

Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire en 2022 ?

Cédric Hermans

Anticoagulation: What place for low-molecular weight heparins in 2022?

Despite the therapeutic revolution brought about by direct oral anticoagulants (DOACs) over recent years, low-molecular weight heparins (LMWHs) keep on playing a major role in the antithrombotic management of numerous patients, either as alternatives to AODs or as first-line drugs. The indications for the latter include pregnancy, cancer, or venous thrombo-embolic disease prevention. After a brief summary recalling the main characteristics and properties of LMWHs, this article proposes a practical review that is primarily focused on the current indications for LMWHs and their precautions for use. The article also reminds us that not all LMWHs are to be considered as equivalent. This particularly concerns tinzaparin, exhibiting a higher molecular weight and less renal elimination, thus being an agent of choice in the treatment of venous thromboembolic disease, especially within the neoplasia context.

KEY WORDS

Anticoagulation, heparin, tinzaparin

Malgré la révolution thérapeutique que constituent les anticoagulants oraux directs (AODs), les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) conservent un rôle majeur dans la prise en charge antithrombotique de nombreux patients, soit comme alternatives aux AODs soit comme molécules anticoagulantes de première ligne (grossesse, cancer, prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse).

Après une brève synthèse des caractéristiques principales des HBPMs et de leurs propriétés, cet article revoit de façon pratique les indications actuelles des HBPMs et leurs précautions d'utilisation.

Il rappelle également que toutes les HBPMs ne sont pas équivalentes, notamment la Tinzaparine qui se distingue par une taille plus importante, une moindre élimination rénale et une place thérapeutique de choix dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte néoplasique.

INTRODUCTION

La classe thérapeutique des anticoagulants a été révolutionnée par le développement, la validation et l'utilisation croissante des anticoagulants oraux directs (AODs). Ces molécules sont désormais recommandées en première ligne dans une large gamme d'indications. Il s'agit surtout de la prévention des accidents thrombo-emboliques artériels liés à la fibrillation auriculaire (FA) et du traitement et de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Les principales « victimes » du succès des AODs sont sans contexte les anticoagulants inhibant le cycle de régénération de la vitamine K (AVKs). Ces derniers ont en effet été relayés comme anticoagulants oraux de seconde ligne et sont actuellement réservés aux patients chez lesquels les AODs sont contre-indiqués.

Il n'en est pas de même pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) qui conservent de nombreuses indications. Quelle est la place des héparines de bas poids moléculaire en 2022 ? C'est à cette question pertinente que tente de répondre cet article qui se veut didactique et pratique.

D'OÙ VIENNENT LES HÉPARINES ?

Contrairement aux AVKs et aux AODs qui sont des molécules synthétiques, les héparines non fractionnées (HNF) et fractionnées (HBPMs) sont des mucopolysaccharides (MPS) (glycosaminoglycans) naturels d'origine animale. La muqueuse intestinale du porc constitue actuellement la matière première à partir de laquelle ces MPS sont extraits et purifiés. Ces MPS sont soumis à des traitements physiques et chimiques et scindés en HNFs et HBPMs. Les HNFs se distinguent des HBPMs par leur taille (15.000 daltons pour les HNF versus 4300 à 6500 daltons pour les HBPM).

COMMENT LES HÉPARINES EXERCENT-ELLES LEUR EFFET ANTICOAGULANT ?

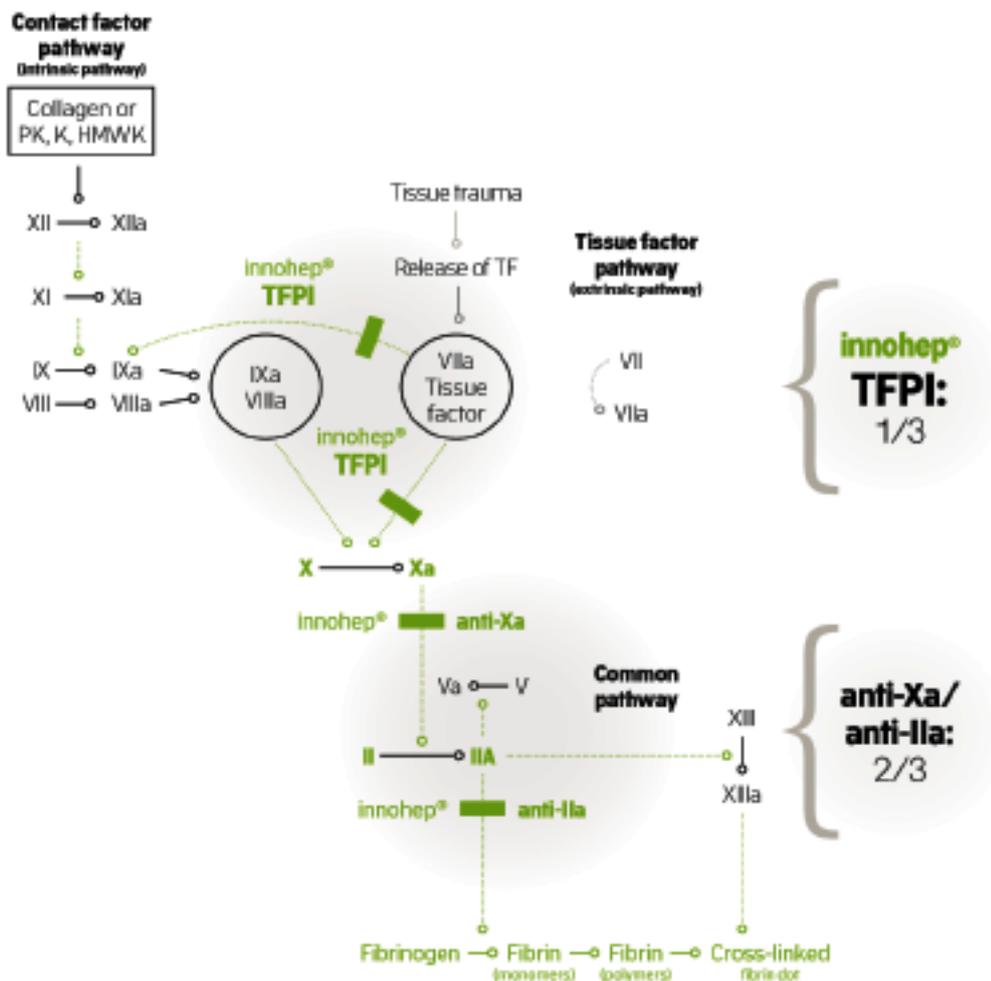
Quelle que soit la longueur des chaînes de MPS qui constituent les héparines, c'est via une séquence spécifique de 5 sucres (pentasaccharide) que les héparines (HNF et HBPM) se fixent à l'antithrombine (AT). Les héparines exercent leurs effets anticoagulants en potentialisant l'action inhibitrice endogène de l'AT vis-à-vis des FXa et FIIa (thrombine). Ce mécanisme d'action indirect (médié par l'AT) est totalement différent de celui des AVKs (qui y inhibent le cycle de régénération de la vitamine K et diminuent les concentrations fonctionnelles des FII, FVII,

FIX et FX) et des AODs (qui inhibent directement et de façon ciblée soit le FXa soit le FIIa). Le nombre de facteurs de la coagulation inhibés ou rendus non fonctionnels dépend donc du type d'anticoagulant : 1 seul pour les AODs, 2 pour les héparines et 4 pour les AVKs.

Pour rappel, les AVKs rendent également non fonctionnels deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation qui dépendent de la vitamine K, à savoir les protéines C et S. Ceci n'est pas sans conséquence et impose un bi-thérapie AVK-Héparines pour contrôler cette phase d'hypercoagulabilité lors de l'initiation du traitement anticoagulant par AVK. Il n'en est pas de même pour les héparines et les AODs.

Les héparines (particulièrement les HNF) exercent également leur effet anticoagulant en favorisant le relargage d'un autre inhibiteur physiologique important de la coagulation, le Tissue Factor Pathway Inhibitor ou TFPI (Figure 1). Alors que l'antithrombine inhibe les FXa et FIIa, que le « duo » protéines C/S inhibe les FVa et FVIIIa, le TFPI assure l'inhibition de l'initiation de la coagulation médiée par le facteur tissulaire, le FVIIa ainsi que le FXa. En d'autres termes, par rapport aux AVKs et aux AODs, les héparines présentent un mécanisme anticoagulant unique à savoir la potentialisation de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation l'AT et le TFPI et d'inhiber ainsi le FXa, le FIIa mais aussi le FVIIa et le facteur tissulaire.

FIGURE 1. MÉCANISMES D'ACTION ANTICOAGULANTE DES HBPMs



QUELLES SONT LES DIFFÉRENCES ENTRE LES HNFs ET HBPMs ?

Les HNFs, compte tenu de leur taille, se différencient des HBPMs à plusieurs égards. Les implications cliniques sont majeures.

- Élimination par le foie et le système réticulo-endothélial, sans influence de la fonction rénale. Les HNFs peuvent être administrées aux patients en insuffisance rénale même terminale.
- Moindre biodisponibilité justifiant l'administration intraveineuse en perfusion continue. Les HNFs peuvent être administrées par voie sous-cutanée moyennant plusieurs administrations quotidiennes.
- Une demi-vie très courte permettant une réversibilité très rapide de l'effet anticoagulant.
- La nécessité de monitorer l'effet coagulant et d'adapter la dose (habituellement sur base de la mesure du temps de céphaline activé ou TCA dont un doublement de la valeur est attendu).
- Inhibition égale des FXa et FIIa alors que les HBPMs inhibent bien davantage le FXa que le FIIa.
- Plus grand risque de développement d'anticorps anti-héparine/PF4. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est liée à la formation d'un néo-antigène entre le facteur plaquettaire 4 (PF4) chargé positivement et les héparines chargées négativement. La taille importante des HNFs par rapport aux HBPMs favorise la formation ce néo-antigène. L'incidence TIH est plus fréquente avec les HNFs (surtout chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire activant les plaquettes et mobilisant le PF4) que parmi les patients traités par HBPMs.
- Plus grand relargage du TFPI par rapport aux HBPMs. La capacité de mobiliser le TFPI par les héparines est en effet positivement liée à la taille des molécules et à leur degré de sulphotation.

TOUTES LES HBPMs SONT-ELLES IDENTIQUES ?

Même si souvent considérées comme quasi identiques et interchangeable, les HBPMs présentent plusieurs différences importantes.

1. La matière première à savoir les muqueuses intestinales de porc est d'origine géographique variable même si la Chine constitue le premier producteur. La Tinzaparine se caractérise par un approvisionnement principalement européen et une production totalement européenne.

2. Les HBPMs sont obtenues par clivage des MPS issue de ces muqueuses. Ce clivage peut se faire de façon enzymatique (Héparinase / Tinzaparine) ou chimique (Enoxaparine, Nadroparine, Dalteparine).
3. Les tailles des diverses HBPMs présentent d'importantes différences : 4300 daltons (nardoparine), 4500 daltons (enoxaparine), 6000 daltons (dalteparine) et 6500 daltons (Tinzaparine) (Tableau 1).
4. Toutes les HBPMs n'ont pas été validées scientifiquement de la même façon dans les études cliniques évaluant leur effet anticoagulant pour la prévention ou le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ou dans d'autres indications.

LA TINZAPARINE, UNE HBPM PAS COMME LES AUTRES

La Tinzaparine se distingue des autres HBPMs à plusieurs égards.

1. Compte tenu de sa taille plus importante que celle des autres HBPMs, ce qui la rapproche des HNFs, la Tinzaparine est davantage éliminée par le système réticulo-endothélial comparativement autres HBPMs. Le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale est plus faible. Une moindre accumulation de la Tinzaparine par rapport aux autres HBPMs a été démontrée parmi des patients en insuffisance rénale, y compris chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 29 ml/min. Aucune adaptation de la posologie de Tinzaparine n'est donc justifiée aussi longtemps que la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min.
2. La Tinzaparine inhibe le FXa et le FIIa de façon bien plus égale que les autres HBPMs (ratio anti-Xa/anti-IIa proche de 1.8), ce qui la rapproche des HNFs.
3. L'effet anticoagulant de la Tinzaparine est obtenu par le relargage du TFPI (33 %) et son action anti-Xa/IIa (66 %) liée à la potentialisation de l'antithrombine, une différence par rapport aux autres HBPMs qui compte tenu de leur plus faible taille exercent moins d'effet sur le TFPI.

TABLEAU 1. HÉTÉROGÉNÉITÉ DES HÉPARINES

Héparines	Poids moléculaire moyen (Daltons)	Anti-Xa/anti-IIa
HNF	15000	1
Tinzaparine	6500	1.8
Dalteparine	6000	2.5
Enoxaparine	4500	3.6
Nadroparine	4300	3.2

PRÉCAUTIONS D'UTILISATION DES HBPMs EN PRATIQUE

La bonne utilisation des HBPMs justifie le respect de plusieurs précautions.

1. Respect de la bonne posologie. Il est important de se familiariser avec l'utilisation d'une ou plusieurs HBPMs et de bien maîtriser les diverses doses recommandées (préventives – thérapeutiques) et les schémas d'administration (une à deux fois par jour). La posologie est fonction du poids du patient qui doit être rigoureusement pris en compte.
2. Toutes les HBPMs n'ont pas été soumises à la même validation scientifique. Il est recommandé d'utiliser l'HBPM qui a été rigoureusement validée dans l'indication qui justifie son utilisation. À titre d'exemple, la Tinzaparine est la seule HBPM possédant l'indication du traitement d'un accident thrombo-embolique veineux chez les patients atteints d'un cancer utilisée sans modification de dosage et possédant l'aiguille la plus fine.
3. Disposer d'un hémogramme récent pour s'assurer de l'absence d'anémie préalable et connaître la numération plaquettaire préalablement à l'initiation du traitement (ce qui est utile pour détecter une chute des plaquettes suspecte de TIH)
4. Connaître la fonction rénale. L'influence de l'insuffisance rénale sur l'accumulation des HBPMs varie d'une molécule à l'autre.
5. Tenir compte de l'âge du patient, d'éventuelles co-morbidités susceptibles d'aggraver le risque hémorragique (cancer avec envahissement muqueux, ulcère digestif), de la prise d'autres médicaments (aspirine, antidépresseurs SSRI,...),...
6. S'assurer de l'absence d'antécédents d'allergie aux héparines (traitements préalables par HBPMs, réactions cutanées, antécédents de thrombopénie à l'héparine)
7. Tenir compte du poids, surtout si extrême (<50 et > 100 kg). Toutes les HBPMs n'ont pas été validées de la même façon, surtout pour les poids extrêmes. À titre d'exemple, la dose de Tinzaparine pour les patients dont le poids est compris entre 100 et 165 kgs est de 175 IU/kg (cette dose est la même pour les patients dont le poids est < 100 kgs).
8. Il est important de suivre la numération plaquettaire pour détecter une éventuelle TIH. La survenue d'une TIH est toutefois rare lors d'un traitement par HBPMs.
9. Pour les patients fragiles, âgés, maigres ou obèses, à risque hémorragique accru, il peut être pertinent de réaliser un monitoring biologique. Il s'agit de mesurer l'activité anti-Xa 3-4 heures après l'injection sous-cutanée. Une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5 unité anti-Xa/ml est jugée préventive et une activité entre 0.5 et 1.0 unité anti-Xa/ml thérapeutique.
10. Une éducation des patients est recommandée. Ces derniers doivent être informés des raisons du traitement, des modalités d'injections. L'auto-traitement et l'adhérence doivent être encouragés.

QUELLES SONT LES INDICATIONS DES HBPMs EN 2021 ?

Malgré l'essor des AODs, les HBPMs conservent de nombreuses indications. Le tableau ci-dessous résume les principaux contextes cliniques pour lesquels le recours à une HBPM se justifie.

TABEAU 2. INDICATIONS DES HBPMs EN 2021

Contexte clinique	Indication d'un traitement par HBPM	Remarques
Thrombose veineuse profonde (TVP) proximale Embolie pulmonaire	HBPM à dose thérapeutique recommandée si : Diagnostic douteux ou non confirmé Remboursement d'un AOD en attente Suspicion de cancer sous-jacent Cancer actif connu Avant thrombolyse/thrombectomie Thrombose très sévère / étendue Suspicion de syndrome anti-phospholipide Grossesse connue ou suspectée	
TVP distale limitée (mono-tronculaire)	HBPM à dose thérapeutique pendant 6 semaines (40 jours)	
TVP distale étendue (plusieurs troncs veineux)	HBPM à dose thérapeutique pendant 3 mois Diagnostic douteux ou non confirmé Remboursement d'un AOD en attente Suspicion de cancer sous-jacent Cancer actif connu Avant thrombolyse/thrombectomie Suspicion de syndrome anti-phospholipide Grossesse connue ou suspectée	
Thrombose veineuse superficielle (TVS)	HBPM à dose thérapeutique 10 jours puis semi-thérapeutique 20 jours Si TVS très étendue ou extension à la crosse veine de la veine saphène, traitement de 3 mois	
Geste invasif sous AVK – « Bridging » AVK	Stop AVK (dernière prise) à J-4 (Sintrom®) ou J-7 (Marcoumar®) et relai par HBPM à dose thérapeutique (valve cardiaque mécanique, AVC ou MTEV récente) ou semi-thérapeutique (pas d'accident thrombotique récent)	
Arrêt d'un AOD lors de geste invasifs	HBPM à demi-dose thérapeutique en post-geste quelques jours si reprise précoce AOD impossible	Pas de « bridging » de l'AOD par une HBPM
Prévention de la MTEV chez le patient chirurgical hospitalisé	HBPM indiquée en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie ou geste invasif en fonction du risque thrombotique AODs remboursés après PTG ou PTH élective	
Prévention de la MTEV chez le patient présentant une affection médicale aiguë	HBPM indiquée à dose préventive AODs non validés dans ce contexte	
Prévention de la MTEV lors d'un voyage en avion long courrier	Dose préventive d'HBPM à l'embarquement pour un vol de plus de 6 heures si antécédents thrombo-embolique veineux ou facteurs de risques multiples / pas de banalisation	
Grossesse et MTEV	Les HBPM sont les anticoagulants à privilégier durant la grossesse pour le traitement et la prévention de la MTEV AODs contre-indiqués AVKs uniquement si indication formelle d'anticoagulation entre 12-34 semaines de grossesse (valve cardiaque mécanique – déficit en antithrombine)	
Allaitement	HBPM ou AVK (avec supplémentation en vitamine K du nouveau-né) AODs contre-indiqués	
MTEV et déficit en antithrombine	HBPM utilisables mais à doses majorées / substitution en antithrombine souvent requise Monitoring anti-Xa Privilégier AODs et AVKs	Avis spécialisé requis
MTEV et cancer	Cancer gastro-intestinal Toxicité gastro-intestinale (ulcère gastrique ou duodéal, gastrite, oesophagite, colite) Cancer en progression Poids extrêmes Risques d'interférence médicamenteuse	3 à 6 mois de traitement et au-delà de 6 mois si maladie active et risque de récurrence élevé
MTEV et insuffisance rénale	HBPM (à dose adaptée) et relais par AVK AODs – posologie en fonction de la nature de l'AOD et du degré d'insuffisance rénale	La Tinzaparine peut être prescrite si clairance de la créatinine > 20 ml/min
Coagulopathie du COVID	HBPM certainement à dose préventive ou prophylactique majorée, adaptée au poids et à la fonction rénale (si besoin), pour les patients hospitalisés pour COVID-19	

CONCLUSIONS

Malgré la révolution thérapeutique que constituent les AODs, les HBPMs avec leurs forces et leurs faiblesses (Tableau 3) conservent un rôle majeur dans la prise en charge antithrombotique de nombreux patients, soit comme alternatives aux AODs, soit comme molécules de première ligne (grossesse, cancer, prévention de la MTEV) (Tableau 4).

Même si toutes les HBPMs possèdent des propriétés communes, la Tinzaparine se démarque des autres HBPMs

par son approvisionnement essentiellement européen en matières premières et ses sites européens de production.

De par sa taille plus importante que les autres HBPMs, elle possède également des propriétés spécifiques telle qu'une moindre dépendance de l'élimination rénale. Le succès des études cliniques et l'expérience positive de son utilisation sur le terrain lui confèrent un rôle de premier choix dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte néoplasique.

TABLEAU 3. FORCES ET FAIBLESSES DES HBPMs EN 2021

Forces	Faiblesses
Anticoagulants quasi universels / multiples indications	Anticoagulants naturels / risque de pénurie en matière première
Large expérience	Explosion de la demande mondiale
Peu de contre-indications (insuffisance rénale sévère, allergie)	Coût de fabrication / production / emballage significatif
Large gamme de posologies	Risque de thrombopénie et d'allergie
Effet anticoagulant et réversibilité rapides	Contrainte des injections sous-cutanées
Inhibition des FXa et FIIa	Élimination rénale importante (risque d'accumulation) sauf pour la Tinzaparine
Prise uni ou bi-quotidienne	
Large gamme de molécules avec propriétés spécifiques	
Anticoagulation physiologique (potentialisation antithrombine / relargage TFPI)	
Pas de restriction du remboursement (prévention et traitement)	
Monitoring simple et validé (anti-Xa)	

TABLEAU 4 . INDICATIONS RESPECTIVES DES HBPMs, AVKs ET AODs EN 2021

	HBPMs	AVKs	AODs
Sonde nasogastrique			
Gastrectomie partielle			Monitoring
Gastrectomie totale			Monitoring
Pédiatrie (< 18 ans)			
Grossesse		Sauf si justifié	Contre-indiqué
MTEV et Cancer			Prudence
Cirrhose			Pas d'évidence
Thrombose veineuse (site inhabituel)			Pas d'évidence
HIV sous anti-protéase			Prudence
Thrombose veineuse superficielle			
Insuffisance rénale sévère	Prudence		Prudence
Polymédications			Prudence
Valve cardiaque mécanique			Contre-indiqué
Prévention (Patient médical)			Contre-indiqué
Prévention (Patient chirurgical non orthopédique)			Contre-indiqué

RÉFÉRENCES

Article général

- Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:21-39. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.003. Epub 2019 Mar 25.

Insuffisance Rénale

- Helper H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Jun;20(3):223-228. doi: 10.1007/s40256-019-00382-0.
- Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;71(8):921-9. doi: 10.1007/s00228-015-1880-5.

Maladie thrombo-embolique veineuse et cancer

- Ageno W, Barni S, Di Nisio M, Falanga A, Imberti D, Labianca RF, Mantovani L. Treatment of venous thromboembolism with tinzaparin in oncological patients. *Minerva Med.* 2019 Jun;110(3):251-258. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06026-9.
- Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, *et al.* Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: Ti-CAT study. *Thromb Res.* 2017 Sep;157:90-96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004. Epub 2017 Jul 12.
- Martínez-Zapata MJ, Mathioudakis AG, Mousa SA, Bauersachs R. Tinzaparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Mar;24(2):226-234. doi: 10.1177/1076029617696581. Epub 2017 Mar 14.

- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.

Grossesse

- Parent F, Deruelle P, Sanchez O, Meyer G, Girard P, Jilwan F, Boyer-Neumann C, Wolf M, Simonneau G. Safety of therapeutic doses of tinzaparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):256-62. doi: 10.1159/000367846.

Conflits d'intérêt

CH déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour contribution à des webinaires de la Société Léo Pharma

CORRESPONDANCE

PR. CÉDRIC HERMANS, MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)
Cliniques universitaires Saint-Luc
Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult Hematology
Université catholique de Louvain (UCLouvain)
ORCID :
C Hermans : orcid.org/0000-0001-5429-8437
 @HermansCedric