

Héparines

Date de l'évaluation: décembre 2023

Héparine non-fractionnée

L'héparine non fractionnée (HNF) est isolée par le processus de fractionnement du mélange naturel de glycosaminoglycanes sans modification de structure, ce qui résulte en un mélange de polysaccharides puissamment anticoagulant. L'HNF est un mélange hétérogène de polymères de poids moléculaires variant entre 5 et 30 kd. L'HNF est un anticoagulant indirect nécessitant la présence de l'antithrombine pour exercer son activité anticoagulante. La liaison de l'HNF à l'antithrombine change la conformation de celle-ci et accélère la réaction d'inactivation de plusieurs facteurs de coagulation activés, principalement le facteur IIa (thrombine), le facteur Xa et, dans une moindre mesure, les facteurs XIa, IXa et VIIa, engendrant l'effet anticoagulant (Beauverd et al 2011).

La production classique de l'héparine se fait par isolement à partir de la muqueuse intestinale porcine ou bovine. Ce mode de production amène deux caractéristiques : le fait que les héparines sont des mélanges hétérogènes de glycosaminoglycanes et le risque, actuellement bien contrôlé, de contamination par des pathogènes du type virus ou prions.

L'héparine non fractionnée conserve un rôle dans le traitement des patients à haut risque de saignement ou chez lesquels une réversion rapide de l'anticoagulation peut être nécessaire. Contrairement aux héparines de bas poids moléculaire, l'HNF a une demi-vie courte après l'injection intraveineuse (1 à 2 heures), son effet peut être neutralisé par le sulfate de protamine – ce qui est le cas aussi pour les autres dérivés hépariniques - et sa clairance plasmatique ne dépend pas de l'excrétion rénale. Par conséquent, l'HNF est un anticoagulant parentéral de choix dans les unités de soins intensifs, les salles d'opération et pour les patients atteints d'insuffisance rénale (Diuguid et al 2001).

Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par dépolymérisation enzymatique ou chimique de l'HNF. Ces processus de production expliquent les différences observées entre les HBPM. Ce sont des molécules représentant environ le tiers du poids moléculaire de l'HNF (poids moyen de 5 kd). L'activité anticoagulante des HBPM est principalement due à l'accélération de l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine. Les HBPM favorisent dans une moindre mesure, l'inhibition du facteur IIa (thrombine) par l'antithrombine grâce aux molécules de haut poids moléculaire encore présentes dans la mixture. Le rapport activité anti-Xa/anti-IIa varie d'une HBPM à l'autre (Beauverd et al 2011) et est généralement compris entre 2.0 et 4.0.

La différence dans le mécanisme d'action des différents types d'héparine est bien montrée dans la Figure 1 ci-dessous (tirée de Beauverd et al 2011). Les héparines agissent par changement de conformation de l'antithrombine (AT) qui vont inactiver le facteur X activé et possiblement aussi le facteur II activé.

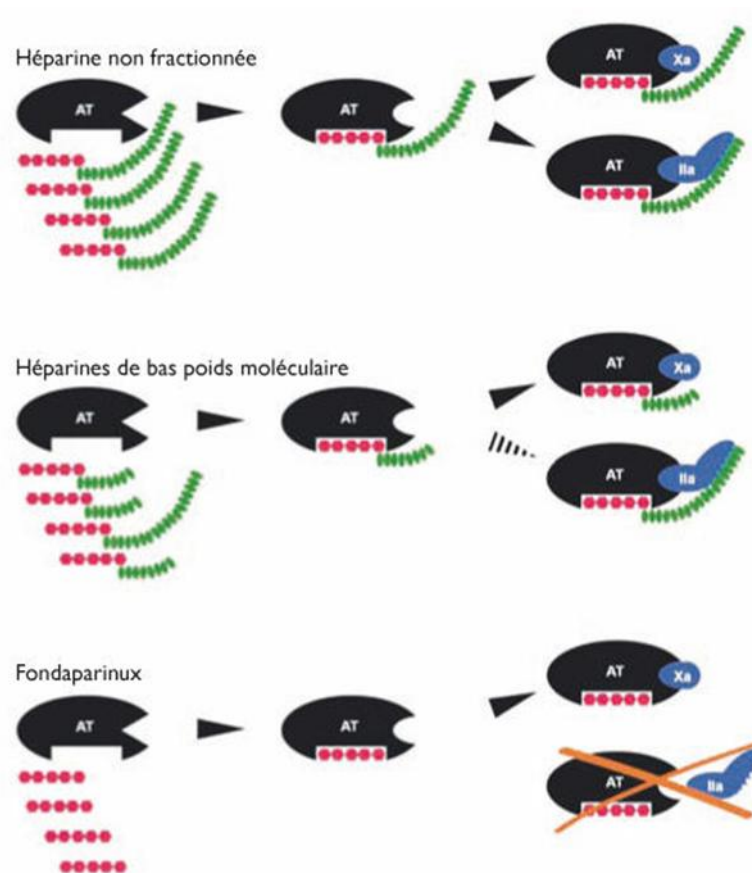


Figure 1. Mécanisme d'action des héparines et du fondaparinux

Adaptée de: Harrison's Principles of Medicine, 17th Edition.

Le changement de conformation de l'antithrombine (AT) lors de la liaison aux héparines par le site de liaison pentasaccharidique engendre l'inhibition du FXa. Pour inhiber la thrombine (FIIa), la formation d'un complexe ternaire entre AT, le FIIa, et l'HNF est nécessaire. L'activité anticoagulante de l'HNF contre la thrombine est dépendante de la taille des unités saccharidiques et nécessite au minimum dix-huit unités. En revanche, l'activation du FXa ne requiert que le site de liaison pentasaccharidique. HNF: héparine non fractionnée; aPTT: temps de thromboplastine partielle activée; FXa: facteur X activé; FIIa: thrombine.

Les HBPM disponibles en Suisse sont les molécules suivantes :

- Enoxaparine (Clexane® et génériques)
- Daltéparine (Fragmin®),
- Nadroparine (Fraxiparine®)

La tinzaparine fait partie des HBPM mais n'est pas commercialisée en Suisse.

Dans les années 1980, des héparines synthétiques ont été développées : le fondaparinux (Arixtra®) est totalement synthétique et est constitué d'un pentasaccharide. Le fondaparinux ne catalyse que l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine (voir Figure 1).

Le danaparoïde (Orgaran®) occupe une place à part : c'est un glycosaminoglycane de bas poids moléculaire qui est un résidu obtenu dans le processus de séparation de l'héparine à partir des cellules productrices. Il comprend un mélange d'héparane sulfate (à plus de 80%), de dermatane sulfate et de chondroïtine sulfate. Son ratio d'activité anti-Xa/anti-IIa est beaucoup plus élevé que pour les HBPM et est de l'ordre de 20. Cette molécule a une indication particulière : Prévention et traitement des thromboembolies chez des patients avec thrombopénie induite par l'héparine (TIH – voir ci-dessous) et prévention des thromboses veineuses profondes (TVP), surtout en cas d'interventions orthopédiques, et de chirurgie abdominales ou thoraciques.

Les avantages des HBPM par rapport à l'HNF sont en grande partie attribuables à leur poids moléculaire plus faible et à leur longueur de chaîne polysaccharidique plus courte, ce qui leur permet d'avoir moins de liaisons non spécifiques aux surfaces cellulaires et aux protéines plasmatiques, tout en conservant leur capacité d'inhiber les enzymes de coagulation. En conséquence, les HBPM peuvent être administrées une ou deux fois par jour à des doses variables en fonction du poids, sans surveillance de laboratoire. Elles ont également une biodisponibilité élevée après injection sous-cutanée et provoquent moins d'effets indésirables par rapport à l'HNF - en particulier, un risque beaucoup plus faible de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et d'ostéoporose (Eikelbom et Hankey 2002).

En termes de métabolisme, le poids moléculaire a un impact sur le processus d'élimination des héparines qui repose sur deux voies : une voie rénale non-saturable et une voie saturable par endocytose et dégradation lysosomiale essentiellement hépatique. Les HBPM sont essentiellement éliminées par la voie rénale non-saturable, tandis que l'HNF est éliminée essentiellement par la voie saturable en se liant rapidement aux récepteurs (hyaluronic acid receptor for endocytosis) des cellules endothéliales du foie ou des lymphonodes. La voie d'élimination rénale non-saturable des HBPM rend leur pharmacocinétique plus prédictible en comparaison avec l'HNF.

Différences entre les HBPM

Les différences dans le mélange de chaînes de glycosaminoglycanes et de leurs longueurs respectives peuvent influencer la liaison aux protéines et aux surfaces cellulaires, notamment endothéliale ou plaquettaire. Les disparités dans les indications des différentes HBPM sont essentiellement dues aux essais cliniques d'enregistrement qui ont été effectués avec les différentes molécules. Les différentes héparines ne sont pas réputées cliniquement interchangeables, selon les termes de la FDA, mais de solides preuves cliniques manquent pour conforter cette position (Ginsberg et al 2001).

Il existe peu d'études en comparaison directe entre les différentes HBPM et celles-ci sont de qualité variable (voir Table 4 ci-dessous). Des différences en termes d'efficacité ou de risques notamment hémorragiques ne peuvent être ni exclues ni confirmées sur la base de ces résultats (Merli and Groce 2010).

Table 4 Studies Comparing Efficacy or Safety of Various Low-Molecular-Weight Heparins (LMWHs)					
Author	Study Design	Patient Group	LMWHs	N	Outcome
Chiou-Tan et al., 2003 ⁵⁰	Prospective, randomized, open-label	Prevention of VTE acute spinal cord injury	Enoxaparin 30 mg twice daily vs. dalteparin 5,000 IU daily	50 vs. 45	DVT: 6% vs. 4% (P = 0.51); bleeding: 2% vs. 4% (P = 0.72)
Wells et al., 2005 ⁵¹	Randomized controlled trial	Outpatient treatment of DVT and PE	Tinzaparin 75 IU/kg daily vs. dalteparin 200 IU/kg daily	254 vs. 251	Composite of recurrent VTE and major bleeding: 5.9% vs. 4.4% (P = 0.44)
Slavik, DETECT, 2007 ⁵²	Retrospective, cohort	Prevention of VTE in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma	Enoxaparin 30 mg twice daily vs. dalteparin 5,000 IU daily	63 vs. 72	Symptomatic proximal DVT or PE: 1.6% vs. 9.7% (P = 0.103 for non-inferiority)
Michalis, EVET, 2003 ⁵³	Randomized controlled trial	NSTEMI	Enoxaparin 1 mg/kg twice daily vs. tinzaparin 175 IU/kg daily	220 vs. 218	Recurrent angina, myocardial infarction, or death: 12.3% vs. 21.1% (P = 0.15)

DVT = deep vein thrombosis; IU = International Units; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism.
Trials: DETECT = Dalteparin versus Enoxaparin for venous Thromboembolism prophylaxis in acute spinal Cord injury and major orthopedic Trauma patients; EVET = Enoxaparin versus Tinzaparin.

Selon une revue australienne, sur la base des données disponibles provenant des études cliniques, les préparations d'HBPM semblent avoir une efficacité et une innocuité comparables pour la prévention de la thromboembolie veineuse en chirurgie générale et orthopédique et le traitement de la thrombose veineuse profonde. Ces HBPM sont également réputées aussi efficaces chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST, bien que seules la daltéparine et l'énoxaparine soient approuvées pour cette indication. Dans la plupart des autres indications, y compris la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients immobilisés ou ceux souffrant de traumatismes multiples et le traitement des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde recevant un traitement thrombolytique, les meilleures preuves cliniques ont été collectées avec l'énoxaparine (Eikelboom et Hankey 2002).

Dans différentes méta-analyses classiques, il n'a pas été possible de mettre en évidence des différences d'efficacité ou de sécurité entre les HBPM (Gould et al 1999, Dolovich et al 2000). Des méta-analyses en réseau plus récentes n'ont pas mis en évidence non plus de différences entre les différents HBPM sur la mortalité, le traitement des thromboembolies veineuses ou les saignements (Dooley et al 2014, Yang et al 2021).

Sur le plan de la sécurité médicamenteuse, la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est un effet indésirable qui se rencontre lors de traitements avec les différents types d'héparines. La TIH de type I est une forme de thrombocytopénie non-immune liée à des agrégations ou des séquestrations plaquettaires apparaissant rapidement après le début d'un traitement à l'héparine et qui disparaît rapidement lors de l'arrêt de ce traitement. Le TIH de type II, concerné par les indications mentionnées plus haut, est une réaction auto-immune avec formation d'anticorps activant les plaquettes. Ceci résulte d'une liaison des héparines au facteur PF4 plaquettaire avec changement de conformation de celui-ci le rendant antigénique. Il est à noter que le risque d'induction de ces auto-anticorps est en lien avec la longueur des chaînes d'héparines et avec leur teneur en sulfates, expliquant les différences quant à ce risque, les HBPM ayant un risque plus limité que l'HNF. L'activation plaquettaire induite résulte

en une consommation plaquettaire et une thrombocytopenie avec surproduction de thrombine et thrombose (Ahmed et al 2007). L'utilisation possible de danaparoïde dans des cas de TIH de type II s'explique par un risque endogène limité de ce dérivé héparinique à faible teneur en sulfates et également par une apparente inhibition spécifique des anticorps responsables du TIH.

CONCLUSION

Les différentes HBPM sont pharmacologiquement légèrement différentes en particulier dans leur action sur le facteur IIa et par rapport à certains paramètres pharmacocinétiques. Néanmoins, le peu de comparaisons directes par des essais cliniques de ces molécules entre elles ne permet pas d'affirmer des différences réelles d'efficacité ou de sécurité et les méta-analyses ne permettent pas de tirer plus de conclusion. Sur le plan réglementaire, les autorités comme la FDA les désignent comme non interchangeables dû au fait que les dossiers d'enregistrement et les études cliniques qu'ils contiennent visent des indications différentes. Sur le plan médical pourtant, il semble que les indications soient superposables.

Références

- Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update Postgrad Med 2007
- Beauverd Y, Boehlen F, Fontana P, Louis-Simonet M. Surveillance biologiques des héparines et du fondaparinux. Rev Med Suisse 2011, 7, 2014-7
- Diuguid DL. Choosing a parenteral anticoagulant agent. N Engl J Med 2001; 345: 1340-1342.
- Dooley C, Kaur R, Sobieraj DM. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. CMRO 2014, 30, 367-380
- Prandoni P. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? Yes. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, 1: 10–11
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis, JD et al. A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism Examining Some Unanswered Questions Regarding Location of Treatment, Product Type, and Dosing Frequency Arch Intern Med. 2000;160(2):181-188.
- Eikelboom JW, Hankey G Low molecular weight heparins and heparinoids Med J Aust 2002; 177 (6): 379-383.
- Ginsberg JA, Crowther MA, White RH, Ortel TL. Anticoagulation therapy. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001; 339-357.
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 1999 May 18;130(10):800-9.
- Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins. Physical Therapy, 2010, 35, 95-105
- Yang HQ, Liu MC, Yin WJ, Zhou LY, Zuo XC Safety and Efficacy of Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in the Elderly: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Front Pharmacol 2021 Dec 10;12:783104