protéines du complément avec l'héparine et ont découvert que 13 types de protéines du complément pouvaient se lier à l'héparine. Parmi les nombreuses cytokines inflammatoires, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine (IL)-1 $\beta$  jouent un rôle majeur dans l'activation des neutrophiles et l'induction de la prolifération et de l'activation des cellules T, ce qui entraîne l'apparition d'une réaction inflammatoire.

L'héparine réduit également les taux protéiques d'IL-1  $\beta$ , de TNF- $\alpha$ , d'IL-6, d'IL-8 et d'IL-18 induits par les lipopolysaccharides, ce qui peut être lié au fait que l'héparine interfère avec la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK), le facteur nucléaire kappa - exhausteur de la chaîne lumineuse des cellules B activées (NF- $\kappa$ B) [50].

De plus, l'héparine régule à la baisse l'expression de l'oxyde nitrique et des espèces réactives de l'oxygène induites par le lipopolysaccharide, stabilise la morphologie cellulaire et protège les cellules endothéliales des reins. [51]

❖ Effet antiviral :

De nombreux virus se fixent ou pénètrent dans les cellules cibles à l'aide de corécepteurs, dont certains sont des sulfates d'héparine à la surface des cellules.

Dans le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)- coronavirus (CoV)-2, le HS, en tant que corécepteur de la molécule d'adhésion, se lie à la protéine de pointe virale pour favoriser l'interaction entre le coronavirus du SRAS et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. L'héparine peut être utilisée comme récepteur appât pour lier. [52 ,53]

Ghezzi et coll. Ont étudié l'effet de l'héparine sur les cellules neuroprogénitrices humaines infectées par le virus Sika. Ils ont constaté que l'héparine inhibe partiellement la réplication virale, prévient la nécrose et l'apoptose des cellules induites par le virus et n'a aucun effet toxique sur les cellules non infectées. Le polyanion dans la structure de l'héparine joue un grand rôle dans l'activité antivirale. [54]

❖ Autres activités pharmacologiques :

Les facteurs de croissance des fibroblastes et des nerfs jouent un rôle très important dans le déclenchement et le maintien des procédures de réparation des tissus, ce qui peut améliorer la vitesse de régénération du tissu nerveux.

La liaison de l'héparine aux facteurs de croissance des fibroblastes basiques et des nerfs, augmente considérablement sa capacité à se lier aux récepteurs cellulaires ainsi que sa résistance à l'hydrolyse et à la déformation.

En outre, il inhibe l'expression de l'hepcidine pour améliorer l'anémie [55]. L'héparine favorise également la cicatrisation des plaies, la prolifération et la différenciation des cellules nerveuses, ainsi que la prévention et le traitement de l'anémie falciforme et l'adhérence après une intervention chirurgicale. [56]

### 4-3-Pharmacocinétique :

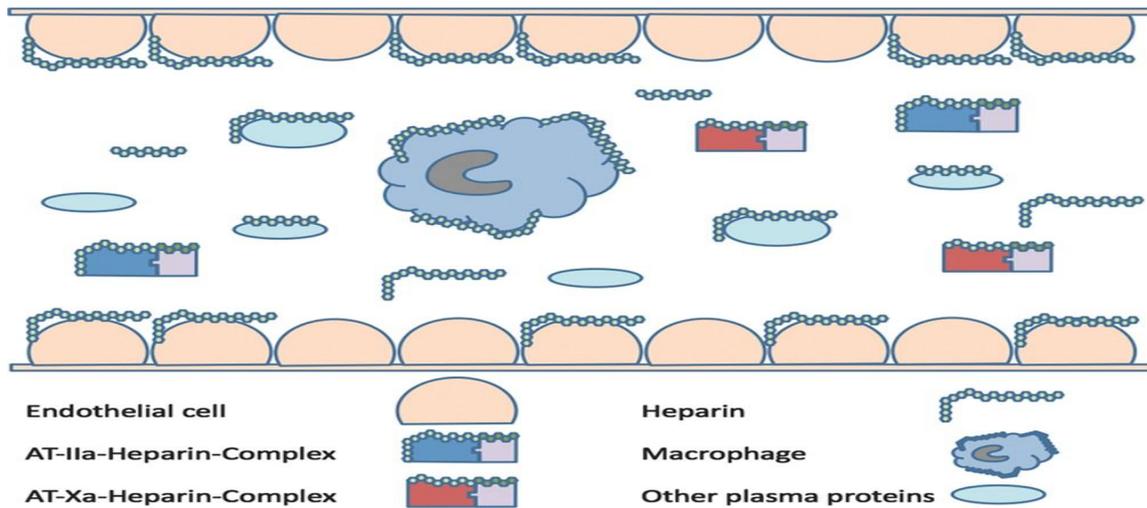
Du fait de sa grande taille moléculaire et de sa structure anionique, l'HNF n'est pas absorbée de manière fiable par le tractus gastro-intestinal lorsqu'elle est prise par voie orale. Par conséquent, son administration doit s'effectuer par voie parentérale. La voie intramusculaire est déconseillée, en raison de l'absorption erratique, et peut entraîner de gros hématomes.

Les deux voies d'administration privilégiées sont la perfusion IV continue ou l'injection sous-cutanée. Dans le cas où la voie sous-cutanée est sélectionnée pour administrer des doses d'héparine à des fins thérapeutiques, la dose d'héparine doit être plus élevée que la dose IV recommandée, car l'administration sous-cutanée est associée à une biodisponibilité réduite.

La biodisponibilité de l'HNF sous-cutanée est dose-dépendante et varie de 30 % pour les doses les plus faibles préventives par rapport à la voie intraveineuse (IV). Aux doses thérapeutiques plus élevées, la biodisponibilité de l'héparine non fractionnée est de 100 % ; les doses à administrer sont donc les mêmes pour 2 voies.

Après une injection sous-cutanée, l'action anticoagulante est généralement d'une à deux heures. Lorsqu'une anticoagulation rapide est requise, l'héparine peut être utilisée par injection intraveineuse. Après administration via la voie intraveineuse directe, le début de l'effet anticoagulant est immédiat ou se produit pendant le début de la perfusion intraveineuse continue de doses complètes d'HNF. L'administration sous-cutanée n'est pas recommandée pour une anticoagulation rapide en raison de son absorption imprévisible et de son action retardée. [36,39,57,58]

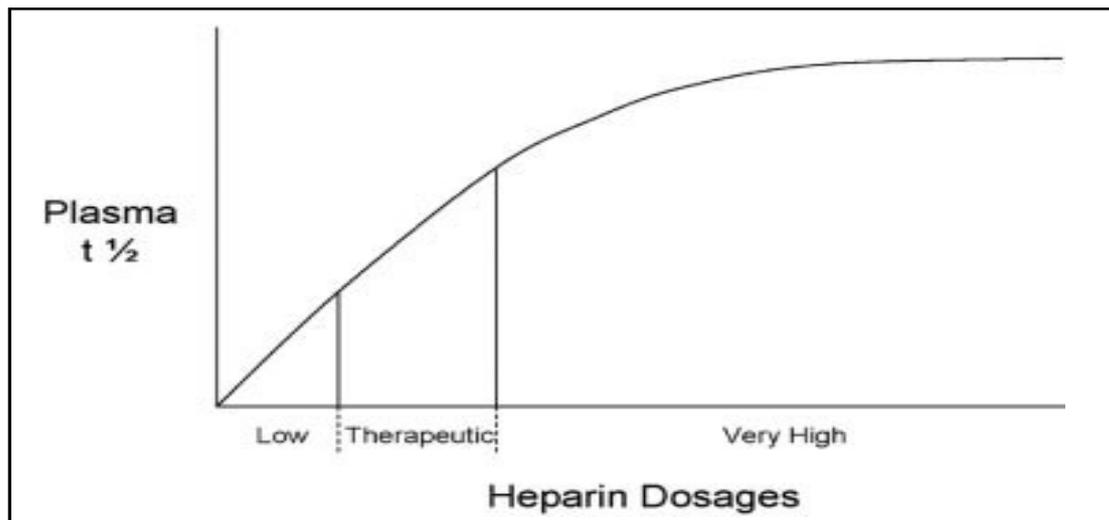
Après avoir pénétré dans la circulation sanguine, l'héparine se lie à un certain nombre de protéines plasmatiques autres que l'AT, ce qui réduit son activité anticoagulante. Ce phénomène contribue la variabilité de la réponse à l'héparine chez les malades ayant des troubles thromboemboliques. [59] (Figure 8)



**Figure 8:** Après administration IV, l'héparine se lie de façon non spécifique aux cellules endothéliales, aux macrophages et à diverses protéines plasmatiques. De plus, l'héparine se lie à l'antithrombine (AT) et forme finalement un complexe avec les facteurs IIa ou Xa. L'héparine restante circule dans le sang sans être liée. (43)

Lorsque la saturation des sites protéiques et cellulaires est atteinte à fortes doses, la demi-vie de l'héparine, est très courte, et augmente avec des doses de sursaturation élevées. [60]

La clairance systémique de l'HNF est dépendante de la dose et se produit par deux mécanismes indépendants. La phase initiale est celle de la liaison rapide et saturable aux cellules endothéliales, aux macrophages et aux protéines locales où l'HNF est dépolymérisée. La deuxième phase est une Clairance plus lente, non saturable, à médiation rénale. A doses thérapeutiques, l'HNF est éliminée principalement par dépolymérisation, les chaînes de poids moléculaire élevé étant éliminées plus rapidement que les chaînes de poids inférieur. Lorsque la clairance devient rénale dépendante, l'augmentation ou la prolongation de l'administration de l'HNF entraîne une disproportionnée à la fois de l'intensité et la durée de l'effet anticoagulant. [61] (Figure 9)



**Figure 9:** De faibles doses d'héparine sont rapidement éliminées du plasma par le système saturable (cellulaire) et par le mécanisme plus lent, non saturable et indépendant de la dose, de la clairance rénale. Les doses très élevées d'héparine sont éliminées principalement par le mécanisme de clairance. [36]

Le mode d'élimination plasmatique est conditionné par la masse moléculaire de l'héparine. En effet, les plus petites chaînes (moins de 5400 daltons) sont éliminées par le rein, et les plus grandes chaînes sont retenues par le système endothélial, ce qui permet de les décomposer et de les évacuer plus facilement [57].

L'HNF est catabolisée par une héparinase hépatique et éliminée, en partie sous forme inactive, par le rein, ce qui explique le risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique et rénale. La pharmacocinétique de l'HNF est particulièrement complexe. En fait, aux doses thérapeutiques, l'effet anticoagulant de l'HNF n'est pas linéaire car il dépend de la dose. [62]

L'HNF ne traverse pas le placenta et n'est pas distribuée dans le lait maternel. [58]

L'une des difficultés majeures du traitement de l'HNF est liée à la grande variation de la réponse observée selon les individus. Pour une même concentration d'héparine, ces différences individuelles d'effets anticoagulants sont dues aux taux de clairance différents de ces molécules [20] (le taux de clairance varie avec la dose administrée [64], cependant le plus important c'est qu'ils prouvent la liaison de l'héparine aux protéines plasmatiques (indépendantes sa liaison avec de l'antithrombine), notamment lors de l'état inflammatoire.

Cette combinaison atténue davantage la biodisponibilité déjà limitée de l'héparine non fractionnée à de faibles concentrations et peut entraîner une résistance importante à ce médicament [20].

L'héparine se lie également aux cellules endothéliales et aux macrophages, rendant encore plus complexe sa pharmacocinétique. De plus, la liaison de l'héparine au facteur de von Willebrand (VwF) empêche la fonctionnalité plaquettaire tribulaire du Facteur Willebrand.[36]

L'inflammation est généralement liée à la thrombose dans la phase aiguë, au moins dans une certaine mesure, il est difficile d'atteindre un bon équilibre dans le traitement. C'est un argument en faveur de l'administration d'un bolus d'héparine non fractionnée en début de traitement à dose thérapeutique. [20]

#### **4-4-Indications :**

Il existe 2 schémas thérapeutiques :

- En traitement préventif en administrant des faibles doses.
- En le traitement curatif en utilisant des fortes doses. [63]

#### **❖ Traitement préventif :**

L'héparine non fractionnée est indiquée dans la prophylaxie des maladies thrombo emboliques veineux (MTEV) et/ou artériels en milieu chirurgical, chez les patients alités, atteints d'une pathologie médicale aiguë en particulier après un infarctus, cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique associé à une paralysie des membres inférieurs chez les patients atteints de l'insuffisance rénale sévère). [64]

La thromboembolie veineuse (TEV), qui inclue la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, est une complication importante chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs, et est associée à une augmentation de la morbidité et la mortalité dans ces populations. Le risque de TEV chez les patients en soins intensifs est deux fois plus élevé que dans les services médicaux généraux. La thromboprophylaxie est principalement réalisée, chez certains patients spécifiques, avec de l'héparine non fractionnée (HNF). [65]

Bien que l'héparine non fractionnée (HNF) ait été remplacée par l'HBPM pour de nombreuses raisons, elle reste l'anticoagulant de choix chez certains patients : souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min<sup>2</sup>, ou chez les patients pour lesquels une inversion rapide de l'effet anticoagulant peut être nécessaire (fibrillation auriculaire, TEV, procédure invasive, etc.). [67]

L'héparine est également utilisée par voie intraveineuse principalement chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale pour prévenir la thrombose du circuit extracorporel pendant l'hémodialyse intermittente en ambulatoire (ainsi comme une solution de verrouillage du cathéter). Le début de l'action est rapide et la demi-vie du médicament varie entre 0,5 et 2,0 heures chez les patients dialysés [68]. En général, une dose bolus de 2000-4000 UI est utilisée au début de la séance de dialyse, suivie d'une perfusion horaire allant de 500 à 2000 UI. La surveillance peut être effectuée au lit du patient à l'aide du temps de coagulation activé (ACT) en visant une valeur supérieure de 80 au-dessus de la ligne de base et au laboratoire par le TCA en visant une valeur 2,0-2,5 supérieure à la valeur de base. [69,70]

L'interaction entre le sang et la surface du biomatériau des circuits d'Oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) conduit à un état d'hypercoagulation, rendant ainsi le patient et le circuit d'ECMO sujets à la thrombose. Par conséquent, l'anticoagulation est nécessaire pour prévenir la thrombose de la canule, de l'oxygénateur et de la tubulure du circuit tout en équilibrant les risques de saignement chez les patients. [71]

De ce fait, l'HNF est l'anticoagulant le plus utilisé dans la plupart des centres en raison de sa rapidité d'action et de son inversion facile avec la protamine.

L'organisation de soutien à la vie extracorporelle (ELSO) recommande un bolus initial d'HNF de 50 à 100 unités par kilogramme de poids corporel au moment de la canulation pour l'ECMO. L'HNF est poursuivie en perfusion continue. Cependant, la dose de bolus peut être ajustée en fonction d'autres situations cliniques pertinentes, comme des troubles hémorragiques préexistants ou une intervention chirurgicale récente. [72]

#### ❖ Traitement curatif :

Le traitement héparinique curatif est indiqué en cas de phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées de l'embolie pulmonaire, de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, aussi indiqué dans l'angor instable, des embolies artérielles extra-cérébrales et de certains cas de coagulopathie. [64]

En tant que traitement classique de la thrombose veineuse profonde, l'HNF est actuellement l'anticoagulant recommandé uniquement dans l'insuffisance rénale. Il peut être prescrit en injection sous-cutanée ou en injection intraveineuse continue, selon la dose ajustée au poids, suivi d'un suivi biologique du TCA ou le dosage de l'héparinémie.

Le Collège Américain de Pharmacologie Clinique (ACCP) préconise d'administrer l'HNF en injection sous cutanée (SC) pour l'HNF. En raison de la difficulté d'adaptation du TCA, une alternative pourrait être une dose fixe d'HNF en SC ajustée en fonction du poids (333 UI/kg la 1 ère injection suivi de 250 UI/kg chaque 12 heures). Considérant la fréquence de la TIH, il est conseillé de surveiller régulièrement la numération plaquettaire 2 fois par semaine les 3 premières semaines. [72,73,74]

Les autres utilisations médicales de l'héparine comprennent le traitement d'une variété de conditions pro thrombotiques, y compris la coagulation intravasculaire disséminée, les carences en protéine C, en protéine S et en AT, certains cancers, le syndrome des anticorps anti phospholipides et les mutations du gène du facteur V de Leiden. [75,76]

#### 4-5-Posologie : [77]

##### 🚩 Héparine standard par injection intraveineuse :

•Héparine sodique (héparinate de sodium) : indiqué en traitement curatif de :

1-Maladie thromboembolique veineuse, fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire mécanique, ischémie aigue artérielle :

-Soit un bolus 80UI/kg IV puis 18UI/kg/ h IV ou 70 UI/kg puis 15 UI/kg/ h en cas d'antécédent d'AVC ischémique et de cardiopathie.

-Soit un bolus 5000 UI IV puis 1300 UI/h.

2- Syndrome coronarien aigue : bolus 60 UI /kg IV (max : 4000 UI) puis 12UI/kg/h (max : 1000 UI/h)

3- Le traitement curatif doit être effectué en perfusion IV continue à la seringue électrique pour garantir une héparinémie constante, sous surveillance biologique stricte faite 4h après le début de la perfusion.

✚ Héparine standard par injection sous cutanée :

-Traitement curatif : 500 UI/kg/jour succédant en général au traitement par voie veineuse, peut être fait en 2 injection sous cutanée quotidienne espacées de 12 heures( mais 3 injections par jour espacée de 8 heures sont préférable en particulier si la posologie est supérieur à 1,2 ml ) , sous surveillance biologique stricte effectuée à la 4 -ème heure ( en cas d'injection toutes les 8 h ) ou à la 6 -ème heure ( en cas d'injection toutes les 12 heures ) : la gravité des thrombopénie due à l'héparine justifie la réduction de la durée des traitements hépariniques au minimum avec un relais précoce par les antivitamines k ( dès le 1<sup>er</sup> ou le 2<sup>-ème</sup> jour du traitement).

-Le traitement préventif : à faible dose de la maladie thromboembolique peut être fait en 2 ou 3 injections quotidiennes (1<sup>er</sup> injection de 5000UI 2heures avant l'intervention puis toutes les 8 à 12heures pendant la période de risque thromboembolique, au moins 10 jours au minimum), aucune surveillance biologique n'est indispensable sauf la numération des plaquettes.

#### **4-6-Utilisation de l'HNF dans la pandémie du covid-19 :**

L'infection par la maladie à Coronavirus-2019 (Covid-19) représente une prédisposition à la manifestation des maladies thromboembolique veineuses, notamment en cas de sévérité de cette infection, plus la fréquence est augmentée, plus les malades doivent être hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) ou réanimée. [78]

Pour les patients sans comorbidité évidente qui reçoivent le traitement en consultation externe, l'anticoagulation préventive systémique n'est pas recommandée. Cela se justifie également chez les malades mis généralement en quarantaine et n'ayant pas de facteur de

risque principal de MTEV. Tous les malades ayant une infection confirmée par le covid19 et hospitalisés doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie médicamenteuse lors de leur admission et utiliser de HNF en cas d'insuffisance rénale grave, sans tenir compte du motif de cette hospitalisation [79,80].

Concernant les malades infectés de COVID-19 sévère qui sont admis en réanimation ou en ventilation assistée, et qui sont à haut risque thrombotique, la prévention médicamenteuse est indispensable. Il n'y a actuellement pas de consensus sur la dose optimale d'anticoagulant pour ces malades. Dans le contexte de l'état hypercoagulable prédominant observé, compte tenu du risque accru de thrombose observé, il est clair que les doses standard de thromboprophylaxie peuvent être considérées comme insuffisantes.

De ce fait, la plupart des groupes d'experts recommandent d'ajuster « augmenter ou renforcer la dose » en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) pour la prévention de la thrombose [81]. Une présentation de ces différents programmes de prévention de la thrombose, sera détaillée dans le tableau II.

**Tableau II:** Schémas de thromboprophylaxie proposés pour les patients infectés de COVID-19. [80,82]

	Débit de filtration glomérulaire, (mL/mn)	Poids 50–99 kg	Poids ≥ 100 kg
Posologie préventive standards/Patients hospitalisés en milieu médical	20–30	5000 UI ×3/j Cible anti-Xa 0,50–070 IU/mL	
	< 20	5000 UI ×2/j Cible anti-Xa : 0,30–0,50 IU/mL	5000 UI ×3/j Cible anti-Xa : 0,50–0,70 IU/mL
Posologie préventive majorées/Patients hospitalisés en USI	< 30	5000 UI × 3/j ou 15 000 UI/24 h en IV continu	10 000 UI × 2/j ou 20 000 UI/24 h en IV continu

Dans l'unité de soins intensifs, l'héparine non fractionnée est le traitement de choix pour sa courte durée d'action et l'absence d'interactions prouvées avec les médicaments expérimentaux utilisés dans le traitement COVID-19. [83]

En cas de risque accru de thrombose chez les insuffisants rénaux sévères avec une DFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ; il est préférable de leur prescrire l'HNF à la dose de 200UI/kg/24h, sous surveillance de l'activité anti-Xa 6 heures après la première dose puis toutes les 48 heures et après chaque ajustement posologique, elle doit être maintenue entre 0,3 et 0,5 UI/ml. [84]

Des posologies curatives d'HNF sont également proposées par certains groupes en cas de formes graves, notamment en cas d'augmentation significative des D-Dimères, de thromboses itératives de la mise en place de cathéters ou de circuits d'épuration extrarénale. Dans le cas de formes graves nécessitant une prise en charge prolongée, une extension de la durée de la thromboprophylaxie est proposée par certains experts, couvrant la durée de l'hospitalisation, voire jusqu'à 4 à 6 semaines. [81,85]

#### **4-7-Le potentiel effet de l'héparine non fractionnée dans la prise en charge du covid-19 :**

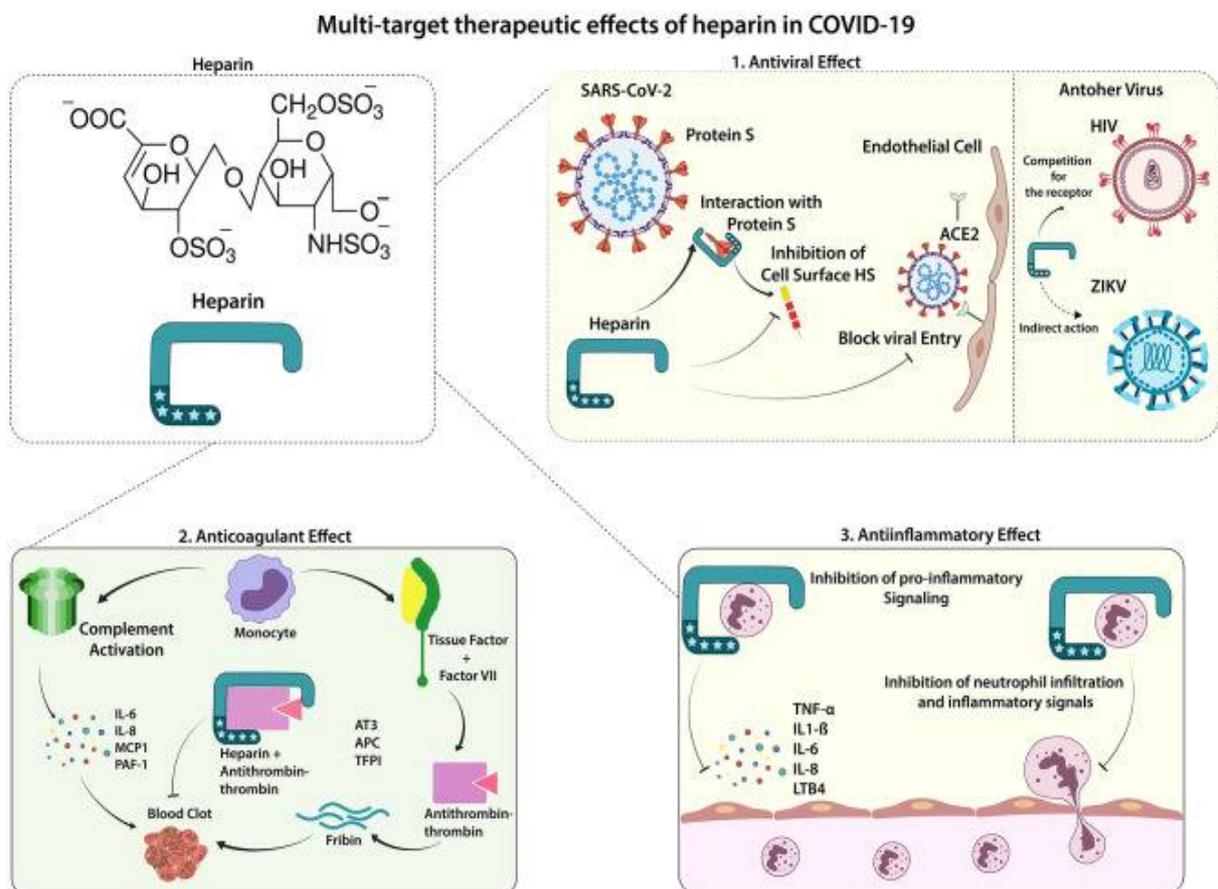
L'effet avantageux et réussi de l'héparine au traitement des patients atteints de COVID-19 peuvent s'expliquer non seulement par ses propriétés anticoagulantes, mais également par ses mécanismes non anticoagulants, qui incluent : (Figure 10)

##### **❖ Les activités anti-inflammatoires :**

Telles que la diminution d'entrée SRAS-CoV-2 dans la cellule hôte, l'inhibition des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, l'inhibition de la perméabilité vasculaire et de la migration des leucocytes [86], et la capacité de l'inhibition de la signalisation leucotriène B4 LBT4 [87] qui est un puissant médiateur pro-inflammatoire étroitement lié à l'activation des neutrophiles [88], adoucissant ainsi la réponse inflammatoire attribuée à cette molécule [87]. Compte tenu des dommages multi-organes induits par COVID-19 par hyperinflammation, les innombrables effets immunomodulateurs de l'héparine au-delà des propriétés anticoagulantes améliorent son potentiel contre cette maladie pandémique.

❖ Les activités virales :

Elles comprennent la capacité de l'héparine à affecter l'invasion cellulaire du virus [89]. Dans une étude, il est remarqué que les dérivés du sulfate d'héparane (HS), tels que l'HNF, à des concentrations réalisables pour une application clinique, induisent une altération de la conformation de la protéine Spike SARS-CoV-2 qui est une molécule centrale pour l'invasion cellulaire de l'hôte. [90] De plus, une comparaison systématique in vitro, de l'effet antiviral potentiel de diverses préparations d'héparine sur le type sauvage vivant le SARS-CoV-2, montre que l'HNF possède une activité antivirale SARS-CoV-2 significativement plus forte par rapport aux HBPM. L'UFH agit pour inhiber directement la liaison de la protéine de pointe au récepteur de la protéine enzyme de conversion de l'angiotensine 2 humaine. [91]



**Figure 10:** Les effets thérapeutiques multi-cibles de l'héparine dans le covid-19. [86]

L'utilisation d'une dose élevée d'HNF, telle que 5 000 U, montre une protection importante contre la Thromboembolie veineuse induite par le sepsis, une complication qui présente un impact majeur sur le pronostic d'un patient [92].

Des essais menés chez des patients atteints de lésions pulmonaires aiguës et d'affections connexes ont révélé que l'HNF inhalée réduit l'espace mort pulmonaire, l'activation de la coagulation, la thrombose microvasculaire et la détérioration clinique, entraînant une augmentation du temps sans assistance ventilatoire.

De plus, l'UFH possède des propriétés anti-inflammatoires, mucolytiques et antivirales et, en particulier inactive le virus SARS-CoV-2 et empêche son entrée dans les cellules de mammifères, inhibant ainsi l'infection pulmonaire par le SARS-CoV-2.

En outre, des études cliniques montrent que l'HNF inhalée améliore en toute sécurité les résultats d'autres maladies respiratoires inflammatoires et agit également comme un mucolytique efficace chez les patients respiratoires produisant des expectorations.

En raison de ces multiples modes d'action, l'HNF inhalée peut offrir un avantage clinique tout au long de l'évolution de la maladie. En tant qu'antiviral, l'UHF peut prévenir l'infection et constituer un traitement prophylactique. S'il est administré par nébulisation au début des symptômes, ses propriétés multiples peuvent atténuer la progression de la maladie. À mesure que la maladie progresse, les propriétés anti-inflammatoires et anticoagulantes de l'UFH peuvent être utilisées pour traiter le SDRA associé au COVID-19. [93]

Par ailleurs, l'utilisation de cette voie d'administration peut délivrer directement l'HNF au microenvironnement pulmonaire, empêchant les effets nocifs systémiques du traitement anticoagulant. [86]

#### **4-8-Contre-indication : [64]**

##### ❖ Contre-indications absolues :

- Pour n'importe quelle dose soit curative ou préventive :
  - Les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine)
  - maladies hémorragiques constitutionnelles

- à dose curative :
  - lésion organique susceptible de saigner ;
  - manifestations ou tendances de saignement associé à des troubles de l'hémostase;
  - hémorragie intracérébrale.

Ainsi que pour les enfants de moins de 3 ans, une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doit jamais être effectué à des posologies curatives, à cause de la présence d'alcool benzylique contenu dans le flacon de 5 ml.

❖ Contre-indications relatives :

- à dose curative :
  - accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique étendu à la phase aiguë, associé ou non aux troubles de la conscience (quand l'AVC est d'origine embolique, le délai est de 72 heures) ;
  - endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles qui apparaît sur prothèse mécanique) ;
  - hypertension artérielle non contrôlée ;
- à posologie prophylactique : dans les 24 premières heures qui suivent un saignement intracérébral.

**4-9-Interactions médicamenteuses : [64 ,94 ,95]**

❖ Association déconseillée car il y a augmentation du risque hémorragique avec :

• Aspirine :

A des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour)

Il est recommandé d'utiliser des analgésiques antipyrétiques à base d'acide non salicylique. Si l'utilisation combinée d'AINS ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite doit être effectuée.

- Dextran 40® (voie parentérale).
- ❖ Interactions médicamenteuses nécessitant une précautions d'emploi:
  - Anti-Vitamine K : Augmente le risque de saignement. Il faut donc renforcer la surveillance clinique lors du relais par les antivitamines K.
  - ❖ Associations à prendre en compte : majoration du risque hémorragique.
    - ✚ Lors d'administration des dose préventives d'héparine avec :
      - + Acide acétylsalicylique.
      - + Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors d'administration des doses thérapeutiques d'héparine :

+ Dose anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (50 mg à 375 mg par jour) ainsi que les Thrombolytiques

Quelle que soit la dose d'héparine : une majoration du risque de saignement en association avec les antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa plaquettaire, dipyridamole), les Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone), également un risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale avec d'autres hyperkaliémians.

#### **4-10-Toxicité et moyen de neutralisation :**

L'un des avantages du traitement par l'héparine non fractionnée, c'est qu'il a un antidote capable de neutraliser instantanément ses effets anticoagulants.

Il s'agit du sulfate de protamine, protéine qui dérive du sperme de saumon. Ainsi administrée seule, la protamine exerce un effet anticoagulant faible. Toutefois, lorsqu'elle est administrée en présence d'héparine, elle induit la formation d'un sel stable. L'héparine, lié à la protamine, forme un complexe stable biologiquement inactif, empêchant l'héparine de se fixer à l'AT. [96,36]

En raison de la courte demi-vie de l'héparine, le temps écoulé depuis l'administration de l'héparine est utilisé pour déterminer la dose initiale de protamine nécessaire à l'inversion.

Chaque 1 mg de protamine administré neutralise 100 unités d'héparine. La neutralisation de l'héparine doit se produire dans les 5 minutes environ suivant l'administration de la protamine. [97]

Par conséquent, un patient recevant une perfusion IV continue d'héparine à 1 250 U/h nécessite environ 30 mg de sulfate de protamine. [36] L'administration trop rapide de protamine a été associée à des réactions sévères, le plus souvent, une hypotension, un œdème pulmonaire, une vasoconstriction pulmonaire et une hypertension pulmonaire. Ces effets se présentent également avec des doses élevées de protamine, des doses répétées de protamine et une exposition antérieure ou actuelle. [97] Le risque de ces effets, peut être minimisé en administrant la protamine lentement (dix minutes) par voie veineuse et de ne pas dépasser la posologie de 50 mg par injection. Les malades présentant un risque d'allergie au sulfate de protamine peuvent être prétraités en administrant des corticostéroïdes et des antihistaminiques. Le TCA peut être utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement à l'anti héparine.

Quelle que soit la dose administrée, l'évaluation de l'effet réversible doit se faire par l'évaluation des signes cliniques et des symptômes de saignement et par une surveillance en laboratoire avec le test du TCA ou le test anti-Xa. [98]

## **5- Surveillance biologique de l'héparine non fractionnée :**

### **5-1-Etape pré-analytique :**

La prise en compte des préconisations pré-analytiques est primordiale du fait qu'elle détermine l'interprétation des bilans d'hémostase. En effet, il faut faire preuve de la plus haute exigence en ce qui concerne les horaires de prélèvement et les modalités d'injection, surtout en milieu ambulatoire. [99]

- Temps de prélèvement :

IL est primordial de respecter le temps de prélèvement afin d'obtenir une interprétation précise des résultats. En cas d'utilisation intraveineuse continue d'HNF, les échantillons doivent être prélevés 4 à 4 heures après la mise en place de la perfusion ou suite à un ajustement de la posologie, et en tout temps dans le cas où la dose reste inchangée.

En cas d'utilisation intraveineuse continue d'HNF, les échantillons doivent être prélevés 4 à 4 heures après le début de la perfusion ou après un changement de dose et à tout moment si la dose reste inchangée. En cas de prise par injection sous-cutanée (Calciparin®), le prélèvement sera effectué à mi-chemin entre 2 injections, plus précisément à la 6ème heure en cas de 2 injections par jour, à la 4ème heure en cas de 3 injections.

- Prélèvement, transport, centrifugation :

Le prélèvement sur citrate trisodique 0,105 à 0,109 M doit être obtenu par ponction veineuse directement, dans le bras en regard de la perfusion d'héparine. Il faut éliminer les deux premiers ml de sang pour réduire la coagulation et l'activation plaquettaire entre le prélèvement et la centrifugation.

L'activation plaquettaire provoque la libération du facteur 4 qui va graduellement neutraliser principalement l'héparine non fractionnée. Cela rend nécessaire la centrifugation dans l'heure qui suit le prélèvement [100].

En cas de traitement tardif des échantillons, il y a eu une neutralisation partielle de l'héparine entraînant un raccourcissement et une sous-estimation de l'activité anti-Xa.

Le prélèvement doit être effectué dans le milieu CTAD (mélange de citrate 0,109 M, théophylline, adénosine, dipyridamole) lorsque le traitement ne peut être effectué dans l'heure qui suit. Ce mélange influence le temps entre le prélèvement et la centrifugation qui peut être prolongé jusqu'à 4 heures. Cette dernière est réalisée à 2 500 g durant 15 min.

### **5-2-Evaluation pré thérapeutique :**

Sur le plan biologique, le bilan réalisé avant le début du traitement ou dans les 24 premières heures inclut au moins un hémogramme, un test d'hémostase (le TP prothrombine, le TCA) afin de détecter des troubles au niveau de la coagulation sanguine dus à une hypovitaminose K, une insuffisance hépatique ou un lupus anticoagulant couramment observés chez les sujets âgés.

En outre, il est important de mesurer la concentration de créatinine sanguine en vue de déterminer la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Cockcroft, de préférence en dehors de toute situation de forte déshydratation

<b>FORMULE DE COCKCROFT</b>	
<b>Créatininémie exprimée en <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	
Clairance de la créatinine estimée en ml/min :	
	$\frac{F \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$
<b>Créatininémie exprimée en mg/l</b>	
Clairance de la créatinine estimée en ml/min :	
	$\frac{F \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}}$
N.B. : F = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme	

**Figure 11:** Formule de Cockcroft,

En outre, il est important de mesurer la concentration de créatinine sanguine en vue de déterminer la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Cockcroft, de préférence en dehors de toute situation de forte déshydratation.

Avant toute prescription de dérivé de l'héparine, l'évaluation rénale utilisant la formule de Cockcroft est indispensable pour les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, la formule de Cockcroft demeure la méthode préconisée par les autorités de santé avant de prescrire des dérivés de l'héparine à toute personne âgée de plus de 75 ans, même s'il est admis qu'elle sous-estime la fonction rénale chez les personnes âgées. [36]

### **5-3-La surveillance biologique d'un traitement par l'HNF :**

Le traitement par HNF requiert une surveillance biologique à cause de la pharmacocinétique de l'héparine qui fait que la dose administrée et les effets biologiques qui en résultent ne sont pas proportionnels. Ainsi, il existe une forte variabilité de la réponse des individus à une même posologie d'héparine lorsqu'il s'agit d'une posologie en thérapie usuelle.

D'autre part, l'héparine est capable de se fixer de manière non spécifique à des protéines autres que l'antithrombine.

La posologie de l'héparine doit donc être adaptée à chaque patient de sorte à prévenir un risque de saignement en cas de surdosage ou un risque d'expansion ou de rémission thrombotique en cas de traitement inadéquat [101].

### **5-3-1-Surveillance des plaquettes :**

Quel que soit le type d'héparine administrée HNF ou HBPM, la surveillance du taux de plaquettes est nécessaire pour détecter une thrombopénie induite par l'héparine, complication thromboembolique rare mais grave qui devrait inciter à l'arrêt immédiat du traitement héparinique et à l'instauration d'anticoagulant doté d' action rapide comme le danaparoiide de sodium (Orgaran®) .Par conséquent, il est nécessaire de procéder à une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement ; puis deux fois par semaine durant les 3 premières semaines et une fois par semaine en période du traitement prolongé. [102]

### **5-3-2-Tests biologiques utilisés:**

Elle peut être réaliser à dose curative en mesurant de l'activité anti-Xa ou du TCA. [103]

Le test TCA est une mesure sensible à l'inhibition de la thrombine et du facteur Xa. Dans la mesure où les différents réactifs du TCA (et même les différents lots du même réactif) ont une sensibilité variable aux effets anticoagulants de l'HNF, il incombe à chaque laboratoire de s'assurer que leur fourchette thérapeutique du TCA est basée sur les niveaux d'héparine mesurés par les tests anti-Xa (fourchette cible de 0,3-0,7 unités/ml) ou la titration de protamine (0,2-0,4 unités/ml).

Le TCA doit être mesuré toutes les 6 heures en fonction de la demi-vie de l'HNF, et les doses sont ajustées jusqu'à ce que le patient atteigne des niveaux thérapeutiques basés sur l'intervalle cible du TCA. Une fois que deux valeurs consécutives du TCA se situent dans la fourchette thérapeutique, les tests peuvent être étendus à une ou deux fois par jour, selon le scénario clinique.

Les nomogrammes de dosage basés sur le poids, comprenant une dose en bolus et une vitesse de perfusion avec une surveillance périodique utilisant le TCA, sont recommandés pour le traitement de MTV (Tableau III)

Les nomogrammes ont été associés à un temps plus court pour atteindre les niveaux thérapeutiques sans augmentation des événements hémorragiques. Ces nomogrammes diffèrent d'un hôpital à l'autre en raison des différences de réactifs de thromboplastine, d'étalonnage et de normes inter laboratoires pour les mesures du TCA. [104]

**Tableau III:** Surveillance de l'héparine non fractionnée. [105,107]

Syndromes coronaires aigus (105)		Thromboembolie veineuse (106)		Thromboembolie veineuse (107)	
Résultat du test (TCA en secondes)	Ajustement de la dose	Résultat du test en (TCA secondes)	Ajustement de la dose	Résultat du test (concentration d'anti-Xa en unités/mL)	Ajustement de la dose
Dose initiale	60 unités/kg en bolus, puis 12 unités/kg/h	Dose initiale	80 unités/kg en bolus, puis 18 unités/kg/h	Dose initiale	80 unités/kg en bolus, puis 15 unités/kg/h
TCA <1× contrôle	60 unités/kg en bolus, puis augmenter 2 unités/kg/h	TCA <35 s	80 unités/kg en bolus, puis augmenter de 4 unités/ kg/h	<0.20	26 unités/kg en bolus, puis augmenter de 4 unités/kg/h
TCA 1-1.5× contrôle	Augmentation de 2 unités/kg/h	TCA 35–45 s	40 unités/kg en bolus, puis augmenter de 2 unités/ kg/h	0.20–0.29	Pas de bolus, augmenter de 2 unités/kg/h
TCA 1.5–2× contrôle	Pas de changement	TCA 46–70 s	Pas de changement	0.30–0.70	Pas de changement
TCA 2–3× contrôle	Diminuer le débit de perfusion de 2 unités/kg/h	TCA 71–90 s	Diminuer le débit de perfusion de 2 unités/kg/h	0.1–0.80	Diminution de 1 unité/ kg/h
TCA >3× contrôle	Arrêtez la perfusion, revérifier le TCA, recommencer traitement à nouveau en fonction de la répétition du TCA	TCA >90 s	Maintenez la perfusion pendant 1h, puis diminuer le débit de perfusion de 3 unités/kg/h	0.81–0.99	Diminution de 2 unités/ kg/h
				≥1.00	Maintenir la perfusion pendant 1 h, puis diminuer de 3 unités/kg/h

Plusieurs facteurs de complication peuvent rendre la surveillance du TCA difficile et peu fiable ; le TCA est sensible à d'autres variables telles que la consommation de facteurs de coagulation dans le cadre d'une hémorragie ou d'une thrombose, la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation dans le cadre d'un dysfonctionnement hépatique ou de troubles tels que l'hémophilie et la maladie de von Willebrand, et des interférences telles que la présence d'un anticoagulant lupique, qui prolongerait le TCA de base. [108,109]

La surveillance de l'héparine non fractionnée peut être également effectuée en mesurant l'activité anti-Xa. Le test chromogène est effectué par dilution du plasma du malade dans un tampon puis incubation de ce plasma dilué avec une dose standard de FXa.

Le dosage de l'activité anti-Xa se traduit par la détermination de la capacité de l'héparine à augmenter l'inhibition d'une quantité de référence de Facteur-Xa en présence d'AT endogène. Dans ce cas, on distingue deux types de réactifs selon que l'on ajoute ou non de l'AT exogène au tampon de dilution. Ce tampon est susceptible de contenir également du sulfate de dextran, qui est ajouté pour se fixer de façon compétitive aux protéines, ce qui neutralise l'héparine et déplace l'héparine masquée, et rétablit donc l'activité de la fonction globale contre le FXa. [110]

Les tests qui incorporent de l'AT exogène ou du sulfate de dextran risquent de conduire à une surestimation de la véritable activité in vivo de l'HNF en cas d'excès de protéines plasmatiques ou de déficience en AT [104].

L'anti-Xa n'est pas non plus réalisable chez patients ayant récemment pris un inhibiteur direct du facteur Xa par voie orale, car ces patients peuvent avoir une activité anti-Xa résiduelle au début du traitement par HNF. [111] D'autre part, l'anti-Xa peut atténuer certains des problèmes liés à la surveillance du TCA chez certains patients pour lesquels le TCA n'est pas fiable, comme ceux atteints de lupus anticoagulant. [112].

Il existe quelques exceptions à l'utilisation du TCA ou de l'anti-Xa pour la surveillance de l'HNF, notamment chez les patients de cardiologie interventionnelle, qui reçoivent souvent de très fortes doses d'HNF en peropératoire, comme lors d'un cathétérisme cardiaque, d'un pontage aorto-coronarien ou d'un dispositif d'implantation du ventricule gauche, ainsi que les patients sous ECMO.

Le temps de coagulation activé (ACT) est un test utilisé également pour le contrôle de l'héparine à dose élevée et mesure l'inhibition de l'activation de la voie de contact et de la voie commune (facteur X-Xa). [113]

L'ACT est le test préféré dans ces contextes en raison du court délai entre le prélèvement et les résultats, de sa taille et de sa portabilité (permettant la mesure au chevet du patient et pendant le transport), de sa convivialité et de sa capacité à être réalisé par du personnel non-laboratoire, de l'absence de nécessité d'un laboratoire central et de la confirmation rapide de l'inversion de l'HNF par le sulfate de protamine. [113]

Cependant, l'ACT est susceptible d'être perturbé par d'autres anticoagulants, en particulier les anticoagulants oraux directs, qui sont fréquents chez les patients subissant des procédures cardiaques interventionnelles. Cela peut entraîner des temps de coagulation très variables, remettant ainsi en cause l'objectif thérapeutique standard de 300 s et entraînant un risque de sous-dosage ou de surdosage de l'HNF. [114]

Contrairement au TCA, la mesure de l'activité anti-Xa présente l'avantage de ne pas être affectée par la présence de protéines inflammatoires modifiées telles que Fibrinogène ou le facteur VIII, de même que par les carences de facteurs, et les anticoagulants lupiques circulants.

Par conséquent, l'activité anti-Xa est préférée à celle du TCA, notamment chez les enfants de moins d'un an. [115]

### **5-3-3-Surveillance biologique de l'HNF en pathologie thromboembolique :**

Pour les patients atteints d'une maladie thromboembolique aiguë, le but du traitement est d'obtenir un effet anticoagulant dans les premières heures de traitement. La grande variation intra- et interindividuelle de la réponse anticoagulante de l'HNF nécessite, pour chaque malade sous traitement curative, un ajustement de la posologie en fonction de l'héparinémie et/ou du TCA, en tenant compte du moment du prélèvement par de celui de l'injection.

Le recours aux tests biologiques est réalisé au moins une fois par jour au moins une fois par jour, et l'adaptation de la posologie s'effectue systématiquement par palier de 20 % par rapport à la dose antérieure.

En effet, les personnes âgées de plus de 70 ans ont besoin de recevoir des doses plus basses pour assurer leur équilibre par rapport aux personnes moins âgées. En outre, il est indispensable de connaître certains cas de décalage existant entre la prolongation du TCA et l'héparinémie. Par conséquent, il est indispensable de connaître les cas de discordances entre allongement du TCA et activité anti-Xa.

S'il y a un allongement du TCA avant l'instauration du traitement par l'HNF, ce qui est assez courant en particulier chez les malades gériatriques, il est alors recommandé d'adapter les doses de l'héparine en mesurant l'activité anti-Xa plutôt que le TCA.

Ainsi que le déficit en antithrombine doit être pris en compte face à la « résistance » à l'héparine non fractionnée, qui se traduit par un TCA extrêmement court et une faible activité anti-Xa pour les doses utilisées. Ainsi, cet exemple démontre la difficulté de recourir au TCA pour la surveillance du HNF mais aussi la nécessité de mesurer le TCA de chaque patient avant la prise en charge thérapeutique [116].

La thromboprophylaxie chirurgicale ou médicale ne requiert pas une surveillance systématique de la coagulation quelle que soit l'héparine prescrit. Cependant en chirurgie à risque thrombotique plus élevé notamment la chirurgie orthopédique, la recherche d'un potentiel léger d'hypocoagulabilité est recommandée lorsque l'HNF est administré et d'une façon à induire un TCA de 1,2 à 1,3 fois supérieur au temps du témoin.

#### **5-3-4-Surveillance biologique de l'HNF chez patients covid-19 hospitalisé :**

Dans COVID-19, les concentrations plasmatiques accrues de fibrinogène et de FVIII peuvent provoquer un raccourcissement du TCA (observé chez 16% des patients atteints), ce qui peut conduire à sous-estimer l'effet anticoagulant de l'héparine. Cette situation peut contribuer à un surdosage d'héparine, augmentant le risque hémorragique, et souligne l'importance de recueillir une valeur basale du TCA avant l'anticoagulation. Cela peut être problématique dans certains contextes, par exemple dans les soins intensifs, où les patients sont fréquemment transférés avec une anticoagulation déjà commencée à des doses intermédiaires ou thérapeutiques [117,118]

Ainsi, la surveillance de l'héparine avec TCA peut être difficile chez les patients COVID-19 en raison de l'état hyper-inflammatoire du patient. En effet, l'interférence de la CRP (selon les réactifs utilisés) et la présence potentielle d'anticorps anti phospholipides peuvent affecter le TCA.

Par conséquent, l'activité anti-Xa semble plus adaptée pour surveiller le traitement de l'HNF chez ces patients et plus généralement chez les patients en soins intensifs pour les mêmes raisons. [119]

L'anti-Xa est mesuré 4 heures après un ajustement de la posologie et par la suite toutes les 48 heures. Son but est de parvenir à une concentration comprise entre 0,3 et 0,5 UI/ml en prévention renforcée (posologie de base 200 UI/kg/24 h), et entre 0,5 et 0,7 UI/ml en thérapeutique curative (posologie de base 500 UI/kg/24 h) lorsque le risque hémorragique est sous contrôle. [120]

### **III- Les héparines de bas poids moléculaire :**

Des composés à chaînes polysaccharidiques courtes (< 16 à 20 monosaccharides) et à faible poids moléculaire (3 000 à 6 500 Da) sont produits lorsque l'héparine est dépolymérisée ou fractionnée.

Ces composés, connus sous le nom d'HBPM [121], sont considérés comme de l'héparine de deuxième génération et ont été approuvés pour la première fois pour une utilisation clinique dans les années 1980.

En raison des différentes méthodes de préparation utilisées dans le processus de dépolymérisation de chaque source d'HBPM et d'HNF [122], les HBPM ont généralement une polydispersité et une hétérogénéité structurelle, conduisant à des différences significatives dans la pharmacodynamique et la pharmacocinétique. Par rapport à l'HNF, les HBPM avec des chaînes plus petites ont moins de liaison non spécifique aux protéines plasmatiques (sauf AT), aux macrophages, aux cellules endothéliales, aux plaquettes, aux ostéoblastes et au facteur plaquettaire 4 (PF<sub>4</sub>) [123], permettant aux HBPM d'être administrées par voie sous-cutanée avec une prévisibilité plus élevée, une réponse à la dose plus fiable, des demi-vies

plus longues, une biodisponibilité plus élevée, une TIH plus faible et un risque d'ostéoporose plus faible. De plus, une surveillance de routine des HBPM n'est pas requise dans la plupart des cas [124]. En termes d'anticoagulation, seulement 25 à 50 % des HBPM contiennent 18 unités sucre nécessaires à la formation d'un complexe ternaire avec l'antithrombine et le FIIa, conduisant à la diminution de l'activité inhibitrice des HBPM sur la thrombine (facteur IIA). Cependant, les HBPM peuvent toujours inhiber l'activation du facteur X car seules cinq unités de sucre sont nécessaires pour l'inactivation du facteur Xa. Le rapport anti-Xa sur anti-Ia des HBPM est d'environ 4 [125].

Par conséquent, le taux de clairance des patients insuffisants rénaux peut être réduit car les HBPM sont principalement éliminées par le rein.

### **1-Méthode de synthèse :**

La production d'HBPM à base d'héparine purifiée non fractionnée fait appel à différents procédés.

La préparation des HBPM repose sur trois mécanismes réactionnels différents pour la dépolymérisation de l'HNF.

L'héparine n'est pas stable dans des conditions oxydatives et, par conséquent, sa dépolymérisation peut reposer sur des réactifs oxydants contenant de l'oxygène, tels que le peroxyde d'hydrogène avec ou sans ions métalliques, ou par rayonnement de traitement (c'est-à-dire le rayonnement  $\gamma$  ionisant ou la lumière). L'ardéparine et la parnaparine sont des médicaments approuvés et/ou commercialisés préparés par dépolymérisation oxydative.

Une dégradation désaminative en deux étapes de l'HNF est un autre moyen de dépolymérisation oxydative. Dans la dépolymérisation désaminante, l'HNF est traitée avec un réactif nitrosant, tel que l'acide nitreux ou l'isoamilnitrite, suivi par l'utilisation d'un réactif réducteur, tel que le borohydrure de sodium. Cette méthode permet d'obtenir un résidu anhydromannitol à l'extrémité réductrice de chaque chaîne nouvellement formée. La daltéparine et la nadroparine sont des exemples de produits synthétisés selon ce procédé désaminant des HBPM.

La  $\beta$ -élimination peut reposer à la fois sur des méthodes chimiques et enzymatiques.

La  $\beta$ -élimination chimique implique d'abord la formation du sel d'ammonium quaternaire ou de benzéthonium de l'HNF. Le sel résultant, soluble dans les solvants organiques, est ensuite estérifié avec du chlorure de benzyle pour donner l'ester benzylique de l'héparine. Le traitement avec une base entraîne la  $\beta$ -élimination au niveau de l'ester benzylique des résidus d'acide iduronique (avec ou sans groupes 2-O-sulfo). Les conditions relativement difficiles de la réaction de  $\beta$ -élimination chimique entraînent des artefacts de processus dans de nombreuses chaînes de produits, notamment un résidu 1,6-anhydro à l'extrémité réductrice de la chaîne.

La dépolymérisation  $\beta$ -éliminative enzymatique reposant sur l'héparine lyase isolée de *Flavobacterium heparinum* a également été utilisée pour fabriquer des HBPM, dont la tinzaparine, dans des conditions plus douces. [24]

## 2-Structure :

L'HBPM est un polysaccharide dérivé du porc qui comprend la même séquence pentasaccharidique active requise à l'effet anticoagulant que l'HNF. Elle est fabriquée à partir de l'HNF par décomposition chimique ou enzymatique. Chaque produit d'HBPM subit une méthode de synthèse différente. (39) (Tableau IV)

Elles diffèrent alors par leur structure chimique ainsi que par leurs distributions de masse moléculaire. En conséquence, elles diffèrent non seulement par leurs caractéristiques pharmacodynamiques, mais également par leurs propriétés pharmacocinétiques en termes de leurs demi-vies systémiques, et biodisponibilités. [35]

**Tableau IV:** Méthode de préparation de HBPM [36]

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

Il existe plusieurs conséquences biologiques de la taille réduite de l'HBPM par rapport à l'HNF (Tableau V). La liaison de l'HBPM aux autres protéines plasmatiques, aux macrophages et aux cellules endothéliales est moindre. Il en résulte une relation dose-réponse plus prévisible et une demi-vie plasmatique plus longue pour l'HBPM. Par conséquent, contrairement à l'HNF, aucune surveillance plasmatique de routine n'est nécessaire, ce qui facilite la prise en charge en ambulatoire.

En outre, une incidence plus faible de TIH a été observée en raison de la diminution de la liaison au PF4 et aux plaquettes. L'HBPM se lie également moins aux ostéoblastes, ce qui entraîne une incidence moindre de l'activation des ostéoclastes et des niveaux plus bas de perte osseuse.

**Tableau V** : Conséquences biologiques de la réduction de la liaison aux protéines et aux cellules de l'HBPM par rapport à l'HNF [39]

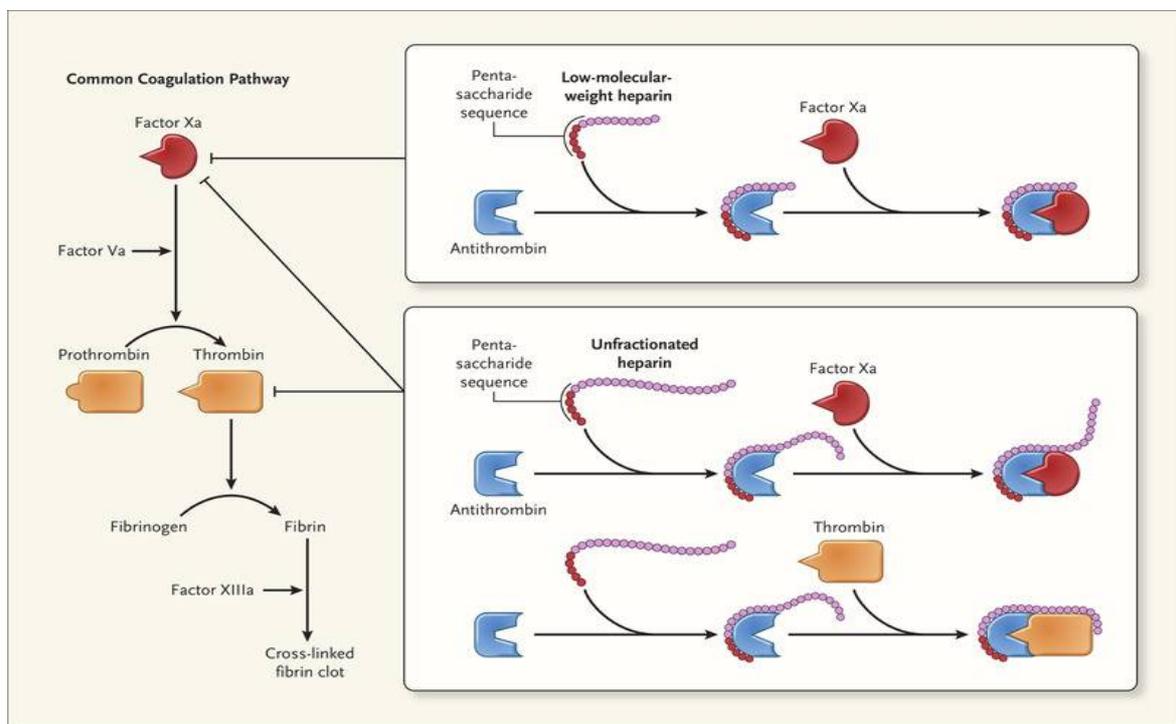
Cible de liaison	Effets biologiques	Conséquences cliniques
<b>Protéines</b>	Réponse anticoagulante Plus prévisible	Surveillance des effets anticoagulants est inutile
<b>Macrophages</b>	Éliminé par mécanisme rénal	Demi-vie plasmatique plus longue. Le traitement par SC une fois par jour est efficace
<b>Plaquettes</b>	Réduction d'incidence de héparinodépendante anticorps	Faible incidence TIH
<b>Ostéoblastes</b>	Activité diminuée des ostéoclastes	Une incidence plus faible D'ostéopénie

### 3-Propriétés pharmacologiques :

#### 3-1-Mécanisme d'action :

Semblable à l'HNF, l'HBPM exerce son effet anticoagulant par son inhibition sélective du facteur Xa médiée par l'antithrombine. Cependant, par rapport à l'HNF, en raison de leur plus petite taille il existe une activité inhibitrice réduite contre le facteur IIa (thrombine) par

rapport au facteur Xa, puisqu'elles ne peuvent pas se lier simultanément à l'AT et à la thrombine ; mais, elles conservent la même affinité pour le facteur Xa. Le facteur Xa n'a pas besoin d'héparine pour stabiliser son interaction avec l'AT ; ainsi, les petites molécules comme les HBPM inactivent le facteur Xa aussi bien que les grosses molécules comme l'HNF. En revanche, une chaîne polysaccharidique d'au moins 18 saccharides, dont la séquence pentasaccharidique active, est nécessaire pour créer le pont entre l'AT et la thrombine. Inversement, toutes les chaînes de l'HBPM contiennent la séquence pentasaccharidique active, de sorte que 100 % peuvent médier l'inactivation du facteur Xa. [39,127]



**Figure 12:** Mécanisme d'action de l'héparine de bas poids moléculaire. [128]

Les HBPM se caractérisent par un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa toujours supérieur à 1, toutefois il est variable en fonction des différents groupes de molécule. Ce ratio est en pratique compris entre 2 et 4, du fait de l'hétérogénéité des préparations d'HBPM [129].

### 3-2-Pharmacocinétique :

La demi-vie des HBPM ne dépend pas de la dose utilisée et deux fois plus long que celui de l'HNF, soit 180– 240 minutes après son administration par voie sous-cutanée. [130]

Tous les produits d'HBPM ont une demi-vie d'élimination allant de 3 à 7 h et sont biodisponibles à 87-90% (Tableau VI). Le pic d'activité anti-Xa se produit 3 à 5 heures après l'injection SC avec une réponse à la dose prévisible.

Ainsi que tous les agents sont métabolisés par désulfatation ou dépolymérisation, et sont excrétés par voie rénale. [131,132]

**Tableau VI:** Profils pharmacocinétiques des produits d'HBPM [131,132]

	<b>Enoxaparine</b>	<b>Dalteparin</b>	<b>Tinzaparin</b>
<b>Nom de spécialité</b>	Lovenox	Fragmin	Innohep
<b>Élimination Demi-vie (heures)</b>	4.5–7	3–5	3.4
<b>Métabolisme</b>	Désulfatation hépatique/ dépolymérisation	-----	Désulfatation non hépatique/ dépolymérisation
<b>Excrétion</b>	Rénale	Rénale	Rénale
<b>Biodisponibilité (%)</b>	90–92	87	87

Leurs molécules constitutives se lient plus faiblement aux cellules endothéliales et aux protéines plasmatiques alors que celles de plus grand poids moléculaire de l'HNF sont régulièrement détournées.

Les HBPM ont une meilleure biodisponibilité après injection sous-cutanée (100 % contre moins de 50 %), justifiant en général une injection quotidienne en prophylaxie et biquotidienne en contexte curatif. [62]

L'élimination se fait presque exclusivement par les reins. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'administrer une HBPM, un bilan de la fonction rénale des sujets traités sera indispensable. Dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère où la clairance est moins de 30 ml/min), la prise d'une HBPM est potentiellement dangereuse et incontrôlée à cause du risque élevé d'accumulation du médicament. De plus, le risque de surdosage du produit demeure possible chez les insuffisants rénaux modérés et rend relative la contre-indication à la prescription d'HBPM. Les traitements de longue durée sont donc à éviter et on préconise la surveillance biologique assurée en mesurant l'héparinémie, ou même en adaptant les posologies

La surveillance systématique des effets biologiques n'est pas nécessaire en raison la faible variabilité des réponses entre les individus chez les patients sous HBPM.

Ainsi, la surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée tant pour un usage prophylactique que pour un traitement curatif. Efficacité biologique de l'HBPM, utilisées avec des posologies plus élevées, est différent et dépend du fait que la dose journalière soit divisée en deux ou qu'elle ne soit administrée qu'une fois toutes les 24 heures. [20,36 ,133]

#### **❖ Exemple de la pharmacocinétique de la tinzaparine sodique en cas d'insuffisance rénale :**

En raison de leur élimination rénale, le risque d'accumulation avec le risque hémorragique associé peut représenter une limitation pour l'utilisation des HBPM en d'insuffisance rénale chronique car le risque d'hémorragie majeure est augmenté chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min, en particulier chez les patients atteints de cancer.

La structure et le poids moléculaire (PM) des HBPM sont hétérogènes parmi les agents disponibles. L'élimination de la tinzaparine, qui a le poids moléculaire moyen le plus élevé parmi les HBPM, dépend moins de la fonction rénale car elle est également métabolisée par le système réticulo-endothélial.

Il a été démontré qu'une dose thérapeutique sous-cutanée de tinzaparine (175 UI/kg) une fois par jour ne provoque aucune accumulation d'activité anti-Xa chez les sujets qui ont une  $ClCr \geq 20$  mL/min. L'expérience clinique issue d'études contrôlées randomisées n'a montré aucun impact significatif de l'insuffisance rénale chronique sur le risque hémorragique chez les malades cancéreux ayant pris des doses de traitement par tinzaparine. Cela suggère que chez ces patients, l'utilisation de doses thérapeutiques de tinzaparine ne nécessite pas de surveillance de l'anticoagulation ou d'ajustement de la dose. [134]

**Tableau VII:** Les propriétés pharmacocinétiques des HNF et des HBPM [20].

		<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
<b>T<sub>1/2</sub>:Demi-vie</b>		Dépendant des doses	Varie partiellement en fonction de la dose (2 à 4 heures)
		Courte	Longue
<b>Biodisponibilité</b>	Faibles posologie	30%	90 à 100%
	Fortes posologie	90%	90 à 100%
<b>Fixation aux protéines</b>		Forte	Faible
<b>Élimination</b>	Faibles posologie	Fixation cellulaire	Par les reins
	Fortes posologie	Par les reins	Par les reins

### 3-3- Indications :

#### 3-3-1-Bilan initial :

Le Bilan initial du traitement par HBPM comprend la mesure du poids, l'identification des traitements associés, la numération des plaquettes, et l'évaluation de l'hémostase (TP, TCA). [135]

Ainsi, il est nécessaire de réaliser un bilan de la fonction rénale, notamment chez le sujet âgé ayant plus de 75 ans, à cause d'un risque accru des saignements. La clairance de la créatinine sera calculée en utilisant la formule de Cockcroft, compte tenu du poids disponible du patient.

Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min chez les insuffisants rénaux :

- Il est déconseillé d'administrer les HBPM en cas de traitement prophylactique, alors qu'il sera contre indiquée de les prescrire en traitement curatif.
- L'administration des HBPM à doses curatives est déconseillée lorsque la clairance de la créatinine est entre 30 et 60ml/min, ce qui est couramment observé chez le sujet âgé. [136]

Il est préconisé de choisir une HBPM qui a l'indication d'AMM requise et de respecter les posologies et les durées de traitement validées et recommandées par l'AMM.

L'héparine non fractionnée constitue une alternative pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Le fondaparinux peut être également une alternative aux HBPM. [135]

### **3-3-2-Indications:**

Elles sont à la fois prophylactiques et, curative. [137]

- En traitement prophylactique :

❖ Thromboembolie veineuse(TEV) :

L'anticoagulation constitue le principal moyen de prévention de la TEV. Le traitement anticoagulant peut réduire la propagation du thrombus, activer le système fibrinolytique et réduire le risque d'embolie pulmonaire.

À l'heure actuelle, les directives internationales suggèrent que l'HBPM doit être utilisée comme médicament de première intention pour la prévention des diverses catégories de TEV (thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire) chez de nombreux patients.[138] , [ 139 ] . Des études ont montré que de faibles doses d'HBPM peuvent réduire la TEV

symptomatique et asymptomatique [ 140 ] . L'HBPM utilisée après une chirurgie générale réduit la mortalité liée à la TEV de 70 %, mais elle augmente le risque de saignement et d'hématome de la plaie [ 141 ] , [142 ] .

❖ TEV chez les patients ayant subi une chirurgie du cancer

Les patients opérés pour un cancer courent un risque particulièrement élevé de développer une TEV symptomatique ou asymptomatique [143]. Par rapport à des interventions similaires pour des indications bénignes, le cancer augmente le risque de TEV périopératoire d'au moins deux à trois fois par rapport à des interventions similaires pour des indications bénignes. [144]

L'anticoagulation parentérale à l'aide d'une HBPM est considérée comme la norme de soins en matière de pharmacologie périopératoire. Par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) administrée deux ou trois fois par jour, l'HBPM est au moins aussi sûre et efficace en ce qui concerne les résultats tels que la mortalité, les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures ou mineures. [145]

Il n'existe pas de données suggérant la supériorité d'une HBPM par rapport à une autre, mais dans une même préparation d'HBPM, les dosages approuvés pour les interventions chirurgicales à haut risque devraient être utilisés (c'est-à-dire, énoxaparine 40 mg au lieu de 20 mg ou de la daltéparine 5 000 UI au lieu de 2 500 UI par voie sous cutanée par jour). Les directives de pratique clinique recommandent de commencer l'HBPM une fois par jour 2 à 12 heures avant la chirurgie et de poursuivre la thromboprophylaxie pharmacologique pendant au moins 7 à 10 jours. La première injection d'HBPM est généralement administrée le soir avant l'intervention chirurgicale afin de réduire le risque de saignement peropératoire. [146]

❖ La clinique des femmes enceintes :

Plus récemment, il a été démontré que la prise en charge préventive avec des HBPM à dosage standardisé jusqu'à l'avortement ou l'accouchement augmente significativement les taux de naissances vivantes (20 % à 30 %) chez les patientes présentant des fausses couches à répétition, en particulier en présence d'anticorps antiphospholipides ou de polymorphismes du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase [147,148].

De plus, il a été constaté que l'HBPM améliore significativement les événements de grossesse et les taux de naissances vivantes pendant la fécondation in vitro chez les femmes présentant un échec d'implantation récurrent et une maladie thrombophiles [149]. Dans ces cas, les mécanismes sous-jacents complets comprennent la prévention de la microthrombose, la promotion de la différenciation/migration des trophoblastes et la régulation à la hausse des niveaux de facteur de croissance analogue à l'insuline libre [150].

-En traitement curatif :

❖ Dans le cadre d'une thrombose postopératoire :

La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est cliniquement fréquente, en particulier chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure [151]. Aujourd'hui, l'HBPM est largement utilisée comme traitement anticoagulant après une chirurgie de la hanche et du genou. L'effet thérapeutique clinique est précis, ce qui peut réduire considérablement le risque de TVP postopératoire chez les patients des membres inférieurs. Cependant, il nécessite des injections sous-cutanées, l'application est plus fastidieuse et l'observance du patient après la sortie est médiocre. [45]

❖ Maladies pulmonaires :

L' HBPM associée à l' acétylcystéine est utilisée pour traiter la pneumonie interstitielle idiopathique et la fibrose interstitielle pulmonaire idiopathique. [152]

❖ Enfants atteints de néphrite purpura allergique :

La néphrite purpura allergique est une maladie rénale secondaire fréquente chez l'enfant. [153]

L'HBPM appartient aux anticoagulants efficaces couramment utilisés en clinique. C'est le premier choix pour le traitement des lésions disséminées de coagulation intravasculaire . C'est un anticoagulant et il prévient la thrombose en inhibant toutes sortes de facteurs de coagulation . En outre, il peut affaiblir la force d' adhésion des plaquettes , renforcer sa capacité de migration et réduire encore la viscosité du sang. [154]

### **3-4- Le Rôle potentiel de l'HBPM dans la prise en charge de la pandémie du covid-19 :**

Reconnaissant l'impact de la thromboprophylaxie sur le pronostic de la maladie COVID-19, les cliniciens ont testé des doses, des types et des périodes d'anticoagulation variables, ajustant en effet fréquemment leur stratégie en fonction des comorbidités des patients ainsi que des preuves cliniques et/ou de laboratoire de la gravité de la maladie.

L'héparine de bas poids moléculaire a été le pilier de l'anticoagulation prophylactique dans la maladie COVID-19 en raison de sa biodisponibilité prévisible et de sa capacité à ajuster la posologie chez les patients gravement malades, ainsi que de ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. [155,156,157]

Comme une prévalence élevée d'obésité est observée, en particulier chez les patients COVID-19 sévères [158], les schémas thérapeutiques anticoagulants doivent prendre en compte le poids corporel ou l'indice de masse corporelle des patients. Une thromboprophylaxie à dose ajustée en fonction du poids pourrait réduire la thromboembolie veineuse chez les patients hospitalisés obèses non COVID-19. [159]

Pour la posologie thérapeutique, les lignes directrices suggèrent une sélection de la dose en fonction du poids corporel réel, mais des doses plafonnées sont souvent utilisées en pratique clinique. [160,161]

Il est recommandé d'ajuster les doses au poids ou à l'indice de masse corporelle des patients. [162]

**Tableau VIII:** La posologie pour thromboprophylaxie par HBPM selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine. [162]

Clairance de la créatinine	IMC	Prophylaxie à dose standard	Prophylaxie à dose intermédiaire	Prophylaxie à dose thérapeutique
>30 ml/min	<30	HBPM par exemple. Énoxaparine 4000 UI/24 h	HBPM par exemple. Énoxaparine 4000 UI/12h	HBPM <i>par ex.</i> Énoxaparine 100 UI/kg/12 h, sans dépasser 10 000 UI/12 h
	>30	HBPM par exemple. Énoxaparine 4000 UI/12 h	HBPM <i>par ex.</i> Énoxaparine 6000 UI/12h	
15-30 ml/min	<30	HBPM par exemple. Énoxaparine 2000 UI/24 h		
	>30	HBPM par exemple. énoxaparine 2000 UI/12 h		
<b>Cibler l'activité anti-Xa</b>		Rien	HBPM : éviter le surdosage (<1,5 UI/mL pour l'énoxaparine et la tinzaparine)	HBPM : éviter le surdosage (<1,5 UI/mL pour l'énoxaparine et la tinzaparine)

D'autres options incluent la tinzaparine 3 500 UI/24 h ; daltéparine 5000 UI/24 h. [162]

L'effet bénéfique de l'héparine prophylactique est bien démontré dans une étude du Dr Ning Tang, dans laquelle 449 patients présentant un COVID-19 sévère ont été inclus ; 99 patients ont été traités par des doses prophylactiques d'HBPM. Aucune différence n'a été notée dans la mortalité à 28 jours chez les patients ayant pris de l'héparine par rapport à ceux qui n'en ont pas pris ; lorsqu'un score SIC (coagulopathie due au sepsis)  $\geq$  de 4 a été attribué aux patients, le traitement anticoagulant par HBPM semble être associé à un meilleur pronostic de mortalité. Les patients atteints de COVID-19 avec des D-dimères > six fois la limite supérieure de la normale ont montré une amélioration avec l'utilisation d'une HBPM. [83]

Dans une cohorte d'observation de patients COVID-19 traités avec de l'énoxaparine à dose élevée, une réduction de 60 % de la mortalité et de la détérioration clinique et une réduction de 50 % des thromboembolies veineuses ont été observées par rapport à la prophylaxie à dose standard. Cependant, 3 % des patients recevant l'énoxaparine à forte dose ont développé une hémorragie majeure non fatale. [163]

La coagulopathie représente l'un des déterminants les plus importants de la morbidité et de la mortalité dans la maladie à coronavirus-19 (COVID-19). Une autre étude rétrospective a été menée sur un échantillon de 105 patients hospitalisés traités par énoxaparine par voie sous-cutanée : 80 mg/jour chez des patients de poids normal et d'insuffisance légère à modérée ou de fonction rénale normale ; 40 mg/jour en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ou de faible poids corporel (< 45 kg) ; 100 mg/jour si le poids corporel était supérieur à 100 kg. L'administration d'une dose intermédiaire de LWMH apparaît comme étant la plus efficace et avec un plus fort rapport bénéfice/risque positif, [164] toutefois d'autres études dans ce sens doivent être menées. Plusieurs études suggèrent donc une prophylaxie continue jusqu'à 4 semaines pour les patients hospitalisés atteints de COVID-19 à risque accru après la sortie, avec des facteurs de risque supplémentaires avec des doses prophylactiques d'HBPM. [165]

La thromboprophylaxie dans certaines populations particulières atteintes de COVID-19 telles que la grossesse (ante-partum et post-partum) doit prendre en considération leurs particularités. En effet, l'infection au COVID-19 pendant la grossesse est associée à un risque considérablement accru de complications, y compris la TEV maternelle, l'admission à l'UIT et le décès, mais aussi une éventuelle insuffisance placentaire [166,167].

Les directives de la société concernant la thromboprophylaxie pendant la grossesse avec COVID-19 varient. A condition que le risque d'hémorragie soit faible et que le travail ne soit pas prévu dans les 12 heures, une thromboprophylaxie par HBPM est généralement préconisée pour toutes les patientes hospitalisées en ante-partum et en post-partum et les patientes renvoyées chez elles et qui ont un score de risque TEV plus élevé ( $\geq 3$ ) au moment de la réservation. Pour cela, une thromboprophylaxie doit être poursuivie pendant 10 à 42 jours après la sortie, une durée plus prolongée étant privilégiée pour les patients covid19 présentant une forme sévère. [168]

Par ailleurs, des études ont rapporté l'utilisation de 1,5 mg/kg d'HBPM (énoxaparine) par jour chez des patients ayant des taux de D-dimères > 1 000 µg/L dans l'USI. En fait, dans une étude récente, l'association entre la dose prophylactique (0,5 mg/kg deux fois par jour) et thérapeutique (1 mg/kg deux fois par jour) d'HBPM, et la mortalité chez les patients COVID-19 a été recherchée rétrospectivement, et il a été vérifié que l'utilisation de la dose thérapeutique d'énoxaparine a réduit la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sévère. [169 ,170]

### **3-5- Interactions médicamenteuses et précaution d'emplois :**

#### ❖ Interactions médicamenteuses :

-Associations contre indiqué : Injection intramusculaire, ponctions et injections intraarticulaire ou intra artérielle, infiltration sympathiques. [77]

-Association déconseillée : Les salicylés systémiques, l'aspirine à des doses anti-inflammatoires, les anti-inflammatoire non stéroïdiens, les thrombolytiques et anticoagulants.

-Association faisant l'objet de précautions d'emploi : l'aspirine utilisé à une dose antiagrégante, le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, à cause du risque hémorragique;\_le Dextran 40 et les glucocorticoïdes systémiques. [171]

#### ❖ Précaution d'emplois : [77]

-Evaluer la fonction rénale avant le traitement (en particulier chez le sujet ayant plus de 75 ans : Ajustement posologique si la clairance de la créatinine est entre 70 et 30 ml /min et utilisation non recommandée si la clairance est <30 ml/min.

-En chirurgie, en traumatologie, en cas d'antécédent de thrombopénie et chez les malades grave, numération des plaquettes avant traitement puis 2 fois par semaine pendant 3 semaines. Chez les autres patients une numération initiale est suffisante mais doit être renouvelée en cas de suspicion de thrombopénie induite : thrombose, lésion cutanée douloureuse au site d'injection, réaction allergique.

-Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique, hypertension artérielle, antécédent ulcéreux, maladie vasculaire chorio-rétinienne, et en période postopératoire après chirurgie du cerveau ou de la moelle spinale.

-Utilisation pendant la grossesse ne doit pas être envisagée qu'en cas de nécessité stricte.

-L'allaitement est autorisé.

### **3-6-Contre-indications :**

-Antécédent d'allergie aux produits.

-Et /ou Thrombopénie induite par l'héparine avec test d'agrégation in vitro positif en présence du produit (très rare).

-Manifestation ou tendance hémorragique (sauf la coagulation intravasculaire disséminée non liée à l'héparine).

-Endocardite bactérienne, ulcère gastroduodénale évolutif.

-Accident vasculaire cérébral hémorragique.

-Administration par voie intramusculaire. [77]

-Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale en cas d'administration de l'énoxaparine sodique à des doses curatives dans les 24 heures précédentes. [158]

#### 4-Intérêt de l'héparine bas poids moléculaire par rapport à l'héparine non fractionnée :

Tableau IX: Les avantages et les lacunes des HNF et HBPM [172]

Héparine	Avantages	Lacunes
<b>Non fractionné (UFH)</b>	Action rapide	Demi-vie plasmatique courte
	Une plus grande flexibilité pour la titration de la dose, ainsi que l'arrêt du traitement	La nécessité d'une administration par perfusion continue
	Possibilité de surveiller l'effet grâce à la surveillance de l'activité TCA et anti-facteur Xa	Nécessité d'une surveillance fréquente de l'effet par des paramètres de laboratoire
	Utilisation indépendante de la fonction rénale	Incidence plus élevée de TIH, de réactions cutanées ou d'ostéoporose lors d'une utilisation à long terme
	Existence d'un antidote sous forme de sulfate de protamine	Risque de saignement plus élevé
<b>Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)</b>	Une plus grande biodisponibilité	Effet après 20-30 minutes
	Possibilité d'ajustement plus rapide de la dose	Le sulfate de protamine a un effet mineur sur l'HBPM
	Moins de risque de TIH	Demi-vie plasmatique prolongée en cas d'insuffisance rénale (en particulier l'énoxaparine)
	Incidence plus faible de l'apparition de l'ostéoporose	

#### 5-Surveillance biologique de l'HBPM :

La réduction voire l'élimination du suivi du traitement anticoagulant constitue l'un des avantages des HBPM. En effet, aucune surveillance n'est indispensable autre que la numération des plaquettes à l'exception de certains sujets en situation de fragilité pour lesquels la surveillance est réalisée via la mesure de l'héparinémie. (173)

Les HBPM sont susceptibles d'entraîner une prolongation du TCA (à partir de 0,6 UI/mL d'HBPM) [174] en particulier en cas de surdosage ou d'accumulation, cependant cet effet sur le TCA est moindre en comparaison avec l'HNF. Cette influence sur le TCA dépend de l'activité anti-IIa de la molécule et varie donc en fonction des spécialités. Par conséquent, lors de la surveillance biologique d'un traitement par HBPM, le TCA n'est pas utilisé et la mesure de l'activité anti-Xa est préconisée à sa place. [39]

Les recommandations suggèrent la surveillance de l'intensité du traitement anticoagulant par un dosage de l'activité anti-Xa au pic de concentration (4 heures après la prise) et en se basant sur différentes valeurs cibles déduites des études cliniques et associées au type d'HBPM et à son rythme d'administration. Les niveaux seuils d'activité anti-Xa qui déterminent un surdosage ne sont pas encore étudiés pour toutes les molécules. [175,176,177] Néanmoins, une des principales limites de la mesure de l'activité anti-Xa est le fait que les seuils thérapeutiques ne sont pas toujours validés en termes de résultats cliniques [178]. La variabilité des dosages chromogéniques existants dans le marché constitue également une autre limite à la mesure de cette activité. [179, 180] Ainsi que la grande différence inter-laboratoire qui existe dans les résultats obtenus. [174]

La surveillance régulière des HBPM ne se révèle pas justifiée tant que la variabilité interindividuelle est relativement faible. [20] Ainsi, en cas de traitement préventif, la surveillance de l'héparinémie ne semble pas avoir été privilégiée en raison des faibles doses administrées [20, 181].

Par ailleurs, le traitement par HBPM à la dose de 100 U anti-Xa/kg chaque 12 heures permet d'obtenir une marge thérapeutique (0,5-1 U anti-Xa/ml, par voie sous-cutanée 4 heures suivant la précédente administration), en ce qui concerne INNOHEP® et FRAXODI®, qui devrait se situer entre 0,8 et 1,5 UI/ml [181, 20]. Ce concept de zone thérapeutique a de nombreuses significations, en effet il permet de vérifier que le traitement est proche de celui préconisé dans les essais cliniques utilisant ce mode de traitement à base d'HBPM ; en outre, il garantit un bon niveau de prévention des thromboses soit anti-Xa > 0,5 UI/ml tout en évitant des saignements indésirables (anti-Xa < 1 UI). Au cours du traitement par des injections quotidiennes d'HBPM, le statut de la surveillance biologique est incertain.

De plus, l'ajustement de la dose est effectué en fonction du poids corporel du patient plutôt qu'en dosant le taux d'anti-Xa. [20]

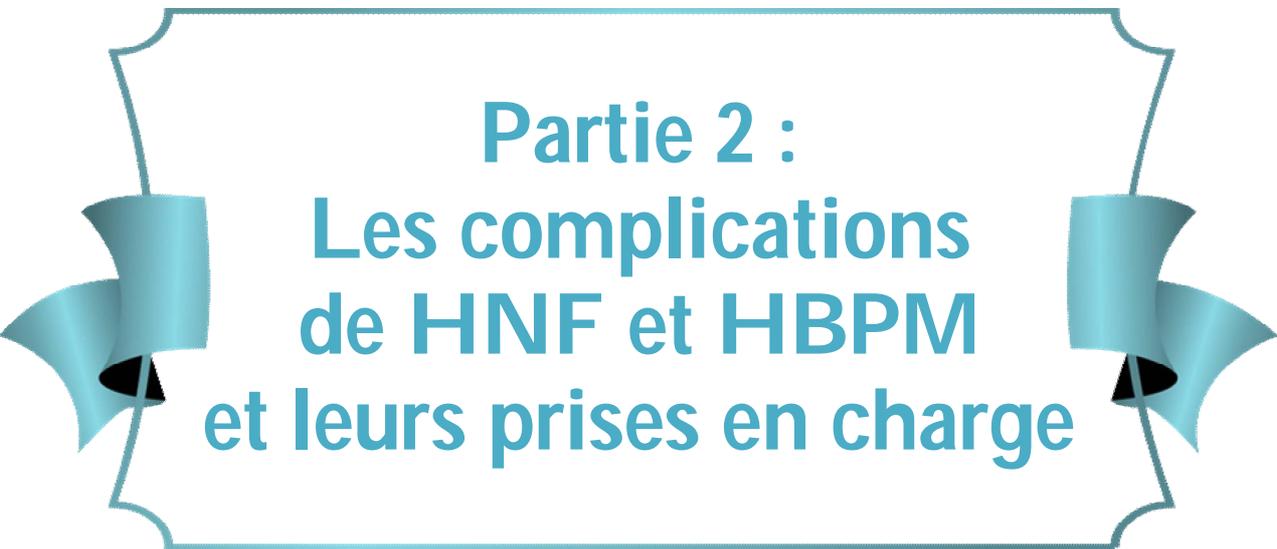
En principe, le dosage de l'héparinémie demeure préconisé dans des cas particuliers lorsque les malades souffrent d'insuffisance rénale qui allonge la demi-vie de l'HBPM. La mesure de l'activité antiX semble donc utilisable en cas d'un risque d'accumulation, chez certaines populations fragiles : en particulier les enfants ; en cas de prescription prolongé d'HBPM, à titre d'exemple pendant la grossesse ; en cas de malnutrition sévère où il existe un risque d'hémorragie; dans les cas d'obésité (HBPM y pas bien absorbée) ; et quand il existe un risque des hémorragies [182, 20, 181].

Il faut noter que les ajustements posologiques chez les patients insuffisants rénaux sont basés sur les taux d'anti-Xa. En effet, il a été démontré que la réduction de la posologie de l'énoxaparine basée spécifiquement sur les anti-Xa réduit le risque de saignement chez ces patients [183,184].

Dans le contexte de la maladie à coronavirus 19(Covid-19), cette surveillance du pic d'anti-Xa est recommandée chez les patients pour une dose intermédiaire et thérapeutique afin d'éviter un surdosage. Le taux d'anti-Xa déterminant un surdosage est différent pour chaque molécule, à titre d'exemple <1,5 UI/mL pour l'énoxaparine et la tinzaparine. [169]

Les HBPM sont susceptible d'induire des TIH de type II associé à des complications thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients. Il est donc indispensable d'effectuer une numération plaquettaire afin de dépister les TIH de façon optimale.

Quelle que soit l'indication de l'héparinothérapie prophylactique ou thérapeutique compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %, en dehors ou en contexte chirurgical récent (survenant dans les 3 mois), la numération plaquettaire est indispensable à effectuer avant le traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis 2 fois par semaine durant un mois (période de risque maximal), puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement si ce derniers s'est avéré prolongé. [185]



**Partie 2 :**  
**Les complications**  
**de HNF et HBPM**  
**et leurs prises en charge**

L'héparine non fractionnée (HNF) et l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), sont désormais largement utilisées en clinique. Leurs indications sont multiples, du traitement des thromboses formées à la prévention en chirurgie et même en milieu médical, en passant par le traitement de l'angine de poitrine instable. L'administration d'HBPM simplifie majoritairement les options de traitement et la surveillance en laboratoire, et réduit les accidents iatrogènes. Malgré ces avancées, des complications du traitement par l'héparine existent toujours, les plus typiques sont des accidents hémorragiques excessifs, en particulier une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), et une résistance au traitement. [186]

Les autres effets indésirables des héparines sont les éruptions cutanées, les réactions d'hypersensibilité et, pour les patients sous traitement à long terme, l'ostéoporose. L'hyperkaliémie a été signalée peu fréquemment et les transaminases sériques augmentent souvent pendant le traitement. [187]

## **I- Accidents hémorragiques :**

### **1-Fréquence et facteurs de risque :**

Le risque accru de saignement est une conséquence inévitable de tout traitement anticoagulant. Ce risque dépend de multiples facteurs. [188] (Tableau X)

De plus, l'hémorragie majeure constitue une complication grave, voire mortelle, associée à l'héparinothérapie. Elle survient chez 0-7% des patients, avec 0-3% de ces cas entraînent une hémorragie fatale. [61]

La conduite à tenir en cas d'accident déclaré doit être connue et les principes de suivi du traitement assurant généralement une prophylaxie efficace. [188]

**Tableau X:** Facteurs de risque hémorragique chez les patients traités par les héparines :

Facteurs liés au traitement anticoagulant	Facteurs liés au patient
<p>Facteurs liés à l'héparine</p> <p>Ils comprennent :</p> <p><b>-La dose</b> : [188]</p> <p>Le taux de saignement grave est plus important avec le traitement curatif (environ 5 %) qu'avec le traitement prophylactique (moins de 1 %).</p> <p><b>-Type d'héparine</b> : [188]</p> <p>Dans un contexte chirurgical orthopédique, l'incidence des saignements mineurs et des pertes sanguines totales postopératoires est accrue avec le traitement par HNF</p> <p>Plusieurs études ont montré que l'administration d'HBPM est liée à un risque hémorragique plus faible que l'HNF.</p> <p><b>-La modalité d'administration</b> : La manifestation des saignements majeurs est deux fois plus faible en cas d'administration d'HNF en intraveineuse continue par rapport à son utilisation en discontinu. [188]</p> <p><b>-La durée d'exposition plus longue</b> [190]</p> <p>Au-delà de 10 jours en fonction du contexte et des comorbidités</p> <p><b>-L'intensité de l'anticoagulant</b> [39]</p> <p><b>-Traitement concomitant avec des agents antiplaquettaires ou fibrinolytiques</b> [191]</p>	<p>Facteurs liés au patient</p> <p><b>-Sujet plus âgé</b> [191] : Risque plus élevé à cause de l'élimination rénale ralentie</p> <p><b>-Sexe</b> : plus fréquents chez les femmes âgées [192]</p> <p><b>-Le poids corporel et la consommation excessive d'alcool</b> [193]</p> <p><b>-La réponse biologique du patient (allongement du TCA)</b> [188]</p> <p><b>-Traumatisme ou chirurgie récente</b> [191]</p> <p><b>-Cancer, insuffisance rénale, Insuffisance hépatique</b> [191]</p> <p><b>-Thrombocytopénie ou tendance hémorragique</b> [191]</p> <p><b>-Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou génito-urinaire</b> [191]</p>

## 2 -Aspect clinique :

Il existe des :

- Accidents majeurs tels que l'hémorragie gastro-intestinale, hématome cérébro-méningé, hématome viscéral, etc.
- Accidents mineurs qui sont susceptible de révéler un surdosage comme : épistaxis, hématurie, saignement des gencives, saignement utérin. [194]

En effet, les saignements associés à l'héparine prennent le plus souvent la forme d'hématomes aux points d'injection sous-cutanée (Figure 13), mais des hématomes de plaie se produisent parfois chez des patients recevant une prophylaxie anticoagulante pour une chirurgie majeure. [195] Ces accidents ont une valeur d'avertissement et garantissent une diminution contrôlée de la dose initiale. [194]

- Les hémorragies extériorisées ou non, les complications asymptomatiques peuvent se traduire uniquement par la survenue d'anémie. [192]



**Figure 13:** Hématomes dus à des injections quotidiennes d'HBPM. [194]

### 3 Prise en charge de surdosage :

❖ Inversion de l'héparine non fractionné avec le sulfate de protamine et posologie :

Dans le cas d'une hémorragie cliniquement significative ou d'une intervention chirurgicale d'urgence, l'inversion de l'HNF peut être réalisée par une combinaison des moyens suivants : maintien du médicament (en particulier pour l'administration IV en raison de sa courte demi-vie), administration de protamine, transfusions de produits sanguins et soins de soutien.

En cas d'utilisation de la protamine, son début d'action est rapide, neutralisant généralement l'héparine en 5 minutes, et la durée de l'effet peut persister jusqu'à 2 heures. Pour une inversion immédiate de l'héparine administrée au cours de la dernière heure, 1 mg de protamine est généralement nécessaire pour chaque 100 unités d'héparine administrées. Une quantité moindre de protamine est nécessaire pour l'héparine administrée plus d'une heure auparavant (Tableau IX). [39]

Peu importe la dose administrée, il est indispensable d'évaluer l'effet réversible en évaluant les signes cliniques de saignement et par une surveillance biologique avec du TCA ou de l'héparinémie.

**Tableau XI:** Inversion de l'héparine non fractionné avec le sulfate de protamine. [98]

Temps à partir de l'exposition à l'héparine	Dose de protamine
Moins de 1 h	1 mg de protamine pour chaque 100 unités d'héparine
1-2 h	0,5 mg de protamine pour chaque 100 unités d'héparine
Plus de 2 h	0.25 mg protamine pour chaque 100 unités d'héparine

❖ Inversion de l'héparine de bas poids moléculaire avec sulfate de protamine

Il n'existe pas de méthode éprouvée pour l'inversion complète des HBPM.

La protamine ne peut pas inverser complètement l'effet de l'HBPM, mais elle neutralise l'effet AT [196]. Toute l'activité anti-IIa est inversée, mais seulement 60-80% de l'activité anti-Xa est inversée (énoxaparine 60%, daltéparine 80%) [197,196].

En cas d'urgence d'une hémorragie potentiellement mortelle, il faut administrer de la protamine en IV en même temps qu'une réanimation avec des produits sanguins (c'est-à-dire des plaquettes et des concentrés de globules rouges). Le facteur VIIa activé recombinant est à envisager pour les patients présentant des saignements réfractaires ou des saignements dans des sites critiques (c'est-à-dire intracrâniens). La posologie de la protamine est basée sur le moment de l'administration de l'HBPM. Si l'un des agents a été administré dans les 8 dernières heures, la protamine peut être administrée.

Il est préconisé donc de mesurer le taux d'anti-Xa toutes les 3 heures avec éventuellement des doses répétées de protamine (0,5 mg/quantité requise d'HBPM). [198]

## **II- Thrombopénie induite par l'héparine :**

### **1-Introduction :**

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) représente une complication grave qui peut survenir chez les patients exposés à n'importe quelle forme ou quantité de produits à base d'héparine. [199] Elle se caractérise plus couramment par une chute du nombre de plaquettes au moins 4 jours après l'exposition à l'héparine et survient généralement 5 à 14 jours après l'exposition. [200,201] Alors que la réduction du nombre de plaquettes peut se produire comme une « véritable thrombocytopénie » (c'est-à-dire  $< 150 \times 10^9 /L$ ), la diminution peut également être relative et se manifester par une réduction de 30 à 50 % du nombre initial de plaquettes. [201]

Toutefois en cas d'exposition à l'héparine au cours des 100 derniers jours, la TIH peut survenir dès le premier jour après le traitement à l'héparine en raison de la présence d'anticorps de TIH préexistants lors du traitement précédent [200]. À l'inverse, la TIH à retardement se produit jusqu'à plusieurs semaines après l'exposition à l'héparine [202]

Plus de 50 % des sujets atteints développent une thromboembolie en l'absence de traitement dans les 30 jours suivant le diagnostic. De plus, les patients recevant une HNF ont un risque dix fois plus élevé de développer une TIH que ceux recevant une HBPM. Les patients subissant des interventions chirurgicales majeures associées à une activation plaquettaire importante et à l'exposition à de grandes quantités d'HNF (c'est-à-dire la chirurgie cardiaque) ont un risque plus élevé de développer une TIH (1-5%) par rapport aux patients médicalement malades [203,204].

## 2- Types :

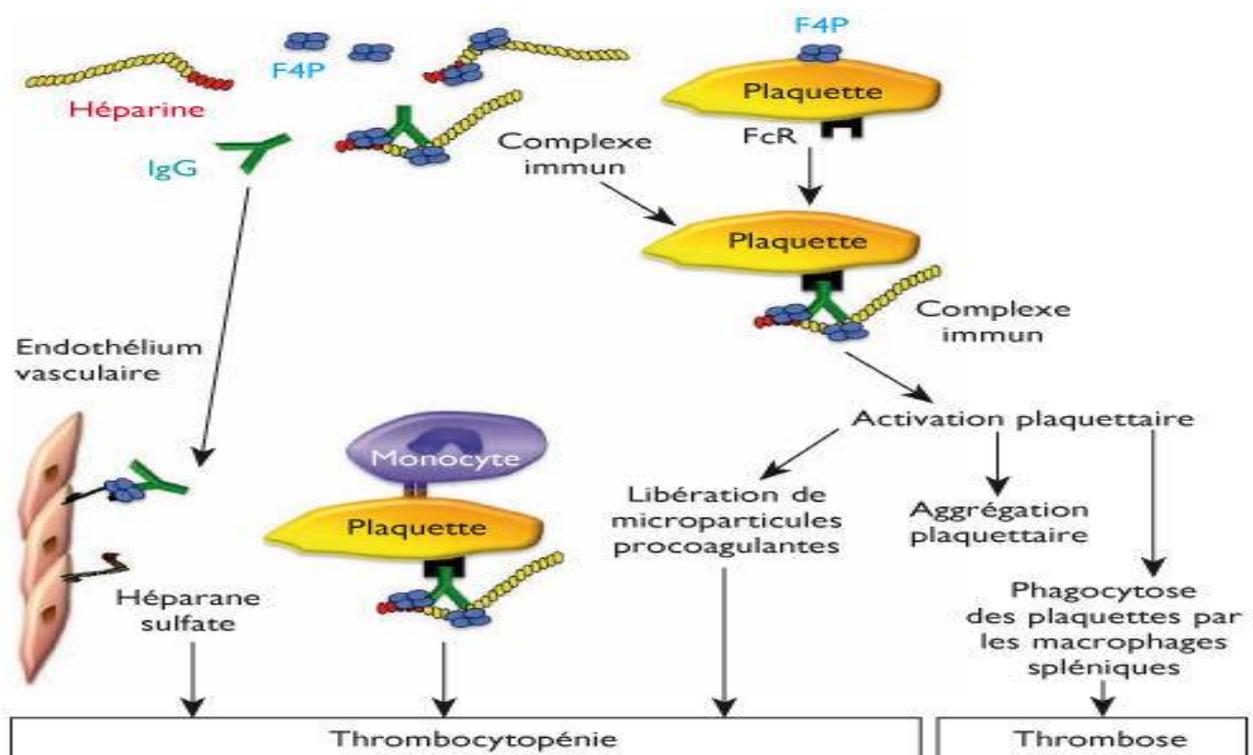
Types de thrombocytopénies secondaires à l'utilisation de l'héparine sont résumés dans le tableau X

**Tableau XII:** Les deux types de TIH [205,206]

Type I	Type II
Réaction à médiation non immunitaire	Réaction immunitaire médiée par des anticorps
Beaucoup plus fréquente que celle de type II	Moins fréquente
Peut survenir dès le premier jour du traitement	Apparition tardive
Bénigne	Très grave
Sans complications	Peut entraîner des complications potentiellement mortelle
La numération plaquettaire se normalisera spontanément, même avec un traitement continu à l'héparine	Baisse tardive de la numération plaquettaire (entre le 5 -ème et le 21 -ème jour de traitement).[207]

### 3-Mécanisme :

La TIH est une réponse à médiation immunitaire qui conduit à l'activation des plaquettes par le biais d'un complexe anticorps IgG-facteur plaquettaire 4 (PF4). [208] En effet, les héparines ont la capacité de former un complexe avec le facteur 4 plaquettaire (F4P), qui déclenche ensuite la formation d'anticorps IgG. [209] Le complexe immunitaire ainsi constitué se fixe sur le récepteur FcγRIIa des plaquettes, favorisant la thrombose par agrégation des plaquettes ainsi que la thrombopénie par élimination prématurée des plaquettes circulantes par le biais du système des phagocytes mononucléaires. [210] (Figure 15).



**Figure 14:** Physiopathologie de la TIH [210]

#### 4-Présentation clinique et complications :

La TIH constitue une affection fortement à risque thrombotique et plus de la moitié des sujets atteints sont susceptibles d'avoir une ou plusieurs complications thrombotiques graves dans la phase aiguë. [211]

Le plus souvent, ce sont les gros vaisseaux veineux qui sont touchés, mais une thrombose microvasculaire entraînant une ischémie des extrémités (Ischémie aiguë de membre inférieur (Figure 16)) avec un risque d'amputation ultérieure est signalée chez plus de 10 % des patients atteints de TIH ayant subi un événement thromboembolique [212,213, 214]



**Figure 15:** Ischémie aiguë de membre inférieur droit avec nécrose secondaire [214]

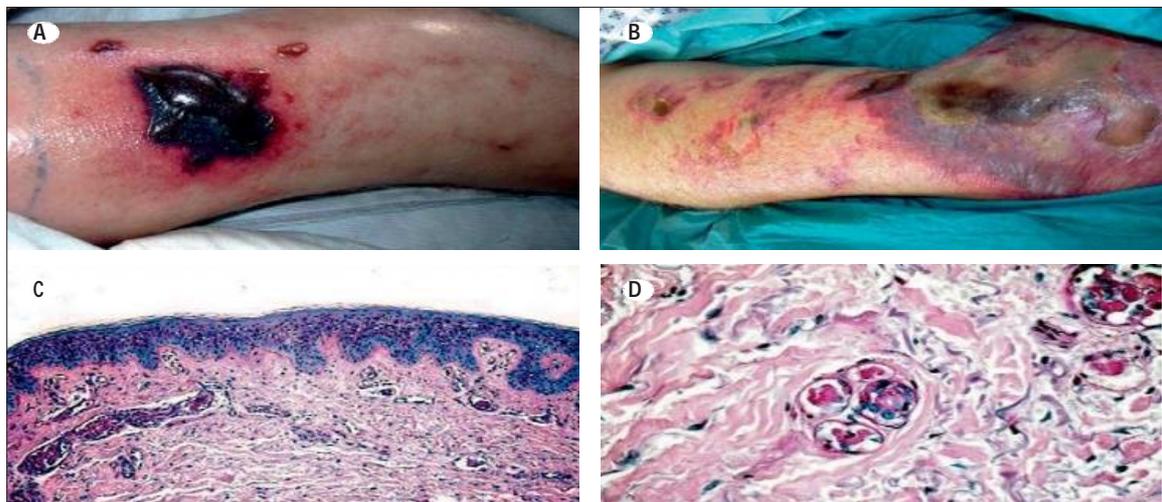
Chez les malades opérés, ce sont les atteintes veineuses qui sont prépondérantes, et la fréquence des embolies pulmonaires est notamment élevée. Toutefois, on constate une fréquence élevée de thromboses artérielles dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Le plus souvent, les thromboses surviennent avant ou en même temps que la thrombopénie. [211]

Malgré la thrombocytopénie, les hémorragies ne sont pas classiquement associées à la TIH. Cependant, une étude récente portant sur 310 patients présentant une suspicion de TIH a révélé que des hémorragies majeures se produisaient chez 40,6 % des patients et qu'elles n'étaient pas moins fréquentes chez les patients atteints de TIH+ (40,9 %). [215]

Ce résultat surprenant souligne la nécessité de poursuivre les recherches. Le type d'hémorragie le plus fréquent dans la TIH est gastro-intestinal, bien qu'une hémorragie intracrânienne, une hémorragie rétropéritonéale et d'autres types d'hémorragie puissent survenir. [216]

Moins fréquemment, les patients atteints de TIH peuvent développer une nécrose cutanée induite par l'héparine (Figure 17), une gangrène des membres ou une réaction de type anaphylaxie suite à un bolus d'héparine.

Les manifestations plus rares et peut-être sous-reconnues de la TIH comprennent l'insuffisance surrénalienne/l'hémorragie surrénalienne secondaire à une thrombose surrénalienne. [217,218]



**Figure 16 :** Présentation clinique et histologique de patients présentant des nécroses cutanées dues à une thrombocytopénie induite par l'héparine. (A) Escarre noire et nécrotique entourée d'un érythème induré sur le mollet droit. (B) Lésion cutanée nécrotique étendue sur le bras gauche (C, D) Microthromboses dans les vaisseaux dermiques (coloration acide périodique de Schiff).

[219,220, 221]

## 5-Diagnostique biologique :

La TIH constitue un syndrome clinico-biologique, dont le diagnostic nécessite une suspicion clinique avec une évaluation précise des risques via l'outil Score 4T. (Figure 19)

Ensuite, des tests de Laboratoire positifs. [211,199] La Figure 21 résume les étapes diagnostiques et interventionnelles pour le patient suspecté de TIH.

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
<b>Thrombocytopenia</b> Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the % of platelet fall. (Select only 1 option)	<input type="radio"/> > 50% platelet fall AND nadir of $\geq 20$ AND no surgery within preceding 3 days	<input type="radio"/> > 50% platelet fall BUT surgery within preceding 3 days OR <input type="radio"/> any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg, 30-50% platelet fall or nadir 10-19)	<input type="radio"/> < 30% platelet fall <input type="radio"/> any platelet fall with nadir < 10
<b>Timing (of platelet count fall or thrombosis*)</b> Day 0 = first day of most recent heparin exposure (Select only 1 option)	<input type="radio"/> platelet fall day 5-10 after start of heparin <input type="radio"/> platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5-30 days	<input type="radio"/> consistent with platelet fall days 5-10 but not clear (eg, missing counts) <input type="radio"/> platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days <input type="radio"/> platelet fall after day 10	<input type="radio"/> platelet fall $\leq$ day 4 without exposure to heparin in past 100 days
<b>Thrombosis (or other clinical sequelae)</b> (Select only 1 option)	<input type="radio"/> confirmed new thrombosis (venous or arterial) <input type="radio"/> skin necrosis at injection site <input type="radio"/> anaphylactoid reaction to IV heparin bolus <input type="radio"/> adrenal hemorrhage	<input type="radio"/> recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants <input type="radio"/> suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) <input type="radio"/> erythematous skin lesions at heparin injection sites	<input type="radio"/> thrombosis suspected
<b>Other cause for Thrombocytopenia**</b> (Select only 1 option)	<input type="radio"/> no alternative explanation for platelet fall is evident	<b>Possible other cause is evident:</b> <input type="radio"/> sepsis without proven microbial source <input type="radio"/> thrombocytopenia associated with initiation of ventilator <input type="radio"/> other	<b>Probable other cause present:</b> <input type="radio"/> within 72 h of surgery <input type="radio"/> confirmed bacteremia/fungemia <input type="radio"/> chemotherapy or radiation within past 20 days <input type="radio"/> DIC due to non-HIT cause <input type="radio"/> posttransfusion purpura (PTP) <input type="radio"/> platelet count < 20 AND given a drug implicated in causing D-ITP (see list) <input type="radio"/> non-necrotizing skin lesions at LMWH injection site (presumes DTH) <input type="radio"/> other
<b>Drugs implicated in drug-induced immune thrombocytopenia (D-ITP)</b>			
<b>Relatively Common:</b> glycoprotein IIb/IIIa antagonists (abciximab, eptifibatide, tirofiban); quinine, quinidine, sulfa antibiotics, carbamazepine, vancomycin <b>Less Common:</b> actinomycin, amitriptyline, amoxicillin/piperacillin/nafcillin, cephalosporins (cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone), celecoxib, ciprofloxacin, esomeprazole, fexofenadine, fentanyl, fucidic acid, furosemide, gold salts, levofloxacin, metronidazole, naproxen, oxaliplatin, phenytoin, propranolol, propoxyphene, ranitidine, rifampin, suramin, trimethoprim. Note: This is a partial list.			

Figure 17: Le "score 4T" pour le diagnostic de la thrombocytopenie induite par l'héparine. [208]

Il existe deux tests généraux pour diagnostiquer la TIH : les tests immunologiques et les tests fonctionnels. Le test immunologique est la 1<sup>ère</sup> étape et sert de dépistage pour exclure la TIH. Par la suite, un test fonctionnel permet d'établir le diagnostic.

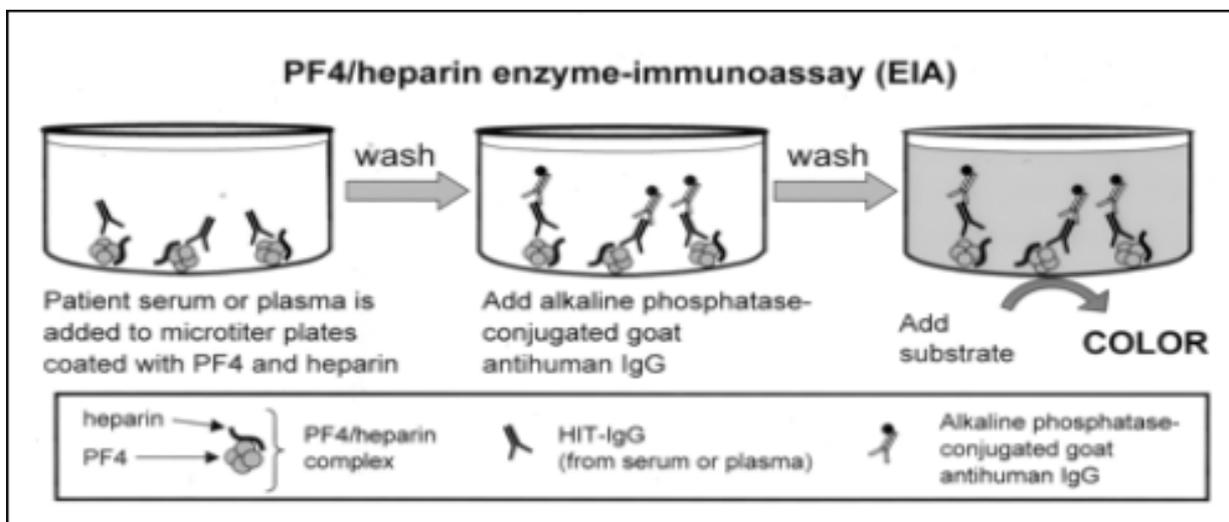
[222]

❖ Les tests immunologiques :

Ils sont utilisés pour détecter et mesurer les anticorps dirigés contre les complexes PF4-héparine. Ces tests sont accessibles, très sensibles (97 %), [222] et donnent un résultat rapide. Cependant, les immunodosages ont une spécificité variable et médiocre, de l'ordre de 30 à 80 % selon le test. [222,223] En raison de sa valeur prédictive négative élevée, un immunodosage négatif exclut la TIH. En revanche, un résultat positif ne confirme pas le diagnostic, étant donné la faible spécificité.

-Le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) PF4/héparine Incidence

Il détecte les anticorps anti-PF4 modifiés circulants de manière très sensible, mais avec une faible spécificité. [224]. Ainsi que l'identification de l'isotype de l'immunoglobuline (IgG, IgA et IgM). Ce dernier peut identifier des complexes PF4 liés à l'héparine ou à d'autres structures poly anioniques (polyvinylsulfonate). Quand la densité optique dépasse un seuil donné, le résultat est positif.[225]



**Figure 18:** Principe du test ELISA PF4-héparine [20].

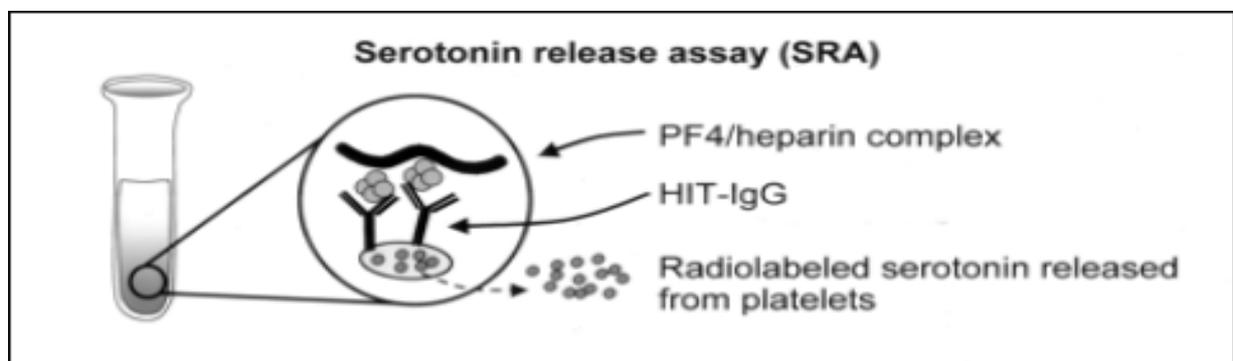
Les autres incluent le test immunologique sur gel de particules, les tests à flux latéral, les tests automatisés à base de latex et les tests automatisés à base de chimioluminescence. [222]

❖ Les tests fonctionnels :

Ils mesurent l'activation plaquettaire due à la liaison de l'anticorps PF4/héparine et à la réticulation des récepteurs FcγRIIa plaquettaires. [226]

-Test de libération de sérotonine (SRA) :

C'est un test de confirmation et considéré comme l'étalon-or. Cependant, il n'est pas rapide et délicat à effectuer [226]. Il consiste à quantifier la libération de sérotonine marquée au <sup>14</sup>C par des plaquettes témoins lavées et exposées à un mélange d'héparine et de plasma de patient. Le principe repose sur l'incubation de plaquettes de référence en contact avec de la sérotonine marquée. Par la suite, ces plaquettes seront lavées et mises en contact avec le sérum du malade et différentes doses d'héparine. Les plaquettes s'activent et libèrent la sérotonine marquée en présence d'anticorps IgG spécifiques. La radioactivité du surnageant est ensuite mesurée. Ce test se caractérise par une sensibilité et une spécificité de plus de 90%. La réalisation longue et limitée est destinée à de rares laboratoires spécialisés. [227,228] Un SRA positif confirme le diagnostic de la TIH



**Figure 19:** Démonstration du SRA [216].

-Les autres tests fonctionnels comprennent l'agrégométrie par transmission de lumière, [222,229] Le test d'expression de la sélectine P dépendant du PF4 (PEA), [230] et la cytométrie de flux.[222]

## **6-Prise en charge thérapeutique de la TIH:**

Il est nécessaire d'arrêter toute exposition à l'héparine dès la première suspicion de TIH sans attendre les résultats des tests de laboratoire. Cela inclut l'HNF et l'HBPM, les rinçages à l'héparine et toute ligne ou perfusion revêtue d'héparine. En raison de l'état hautement prothrombotique de la TIH, il est primordial d'initier immédiatement une anticoagulation alternative à la posologie spécifique du traitement de la TIH, indépendamment de la présence d'une thrombose. [199]

Si une thérapie anticoagulante alternative est nécessaire en phase aiguë de la TIH, il faut l'administrer à une posologie à visée curative à cause du très haut risque de survenue de complications de la thrombose [230].

Les Alternatives utilisés dans la prise en charge thérapeutique de la TIH sont indiqués dans le Tableau XI

**Tableau XIII:** Agents utilisés dans le traitement de la TIH

Agent traitant	Commentaires
<p><b>Danaparoïde sodique</b></p> <p>(Inhibiteur indirect du facteur Xa)</p> <p><b>Argatroban.</b></p> <p>(Inhibiteur direct de la thrombine)</p>	<p>-Elles constituent les traitements actuellement autorisés.</p>
<p><b>Antagoniste de la vitamine K (AVK)</b></p>	<p>- Ils sont contre-indiqués dans la phase aiguë de TIH. Les patients recevant des AVK lorsque la TIH est diagnostiquée doivent arrêter immédiatement ce traitement et le traitement doit être inversé avec la vitamine K [232,208].</p>
<p><b>Fondaparinux</b></p> <p>(Inhibiteur indirect du facteur Xa)</p>	<p>-Ils ne sont pas autorisés dans cette indication. Le fondaparinux, injecté en sous-cutané, n'a pas été clairement évalué lors du TIH, cependant plusieurs séries de cas ont été publiées récemment. Ce médicament apparaît comme une option thérapeutique efficace et sûre au TIH. [233,234].</p>
<p><b>Bivalirudine</b></p> <p>(Inhibiteur direct de la thrombine)</p>	<p>De plus, selon l'ACCP, en cas de TIH aiguë ou subaiguë (ou les patients ayant des antécédents de TIH mais ayant encore des anticorps) qui nécessitent une intervention cardiaque urgente ou lors d'une intervention coronaire percutanée, la bivalirudine est préférée aux autres anticoagulants. [103]</p>
<p><b>Anticoagulants oraux directs (AOD)</b></p>	<p>- Ce sont des agents très prometteurs pour le traitement oral de la TIH du fait de leur absence d'interaction avec le FP4. Bien que certains rapports de cas indiquent que ces nouvelles thérapies sont bien tolérées et efficaces, d'autres études doivent encore être menées pour valider ces observations préliminaires. De ce fait, une étude à un seul bras avec le plus petit nombre de patients semble confirmer le bénéfice du rivaroxaban chez les patients atteints de TIH établie. [235]</p>
<p><b>Immunoglobuline intraveineuse (IgIV)</b></p>	<p>Elles ont été décrites comme un traitement efficace dans les cas de TIH sévère et réfractaire. Ainsi comme une nouvelle approche préventive chez les patients ayant déjà reçu un diagnostic de TIH avec des anticorps persistants et qui doivent subir une chirurgie urgente nécessitant une héparine peropératoire, comme dans le cas de la transplantation cardiaque et de la chirurgie vasculaire. [236,237]</p>
<p><b>Transfusions de plaquettes</b></p>	<p>Elles sont contre-indiquées pendant la phase aiguë, car les plaquettes transfusées peuvent se lier aux IgG et s'activer et libérer du PF4, aggravant ainsi l'état d'hypercoagulabilité. [231]</p>

### **III-Resistance à l'héparine :**

Elle se détermine comme la nécessité de fortes doses d'héparine pour aboutir à un niveau d'anticoagulation ciblé. En effet, une définition rapportée suggère que le besoin de plus de 35 000 U par jour pour atteindre l'anticoagulation constitue une résistance à l'héparine. Cependant, l'identification de cette dernière est encore compliquée par l'absence de consensus sur le niveau cible approprié et la meilleure méthode pour mesurer les effets de l'héparine. [239]

La résistance à l'héparine fait généralement référence à un effet de l'HNF, pour laquelle les posologies sont mesurées et adaptées, plutôt qu'à l'HBPM, qui n'est pas systématiquement surveillée par des tests de laboratoire. Malgré le fait qu'elle soit rarement évoquée en milieu hospitalier, la résistance à l'héparine a toutefois été signalée chez des malades en état critique infecté du Covid-19 et à haut risque thrombotique [240,241]

#### **1-Mécanisme de résistance :**

L'identification de la cause de la résistance à l'héparine repose sur des données de laboratoire et des données cliniques. De nombreux mécanismes sont responsables de la résistance et sont liés à la combinaison des caractéristiques distinctes de l'héparine non fractionnée et de facteurs spécifiques au patient. (Tableau XII)

**Tableau XIV:** Les mécanismes responsables de la résistance à l'héparine

Facteurs liés aux caractéristiques distinctes de l'héparine non fractionnée		Facteurs liés au patient
<b>Liaison non spécifique</b>	<b>Niveau élevé de facteur de coagulation</b> <b>Et Covid-19</b>	<b>Carence en antithrombine</b>
<p>L'héparine chargée fortement négative se lie à de nombreuses protéines :</p> <p>-Le F4P, Le VWF, Facteur VIII, Fibrinogène.</p> <p>Ainsi qu'aux monocytes, cellules endothéliales, et surfaces non endothéliales, y compris les tubulures intraveineuses et les composants du circuit extracorporel. [242,243]</p> <p>Cette liaison de l'HNF avec ces substances sont responsables de la grande variabilité de la réponse du patient et des nécessités de dose que l'on ne constate pas avec les chaînes plus courtes d'HBPM [244]</p>	<p>-En cas d'infection à Covid-19 et d'autres états inflammatoires aigus, des concentrations accrues de facteur VIII et de fibrinogène raccourcissent le TCA. [245]</p>	<p>-Elle est associée à des multiples états pathologiques en particulier les maladies hépatiques, les septicémies, une CIVD aiguë, l'utilisation d'asparaginase en cas de leucémie aiguë. [246]</p>

## 2-Prise en charge de la résistance à l'héparine

L'utilisation de bolus d'HNF et l'évaluation de la réponse des valeurs du TCA 1 à 2 heures après l'administration peuvent être utiles chez les patients suspectés de résistance à l'héparine. De plus, la surveillance de l'effet de l'anticoagulation par les taux d'anti-Xa plutôt que par les taux de TCA peut permettre de réduire les doses d'HNF tout en maintenant les mêmes résultats cliniques et en réduisant théoriquement le risque de saignement. [239]

Une anticoagulation alternative peut être poursuivie avec un inhibiteur direct de la thrombine, tel que la bivalirudine, étant donné qu'il ne nécessite pas d'AT pour produire ses effets anticoagulants.

De plus, ces agents sont fréquemment administrés chez les patients gravement malades en réanimation, y compris ceux atteints de Covid-19. [128]

## IV-Autres complications :

### 1-Lésions cutanées :

L'héparinothérapie peut se compliquer par l'apparition des lésions cutanées qui sont soit eczémateuses et prurigineuses, soit prennent la forme d'une éruption urticarienne généralisée avec œdème de Quincke ; certains patients présentent parfois une éosinophilie [247-248]. Le risque de sensibilisation est corrélé au poids moléculaire de l'héparine et le plus élevé avec l'HNF, moindre avec les HBPM [249].

Ainsi, différentes complications dermatologiques de l'utilisation HBPM ont été décrites, telles que les hématomes, la nécrose, l'urticaire et la dermatose bulleuse hémorragique. Il s'agit du premier cas rapporté de pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par l'énoxaparine, un effet secondaire rare de l'HBPM largement prescrit depuis de nombreuses années. Des tests épicutanés doivent être donc réalisés pour définir les possibilités du relais par l'AVK en cas de nouveau sous-dosage, ou de fenêtre thérapeutique périopératoire. [250]



**Figure 20:** Pustulose exanthématique aiguë généralisée. [250]

## **2-Hyperkaliémie et élévation des transaminases**

L'héparine est un inhibiteur de la production d'aldostérone, entraînant des augmentations de potassium sérique au-dessus de la plage normale chez 7 % des personnes exposées [251]. La surveillance du potassium à des intervalles de 34 jours est recommandée en cas d'insuffisance rénale ou d'autres facteurs de risque d'hyperkaliémie.

Les héparines augmentent également les transaminases, mais ces modifications ne semblent pas refléter une insuffisance hépatique ou d'autres organes. Des taux de transaminases supérieurs à la ligne de base sont observés chez 95 % des personnes recevant une héparinothérapie, sont plus fréquents chez les hommes et ne semblent pas liés à la source de l'anticoagulant [252,253]. L'augmentation maximale moyenne est de 3,6 pour l'alanine transaminase et de 3,1 pour l'aspartate transaminase ; les valeurs reviennent à la normale lorsque l'exposition à l'héparine prend fin.

## **3-Ostéoporose :**

En plus de ses effets anticoagulants, l'HNF supprime la formation des ostéoblastes et active les ostéoclastes, ce qui peut entraîner une ostéoporose en cas d'utilisation prolongée [39].

La plupart des données sur l'ostéopénie liée à l'HNF sont issues de rapports de cas de patientes requérant un traitement à long terme ou une prévention de la TEV durant la grossesse, car ces effets sont rarement observés avec l'HNF à court terme. Le risque de développer une ostéopénie et le degré de dégénérescence osseuse ne semblent pas systématiquement corrélés à la dose d'HNF ou au traitement, et les effets peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement [254, 255]. L'une des plus grandes études d'observation de femmes enceintes sous HNF prophylactique à long terme a déterminé que 2 à 3 % des patientes ont développé des fractures vertébrales, ce qui est remarquable étant donné que cette jeune population présente généralement peu de facteurs de risque d'ostéoporose [256].

Concernant les HBPM, le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé, bien que ce risque n'ait pas été observé avec la daltéparine. [257]



# Conclusion

Les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaires sont des anticoagulants très couramment utilisées dans la prévention et le traitement des thromboses ou dans de multiples contextes cliniques, notamment en cardiologie et plus récemment dans la prise en charge de l'infection à Covid-19.

Leur efficacité antithrombotique est associée à un risque de complications, surtout hémorragiques, potentiellement sévère. L'incidence notable et le pronostic grave des hémorragies leur confèrent un aspect accidentel qui doit être géré de manière optimale.

La thrombocytopénie induite par l'héparine reste l'une des complications les plus importantes pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une meilleure compréhension de cette entité permet aux cliniciens avertis d'accorder une vigilance spécifique en cas d'administration des héparines.

La sécurité d'usage des héparines repose en grande partie sur une connaissance approfondie de leur pharmacocinétique et sur le strict respect des procédures de prescription, de surveillance biologique, bien que la prescription d'héparines de bas poids moléculaire dans de nombreuses indications ait permis de faciliter leur emploi.

Le clinicien et le biologiste doivent jouer un rôle crucial dans le processus décisionnel pour une gestion optimale de l'héparinothérapie, et ceux de la surveillance biologique qui sont également primordiales.



# Résumés

## Résumé

**Titre :** Les héparines : Revue générale

**Auteur :** Boukhatem Fatimaez-zahra

**Mots-cles :** Héparine -Pharmacocinétique-Surveillance biologique

L'héparine non fractionnée est un polysaccharide sulfaté de glycosaminoglycane généralement extrait à partir d'intestins de porc et de poumons ou d'intestins de vache. En raison de sa mauvaise biodisponibilité et de la variabilité importante de la réponse interindividuelle, des héparines de faible poids moléculaire, obtenues à partir du fractionnement de l'héparine non fractionnée, ont été développées. Ces deux anticoagulants jouent non seulement un rôle important dans la prise en charge des événements thrombotiques induite par COVID-19, mais ils peuvent avoir également d'autres rôles dans la gestion de la maladie en plus de la prévention de thrombose pulmonaire.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les données actuelles sur les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire, en se focalisant sur leurs propriétés pharmacocinétiques et sur le rôle essentiel du laboratoire d'hématologie dans le suivi du traitement.

Les tests courants faciles à réaliser et utilisés dans le cadre de la surveillance biologique de l'héparine comprennent la numération plaquettaire, le temps de céphaline avec activateur et la mesure de l'héparinémie. En générale, cette surveillance demeure indispensable à la recherche de ses éventuelles complications, en particulier la thrombopénie induite par l'héparine, qui représente une véritable situation critique pouvant conduire à des événements thrombotiques graves. A ces complications s'ajoute le risque d'hémorragie et de résistance à l'héparine, qui peuvent être mortels s'ils ne sont pas pris en compte.

## Abstract

**Title:** Heparins: General Review

**Author:** Boukhatem Fatimaez-zahra

**Keywords:** Heparin - Pharmacokinetics – Biological monitoring

Unfractionated heparin is a sulfated glycosaminoglycan polysaccharide usually extracted from pig intestines and lungs or cow intestines. Because of its low bioavailability and high interindividual response variability, low molecular weight heparins, obtained from fractionation of unfractionated heparin, have been developed. These two anticoagulants not only play an important role in the management of COVID-19-induced thrombotic events, but they may also have other roles in disease management in addition to prevention of pulmonary thrombosis.

The objective of this work is to review the current data on unfractionated and low molecular weight heparins, focusing on their pharmacokinetic properties and the essential role of the hematology laboratory in the follow-up of the treatment.

Common, easy-to-perform tests used in biological monitoring of heparin include platelet counts, activated partial thromboplastin time, and heparin activity measurement. In general, this monitoring remains essential to detect possible complications, in particular heparin-induced thrombocytopenia, which represents a real critical situation that can lead to serious thrombotic events. In addition to these complications, there is the risk of hemorrhage and heparin resistance, which can be fatal if not taken into account.

## ملخص

العنوان: الهيبارين: مراجعة عامة

من طرف: فاطمة الزهراء بوخاتم

الكلمات الأساسية: الهيبارين - الحركية الدوائية - المراقبة البيولوجية

الهيبارين الغير مجزأ، هو متعدد سكاريد مكبرت من الغليكوسامينو غليكان، عادة ما يستخرج من أمعاء الخنازير و رثتي أو أمعاء البقر .

نظرا لضعف توافره الإحيائي والتباين الكبير في استجابة الفرد للعلاج، تم تطوير الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي الناتج عن تجزئة الهيبارين الغير مجزأ.

لا يلعب هذان النوعان من مضادات التخثر دورًا مهمًا فقط في إدارة الأحداث

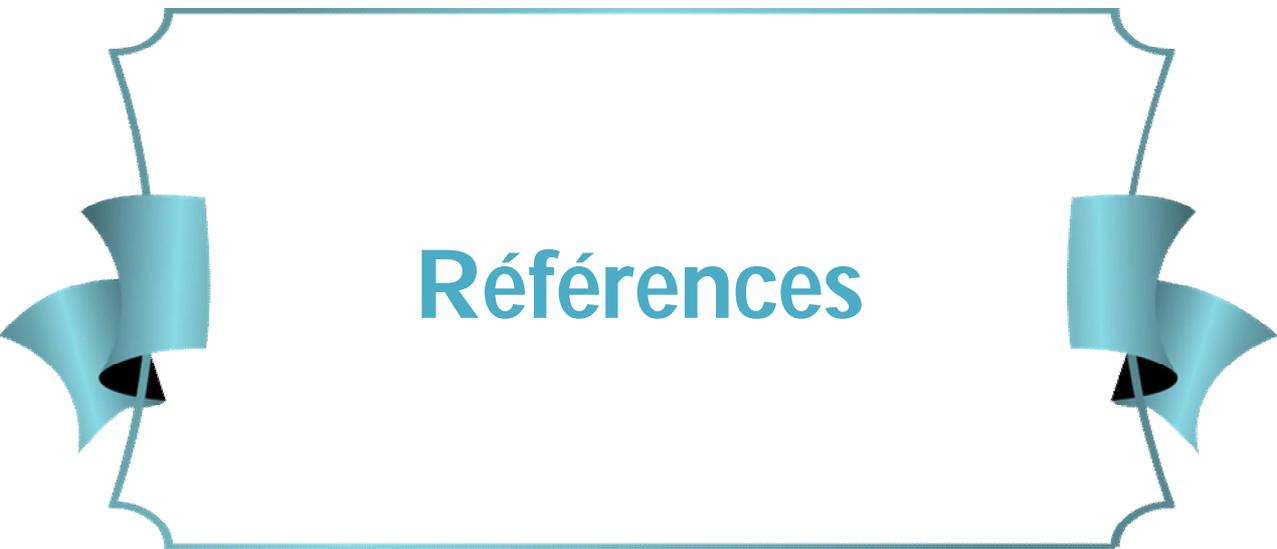
التخثرية التي يسببها كوفيد-19 ، ولكن قد يكون لهما أيضًا أدوارًا أخرى في إدارة المرض بالإضافة إلى الوقاية من تجلط الدم الرئوي.

الهدف من هذا العمل هو مراجعة البيانات الحديثة عن الهيبارين غير المجزأ و منخفض الوزن الجزيئي، مع التركيز على خصائص الحرائك الدوائية و الدور الأساسي لمختبر علم الدم في مراقبة العلاج.

تشمل الاختبارات الشائعة سهلة الأداء التي تستعمل في الرصد البيولوجي للهيبارين تعداد الصفائح الدموية، الوقت الجزئي للثروموبلاستين مع المنشط ومقايسة نشاط الهيبارين.

بشكل عام، تظل هذه المراقبة ضرورية للبحث عن تعقيداته المحتملة، خصوصا نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين التي تمثل حالة حرجة حقيقية يمكن أن تؤدي إلى تخثر خطير.

بالإضافة إلى هذه المضاعفات ، هناك خطر حدوث نزيف ومقاومة للهيبارين ، والتي يمكن أن تكون مميتة إذا لم يتم أخذها بعين الاعتبار.



# Références

- [1] P. De Moerloose, Boehlen F. Hémostase 2005–2006, Service d'angiologie et hémostase, hôpitaux universitaires et faculté de médecine de Genève.
- [2] De Revel. T, and Doghmi.K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dentisterie, 2004. 1(1): p. 71-81.
- [3] Dubœuf, S. and Pillon.F, L'hémostase, quelques notions de physiologie. Actualités Pharmaceutiques, 2010. 49(501): p. 14-15.
- [4] Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims: Boehringer Ingelheim; 1997.
- [5] Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier; 1995.
- [6] Harroche. A et Rothschild.C , « Diagnostic d'un syndrome hémorragique de l'enfant », J. Pédiatrie Puériculture, vol. 32, no 1, p. 1-11, févr. 2019.
- [7] <https://mhemofr.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/> Consulté sur internet le 05/10/2021
- [8] Rapport hemostase et coagulation\_tome 1 – has biologie des anomalies de l'hémostase,Service évaluation des actes professionnels has. juillet 2011.
- [9] Berthélémy, S., Le bilan d'hémostase et de coagulation. Actualités Pharmaceutiques, 2015. 54(542): p. 59-61.
- [10] Piquard, L. (2013). L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées <https://www.actusoins.com> consulté le 05/10/2021
- [11] Zaidi.A, Green.L, Physiology of haemostasis, Anaesthesia and Intensive Care Medicine. ,2019
- [12] <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/Physiologie%20de%20l%27hemostase.pdf> Physiologie de l'hémostase : - Faculté de Médecine

- [13] Belleville, T., et al. Surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K chez le patient âgé. in Annales de Biologie Clinique. 2014.
- [14] Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958e65.
- [15] Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 1996: 459e64
- [16] Schved JF. “Physiologie de l’hémostase” Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes. MB7-H3-Hémostase. 1-6, 2007.
- [17] Mikael, P., comparaison in vitro de l’effet du plasma frais congelé et d’un concentré de complexe prothrombinique sur la génération de thrombine en transplantation hépatique orthotopique, in Académie d’Orléans –Tours2016, Université François-Rabelais.
- [18] DOLISI, G. ; Available from: [http://www.biotop.net/Terminologie/I/abreviations\\_I.htm](http://www.biotop.net/Terminologie/I/abreviations_I.htm).
- [19] Wardrop, D. and D. Keeling, The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*, 2008. 141(6): p. 757-763.
- [20] Potron G, Nguyen P. Héparines. *Encycl Méd Chir* 2001; 19-3560 ; 11 p.
- [21] Kassis J. Thrombocytopénie : portez une attention particulière à l’héparine. *Ann Biol Clin Qué* 2006 ; 43(2) : 24-27.
- [22] Anticoagulants : principes et règles d’utilisation des héparines. <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>
- [23] Émile C. Est-ce la fin des thrombopénies induites à l’héparine. *Actualités Anticoagulant pharmaceutiques hospitalières* novembre 2008 ; 16 : 4-5.
- [24] Baytas.S.N , Linhardt.R.J. Advances in the preparation and synthesis of heparin and related products. *Drug Discov. Today* 2020, 25, 2095-2109.
- [25] Van der Meer, J-Y. et al. From farm to pharma: an overview of industrial heparin manufacturing methods. *Molecules* 2017, 22, 1025

- [26] DeAngelis, P.L. et al. Chemoenzymatic synthesis of glycosaminoglycans: re-creating, remodeling and re-designing nature's longest or most complex carbohydrate chains. *Glycobiology* ,2013,23, 764–777
- [27] Guerrini, M. et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat. Biotechnol.* 2008,26, p. 669–675
- [28] Van der Meer. J.Y, Kellenbach.E, Van den Bos. L.J. From farm to pharma: an overview of industrial heparin manufacturing methods. *Molecules* 2017, 22, 1025–1037.
- [29] Vilanova.E,Vairo. B.C, Oliveira.S-NMCG, Glauser.B.F, Capillé N.V, Santos. G.R.C., Tovar. A.M.F, Pereira. M.S, Mourão. P.A.S. Heparins sourced from bovine and porcine mucosa gain exclusive monographs in the Brazilian pharmacopeia. *Front. Med.* 2019, 6:16.
- [30] Jena, S., and Singh, R. Isolation, synthesis and medicinal applications of Heparin. *Chemical Biology Letters*,2021, 8(2), 59–66
- [31] MOULIN.M. Anticoagulants. In : *Abrégé de pharmacologie Paris Mansson* 1998,425- 444.
- [32] Casu.B, Naggi.A, Torri.G **.Re-visiting the structure of heparin.** *Carbohydr. Res.*, 403 (2015), pp. 60-68
- [33] Beaulieu.P, Pichette.V, Desroches.J et Du Souich.P. *Précis de pharmacologie. Du fondamental à la clinique.Deuxième édition revue et augmentée. Les Presses de l'Université de Montréal*,2015.
- [34] Caen J, Bellucci S. Faut-il prescrire l'héparine pour faire remonter le chiffre plaquettaire. *Sang Thrombose Vaisseaux* février 1996; 8(2) : 125-8.
- [35] 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. terna ; 2007.
- [36] Samama et Jeffrey I, Weitz Hirsh J, Kenneth Bauer A, Maria Donati B, Gould M, Meyer M. Parenteral Anticoagulants. *Chest* 2008 ; 133 : 141S-159S.
- [37] Hirsh J , Weitz JI . New antithrombotic agents . *Lancet* . 1999 ; 353 ( 9162 ) : 1431 - 1436 .

- [38] Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, lowmolecular-weight heparins and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:313-4.
- [39] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:188S–203S.
- [40] Yang L, Maniathy C, Rezaie A.R., Localization of the heparin binding exosite of factor IXa, *J. Biol. Chem.* 277 (52) (2002) 50756–50760.
- [41] Johnson EA, Mulloy B. La gamme de poids moléculaire des préparations d'héparine muqueuse. *Glucides Res* . 1976;51:119-127.
- [42] Hirsch J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide de la thérapie anticoagulante : héparine : une déclaration pour les professionnels de la santé de l'American Heart Association. *Circulation* . 2001;103:2994-3018.
- [43] Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance. *Anesthesia and Analgesia*, 2013,116(6), 1210–1222.
- [44] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derivees> ANTICOAGULANTS PAR VOIE INJECTABLE : HÉPARINES ET DÉRIVÉS
- [45] Qiu M, Huang S, Luo C, Wu Z, Liang B, Huang H, Ci Z, Zhang D, Han L, Lin J. Pharmacological and clinical application of heparin progress: An essential drug for modern medicine. *Biomed Pharmacother*. 2021,139,111561.
- [46] Zhong G.X, Gong Y, Yu C.J, Wu S.F, Ma Q.P, Wang Y, Ren J, Zhang X.C, Yang W. H, Zhu W, Significantly inhibitory effects of low molecular weight heparin (Fraxiparine) on the motility of lung cancer cells and its related mechanism, *Tumour Biol*. 36 (6) (2015) 4689–4697.
- [47] Ponert J.M, Schwarz S, Haschemi R, Muller J, Potzsch B, Bendas G, Schlesinger M, The mechanisms how heparin affects the tumor cell induced VEGF and chemokine release from platelets to attenuate the early metastatic niche formation, *PLoS One* 13 (1) (2018), e0191303.

- [48] Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds, *Thromb. Res.* 122 (6) (2008) 743–752.
- [49] Sahu A , Pangburn M.K . Identification of multiple sites of interaction between heparin and the complement system, *Mol. Immunol.* 30 (7) (1993) 679–684.
- [50] Li.X, Zhao.E, Li.L, Ma.X .Unfractionated heparin modulates lipopolysaccharideinduced cytokine production by different signaling pathways in THP-1 cells, *J. Interferon Cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interferon Cytokine Res.* 38 (7) (2018) 283–289.
- [51] Li.X, Liang.Y, Zhang.X, Ma.X, Unfractionated heparin ameliorates lipopolysaccharide induced expressions of nitric oxide and reactive oxygen species in renal microvascular endothelial cells, *Zhonghua wei zhong Bing. ji jiu yi xue* 30 (5) (2018) 405–408.
- [52] Hendricks. G.L, Velazquez.L, Pham.S, Qaisar.N, Delaney.J.C, Viswanathan.K, Albers.L, Comolli. J.C, Shriver.Z, Knipe.D.M, Kurt-Jones.E.A, Fygenon D.K, Trevejo J. M,Wang J.P, Finberg R.W, Heparin octasaccharide decoy liposomes inhibit replication of multiple viruses, *Antivir. Res.* 116 (2015) 34–44.
- [53] Hippensteel. J.A, LaRiviere W.B, Colbert J.F, Langou`et-Astri´e. C.J, Schmidt E.P. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 319 (2) (2020) L211–L217.
- [54] Ghezzi.S, Cooper.L, Rubio.A, Pagani.I, Capobianchi M.R, Ippolito G., Pelletier.J, Meneghetti. M.C.Z, Lima.MA, Skidmore. M A, Broccoli.V,Yates. E A, Vicenzi.E. Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells, *Antivir. Res.* 140 (2017) 13–17.
- [55] Asperti.M, Denardo.A, Gryzik.M, Castagna.A, Girelli.D, Naggi.A, Arosio.P, Poli.M. Pentosan polysulfate to control hepcidin expression in vitro and in vivo, *Biochem. Pharmacol.* 175 (2020), 113867.
- [56] Zhang.H.Y, Cui.F.H.Promising novel applications of heparin, *Chin. Pharm. J.* 54 (22) (2019) 1831–1839.

- [57] <http://www.medix.free.fr/sim/heparines-antivitamine-k.php> Héparines, antivitamines K consulté le 17 /10/2021
- [58] Bara L, Billaud E, Garamond G, et al. Comparative pharmacokinetics of low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous subcutaneous administration. *Thromb Res.* 1985;39:631-636.
- [59] Hirsh J , van Aken WG , Gallus AS , Dollery CT , Cade JF , Yung WL . Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism . *Circulation* . 1976 ; 53 (4): 691 - 695 .
- [60] Kortchinsky.T, Vigué.B, and Samama, C. M. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.*2013. 32(1), 37–49.
- [61] Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: a review of the pharmacology,dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1:83–97.
- [62] Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-D-10, 2010
- [63] <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/calciparine-1460.html#34661> GAMME DE MÉDICAMENTS CALCIPARINE, Mise à jour : Mardi 21 septembre 2021
- [64] Faure, S. Héparines non fractionnées. *Actualités Pharmaceutiques.*2013 ,52(522), 53–55.
- [65] Cauchie, P and Piagnerelli, M. What Do We Know about Thromboprophylaxis and Its Monitoring in Critically Ill Patients? *Biomedicines.*2021. 9(8), 864.
- [66] King.C.S, Holley.A.B, Jackson.J.L, Shorr.A.F, Moores.L.K. Twice vs Three Times Daily Heparin Dosing for Thromboembolism Prophylaxis in the General Medical Population. *Chest* 2007, 131, 507–516.
- [67] Shepherd, M.F.; Rosborough, T.K.; Schwartz, M.L. Heparin Thromboprophylaxis in Gastric Bypass Surgery. *Obes. Surg.* 2003, 13, 249–253.

- [68] Kaneva K, Bansal V, Hoppensteadt D, Cunanan J, Fareed J. Variations in the circulating heparin levels during maintenance hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Appl Thromb Hemost* .2013; 19: 449-52.
- [69] Shen JJ, Winkelmayr WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 473-86.
- [70] Shapiro WB, Faubert PF, Porush JG, Chou SY. Low-dose heparin in routine hemodialysis monitored by activated partial thromboplastin time. *Artif Organs* 1979; 3: 73-7.
- [71] Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ*. 2008;17:S41–7.
- [72] Messas. E, Wahl.D, and Pernod.G. Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015. *Journal Des Maladies Vasculaires*.2016. 41(1), 42–50.
- [73] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weightadjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935—42.
- [74] Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc* 2010;35:127—36.
- [75] Francis CW, Crowther M. Chapter 23. Principles of antithrombotic therapy. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, editors. *Williams hematology*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 353– 68.
- [76] Jundt JP, Liem TK, Moneta GL. Venous and lymphatic disease. In: Brunnicardi F, Andersen DK, Billiar TR, et al, editors. *Schwartz’s principles of surgery*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2014.
- [77] Vital Durand.D, Le Jeune.C . DOROSZ,Guide pratique des médicaments. 39 eme édition ,2020.

- [78] Tazi Mezalek.Z, Mise au point COVID-19 : coagulopathie et thrombose, La Revue de médecine interne 42 (2021) 93–100.
- [79] Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism inpatients with COVID-19: chest guideline and expert panel report. Chest 2020;158(3):1143–63.
- [80] Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientificand standardization committee communication: clinical guidance on the diag-nosis. Prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalizedpatients with COVID-19. J Thromb Hemost 2020;18(8):1859–65.
- [81] Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Preven-tion of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasismonitoring. Crit Care 2020;24(1):364.
- [82] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J ThrombHaemost 2020;18(5):1023–6.
- [83] Acherjee T, Behara A, Saad M, Vittorio TJ. Mechanisms and management of prothrombotic state in COVID-19 disease. Ther Adv Cardiovasc Dis. Jan-Dec 2021;15:17539447211053470
- [84] PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUSPECTS OU CONFIRMÉS COVID-19 EN UNITÉS D’HOSPITALISATION (Y COMPRIS LES UNITÉS DE SOINS INTENSIFS DES URGENCES ET LA RÉANIMATION) Version Novembre 2020 [http://smcmaroc.org/wp-content/uploads/2020/11/AVIS\\_EXPERTS\\_SMMU\\_SMAAR\\_11\\_2020.pdf](http://smcmaroc.org/wp-content/uploads/2020/11/AVIS_EXPERTS_SMMU_SMAAR_11_2020.pdf)
- [85] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 16 2020;75(23):2950-73.

- [86] Braz-de-Melo.HA , Socorro Faria.S, Pasquarelli-do-Nascimento.G, Santos. I O,Kobinger.G P, Grace Magalhães.K. The Use of the Anticoagulant Heparin and Corticosteroid Dexamethasone as Prominent Treatments for COVID-19, Front Med (Lausanne). 2021; 8
- [87] Lappegård KT, Riesenfeld J, Brekke OL, Bergseth G, Lambris JD, Mollnes TE. Differential effect of heparin coating and complement inhibition on artificial surface-induced eicosanoid production. *Ann Thorac Surg.* (2005) 79:917–23
- [88] Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST, et al. . Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B4 and C4. *Clin Exp Allergy.* (2007) 37:880–92.
- [89] Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Guimond SE, et al. . Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *Thromb Haemost.* (2020) 12:1700–15.
- [90] Partridge LJ, Green LR, Monk PN. Unfractionated heparin potently inhibits the binding of SARS-CoV-2 spike protein to a human cell line. *bioRxiv.* (2020) 2020.05.21:1–31.
- [91] Tree.JA , Turnbull.JE, Buttigieg.KR , Elmore.MJ , Coombes.N , Hogwood.J , Mycroft-West.CJ , Lima.MA , Skidmore.MA , Karlsson.R , Chen.Y , Zhang.Y , Spalluto.CM , Staples.KJ , Edwin A Yates.EA , Gray.E , Singh.D , Wilkinson.T , Page.CP , Carroll.MW .Unfractionated heparin inhibits live wild type SARS-CoV-2 cell infectivity at therapeutically relevant concentrations,*British Journal of Pharmacology*,2020, 178(3), 626–635.
- [92] Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, Jardim CV, Lamy SA, Ferreira MA, et al. . Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. *Front Physiol.* (2020) 11:573044
- [93] Van Haren. F.M.P, Page.C, Laffey.JG, Artigas.A, Camprubi-Rimblas.M, Nunes.Q , Smith.R, Shute.J, Carroll.M, Tree.J, Carroll.M, Singh.D, Wilkinson.T and Dixon.B. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence, van Haren et al. *Critical Care* (2020) 24:454

- [94] <https://www.doctissimo.fr/medicament-CALCIPARINE.htm>
- [95] <https://www.doctissimo.fr/medicament-HEPARINE-CHOAY.htm>
- [96] Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002;49:S11–25
- [97] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: evidence-based clinical practice guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. February 2012; 141 (2 suppl): e152S-e184S.
- [98] Protamine Package Insert. APP Pharmaceuticals, LLC. Revised January 2008
- [99] Capila I, Linhardt RJ. Heparin-protein interactions. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41(3):390-412.
- [100] Prevention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en medecine. Recommandations. Afssaps decembre 2009. In [:http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf)  
[http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements\\_anticoagulants\\_heparines\\_AVK.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements_anticoagulants_heparines_AVK.pdf)
- [101] Cohen A. Coeur et médecine interne. Volume 1 ; 2002.
- [102] Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique  
[http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_175/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_175/site/html/cours.pdf)
- [103] Despas N, Larock AS, Jacqmin H, Douxfils J, Chatelain B, Chatelain M, Mullier F. Suivi biologique de l'héparinothérapie : intérêt clinique et aspects pratiques . *Ann Biol Clin* 2016; 74(6) : 637-52
- [104] Gehrie E, Laposata M. Test of the month: the chromogenic antifactor Xa assay. *Am J Hematol*. 2012;87:194–6.

- [105] Braunwald E, Antman EA, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina, and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:970–1062.
- [106] Raschke R, Gollihare B, Peirce J. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996;156:1645–9.
- [107] Smith ML, Wheeler KE. Weight-based heparin protocol using antifactor Xa monitoring. *Am J HealthSyst Pharm.* 2010;67:371–4.
- [108] Rountree.K.M, Lopez, P.P. Partial Thromboplastin Time; Updated 21 August 2020; StatPearls Publishing LLC: Treasure Island, FL, USA, 2020.
- [109] Eikelboom.J.W,Hirsh, J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb. Haemost.* 2006, 96, 547–552
- [110] Lyon SG, Lasser EC, Stein R. Modification of an amidolytic heparin assay to express protein-bound heparin and to correct for the effect of antithrombin III concentration. *Thromb Haemost* 1987 ; 58 : 884-7.
- [111] Hull.R.D.G, David. A, Burnett. A E. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. Tirnauer, J.S., Ed.; UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects> (accessed on 4 November 2019).
- [112] Zehnder.J, Price.E, Jin.J. Controversies in heparin monitoring. *Am. J. Hematol.* 2012, 87, S137–S140.
- [113] Horton, S.; Augustin, S. Activated clotting time (ACT). In *Haemostasis: Methods and Protocols*; Monagle, P., Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2013; pp. 155–167. 42.
- [114] Martin, A.-C.; Kyheng, M.; Foissaud, V.; Duhamel, A.; Marijon, E.; Susen, S.; Godier, A. Activated clotting time monitoring during atrial fibrillation catheter ablation: Does the anticoagulant matter? *J. Clin. Med.* 2020, 9, 350.

- [115] Long E, Pitfield AF, Kissoon N. Anticoagulation therapy : indications, monitoring, and complications. *Pediatr Emerg Care* 2011 ; 27 : 55-61, quiz 62-4.
- [116] Pouplard C, Regina S, Gruel Y. Thrombopenies et thrombosis induites par l'heparine : un syndrome clinico-biologique severe. *Rev Fr Lab* 2006;378:49-58.
- [117] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 ;395(10223):507–13.
- [118] Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):19–20.
- [119] Hardy, M., Lecompte, T., Douxfils, J. et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thrombosis J* 18, 17 (2020).
- [120] Admin\_sfar . Société française d'anesthésie et de réanimation; 2020. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase – La SFAR. [Internet], [cité 4 mai 2020]. Disponible sur : <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/>
- [121] Cosmi.B, Palareti.G .Old and new heparins, *Thromb. Res.*, 129 (3) (2012), pp. 388-391
- [122] Vaidyanathan.D, Williams.A, Dordick.J.S, Koffas.M.A.G, Linhardt.R.J. Engineered heparins as new anticoagulant drugs. *Bioeng. Transl. Med.*, 2 (1) (2017), pp. 17-30
- [123] Onishi.A, Ange St.K, Dordick.J.S, Linhardt.R.J, Heparin and anticoagulation.*Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 21 (2016), pp. 1372-1392.
- [124] Walenga.J.M, Lyman.G.H. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 88 (1) (2013), pp. 1-18

- [125] Masuko.S, Linhardt.R.J.Chemoenzymatic synthesis of the next generation of ultralow MW heparin therapeutics.Future Med. Chem., 4 (3) (2012), pp. 289-296
- [126] Bohlmann.L et al. Functional and structural characterization of a heparanase. Nat. Chem. Biol. 2015 ,11, 955–957
- [127] Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac anticoagulation and thrombolysis in intensive care. Pediatric Crit Care Med. 2016;17:S77-88.
- [128] Jerrold.H , Levy.M.D and Jean M , Connors.M.D. Heparin Resistance -Clinical Perspectives and Management Strategies, N Engl J Med 2021; 385:826-832.
- [129] Hemker HC, Willems GM, Beguin S. The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich-plasma. Thromb Haemost 2000; 83:589-91.
- [130] W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecularweight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. Ann Intern Med 2006;144:673–84.
- [131] Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. P T. 2010;35(2):95–105.
- [132] Innohep [package insert]. Boulder (CO): Celgene; 2008.
- [133] 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.
- [134] Helfer.H, Siguret .V and Mahé . I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. Am J Cardiovasc Drugs 20, 223–228 (2020).
- [135] <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hbpm-traitement-par-1534.html#prise-en-charge> HBPM (traitement par), mise à jour : 23 avril 2019

- [136] <https://www.geriatrie-albi.com/guideHBPM.PDF> GUIDE DE PRESCRIPTION DES HBPM
- [137] <http://www.efurgences.net/seformer/cours/29-hbpm-pratique.html> Indication des HBPM en pratique quotidienne, mise à jour 8 septembre 2016
- [138] Schünemann.H.J, Cushman.M , A.E. Burnett.A.E, Kahn S.R. , J. Beyer-Westendorf, F.A. Spencer, S.M. Rezende, N.A. Zakai, K.A. Bauer, F. Dentali, J. Lansing, S. Balduzzi, A. Darzi, G.P. Morgano, I. Neumann, R. Nieuwlaat, J.J. Yepes-Nuñez, Y. Zhang, W. Wiercioch.**American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients.**Blood Adv., 2 (22) (2018), pp. 3198-3225
- [139] E. Gee.**The National VTE Exemplar Centres Network response to implementation of updated NICE guidance : venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89).**Br. J. Haematol., 186 (5) (2019), pp. 792-793
- [140] Eck. R.J, Bult.W, Wetterslev.J, Gans.R.O.B, Meijer. K, Van der Horst. I.C.C, Keus.F.**Low dose low-molecular-weight heparin for thrombosis prophylaxis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.**J. Clin. Med., 8 (12) (2019), p. 2039
- [141] Mismetti.P, Laporte.S, Darmon J.Y, Buchmüller.A, Decousus.H.**Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery.**Br. J. Surg., 88 (7) (2001), pp. 913-930
- [142] Treasure.T, Hill.J.**NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital.**J. R. Soc. Med., 103 (6) (2010), pp. 210-212
- [143] Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2011;9(Suppl 1):316–324
- [144] Geerts .WH, Bergqvist. D, Pineo. GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6, Suppl):381S–453S

- [145] Akl EA, Kahale L, Sperati F, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (06):CD009447
- [146] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(10): e452–e466
- [147] M.I. Eid, M.S. Abdelhafez, W. El-Refaie, *et al.* Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Int J Womens Health*, 11 (2019), pp. 41-47
- [148] O. Cetin, E. Karaman, N. Cim, *et al.* **The impact of low molecular weight heparin on obstetric outcomes among unexplained recurrent miscarriages complicated with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism.** *Ginekol Pol*, 88 (2017), pp. 260-265
- [149] N. Potdar, T.A. Gelbaya, J.C. Konje, *et al.* **Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis.** *Hum Reprod Update*, 19 (2013), pp. 674-684
- [150] F. Dentali, E. Grandone, E. Rezoagli, *et al.* **Efficacy of low molecular weight heparin in patients undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.** *J Thromb Haemost*, 9 (2011), pp. 2503-2506
- [151] Y. Sun, D. Chen, Z. Xu, D. Shi, J. Dai, J. Qin, J. Qin, Q. Jiang. **Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis.** *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.*, 30 (3) (2014), pp. 406-412
- [152] Hu.X.S, Gong.L, Chang L.C. Efficacy of low molecular weight heparin combined with acetylcysteine in the treatment of idiopathic interstitial pneumonia. *Cardiovasc. Dis. Electron. J. Integr. Tradit. Chin. West. Med.*, 5 (029) (2017), pp. 36-37.
- [153] Tian.Y .Observation of curative effect of Fushen decoction combined with low molecular weight heparin on nephritis with anaphylactic purpura of heat-wet stasis syndrome in children. *Mod. J. Integr. Tradit. Chin. West. Med.*, 25 (32) (2016), pp. 3562-3565+3569

- [154] Qiu.X.Y. Clinical analysis of low molecular weight heparin combined with danshen injection in children with henoch schonlein purpura nephritis.Med. Recapitul., 20 (12) (2014), pp. 2269-2271
- [155] Li.X, Ma.X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant.Br. J. Haematol., 179 (3) (2017), pp. 389-398
- [156] Bruijers.B, et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of Covid-19 patients.EBioMedicine, 59 (2020), p. 102969
- [157] Tandon.R, et al. Effective inhibition of SARS-CoV-2 entry by heparin and Enoxaparin derivatives.J. Virol., 95 (3) (2021)e01987-20
- [158] Simonnet.A, Chetboun.M, Poissy.J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation.Obesity, 28 (2020), pp. 1195-1199
- [159] Wang T.-F, Milligan.P.E, Wong.C.A, et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients.Thromb Haemost, 111 (2014), pp. 88-93
- [160] Witt. D.M, Nieuwlaat,R, Clark.N.P et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy.Blood Adv, 2 (2018), pp. 3257-3291
- [161] Rocca.B, Fox. K.A.A, Ajjan.R.A et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis.Eur Heart J, 39 (2018), pp. 1672-1686f,
- [162] Godon.A, Tacquard.C.A, Mansour.A et al. Prevention of venous thromboembolism and haemostasis monitoring in patients with COVID-19: Updated proposals (April 2021, Anaesth Crit Care Pain Med 40 (2020) 100919
- [163] Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, Aliberti S, De Zan V, Folli C, Panigada M, Gori A, Artoni A, Ierardi AM, Carrafiello G, Monzani V, Grasselli G, Blasi F, Peyvandi F. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. Intern Emerg Med. 2021;16(5):1223–9.

- [164] Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, Mucci L, Mainquà P, Polenta A, Baldini PM, Fulgenzi F, Dennetta D, Bedetta S, Gasperoni L, Caraffa A, Frausini G. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):286–92.
- [165] ATTAC, ACTIV-4a et REMAP-CAP RCT multiforme. Résultats de l'analyse intermédiaire. Institut national du cœur, du poumon et du sang. Consulté le 5/5/21. Disponible sur <https://nhlbi-connects.org/documents/mpRCT%20Interim%20Presentation.pdf>.
- [166] R.C.O.G. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy-guidance for health professionals Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf> (2021 06 June 2021)
- [167] Shanes E.D. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.*, 154 (1) (2020), pp. 23-32
- [168] D'Souza.R et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 99 (9) (2020), pp. 1110-1120
- [169] Khan.IH, Savarimuthu.S, Leung.MST et al The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg* 2020; 72: 799–804.
- [170] Canoglu.K, Saylan.B. Therapeutic dosing of low-molecular-weight heparin may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infection. *Ann Saudi Med* 2020; 40: 462–468.
- [171] <https://www.doctissimo.fr/medicament-ENOXAPARINE-CRUSIA.htm#:~:text=Contre%20Dindications%20%2B&text=L'%C3%A9noxaparine%20sodique%20est%20contre,mention%20dans%20la%20rubrique%20Composition>.
- [172] De la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio B, Orlando C, Cifuentes R, Padilla J, Miñano A, Herrero S, Marcellini S, Revilla N, Bernal E, Gómez-Verdú JM, Jochmans K, Herranz MT, Vicente V, Corral J, Lozano ML. A pilot study on the impact of congenital thrombophilia in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13546.

- [173] Meyer Samama M, Achkar A, Conard J. Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements. Edition 2 ; 2009.
- [174] Bonar RA, Favaloro EJ, Marsden K. External quality assurance for heparin monitoring. *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38 : 632-9.
- [175] Gouin-Thibault I, Sié P, Siguret V. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K maniment, surveillance biologique, gestion des complications. 2012 ; Available from: [site.geht.org/ UserFiles/file/pratiques-professionnelles/GEHT\\_anticoagulants\\_Dec2012.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/pratiques-professionnelles/GEHT_anticoagulants_Dec2012.pdf).
- [176] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. American College of Chest. Parenteral anticoagulants : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e24S-43S
- [177] Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001 ; 27 : 519- 22.
- [178] Gouin-Thibaut I, Martin-Toutain I, Peynaud-Debayle E, Marion S, Napol P, Alhenc-Gelas M, et al. Monitoring unfractionated heparin with APTT : a French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents. *Thromb Res* 2012 ; 129 : 666-7.
- [189] Kovacs MJ, Keeney M, MacKinnon K, Boyle E. Three different chromogenic methods do not give equivalent anti-Xa levels for patients on therapeutic low molecular weight heparin (dalteparin) or unfractionated heparin. *Clin Lab Haematol* 1999 ; 21 : 55-60.
- [180] Kitchen S, Iampietro R, Woolley AM, Preston FE. Anti Xa monitoring during treatment with low molecular weight heparin or danaparoid : interassay variability. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1289-93.
- [181] Perlemuter L, Perlemuter G, Pitard L. Guide pratique de l'infirmière. Edition 2 ; 2008.
- [182] Caquet R. 250 examens de laboratoire : prescription et interprétation. Edition 10 ; 2008

- [183] Lim, W.D.; Francesco, D.; Eikelboom, J.W.; Crowther, M.A. Meta-Analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2006, 144, 673–684.
- [184] Crowther, M.; Lim, W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017, 13, 409–413.
- [185] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65825477&typedoc=R&ref=R0190284.htm>
- [186] Bouslama K, Harmel A, Ben Dridi M. Effets secondaires des héparines. Quatrième congrès national de médecine interne (2001), société tunisienne de médecine interne
- [187] Green, D. Bleeding, Heparin-induced thrombocytopenia, and Other adverse reactions. *The Heparins*, 2020,147–187.
- [188] Elalamy I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-B-20, 2007.
- [190] <http://smar.ma/uploads/documents/GestionAccidentsheemorragiques.pdf> . Gestion des accidents hémorragiques et de la réversion chez les patients sous anticoagulants
- [191] Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991;78:2337—43.
- [192] ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS [http://indigo.genetique.uvsq.fr/hebergement/cec\\_mv/182.pdf](http://indigo.genetique.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/182.pdf)
- [193] Sylvester K, Rimsans J, Fanikos J. Anticoagulant therapy; Chapter 254. In: McKean S, Dressler D, Ross J, Schurer D, editors. *Principles and practice of hospital medicine*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2017. [In Press; expected publication Spring 2017]
- [194] Bouslama K, Harmel A, Ben Dridi M. Effets secondaires des héparines. Quatrième congrès national de médecine interne (2001), société tunisienne de médecine interne

- [195] Willbanks OL, Fuller CH. Femoral neuropathy due to retroperitoneal bleeding. *Arch Intern Med* 1973;132:836.
- [196] Fragmin [package insert]. New York (NY): Pfizer, Inc.; 2016
- [197] Lovenox [package insert]. Bridgewater (NJ): Sanofi Aventis; 2008.
- [198] Cushman M, Lim W, Zakai NA. Clinical Practice Guide on Antithrombotic Drug Dosing and Management of Antithrombotic Drug-Associated Bleeding Complications in Adults: 9th edition American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Am Soc Hematol*. 2014(2):1–4
- [199] Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020 Apr;25(2):160-173
- [200] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001 ; 344: 1286–1292
- [201] Onwuemene, O, Arepally, GM. Heparin-induced thrombocytopenia: Research and clinical updates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 262–268.
- [202] Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):502–506
- [203] Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, Weitschies W, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. *Thromb Res*. 2008;122(2):211–20.
- [204] Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Greinacher A. Anti-PF4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: the role of non-drug risk factors and evidence for a stoichiometry-based model of immunization. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):504–12
- [205] Nonaka T, Harada M, Sumi M, Ishii W, Ichikawa T, Kobayashi M. A Case of Heparin-Induced Thrombocytopenia That Developed in the Therapeutic Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Case Rep Rheumatol*. 2019;2019:2724304.

- [206] Bloom MB, Johnson J, Volod O, Lee EY, White T, Margulies DR. Improved prediction of HIT in the SICU using an improved model of the Warkentin 4-T system: 3-T. *Am J Surg.* 2020 Jan;219(1):54-57.
- [207] Warkentin.T.E et al., Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.*, 2008. (8th Edition). 133(6 Suppl): p. 340S-380S.
- [208] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e495S–530S
- [209] Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, et al. Heparin-associated thrombocytopenia : Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 1994; 71:247-51.
- [210] Barouti, N., Masouyé, I., Boehncke, W., Prins, C. 'Héparines et réactions cutanées : du diagnostic à la prise en charge', *Rev Med Suisse* 2013; volume -1. no. 380, 705 – 711
- [211] Vayne, C., Guery, E.-A., Gruel, Y., Pouplard, C. Données actualisées sur les thrombopénies induites par l'héparine. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(494), 41–53.
- [212] Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996;101(5):502–507
- [213] Nand S, Wong W, Yuen B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol.* 1997;56(1):12–16.
- [214] Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al., Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(7): 132–135.

- [215] Pishko, AM, Lefler, DS, Gimotty, P, et al. The risk of major bleeding in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1956–1965
- [216] Dhakal, B, Kreuziger, LB, Rein, L, et al. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: A population-based study. *Lancet Haematol* 2018; 5: e220–e231.
- [217] Rosenberger, LH, Smith, PW, Sawyer, RG, et al. Bilateral adrenal hemorrhage: The unrecognized cause of hemodynamic collapse associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Crit Care Med* 2011; 39: 833–838.
- [218] Jaafar, J, Boehlen, F, Philippe, J, et al. Restoration of adrenal function after bilateral adrenal damage due to heparin-induced thrombocytopenia (HIT): A case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 18.
- [219] Schindewolf, M., Lindhoff-Last, E., Ludwig, R. J., & Boehncke, W.-H. *Heparin-induced skin lesions. The Lancet*, (2012). 380(9856), 1867–1879.
- [220] Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 913–19.
- [221] Peitsch WK, Glorer E, Dempfle CE, Back W, Bayerl C, Goerdts S. Cutaneous necrosis mainly on the extremities. *Hautarzt* 2004; 55: 410–13 (in German).
- [222] Favaloro, EJ, McCaughan, G, Pasalic, L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: An update. *Pathology* 2017; 49: 346–355.
- [223] Cuker, A, Cines, DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 2209–2218.
- [224] Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia : a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 ;127(5):546-57.
- [225] Warkentin.T.E. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*, 2000. 10 Suppl 1: p. 35-45.

- [226] Warkentin, TE, Arnold, DM, Nazi, I, et al. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol* 2015; 90: 564–572
- [227] Conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie réanimation en collaboration avec le groupe d'étude d'hémostase et thrombose de la société française d'hématologie, la société française de cardiologie, et la société française de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine. , in Conférence d'experts. 2003: Paris. p. 455-464.
- [228] POUPLARD.C, REGINE.S, and GRUEL.Y. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère. 2006. 378: p. 49-58
- [229] Lau, KKE, Mohammed, S, Pasalic, L, et al. Laboratory testing protocols for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) testing. *Methods Mol Biol* 2017; 1646: 227–243
- [230] Padmanabhan, A, Jones, CG, Curtis, BR, et al. A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *Chest* 2016; 150: 506–515.
- [231] Cuker A, Arepally GM, Chong BH et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism : heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances*. 2018;2(22):3360-92.
- [232] Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):66–70.
- [233] Goldfarb MJ, Blostein MD. Fondaparinux in acute heparin-induced thrombocytopenia : a case series. *J Thromb Haemost* 2011 ;9(12):2501-3.
- [234] Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score- matched study. *Blood* 2015;125(6):924-9
- [235] Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1206-10.

- [236] Warkentin, TE, Climans, TH, Morin, PA. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1845–1848
- [237] Ibrahim, IF, Rice, L. Intravenous immunoglobulin for heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2017; 152: 906–907.
- [238] Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(8):685–698.
- [239] Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
- [240] White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in Covid-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:287-291.
- [241] Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, et al. Monitoring of unfractionated heparin in severe Covid-19: an observational study of patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 2020;4(4):e365-e375.
- [242] Weiss RJ, Esko JD, Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org Biomol Chem* 2017;15:5656-5668.
- [243] Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 1986;261:3980-3986
- [244] Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
- [245] Connors JM, Levy JH. Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-2040.
- [246] Wang T-F, Makar RS, Antic D, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:3174-3183.
- [247] Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999;20:51525.

- [248] Bircher AJ, Itin PH, Buchner SA. Skin lesions, hypereosinophilia, and subcutaneous heparin. *The Lancet* 1994;343:861.
- [249] Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2005;94:12659.
- [250] Guyot A, Bohelay G, Benouda L, Le Jeune.S, Lévy.A and Caux . F. Premier cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) induite par l'énoxaparine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*,2017, 144(12), S148.
- [251] Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995;98:5758
- [252] Dukes GE, Sanders SW, Russo Jr J, Swenson E, Burnakis TG, Saffle JR, et al. Transaminase elevations in patients receiving bovine or porcine heparin. *Ann Intern Med* 1984;100:64650.
- [253] Monreal M, Lafoz E, Salvador R, Roncales J, Navarro A. Adverse effects of three different forms of heparin therapy: thrombocytopenia, increased transaminases, and hyperkalaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:41518
- [254] Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(3):221–8.
- [255] Dahlman TC, Sjöberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 1):1315
- [256] Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1265–70
- [257] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0274608.htm>



## 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 humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne 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.



# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبداً 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 28

سنة : 2022

# الهيبارين: مراجعة عامة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء بوخاتم

المزادة في 21 دجنبر 1997 بين جرير

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الهيبارين؛ الحركية الدوائية؛ المراقبة البيولوجية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عز العرب مسرار
مشرف	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيدة سعاد بنكيران
عضو	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد عبد الله دامي
عضو	أستاذ في الكيمياء الحيوية السيد أنس جعايدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي