

Prescription Des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) en milieu médical

Elaborées à la demande de

La Direction Générale de la Santé

Avec la coordination de

L'Association Tunisienne de Réanimation (ATR)

et la participation de

**L'Association Tunisienne des maladies respiratoires
L'Association Tunisienne de Médecine-interne
L'Association Tunisienne de Neurologie
L'Association Tunisienne de Néphrologie**

Coordinateur : ABROUG Fekri (ATR)

Prescription Des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) en milieu médical

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est associée à une lourde morbi-mortalité chez les patients admis à l'hôpital : 25% de l'ensemble des épisodes de MTEV surviennent chez des patients séjournant à l'hôpital. 50 à 75% de ces épisodes surviennent chez les patients admis dans des services de spécialité médicale. Dans près de 70% des situations, la MTEV est asymptomatique et peut à tout moment se révéler par un épisode brutal d'embolie pulmonaire qui rend compte de 5 à 10% de l'ensemble des décès survenant durant le séjour hospitalier.

La prévention primaire basée en premier lieu sur la thromboprophylaxie par l'héparine non fractionnée jusqu'à un passé récent et par les HBPM de nos jours, constitue la meilleure approche clinique ayant fait la preuve d'un rapport bénéfices-risques pertinent à des coûts acceptables.

Bien que non validée par des études cliniques méthodologiquement irréfutables, la première démarche face à un patient hospitalisé dans un service médical, consiste à évaluer objectivement le risque thrombo-embolique. L'échelle que nous proposons est celle qui réunit le consensus le plus large.

I- HBPM et thromboprophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Evaluation du risque thrombo-embolique en milieu médical

Le risque de MTEV est souvent le résultat de la conjonction de 2 types de facteurs (Tableau I) :

- Des facteurs de risque liés à la pathologie aiguë
- Des facteurs de risque permanents liés au patient lui-même.

Tableau I : Risque de MTEV chez le malade médical

Risques liés à la pathologie aiguë

Facteurs majeurs

Paralysie récente d'un ou des 2 membres inférieurs
Post-infarctus du myocarde récent
Insuffisance cardiaque décompensée
Insuffisance respiratoire aiguë

Risques liés au malade

Facteurs majeurs

Antécédents TE documentés
Thrombophilie (déficits ATIII, PC,PS..)

Facteurs mineurs

Cancer évolutif
Sepsis sévère
Syndrome néphrotique
MICI (évolutive)
Syndrome myéloprolifératif (évolutif)
Déshydratation sévère

Facteurs mineurs

Age >60 ans
Obésité (IMC > 30)
Insuffisance veineuse
Grossesse
Post-partum (1 mois)
Oestrogénothérapie à forte dose
Anticorps antiphospholipides
Insuffisance cardiaque non décompensée
Insuffisance respiratoire chronique

Chez un patient **alité**, en milieu médical, une thromboprophylaxie est recommandée

- 1- En présence d'un facteur majeur **Grade A**
- 2- En présence de 2 facteurs mineurs **Grade C**

Ces recommandations doivent être pondérées par le risque hémorragique et tenir compte des contre-indications à l'héparinothérapie (Francis, 2007).

Quelle HBPM et quelles modalités de prescription.

1- chez les patients hospitalisés dans les services de médecine

Chez les patients hospitalisés dans des services médicaux (hors services de réanimation) et chez qui la thromboprophylaxie est indiquée : L'Enoxaparine 40 mg/j (Samama et al., 1999) ou Dalteparine 5000UI/j (Leizorovicz et al., 2004) sont indiqués **Grade A**.

Modalités de prescription :

Risque	Recommandation	Grade
1 facteur majeur	Enoxaparine 40 mg/j	A
ou	Dalteparine 5000u/j	
2 facteurs mineurs		

2- chez les patients hospitalisés en réanimation

Le risque thrombo-embolique durant le séjour en réanimation varie entre 9 et 32%.

L'absence d'étude de haut niveau scientifique évaluant l'efficacité et la tolérance des HBPM dans cette indication fait que les démarches préventives adoptées sont souvent calquées sur celles adoptées en médecine.

Une seule étude multicentrique a concerné un type particulier des patients de réanimation. Il s'agit des patients ventilés mécaniquement pour broncho-pneumopathie chronique obstructive en exacerbation aiguë (Fraisie et al., 2000). Elle a montré la supériorité de Nadroparine au placebo chez ces patients.

Modalités de prescription

Risque	Patients	Recommandation	Grade
1 facteur majeur	BPCO en ventilation	Nadroparine	A
Ou	2 facteurs mineurs	Poids < 70 Kg : 3800 U/j Poids > 70 Kg : 5700 U/j	
	Autre malade de réanimation	Enoxaparine 40 mg/j Dalteparine 5000 U/j	B B

3- En Onco-hématologie et chez les brûlés

La thrombose peut être la première manifestation d'un cancer asymptomatique. Le risque relatif de cancer chez les patients admis pour MTEV comparé à une population équivalente est de 4.4 [IC 95% 4.2-4.9]. La fréquence des complications thromboemboliques chez les cancéreux varie entre 32% et 50%. Les patients brûlés ont quant à eux un facteur de risque additionnel de thrombose veineuse profonde. L'incidence de la TVP varie entre 0.9 et 23 % et celle de l'embolie pulmonaire entre 0.4 et 1.2%.

Aucune étude clinique n'a démontré à l'heure actuelle le bénéfice de la prophylaxie primaire à grande échelle de la MTEV chez les patients cancéreux non sélectionnés ou les brûlés graves. Cependant, cette anticoagulation prophylactique est recommandée chez la plupart de ces patients qui réunissent souvent plusieurs des facteurs de risque indiqués dans le tableau I.

c. Modalités de prescription :

Risque	Recommandation	Grade
Patients médicaux	Enoxaparine 40 mg/j	A
ayant un risque de MTEV	Dalteparine 5000u/j	A

4- Chez les victimes d'accident vasculaire cérébral :

Dans l'AVC et du fait de la paralysie des membres, le risque thrombo-embolique veineux est aussi élevé que 60%. C'est la principale cause de mortalité dans cette pathologie. Une revue systématique récente a montré que la thromboprphylaxie était en mesure de réduire de 40% (en risque relatif) le risque d'embolie pulmonaire et de 79%, le risque de thrombose veineuse profonde(Gubitz, Sandercock, & Counsell, 2004).

Modalités de prescription :

Risque	Recommandation	Grade
1 facteur majeur	Enoxaparine 40 mg/j	A
ou	Dalteparine 5000u/j	A
2 facteurs mineurs		

II- Place des HBPM dans le traitement de la MTEV.

Les anticoagulants (HNF et HBPM) représentent le pilier principal du traitement initial de la MTEV. Les antivitamine K, destinés à prendre le relais, doivent être démarrés dès que le diagnostic de l'embolie pulmonaire ou de la thrombose veineuse profonde a été posé.

Parce que l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse ne constituent que deux facettes d'une même et unique entité nosologique (la maladie thrombo-embolique veineuse), le traitement des patients présentant une EP ou une thrombose veineuse proximale (TVP) obéit au même protocole thérapeutique d'anticoagulation. Les HBPM administrées par voie sous cutanée et sans contrôle biologique sont aussi efficaces et sûres que l'HNF administrée par voie intraveineuse avec ajustement biologique des doses **Grade A**.

Pour des raisons de facilité d'utilisation, et lorsque l'hospitalisation n'est pas jugée nécessaire, les HBPM peuvent être préférées car il est possible de les administrer en ambulatoire alors que le traitement en milieu hospitalier est obligatoire avec l'HNF **Grade A**. Enoxaparine et Nadroparine (en injection sous cutanée biquotidienne) ont été utilisées dans le traitement ambulatoire de la MTEV (sans EP cliniquement parlante ni épisode antérieur de thrombose veineuse profonde) **Grade B**.

Seule Tinzaparine, a une étude conduite spécifiquement chez les patients ayant une EP symptomatique **Grade A**.

Pour le traitement initial des TVP, différents dosages ont été préconisés pour les différentes HBPM. L'administration quotidienne est aussi efficace et aussi sûre que l'administration biquotidienne dans le traitement des TVP **Grade A**.

Les posologies des HBPM validées sont rapportées dans le tableau suivant.

Posologie des HBPM dans le traitement de la MTEV

HBPM	Dose en SC
Enoxaparine	100 U anti Xa/kg toutes les 12 heures ou 150 U anti Xa/kg toutes les 24 heures
Dalteparine	100 U anti Xa/kg toutes les 12 heures ou 200 U anti Xa/kg toutes les 24 heures
Nadroparine	85,5 U anti Xa/kg/12h ou 171 U anti Xa/kg/24h
Tinzaparine	175 U anti Xa/kg toutes les 24 heures

III- Place des HBPM dans le traitement de la thrombose artérielle.

1- Dans les syndromes coronariens aigus

Dans les syndromes coronariens aigus sans sus décalage de ST (angor instable), seule Enoxaparine selon 2 schémas (1mg/kg 2 fois par jour pendant 2 jours au minimum ou en bolus de 30 mg suivi par 1mg/kg 2 fois par jour) s'est montrée supérieure à l'héparine non fractionnée **Grade A**. Nadroparine 86UI/kg/x2/j et Dalteparine 120UI 2 fois par jour, ont montré une efficacité équivalente à l'héparine non fractionnée pour la réduction des phénomènes ischémiques **Grade B**. Les HBPM doivent être poursuivies jusqu'à la réalisation d'une angioplastie percutanée si celle-ci est décidée.

Dans l'infarctus du myocarde l'héparine non fractionnée reste la référence. La prescription de HBPM a besoin de plus de preuves. Seule la Reviparine (non disponible en Tunisie) a montré une efficacité au prix néanmoins d'un accroissement des accidents hémorragiques (**Grade B**).

Syndromes Coronariens aigus (SCA)		
Recommandation	Alternative	Grade

SCA sans sus décalage	Enoxaparine	Dalteparine	A
ST	1mg/Kg 2 fois /j Ou bolus 30 mg puis 1mg/kg x2/j	120UI 2fois /j Nadroparine 96UI/Kg x 2 /j	
Infarctus du myocarde	HNF	reviparine	B

2-Dans la fibrillation auriculaire

Chez les patients ayant des facteurs de risque importants d'embolisation par fibrillation auriculaire, Dalteparine (200 UI/kg/j en sous cutané) et Enoxaparine (1mg/kg deux fois par jour) sont aussi efficaces que l'HNF dans le traitement anticoagulant initial d'une fibrillation auriculaire datant de plus de 48 heures et de durée indéterminée **Grade B**. Ce traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'un INR efficace par un traitement anti-vitamine K. La même procédure peut être faite en cas d'acte chirurgical nécessitant la suspension pour plusieurs jours des anti-vitamine K.

Fibrillation Auriculaire			
	Recommandation	Alternative	Grade
FA non valvulaire	Enoxaparine 1mg/Kg 2 fois /j	Dalteparine 120UI 2fois /j	A
FA Valvulaire	HNF	HBPM	C

3-En hémodialyse

Un bolus unique de Dalteparine, Enoxaparine, Tinzaparine, Nadroparine ou Reviparine est généralement suffisant pour éviter la coagulation du circuit de dialyse **Grade A**. Il est éventuellement renouvelé en cas de prolongation de la séance d'hémodialyse au delà de 4 heures **Grade C**.

Bibliographie

- Fraisse, F., Holzapfel, L., Couland, J. M., Simonneau, G., Bedock, B., Feissel, M., Herbecq, P., Pordes, R., Poussel, J. F., & Roux, L. 2000. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(4 Pt 1): 1109-1114.
- Francis, C. W. 2007. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*, 356(14): 1438-1444.
- Gubitz, G., Sandercock, P., & Counsell, C. 2004. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD000024.
- Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G., Olsson, C. G., Vaitkus, P. T., & Goldhaber, S. Z. 2004. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 110(7): 874-879.
- Samama, M. M., Cohen, A. T., Darmon, J. Y., Desjardins, L., Eldor, A., Janbon, C., Leizorovicz, A., Nguyen, H., Olsson, C. G., Turpie, A. G., & Weisslinger, N. 1999. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*, 341(11): 793-800.