

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE



وزارة التعليم العالي

والبحرث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'HEPARINE  
DE BAS POIDS MOLECULAIRE**

Présenté par :

Bouchikhi Soumia

*Soutenu le 16/06/2019.....*

**Le Jury**

**Président :** Dr BOUKLI HASSANE      Maître Assistante en Pharmacie clinique

**Membres :**

Dr KLOUCHE YASSINE      Maître Assistante en Biochimie

Dr ABDAT BEY OMAR      Assistante en Cardiologie

**Encadreur**

Pr ALLAL TAOULI KATIA      Maître de conférences classe A en hémobiologie

**Co-encadreur:**

Dr BOUALI SARA

## **Remerciements**

*À mon Dieu le tout puissant*

*Qui nous a toujours soutenues et fortifiées dans notre parcours. C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui, à lui soit la gloire.*

*Merci ALLAH de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*Je tiens à remercier mon encadreur Professeur Taouli Katia chef de service d'hémodiagnostic et banque de sang du CHU Tlemcen, qui a enrichi avec son savoir et ses conseils très précieux ce travail et son aide durant toute la période du travail.*

*Un remerciement à mon co-encadreur Dr. Bouali Sara assistante en Hémodiagnostic et transfusion sanguine qui nous a transmis de précieux conseils et pour la qualité de son suivi et de la confiance qu'elle a bien voulu nous accorder.*

*À mon président de jury Dr. Boukli Hassane vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.*





*Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*À tous mes professeurs qui m'ont guidé durant toutes les années d'études*

*« قم للمعلم وفه التبجيل كاد المعلم أن يكون رسولا » .*

*Un remerciement spécial a Dr RAMDAOUI Mourad, vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail.*

*Enfin nous remercions tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de près ou de loin.*

*Merci à toutes et à tous.*



*Merci pour votre soutien.*

*Je dédie mon titre Docteur en pharmacie*

*À mon cher PAPA '' BOUCHIKHI BRAHIM''*

*Symbole de sacrifice et d'amour, Tu es Toujours vivant dans nos cœur mon père et tu resteras mon repère.*

*Merci d'être pour moi le meilleur des pères ,merci pour tes sacrifices, tes conseils, tes sourires ,ton soutien et ta confiance*

*Aucune dédicace ne savait exprimé mes grandes admirations, mes considérations, mes sincères affections et la douleur de te perdre.*

*Quoi que je fasse, je ne pourrais jamais vous récompenser pour les grands sacrifices que tu as fait pour nous.*

*Mã tendre MAMAN «MELLIS KHADIDJA»*

*Pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*Merci pour votre soutien.*

*À* MES CHERS FRERES ;Nadir, Mohamed et Amine

Témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*À* ma chère sœur Fatima Zohra

Sœur et amie fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta compréhension, ta générosité, ton aide précieuse

*Mes* oncles :MOULAY,MOHAMED,FETHI,KADIROU,FAYCAL ...ces femmes et ces enfants .

Mes tantes ,Mes cousins et mes cousins

*À* mes oncles :Moulay , Mohamed , Fethi , Kadirou , Faycal .....ces femmes et ces enfants.

*À* mes tantes ...

*À* mes copines ....

*À* la famille Bouchikh *Merci à toutes et à tous.*

## **SOMMAIRE**

Liste des Figures.....	12
Liste des Tableaux.....	13
<b>Tableau XIX : comparaison des services choisis par différents études. 60.</b> .....	13
Liste des abréviations .....	14
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	17
INTRODUCTION.....	1
A. RAPPELS SUR L'HEMOSTASE:.....	2
A.1. Définition : .....	2
I. HEMOSTASE PRIMAIRE.....	3
I.1. Définition :.....	3
I.2. Les acteurs de l'hémostase primaire : .....	3
I.2.1. Les cellules endothéliales :.....	4
I.2.2. Les plaquettes sanguines :.....	4
I.2.2.1. Rôle des plaquettes : .....	6
I.2.3. Le fibrinogène : .....	6
I.2.4. Le facteur de Von Willebrand (VWF) :.....	7
I.3. DEROULEMENT DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :.....	7
I.3.1. Temps vasculaire : .....	7
I.3.2. Temps plaquettaire :.....	7
I.3.2.1. Adhésion plaquettaire : .....	7
I.3.2.2. Activation plaquettaire :.....	8
I.3.2.2.1. Changement de forme et activation métabolique :.....	8
I.3.2.2.2. Phénomènes sécrétoires :.....	8
I.3.2.2.3. La voie de l'acide arachidonique : .....	8
I.3.2.2.4. Remaniement des PL :.....	8
I.3.2.3. Agrégation plaquettaire :.....	9

I.4. Exploration de l'hémostase primaire :.....	10
II. LA COAGULATION :.....	10
II.1. Définition :.....	10
II.2. Les facteurs intervenants dans la coagulation :.....	10
II.2.1. Facteurs de coagulation :.....	10
II.2.1.1. Les facteurs plasmatiques procoagulants.....	11
II.2.1.1.1. Zymogènes :.....	11
II.2.1.1.2. Cofacteurs :.....	12
II.2.1.1.3. Fibrinogène :.....	12
II.2.1.2. Le facteur tissulaire :.....	13
II.2.2. Phospholipides et calcium :.....	14
II.2.3. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	14
II.2.3.1. Serpines :.....	14
II.2.3.2. L'Antithrombine :.....	15
II.2.3.3. Protéine C et protéine S : .....	15
II.2.3.4. « Tissue factor pathwayinhibitor » (TFPI) :.....	16
II.3. Cinétique de la coagulation :.....	16
II.3.1. Phase d'initiation: .....	16
II.3.2. Phase d'amplification :.....	17
II.3.3. Phase de fibrinoformation et propagation :.....	17
II.4. LE SYSTEME DE REGULATION DE LA COAGULATION :.....	18
II.5. EXPLORATION DE LA COAGULATION:.....	19
III. FIBRINOLYSE :.....	20
III.1. Définition :.....	20
III.2. LES FACTEURS DE LA FIBRINOLYSE: .....	20
III.2.1. Plasmine : .....	20
III.2.2. Plasminogène :.....	20

III.3. Les activateurs de la fibrinolyse :.....	20
III.3.1. L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA: .....	20
III.3.2. La pro-urokinase: .....	20
III.3.3. L'urokinase: .....	20
III.3.4. Le facteur XIIa et la kallikréine :.....	21
III.3.5. La streptokinase :.....	21
III.4. Les inhibiteurs de la fibrinolyse:.....	21
III.4.1. Inhibition des protéases à sérine :.....	21
III.4.1.1.L'alpha-2-anti-plasmine :.....	21
III.4.1.2.Le PAI :.....	21
III.5. Mise e jeu des facteurs de la fibrinolyse :.....	21
B. LES ANTICOAGULANTS .....	23
B.1. Généralités : .....	23
I.1. CLASSIFICATIONS DES ANTICOAGULANTS :.....	23
I.1.1. Anticoagulants « conventionnels » :.....	24
I.1.1.1. Les héparines :.....	24
I.1.1.1.1. Histoire de la découverte des héparines : .....	24
I.1.1.1.2. Origine et synthèse de l'héparine :.....	24
I.1.1.1.3. Propriétés des héparines : .....	25
I.1.1.1.4. Structure de l'héparine : .....	27
I.1.1.1.5. Les HNF : .....	27
I.1.1.1.6. Les HBPM : (voir la suite).....	28
I.1.1.2. Les AVK : .....	28
I.1.1.2.1. Mécanisme d'action des AVK :.....	28
I.1.2. Nouveaux anticoagulants : .....	29
C. LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE .....	31
I.1. Mécanisme d'action des HBPM :.....	31

I.2. Propriétés pharmacologique des HBPM :.....	33
I.2.1. Propriétés pharmacocinétique des HBPM : .....	33
I.2.2. Propriétés pharmacodynamique des HBPM : .....	33
I.3. INDICATIONS THERAPEUTIQUE DES HBPM : .....	34
I.3.1. Indications préventives : .....	34
I.3.1.1. En Milieu Chirurgical : .....	34
I.3.1.2. En Gynéco Obstétrique : .....	35
I.3.1.3. En Pathologie Médicale : .....	36
I.3.1.4. Prophylaxies primaires de la MVT chez le patient cancéreux :.....	36
I.3.2. Indication curatives :.....	37
I.3.2.1. Maladie veineuse thromboembolique (MVTE).....	37
I.3.2.2. Les Syndromes coronariens aigus : .....	37
I.4. CONTRES INDICATIONS DES HBPM :.....	38
I.5. EFFETS SECONDAIRES DES HBPM :.....	38
I.6. POSOLOGIES DES HBPM :.....	39
I.7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	40
I.8. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES HBPM :.....	40
PARTIE PRATIQUE .....	43
I. Problématique et objectif de l'étude.....	43
I.1. Problématique : .....	43
I.2. Objectif : .....	43
II. Patients, Matériel et Méthodes :.....	43
II.1. Type, période et lieu d'étude : .....	43
II.2. Population de l'étude :.....	43
II.2.1. Critères d'inclusion :.....	43
II.2.2. Critères de non-inclusion : .....	44
II.2.3. Critères d'exclusion : .....	44

II.2.4. Éthique : .....	44
II.3. Matériels : .....	44
II.4. Méthodes : .....	45
II.4.1. Recueil des données : .....	45
II.4.1.1. Dossier patient : .....	45
II.4.2. Protocole d'étude: .....	46
II.4.2.1. Les prélèvements : .....	46
II.4.2.2. Dosage : .....	46
II.4.2.2.1. Mode opératoire : .....	46
II.4.2.2.2. Principe: .....	47
II.4.3. Analyses statistiques : .....	47
III. RESULTATS : .....	48
III.1. Données épidémiologiques : .....	48
III.1.1. Répartition selon l'âge : .....	48
III.1.2. Répartition selon le sexe : .....	48
III.1.3. Répartition selon l'unité d'hospitalisation .....	49
III.1.4. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation : .....	49
III.1.5. Répartition des patients selon leurs antécédents : .....	50
III.1.6. Répartition des patients selon l'IMC (Indice de masse corporelle) : .....	50
III.2. Données biologiques : .....	51
III.2.1. Répartition des patients selon le Taux de plaquettes avant le début de traitement ....	51
III.2.2. Répartition des patients selon le bilan rénal : .....	51
III.2.3. Répartition des patients selon le bilan d'hémostase : .....	52
III.3. Données du traitement .....	53
III.3.1. Le type et la dose d'HBPM administré : .....	53
III.3.2. Répartition des patients selon le traitement curatif et traitement préventif : .....	53
III.3.2.1. Représentation des patients sous traitement curatif selon l'indication : .....	54

III.3.2.2.Représentation des patients sous traitement préventif selon leurs motifs d'hospitalisation et les facteurs de risque : .....	54
III.3.3. Répartition des patients selon IM (les interactions médicamenteuses): .....	55
III.3.3.1.Association anticoagulant-antiagrégant : .....	55
III.3.3.2.Association anticoagulant – AVK .....	55
III.4. Dosage plasmatique de l'activité anti Xa : .....	56
III.5. Dosage Plasmatique de l'activité anti-Xa.....	56
III.5.1. Traitement à titre curatif :.....	56
III.5.2. Traitement à titre préventif :.....	56
III.5.3. L'activité anti Xa selon l'âge des patients : .....	58
III.5.3.1.Adulte de plus de 65 ans : .....	58
III.5.3.1.1. Traitement curatif :.....	58
III.5.3.1.2. Traitement préventif :.....	58
III.5.3.2.Adulte de moins de 65 ans : .....	58
III.5.3.2.1. Traitement curatif :.....	59
III.5.3.2.2. Traitement préventif :.....	59
III.5.4. Indice de masse corporelle (IMC>30) : .....	60
IV. Discussion .....	61
Références bibliographiques.....	68
ANNEXES.....	74

# Liste des Figures

<b>Figure I:</b> les étapes de l'hémostase .....	2
<b>Figure II:</b> les acteurs intervenants dans l'hémostase primaire.....	3
<b>Figure III:</b> l'hématopoïèse et des lignées cellulaires .....	5
<b>Figure IV:</b> Structure détaillée d'un plaquette .....	5
<b>Figure V:</b> le rôle des plaquettes.....	6
<b>Figure VI:</b> la structure du fibrinogène.....	6
<b>Figure VII:</b> agrégation plaquettaire.....	9
<b>Figure VIII:</b> formation d'un clou plaquettaire.....	10
<b>Figure IX:</b> facteurs plasmatiques procoagulants .....	12
<b>Figure X:</b> la coagulation.: .....	18
<b>Figure XI:</b> systèmes de régulation physiologique de la coagulation.....	19
<b>Figure XII:</b> Schéma de la fibrinolyse .....	22
<b>Figure XIII:</b> Préparation industrielle des héparines à partir des intestins de porc.....	25
<b>Figure XIV:</b> Répartition des poids moléculaires des héparines standard et héparine de bas poids moléculaire .....	26
<b>Figure XV:</b> Fragment de la molécule héparine avec délimitation du pentasaccharide. ....	27
<b>Figure XVI:</b> Mécanisme moléculaire de l'activité des chaînes d'héparine via l'antithrombine. ....	28
<b>Figure XVII:</b> Mécanisme d'action des AVK .....	29
<b>Figure XVIII:</b> Mode d'action des anticoagulants oraux directs.....	30
<b>Figure XIX:</b> Caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs .....	31
<b>Figure XX:</b> Caractéristiques physicochimiques des HBPM commercialisées .....	32

# Liste des Tableaux

<b>Tableau I:</b> Principales caractéristiques des protéines de la coagulation. ....	13
<b>Tableau II:</b> Le rapport antiXa/antiIIa des HNF et des HBPM .....	26
<b>Tableau III:</b> Caractéristiques et inconvénients des anticoagulants «conventionnels ».....	29
<b>Tableau IV:</b> Principales contre-indications .....	38
<b>Tableau V:</b> Les posologies des HBPM.....	40
<b>Tableau VI:</b> Les zones thérapeutiques référentielles des différents types d'HBPM selon l'indication. ....	42
<b>Tableau VII:</b> le dosage plasmatique de l'activité anti Xa chez des patients avaient des IRC.51	
<b>Tableau VIII:</b> le bilan d'hémostase des patients sous HBPM.....	52
<b>Tableau IX:</b> Effectifs des patients reçu un traitement curatif et l'effectifs des patient reçu un traitement préventif. ....	53
<b>Tableau X:</b> Répartition des patients sous traitement curatif selon l'indication. ....	54
<b>Tableau XI:</b> les facteurs de risque des patients reçu un traitement préventif. ....	54
<b>Tableau XII:</b> l'activité anti Xa des patients sous HBPM.....	56
<b>Tableau XIII :</b> Activité anti Xa des patients sous traitement préventif. ....	56
<b>Tableau XIV :</b> l'activité anti Xa pour un traitement curatif chez les adultes d'age <65 ans ..	59
<b>Tableau XV :</b> l'activité anti Xa pour un traitement préventif chez les adultes d'age <65ans ..	59
<b>Tableau XVI :</b> l'activité anti Xa pour un traitement curatif ou preventifchez lespatients présentent un IMC>30.....	60
<b>Tableau XVII:</b> Proportion d'utilisateurs d'anticoagulants pour chaque tranche d'âge selon L'ANSM marocaine et notre série .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Tableau XVIII:</b> Proportion d'utilisation d'héparine HBPM selon le sexe pour l'ANSM et notre série.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Tableau XIX :</b> <i>comparaison des services choisis par différents études.</i> <b>Error! Bookmark not defined.</b>	

# Liste des abréviations

*Xa* : X activée

*HBPM* : Héparine de bas poids moléculaire

*TCA* : Temps de céphaline activée

*VwF* : Facteur de Von Will brand

*Gp* : Glycoprotéine

*Tpa* : Activateur tissulaire du plasminogène

*PAI*: Plasminogene activator inhibitor

*ADP*: Adenosine diphosphate

*ATP*: Adenosine triphosphate

*TXA2*: Thromboxane A2

*Ca<sup>++</sup>*: Ions calcium

*NO*: Noradrinaline

*PL*: Phospholipides

*PGL2*: Prostaglandines

*TS*: Temps de saignement

*Asp*: Aspartique

*His*: Histidine

*Ser*: Serine

*Arg* : Arginine

*Lys*: Lysine

*GLa*: Glutamique

*EGF*: Epidermal growth factor

*K*: Kringle

*IL*: Interleukine

*IFN*: Interférons

*AT*: Antithrombine

*HCH*: Facteur II de l'héparine

*SEC*: Récepteur de l'hépatocyte

*PC*: Protéine C

*EPCR* : Récepteur spécifique de la protéine C

*PCa* : Protéine C activée

*PS* : Protéine S

**FT:** Facteur tissulaire  
**TFPI:** Tissue factor pathway inhibitor  
**TQ :** Le temps de Quick  
**TP :** Le taux de prothrombine  
**TT :** Le temps de thrombine  
**Fg :** Fibrinogène  
**uPA :** Urokinase  
**AOD:** Anticoagulants oraux directs  
**PM :** Poids moléculaire  
**AVK :** Anti vitamine K  
**VKORC1 :** vitamine K époxyde réductase  
**Cyp2C9 :** Cytochrome p2C9  
**SRE :** Système réticulé -endothélial  
**CLcr :** Clairance de la créatinine  
**TIH :** Thrombopénie induite par l'héparine  
**IR :** Insuffisance rénal  
**Cmax :** Concentration maximale  
**ASC :** Aire sous la courbe  
**P.gp :** P-glycoprotéine  
**DCI :** Dénomination commune internationale  
**NR :** Non renseigné  
**SC :** Sous cutanée  
**Tmax :** Taux maximal  
**F4P :** Facteur 4 plaquettaire  
**UI :** unité international  
**MVTE :** Maladie veineuse thromboembolique  
**TVP:** Thrombose veineuse profondes  
**ATE :** Accident thromboembolique  
**AMM :** Autorisation de mise su  
**AVC :** Accident vasculaire cérébral  
**A.I.N.S :** Anti inflammatoire non stéroïdien  
**DO :** densité optique  
**TVP :** Thrombose veineuse profondes  
**CHU :** Centre hospitalo-universitaire

**REF** : Référence

**IDM** : Infarctus de myocarde

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

**ATC** : Antécédents

**IMC** : Indice de masse corporelle

**HTA** : Hypertension artérielle

**J1** : jour 1

**N** : Normal

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

# **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

## **INTRODUCTION**

Les anticoagulants constituent un enjeu de premier ordre pour les patients, l'industrie pharmaceutique, les cliniciens et les biologistes, qui conjuguent leurs efforts pour étudier les mécanismes mis en jeu. Les deux derniers groupes interviennent dans le suivi des sujets traités et l'adaptation pharmacologique[1].

Les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire ont dominé la scène comme étant la classe thérapeutique des anticoagulants la plus largement prescrite dans diverses indications, tant en préventif qu'en curatif pendant plusieurs décennies[1].

Les héparines requièrent, pour certains d'entre eux ou pour certaines populations de patients particulières, une surveillance biologique. En effet, ces produits présentent un ou plusieurs des inconvénients suivants : une marge thérapeutique étroite une biodisponibilité aléatoire, une variabilité interindividuelle, un risque d'effets iatrogènes (hémorragie, thrombopénie induite par l'héparine). Cette situation conduit le biologiste à exercer son art en relation étroite avec le clinicien pour comprendre les mécanismes d'action, adapter la posologie du médicament et éviter les accidents iatrogènes [1] .

D'ailleurs, l'effet de l'héparine, ne peut pas être évalué par la mesure de sa concentration, comme cela se pratique pour d'autres molécules, mais par la mesure de son potentiel à inhiber le facteur Xa et le facteur IIa. C'est pour cela que les différentes héparines sont caractérisées par leur rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa. Cependant, en pratique clinique, le maniement des héparines se fait uniquement en termes d'activité anti-Xa.

En outre, à la recherche d'une efficacité toujours meilleure, un des éléments permettant de limiter le risque de survenue d'accident iatrogène, tout en conservant un bénéfice anti-thrombotique, est d'optimiser l'équilibre du niveau d'anticoagulation grâce au suivi biologique par la mesure de l'activité anti-Xa des héparines.

Dans ce travail, à savoir une étude descriptive prospective portant sur une série de 30 cas de mesure de l'activité anti-Xa , nous mettons le point sur l'intérêt de ce test biologique dans la surveillance des patients sous anticoagulants type héparine(HBPM).

De ce fait, ce sujet a pour objectif de :

1-Comparaison entre les dosages plasmatique et les doses thérapeutiques référentielles des HBPM.

2-Etude de la corrélation entre le dosage de TCA et le dosage des HBPM dans le plasma.

## A. RAPPELS SUR L'HEMOSTASE:

### A.1. Définition :

L'hémostase est un Mécanisme physiologique qui assure l'homéostasie de l'organisme en luttant contre l'extravasation de sang survenant par les brèches vasculaires pathologiques[2] . Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie.

L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

- ✚ hémostase primaire, première étape du contrôle hémorragique, Conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes ;
- ✚ hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes ;
- ✚ fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 h.

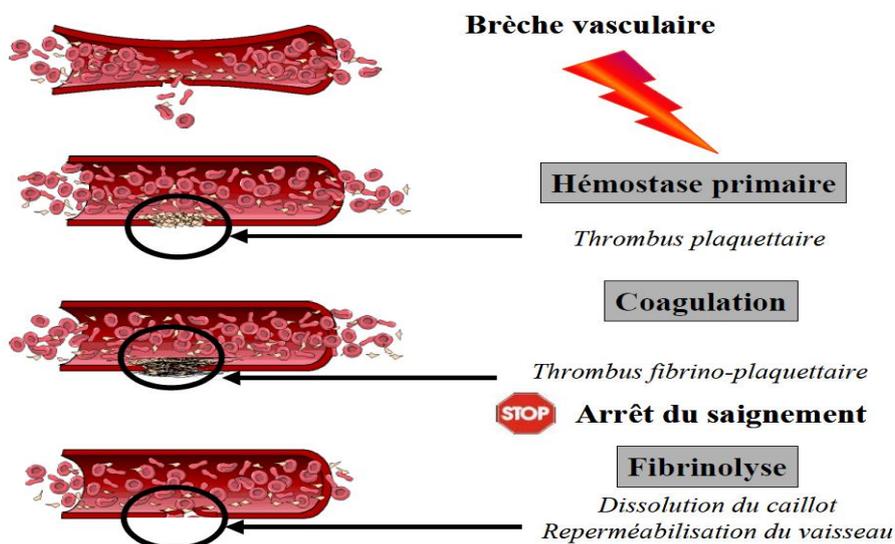


Figure I: les étapes de l'hémostase[3].

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance [4].

# I. HEMOSTASE PRIMAIRE

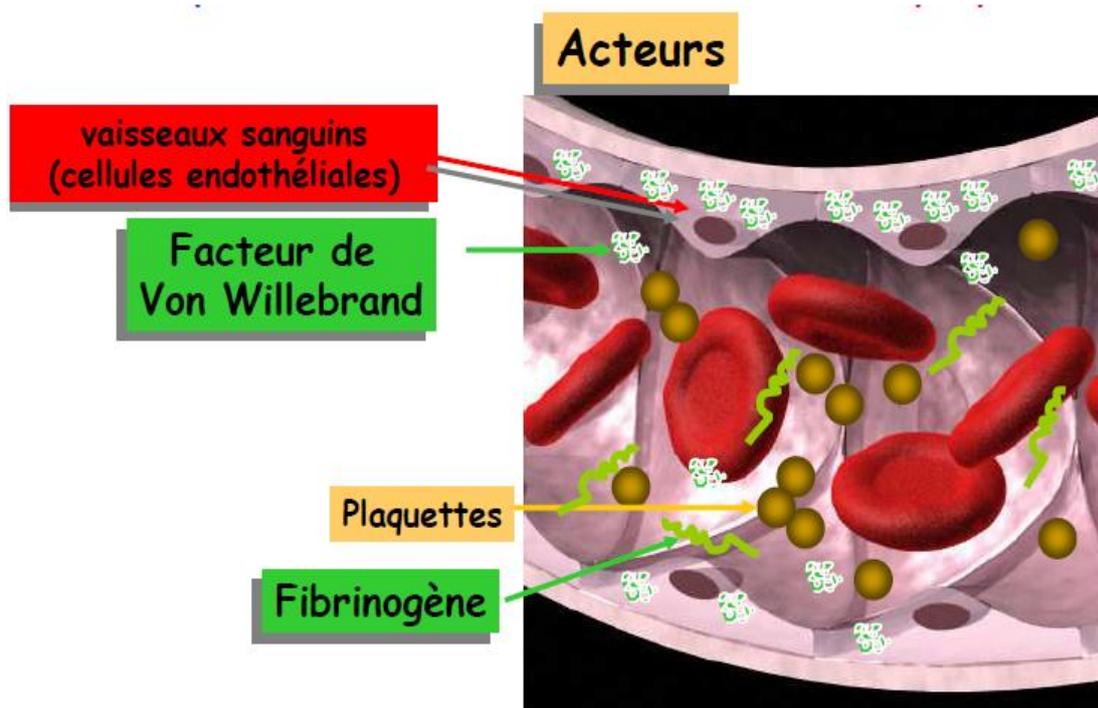
## I.1. Définition :

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. **Le clou plaquettaire**, ou **thrombus blanc**, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation.

## I.2. Les acteurs de l'hémostase primaire :

Quatre acteurs principaux dominent cette phase dont:

- Deux éléments cellulaires :
  - les cellules endothéliales ;
  - les plaquettes sanguines ;
- Deux protéines plasmatiques :
  - Le facteur Will brand (VWF).
  - Le fibrinogène ;



*Figure II: les acteurs intervenants dans l'hémostase primaire[5].*

La composition anatomique des vaisseaux repose sur un assemblage de plusieurs couches cellulaires et non cellulaires variant selon la nature et le calibre vasculaire. On retrouve, de dedans en dehors, la monocouche de cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et la couche externe de tissu conjonctif ou adventice. La propriété fondamentale de la paroi

vasculaire, qui sous-tend l'équilibre physiologique des mécanismes de l'hémostase, est l'hémocompatibilité de la cellule endothéliale au repos qui est ainsi thermorésistante en prévenant l'activation du système de la coagulation. En revanche, la cellule endothéliale activée et surtout les structures sous endothéliales sont hautement thrombogènes.

Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous-endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus[4].

### **I.2.1. Les cellules endothéliales :**

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique :

#### **❖ L'intima :**

Est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples :

- Fonctions antithrombotiques : elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales pro-coagulantes.
- Fonctions prothrombotiques : après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
- Enfin, ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur vonWillebrand (FvW), prostacycline (PGI<sub>2</sub>), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (plasminogen activator inhibitor-1 PAI).

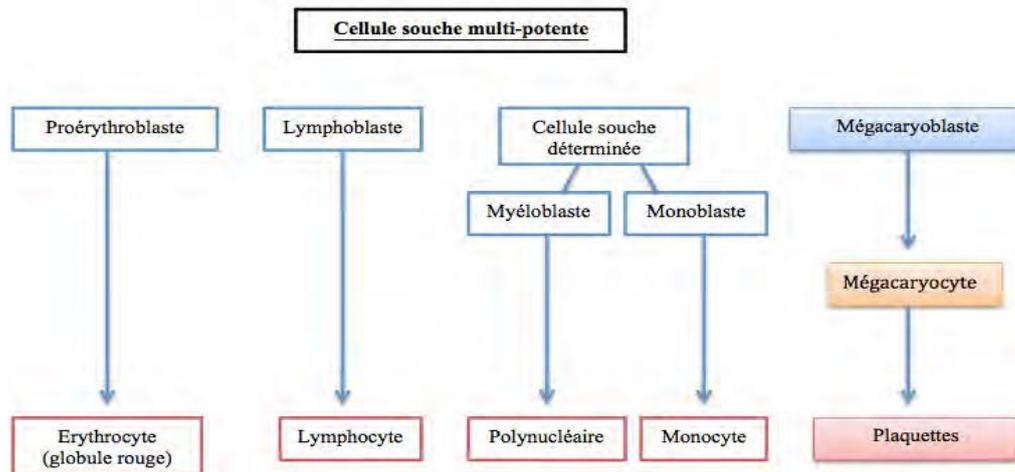
#### **❖ La média :**

plus ou moins développée suivant le type de vaisseau, est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes.

#### **❖ L'adventice :** fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires[6].

### **I.2.2. Les plaquettes sanguines :**

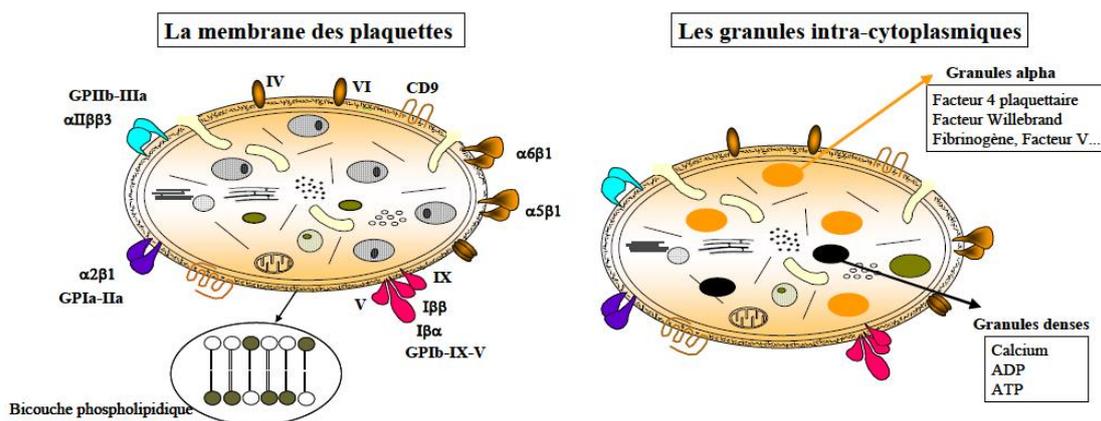
Les plaquettes ou thrombocytes ce sont le support de l'hémostase primaire[7], des cellules anucléées de 2 à 3 µm de diamètre, de forme discoïde et qui ont une durée de vie de 8 à 10 jours. Produites dans la moelle osseuse, elles sont en règle générale au nombre de 150 000 à 450 000 / mm<sup>3</sup> de sang.



**Figure III:** l'hématopoïèse et des lignées cellulaires[8].

Le thrombocyte a une structure très particulière en accord avec ses fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'auto agrégation. [4]

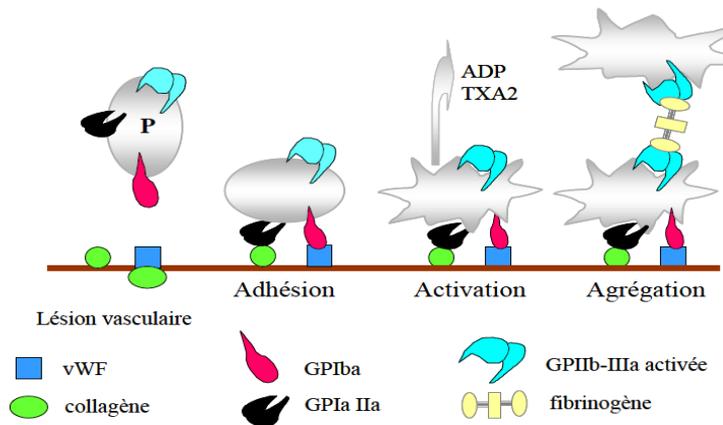
En effet, sa membrane constituée d'une double couche lipidique voit sa structure se modifier lors de l'activation plaquettaire : les phospholipides polarisés au niveau du feuillet interne sont exposés au versant externe. On y retrouve aussi des glycoprotéines qui jouent le rôle de récepteur, comme les gpIb/IX (récepteur du FVW) et les gpIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène). De plus son cytosquelette, composé de microtubules et microfilaments de tubuline, assure le maintien de la forme discoïde, et encercle les granules plaquettaires avant la phase de sécrétion plaquettaire.[9]



**Figure IV:** Structure détaillée d'un plaquette[8].

### I.2.2.1. Rôle des plaquettes :

Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales, l'adhésion plaquettaire provoque leur **activation**, ce qui va provoquer l'activation d'autres plaquettes et leur **agrégation**.

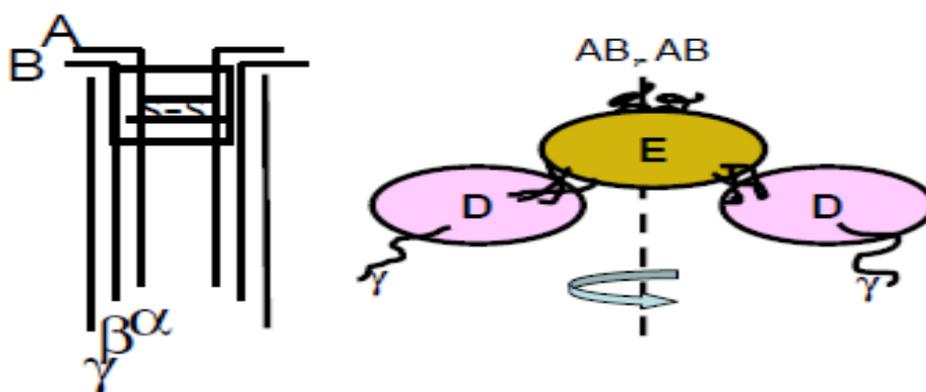


*Figure V: le rôle des plaquettes[8].*

Il existe une interaction entre les plaquettes (par exemple elles fournissent leurs phospholipides membranaires pour permettre la coagulation) et la coagulation (par exemple rôle important de la thrombine pour activer les plaquettes) pour assurer une bonne hémostase[3].

### I.2.3. Le fibrinogène :

Le fibrinogène est une protéine soluble, dont sa concentration plasmatique est de (2-4 g/l) synthétisée par le foie, il est constitué de 2 sous unités formés chacune de 3 chaînes peptidiques, réunies par des ponts disulfures et arrangées symétriquement en domaines [10].



*Figure VI: la structure du fibrinogène[8].*

- Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire car il permettra la formation de ponts inter plaquettaires définissant l'agrégat.

- Il est aussi le substrat final de la coagulation : sous l'action de la thrombine, il est transformé en fibrine[4] .
- Il a un rôle inflammatoire.

#### I.2.4. **Le facteur de Von Willebrand (VWF) :**

Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Son précurseur est un monomère de 2050 acides aminés d'un poids moléculaire de 270 kDa qui se polymérise secondairement en VWF de haut poids moléculaire pour être stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules  $\alpha$ , avant d'être libéré dans la circulation. Son rôle est double, il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire gpIb/IX. Ce rôle s'exprime essentiellement lors des contraintes hémodynamiques fortes. Le VWF représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A [4].

### I.3. **DEROULEMENT DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :**

#### I.3.1. **Temps vasculaire :**

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine **stase circulatoire** qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase. La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA<sub>2</sub>, entretiennent ou accroissent la vasoconstriction.

- ✓ En conséquence ,ce spasme vasculaire permet d'une part **de limiter temporairement les pertes sanguines**, et d'autre part il **favorise l'étapes suivante c'est-à-dire la formation du clou hémostatiques** en accroissant localement la quantités de thrombocytes entre ces cellules et diverses substance chimiques [7].

#### I.3.2. **Temps plaquettaire :**

##### I.3.2.1. **Adhésion plaquettaire :**

Il s'agit d'un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène, mises à nu par la

rupture de la couche endothéliale car les thrombocytes n'adhèrent pas à l'endothélium vasculaire[7] . L'adhésion plaquettaire est permise par la fixation du VWF au collagène qui s'agrippe à la membrane plaquettaire par son récepteur, la gpIb.

Différentes glycoprotéines plaquettaires participent également à cette adhésion des plaquettes, qui est un préalable indispensable à leur activation. En effet, l'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs conduit à la transduction d'un signal intra cytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire (**Figure VII**).

#### **I.3.2.2. Activation plaquettaire :**

##### **I.3.2.2.1. Changement de forme et activation métabolique :**

L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique.

Il s'agit de processus actifs nécessitant de l'énergie, sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité intra cytoplasmique des ions calcium ( $Ca^{++}$ ) indispensables à l'activation du système contractile actine-myosine.

Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion.

##### **I.3.2.2.2. Phénomènes sécrétoires :**

Les granules intracytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant.

Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.

##### **I.3.2.2.3. La voie de l'acide arachidonique :**

La plaquette activée génère de nombreuses substances pharmacologiquement actives à partir de ses phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique. Celui-ci est métabolisé par la phospholipase A2 pour aboutir à la TXA2, puissant agent vasoconstricteur et proagrégant, et à d'autres prostaglandines modulant les activités plaquettaire et vasculaire.

##### **I.3.2.2.4. Remaniement des PL :**

Un autre phénomène essentiel se déroulant au cours de la phase d'activation plaquettaire est le phénomène de réarrangement membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de

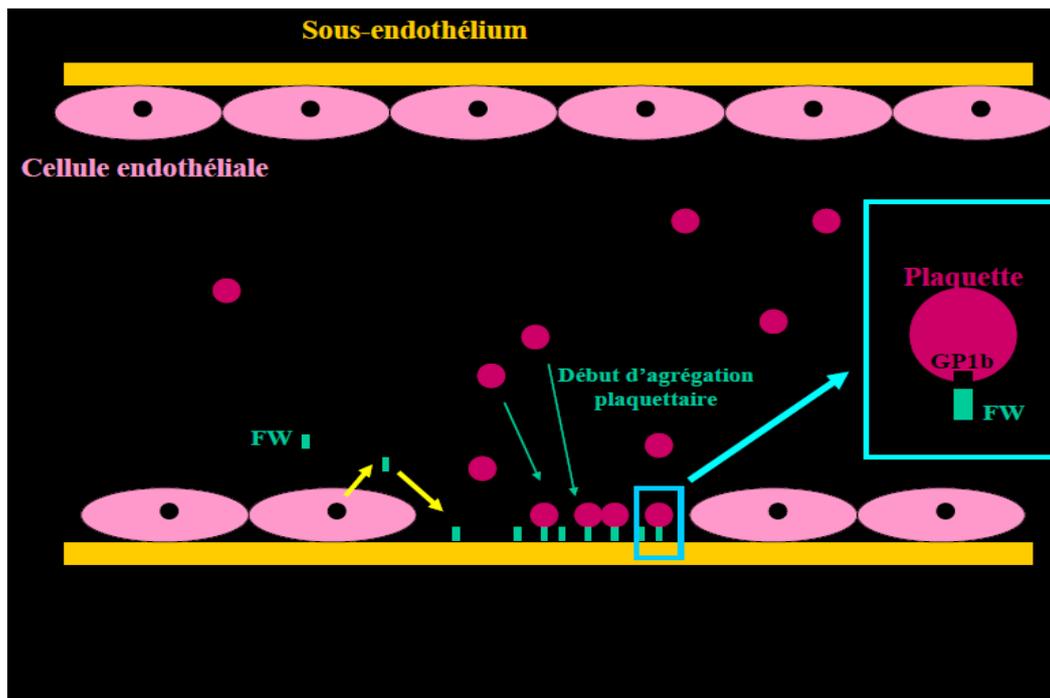
s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation (**Figure VIII**).

### I.3.2.3. Agrégation plaquettaire :

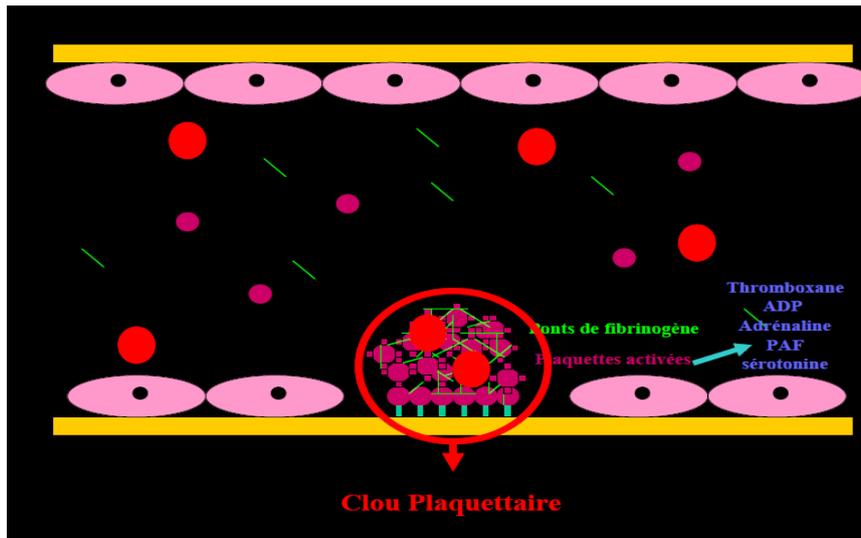
L'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA2, l'adrénaline ou la sérotonine.

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gpIIb/IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant ici aussi énergie et disponibilité de Ca<sup>++</sup>.

Si les phénomènes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont individualisables *in vitro*, ils se déroulent simultanément *in vivo* avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire active conduisant au clou plaquettaire hémostatique[4] (**Figure IX**).



*Figure X: agrégation plaquettaire*[8].



*Figure XI: formation d'un clou plaquettaire[8].*

Le clou hémostatique doit être localisé et ne doit en aucun cas atteindre des dimensions trop importantes. Pour limiter sa formation, les cellules endothéliales saines (avoisinant la lésion vasculaire) élaborent divers composés chimiques dont la prostacycline (PGL2) qui engendre un effet antiagrégant thrombocytaire.

#### **I.4. Exploration de l'hémostase primaire :**

L'exploration de l'hémostase primaire repose sur :

- **Le temps de saignement (TS)** qui correspond au temps nécessaires à l'arrêt du saignement induit par une incision cutanée (pratiquée par le technicien de laboratoire).
- **La numération des thrombocytes** qui est indispensable devant un TS allongée. En effet, si la diminution du nombre de thrombocytes n'est pas suffisamment conséquente pour justifier l'allongement du TS, des tests complémentaires seront alors demandés tels que le dosage du facteur Will brand[7].

## **II. LA COAGULATION :**

### **II.1. Définition :**

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la génération d'une enzyme clé, *la thrombine*, qui va transformer le **fibrinogène soluble** en **fibrine insoluble** pour former l'armature du caillot, qui a la consistance d'un gel[11].

### **II.2. Les facteurs intervenants dans la coagulation :**

#### **II.2.1. Facteurs de coagulation :**

Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont, pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains ;

exemple : prothrombine =facteur II (F II). Une fois activés, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a » ; exemple : facteur Xa (FXa) désigne le facteur X activé. Les facteurs de coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction.

### II.2.1.1. Les facteurs plasmatiques procoagulants

#### II.2.1.1.1. Zymogènes :

##### II.2.1.1.1.a- Proenzymes ou zymogènes de sérine protéases :

Les *facteurs II, VII, IX et X* d'une part, les *facteurs XI et la prékallikréine* d'autre part, sont les zymogènes de sérine protéases.

Dans tous les cas, la partie C terminale de la molécule porte le domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser) masqué tant que la protéine n'est pas activée, et démasqué par scission protéolytique d'une ou deux liaison(s) peptidique(s).

Comme les prototypes de la famille à laquelle ils appartiennent (trypsine, chymotrypsine), les sérines protéases de la coagulation exercent leur activité protéolytique en clivant de façon sélective des liaisons peptidiques Arg-X ou Lys-X sur leurs substrats, mais leur spécificité est beaucoup plus étroite.

Alors que la région C terminale porte le domaine catalytique, la région N terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation. Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X, la région N terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide c-carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes, impliqué dans la fixation calcium dépendante de ces protéines aux phospholipides acides des membranes de cellules activées. Les domaines suivants sont différents selon la protéine considérée. Les facteurs VII, IX et X portent deux domaines *epidermal growth factor* (EGF), et la prothrombine deux domaines *kringle* (K1 et K2). Ces domaines permettent d'établir des interactions protéine-protéine, essentielles à la cohésion des complexes enzymatiques de la coagulation : par exemple, la liaison du facteur VII au facteur tissulaire est médiée par un des deux domaines EGF du facteur VII ; ou encore, un des deux domaines *kringle* du facteur II intervient dans la liaison de celui-ci au facteur Va.

Les facteurs XI et la prékallikréine ne sont pas des protéines vitamine K-dépendantes et ne portent pas de domaine « Gla », mais possèdent aussi dans leur région N terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine.

### II.2.1.1.1.b- Zymogène d'une transglutaminase :

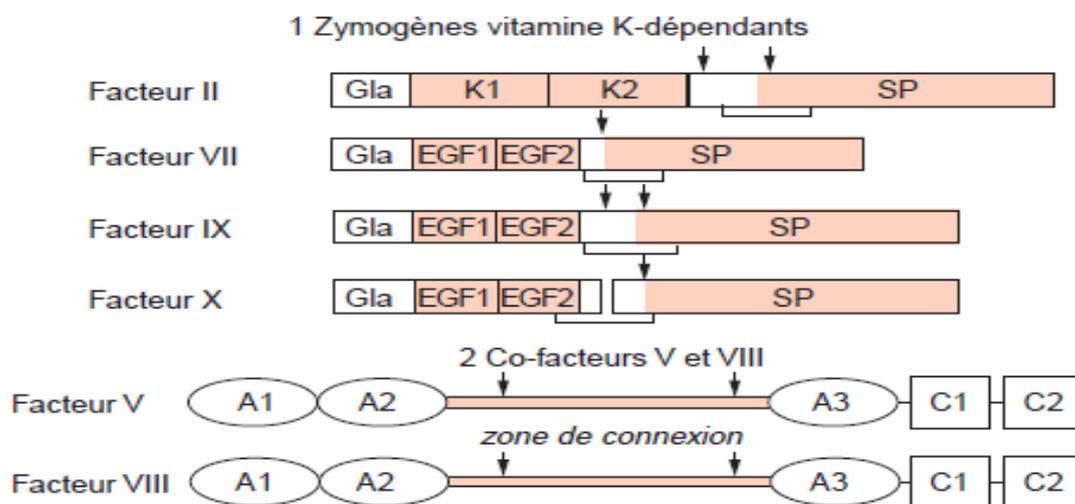
Le *facteur XIII* est le zymogène d'une transglutaminase . Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère  $\alpha_2\beta_2$  : les deux sous-unités  $\alpha$  portent le site catalytique et sont liées aux deux sous unités  $\beta$  de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine. Le facteur XIIIa intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

### II.2.1.1.2. Cofacteurs :

Le *facteur V*, le *facteur VIII* (facteur antihémophilique A) et le *kininogène de haut poids moléculaire* n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat. Le facteur V et le facteur VIII ont des structures proches, avec trois domaines A, deux domaines C et une région de connexion, très sensible à la protéolyse .Pour acquérir leur fonction de cofacteur, ils doivent être au préalable activés par la thrombine (ou plus accessoirement par le facteur Xa) qui scinde des liaisons peptidiques et démasque ainsi des domaines de liaison à l'enzyme et au substrat de la réaction qui va être catalysée. Sans les cofacteurs, les réactions enzymatiques sont très lentes.

### II.2.1.1.3. Fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine composée de trois paires de chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra et interchaînes, présente dans la circulation sous la forme  $(Aa)_2 (Bb)_2 (c)_2$ . Le fibrinogène est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire où il conditionne l'agrégation des plaquettes et pour la *coagulation* où la thrombine, enzyme produite lors de l'activation de la coagulation, le transforme de protéine soluble en un réseau insoluble.



**Figure XII:** facteurs plasmatiques procoagulants [12].

	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie plasmatique	Lieu de synthèse	Vit k dépendent
<b>Facteurs de la coagulation</b>						
<b>I Fibrinogène</b>	430	Substrat	2-4 × 103	120	Foie	
<b>II Prothrombine</b>	72	Zymogène	100-150	80	Foie	+
<b>V Proaccélélerine</b>	50	Cofacteur	0,35-0,6	6	Foie	
<b>VII Proconvertine</b>	330	Zymogène	0,1-0,2	12	Foie	+
<b>VIII Facteur antihémophilique A</b>	59	Cofacteur	7-17	48	Foie	
<b>IX Facteur antihémophilique B</b>	57	Zymogène	3-5	24	Foie	+
<b>X Facteur Stuart Rosenthal</b>	80	Zymogène	3-6	60	Foie	+
<b>XI Facteur Rosenthal</b>	320	Zymogène	30-40	60	Foie	
<b>XII Facteur Hageman</b>	85	Zymogène	20-30	240	Foie	
<b>XIII Facteur stabilisant la fibrine</b>	100	Zymogène	25-50	35	Multicellulaire	
<b>Facteur tissulaire</b>						
<b>Facteurs inhibiteurs</b>	65	Inhibiteur	180-300	60	Foie	
<b>Antithrombine</b>	62	Zymogène	2,7-6	6	Foie	+
<b>Protéine C</b>	70	Cofacteur	25	ND	Foie	+
<b>Protéine S</b>	65	Récepteur	60-110	60	Cellule	
<b>Thrombo-moduline</b>	42	IIa	0,1	ND	endothéliale	

**Tableau I: Principales caractéristiques des protéines de la coagulation.[12]**

- Parmi les protéines synthétisées par le foie, certaines subissent des modifications post-traductionnelles vitamine K-dépendantes et ces modifications sont indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle. Ce sont les facteurs II, VII, IX et X, et les protéines C et S.

#### II.2.1.2. Le facteur tissulaire :

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux. Il est distribué de façon très particulière, formant une *enveloppe* autour de l'arbre vasculaire, séparé du sang par l'endothélium mais prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique des membranes des cellules qui l'expriment. Il possède un domaine

extramembranaire ayant des analogies de structure avec la famille des récepteurs pour les cytokines (interleukine [IL] 10, interférons [IFN] a, b et c), un domaine transmembranaire et une partie intracytoplasmique courte. C'est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur. La fixation du facteur VII sur le facteur tissulaire et son activation déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire[12].

### II.2.2. **Phospholipides et calcium :**

La membrane plasmique est constituée d'une bicouche phospholipidique avec une répartition asymétrique des différents phospholipides[11].

Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation ,au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique (FP3) [13] par des phospholipides anioniques qui sont exposés sur le versant interne de la membrane et lorsque la plaquette est activée, ils sont transloqués sur le feuillet externe et deviennent accessibles aux facteurs de coagulation qui se concentrent à leur surface[11].

Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, exceptée celle du facteur contact (**facteur XII**)[13].

### II.2.3. **Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation**

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui appartiennent à différentes familles.

#### II.2.3.1. **Serpines :**

Les inhibiteurs de sérine protéases ou serpines sont des protéines monocaténares qui possèdent dans leur région N terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles.

Les serpines qui contrôlent la coagulation sont l'*antithrombine (AT)*, le *cofacteur II de l'héparine (HCII)*, et plus accessoirement l' $\alpha$ 1-antitrypsine et le **C1**-inhibiteur. L'AT et le HCII ont la particularité de posséder dans leur région N terminale des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s).

### II.2.3.2. **L'Antithrombine :**

Inhibe surtout la thrombine et le facteur Xa, mais peut aussi inhiber un peu moins efficacement les facteurs XI, IX et VII activés. Son action est considérablement accélérée par l'héparine (environ 1000 fois) [3] .

L'AT est une *serpine* qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui se lie aux sérines protéases et d'autre part, dans sa région N terminale, un site de liaison aux héparanes sulfates du vaisseau. La liaison aux héparanes sulfates entraîne un *changement de conformation* de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement ses enzymes cibles. Le changement de conformation de l'AT est dû à la liaison d'un motif particulier (cinq résidus *pentasaccharide*) des héparanes sulfates qui va se lier à des domaines spécifiques de l'AT en « hélice », présents dans la région N terminale. Cette liaison entraîne *l'exposition de la boucle* réactive de l'AT. Cette boucle qui contient une arginine est reconnue par les enzymes cibles qui clivent le pont Arg 393-Ser 394 (P1-P'1). Après clivage, la boucle s'insère à l'intérieur de l'AT où elle vient former le sixième brin d'une *structure en feuillet b* (feuillet A). De cette façon l'enzyme est inhibée de façon irréversible. Les enzymes de la coagulation ainsi inhibées par l'AT sont la *thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa, et XIIIa*. L'AT n'inhibe pas le VIIa de façon efficace. Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine, les héparanes sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe des héparanes sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparanes sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur Xa.

Le complexe enzyme-AT est covalent, donc très stable : l'inhibition est *irréversible*. Une fois formé, le complexe se détache des héparanes sulfates qui sont à nouveau disponibles. Le complexe va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte (*SEC receptor*) pour être internalisé et dégradé par les lysosomes; de cette façon, l'hépatocyte contribue à la clairance des complexes enzyme-serpine. L'internalisation induit probablement la synthèse d'AT.

La propriété de l'AT de se lier aux héparanes sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue : *l'héparine*.

### II.2.3.3. **Protéine C et protéine S :**

La protéine C (PC) est une proenzyme vitamine k-dépendante. IL existe à la surface des cellules endothéliales un récepteur spécifique de la PC (EPCR:endothelial protein C receptor).La PC peut être transformée en PC activée (PCa)par la thrombine préalablement fixée à la thrombomoduline,protéine récepteur, elle est aussi exprimée à la surface des cellules

endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur, la protéine S(PS), synthétisée elle aussi par le foie en présence de vitamine K. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa.

Ce fonctionnement du système de la PC illustre parfaitement les capacités d'adaptation de l'endothélium au risque thrombotique : à l'état de repos, l'endothélium exprime à sa surface la thrombomoduline qui permet à la thrombine de générer un anticoagulant, la PCa. A l'état activé, la cellule endothéliale internalise la thrombomoduline et exprime à sa surface le FT, facteur déclanchant la coagulation. Les déficits en PC ou PS sont associés à un risque majoré de thromboses veineuses, observation soulignant l'importance de ce système inhibiteur [14].

#### II.2.3.4. « Tissue factor pathway inhibitor » (TFPI) :

Le TFPI « *tissue factor pathway inhibitor* » est un inhibiteur naturel de la voie d'initiation de la coagulation. Sa présence explique en partie que l'activation directe par le FVIIa du FX in vivo soit limitée et souligne l'importance de la voie d'amplification dépendante du complexe ténase associant les facteurs antihémophiliques. En effet, dès les premières traces de FXa formées, le TFPI fixe et inhibe le FXa et constitue ensuite un complexe quaternaire FT/ FXa dans lequel le FVIIa est inhibé. On ne connaît pas à ce jour de pathologie prothrombotique associée à un déficit en TFPI.

### II.3. Cinétique de la coagulation :

03 phases :

1. Initiation de la coagulation
2. Amplification et propagation
3. Fibrinoformation :

#### II.3.1. Phase d'initiation:

La coagulation est initiée par le facteur tissulaire (FT) présent dans le sous endothélium.

- Le FT fixe à la fois le FVII et le FVIIa, à l'état de trace dans le sang circulant
- Autoactivation en présence du FT du FVII en FVIIa ;
- Le complexe binaire FT/FVIIa active le FX et le FIX ;
- Le FXa, en présence de FVa transforme la prothrombine et génère ainsi les premières traces de thrombine.

### II.3.2. Phase d'amplification :

La faible quantité de thrombine générée entraîne:

- L'activation et le recrutement de nouvelles plaquettes ;
- L'activation des cofacteurs FV et FVIII ;
- L'activation du FXI Le FXIa active le FIX KHPM et PK capable d'activer le FXI
- Le complexe tenase active le FX à la surface des plaquettes activées.

Le FXa, en association au FVa, transforme d'importantes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant ainsi un **“pic de thrombine”**.

Le “pic de thrombine” provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine Stable après action du FXIIIa[15] .

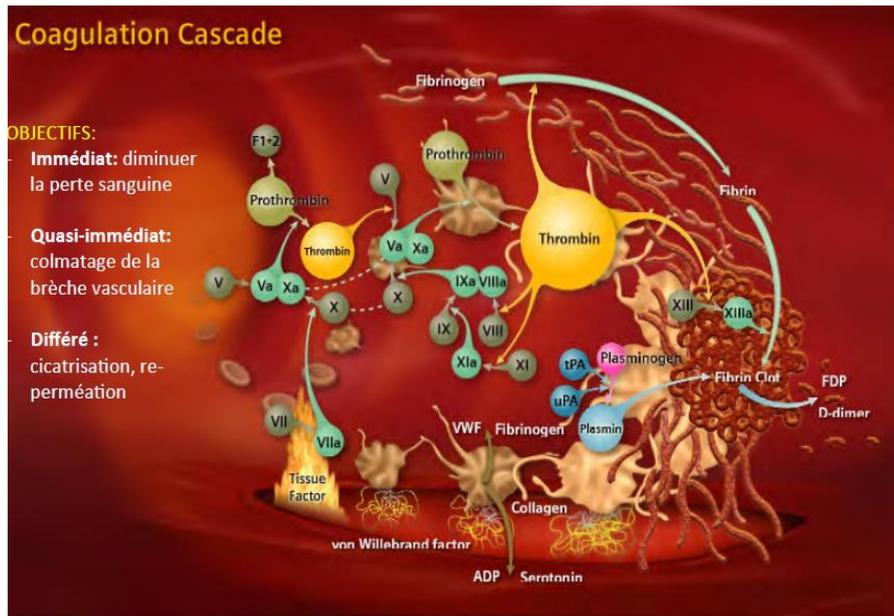
### II.3.3. Phase de fibrinoformation et propagation :

Elle résulte de ces deux voies d'activation. La thrombine protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble.

L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et le réseau de fibrine, ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui termine la coagulation[14] .

Suite à la fibrinoformation, plusieurs événements se mettent en place en vue d'initier la guérison du vaisseau lésé ; on observe :

- Une rétraction du caillot de fibrine permettant ainsi le rapprochement des bords de la brèche vasculaire, ce qui favorise sa cicatrisation[16] ; ce phénomène résulte de la présence d'une protéine contractile présente au sein des thrombocytes et nommée thrombosthénine ;
- **Une libération de facteurs de croissance** par les thrombocytes et les cellules endothéliales, ce qui accélère les mitoses des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales afin de reconstituer la paroi vasculaire.



*Figure XIII: la coagulation[15].*

#### **II.4. LE SYSTEME DE REGULATION DE LA COAGULATION :**

La protection contre l'extension du processus de coagulation à distance de son site d'initiation est assurée par plusieurs mécanismes: les facteurs de la coagulation activés sont rapidement dilués dans le flux sanguin et vont être inactivés par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

• Les inhibiteurs sont:

- ❖ Antithrombine: inhibe principalement le IIa, IXa, Xa et partiellement le XIa.
- ❖ Protéine C-ProtéineS: la protéine C est un puissant inhibiteur des facteurs.

Va et VIIIa. Son action est augmentée par la protéine S.

- ❖ TFPI: inhibe l'activation du X par le complexe FT-VIIa .

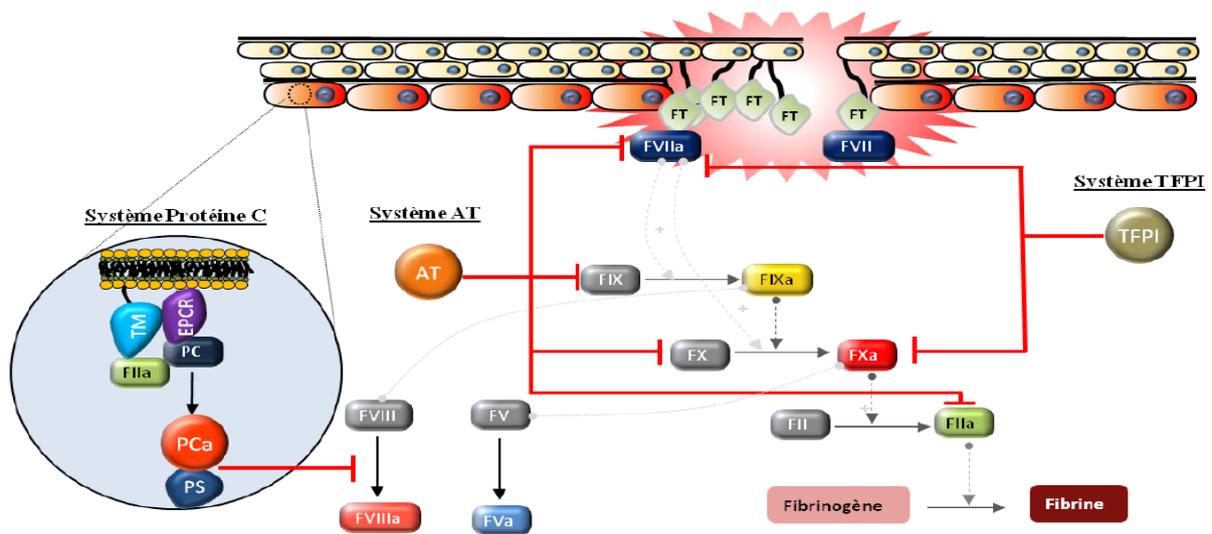


Figure XIV: systèmes de régulation physiologique de la coagulation [17].

## II.5. EXPLORATION DE LA COAGULATION:

L'exploration de la coagulation repose sur :

- Des tests usuels :

-**Le temps de Quick (TQ)** ou taux de prothrombine (TP): ce test permet d'explorer les facteurs I, II, V, VII, X de l'hémostase secondaire. Puisque trois facteurs de coagulation (II, VII, et X) étudiés par ce test requièrent pour leur synthèse hépatique la présence de vitamine K, il sera alors essentiel dans le suivi des traitements anticoagulants utilisant les anti-vitamines K ;

-**le temps de céphaline activée (TCA)** : ce test permet l'exploration des facteurs I, II, V, VIII, IX, X ; il est particulièrement important dans le diagnostic des hémophilies, dans la surveillance des traitements utilisant des anticoagulants tels que l'héparine standard et dans le dépistage d'inhibiteurs acquis.

-**Des tests spécifiques** : afin de compléter le diagnostic, il peut être demandé de réaliser :

-**Le temps de thrombine (TT)** : ce test permet l'exploration de la fibrinof ormation. Il revêt une extrême importance en cas de suspicion d'anomalie du fibrinogène et dans la surveillance des traitements thrombolytiques.

-**Le dosage d'un facteur de coagulation** : spécifique sera notamment réalisé dans le cadre des hémophilies afin d'appliquer une thérapeutique ciblée ;

-**La recherche des inhibiteurs acquis** : ces inhibiteurs correspondent à l'apparition d'auto-anticorps et sont dirigés contre un facteur de coagulation donné.

### **III. FIBRINOLYSE :**

#### **III.1. Définition :**

La fibrinolyse est la dernière phase intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et d'une façon générale tous les dépôts fibrineux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation.

#### **III.2. LES FACTEURS DE LA FIBRINOLYSE:**

Plasmine : La plasmine est une peptidase qui catalyse l'hydrolyse des liaisons peptidiques situées préférentiellement après un résidu de lysine ou un résidu d'arginine[13].

##### **III.2.1. Plasmine :**

La plasmine est une peptidase qui catalyse l'hydrolyse des liaisons peptidiques situées préférentiellement après un résidu de lysine ou un résidu d'arginine[13].

##### **III.2.2. Plasminogène :**

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine synthétisé par l'hépatocyte[13]. Il est composée de 791 acides aminés et il circule dans le sang à une Concentration de 1,5 à  $\mu$  M[18, 19].

La conversion du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à de nombreux activateurs:

#### **III.3. Les activateurs de la fibrinolyse :**

##### **III.3.1. L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA:**

Le tPA est le principal activateur de la fibrinolyse [13]qui est une glycoprotéine monocaténaire de 70 kDa synthétisée et sécrétée sous forme active par les cellules endothéliales des vaisseaux [20]. Sa concentration dans le plasma est de l'ordre de 100 pM.

En l'absence de fibrine, le tPA actif libéré dans le sang est immédiatement neutralisé par son inhibiteur PAI-1[21]. Il peut être synthétisé par génie génétique (tPA recombinant ou rtPA) et utilisé comme médicament thrombolytique.

##### **III.3.2. La pro-urokinase:**

Sa concentration plasmatique est faible. Elle est transformée en urokinase active sous l'action de la plasmine[22].

##### **III.3.3. L'urokinase:**

L'urokinase (uPA) est une protéase à sérine initialement isolée de l'urine humaine [22], synthétisée par le rein et éliminée dans les urines[13].

. L'urokinase et son récepteur sont exprimés par les leucocytes, les cellules épithéliales et la plupart des cellules tumorales[22]. Sa concentration dans le plasma est proche de 70 pM[23].

### **III.3.4. Le facteur XIIa et la kallikréine :**

Leur action est modeste par rapport aux autres activateurs.

### **III.3.5. La streptokinase :**

Est un activateur médicamenteux, obtenu à partir de cultures de streptocoques  $\beta$ -hémolytiques. C'est une substance antigénique qui provoque l'apparition d'anticorps[13].

## **III.4. Les inhibiteurs de la fibrinolyse:**

### **III.4.1. Inhibition des protéases à sérine :**

La régulation par les inhibiteurs (serpines) peut se faire soit au niveau de la plasmine par l' $\alpha$ -2-antiplasmine, soit au niveau des activateurs du plasminogène, par le PAI-1 dans le système vasculaire ou par le PAI-2 dans le placenta[24].

#### **III.4.1.1. L' $\alpha$ -2-anti-plasmine :**

L' $\alpha$ -2-antiplasmine (2-AP) est le principal inhibiteur physiologique de la plasmine. Sa concentration dans le plasma est de 1  $\mu$ M. Son effet inhibiteur puissant et spécifique sur la plasmine se produit que si celle-ci est libérée de la surface d'activation (fibrine, membrane cellulaire ou matrice extracellulaire)[25].

#### **III.4.1.2. Le PAI :**

Le PAI-1 est le principal inhibiteur du tPA et de l'uPA[26]. Il est produit par plusieurs types cellulaires, dont les cellules endothéliales, les monocytes et les adipocytes. Sa concentration plasmatique très faible (10–20 ng/ml, soit 0,2–0,4 nM)[27] .

- Il existe également des inhibiteurs médicamenteux, utilisés en cas d'hémorragie importante au cours des thrombolyse thérapeutiques:aprotinine, acide tranexamique, acide epsilon-amino-caproïque.

## **III.5. Mise e jeu des facteurs de la fibrinolyse :**

La plasmine solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette protéolyse apparaissent des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères). La libération éventuelle de plasmine dans le plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l' $\alpha$ 2- anti-plasmine. En cas de débordement de cet hyperfibrinolyse pathologiques, la plasmine libre peut dégrader le fibrinogène avec apparition de PDF (produits de dégradation du fibrinogène), le facteur V et le VIII[13].

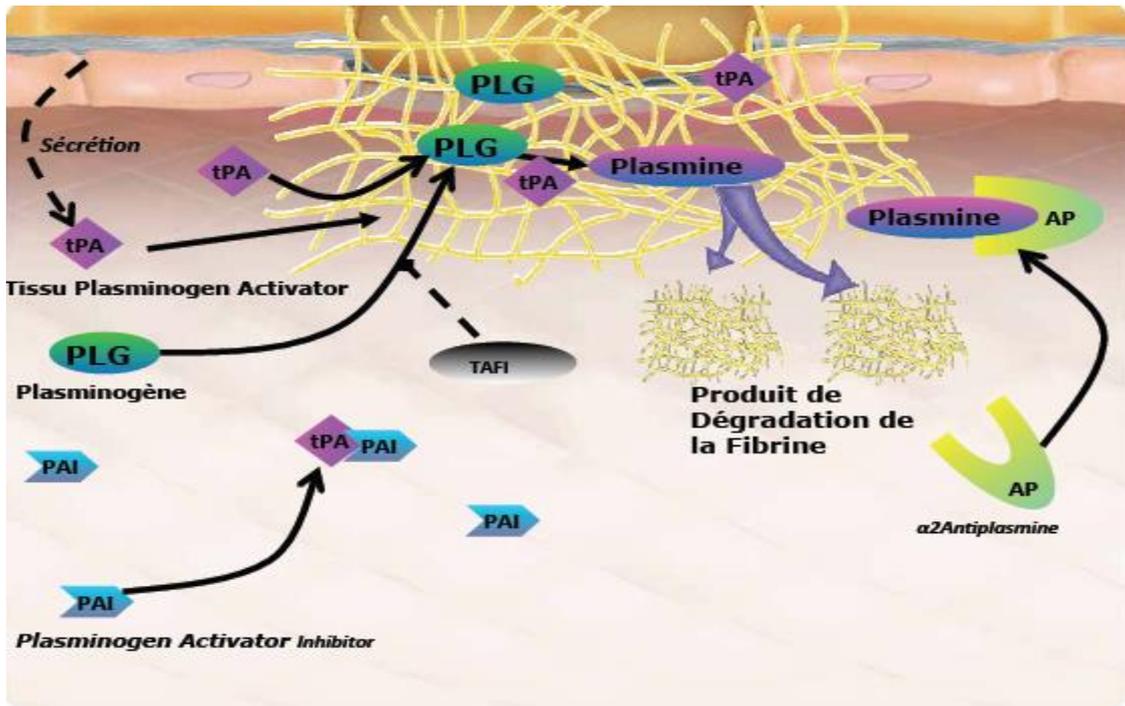


Figure XV: Schéma de la fibrinolyse [17].

## B. LES ANTICOAGULANTS

### B.1. Généralités :

La thrombose est un processus physiopathologique responsable de nombreuses complications vasculaires [28]. Elle peut survenir à différents endroits du réseau vasculaire :

- Dans les veines, elle peut conduire à la formation de caillots susceptibles d'être largués à distance et de provoquer des embolies, l'exemple le plus commun est **la formation de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire massive** qui peut s'ensuivre ;
- Dans les artères, elle est responsable d'occlusions qui aboutissent à des phénomènes ischémiques ou anoxiques pouvant conduire à la mort cellulaire. C'est le cas dans **l'infarctus du myocarde ou la thrombose cérébrale** ;
- Dans le cœur lui-même, c'est le cas lors de la présence d'un matériel étranger (valves), d'une lésion endocardique ou d'un anévrysme pariétal secondaire à un infarctus myocardique transmural, ou encore d'une fibrillation auriculaire avec dilatation de l'oreillette gauche. Le risque secondaire est, ici aussi, un embolie dont la destination la plus classique est la circulation cérébrale.

Dans tous les cas de figure, les conséquences des accidents thrombotiques peuvent être dramatiques, avec des séquelles, parfois définitives, majeures, un taux de mortalité non négligeable et un coût économique important[29].

Il existe plusieurs moyens pharmacologiques susceptibles de contrecarrer le processus thrombotique. Ils peuvent être des médicaments antiagrégants plaquettaires ou des médicaments anticoagulants [30] qui sont eux-mêmes classiquement divisés [31]

Les anticoagulants sont des antithrombotiques à marge thérapeutique qui ont fait la preuve de leur efficacité dans les traitement curatifs et préventifs [32].

### I.1. CLASSIFICATIONS DES ANTICOAGULANTS :

la thérapeutique anticoagulante utilisant des médicaments conventionnels qui sont l'héparine et ses dérivés principalement les HBPM et HNF actifs par voie parentérale [33] et les antagonistes de la vitamine K actifs par voie orale[34].

À côté de ces anciennes préparations sont apparues de nouvelles molécules les anti coagulants oraux directes (AOD) qui sont actifs par voie orale[35] .

### I.1.1. Anticoagulants « conventionnels » :

Les anticoagulants « conventionnels » ou historiques que sont :

#### I.1.1.1. Les héparines :

##### I.1.1.1.1. Histoire de la découverte des héparines :

- 1916 :L'héparine a été découverte par J. Maclean, un étudiant en médecine, qui démontra qu'un extrait de foie de chien prolongeait, ex vivo, le temps de coagulation d'un plasma.
- 1923 : Le professeur de J. Maclean, le Dr. Howell, réussit à isoler et à purifier l'héparine. Il lui donne le nom qu'elle porte encore aujourd'hui, dérivant du grec « hepar » qui signifie foie, rappelant ainsi l'organe dont elle a été extraite pour la première fois [36].
- 1939 : Crafford met en évidence l'efficacité de l'héparine sur la thrombose expérimentale.
- Dès le début des années 40, les héparines vont être utilisées en clinique, et ce, bien avant l'utilisation des antagonistes de la vitamine K.
- Aujourd'hui l'héparine reste encore l'un des anticoagulants les plus utilisés en clinique aussi bien pour la prophylaxie que pour le traitement de nombreuses pathologies thrombotiques.

##### I.1.1.1.2. Origine et synthèse de l'héparine :

L'héparine est composée par un mélange hétérogène de molécules polysaccharidiques d'origine biologique. Ces molécules sont exprimées au niveau des cellules mastocytaires du tissu conjonctif. Elles dérivent de protéoglycanes de masse moléculaire très importante (750 000 à 1 000 000Da) constitués par une partie protéique unique sur laquelle s'attachent de nombreuses chaînes d'héparine, de masse moléculaire comprise entre 60 000 et 100 000 Da qui sont ensuite clivées aléatoirement par une endoglucosidase.

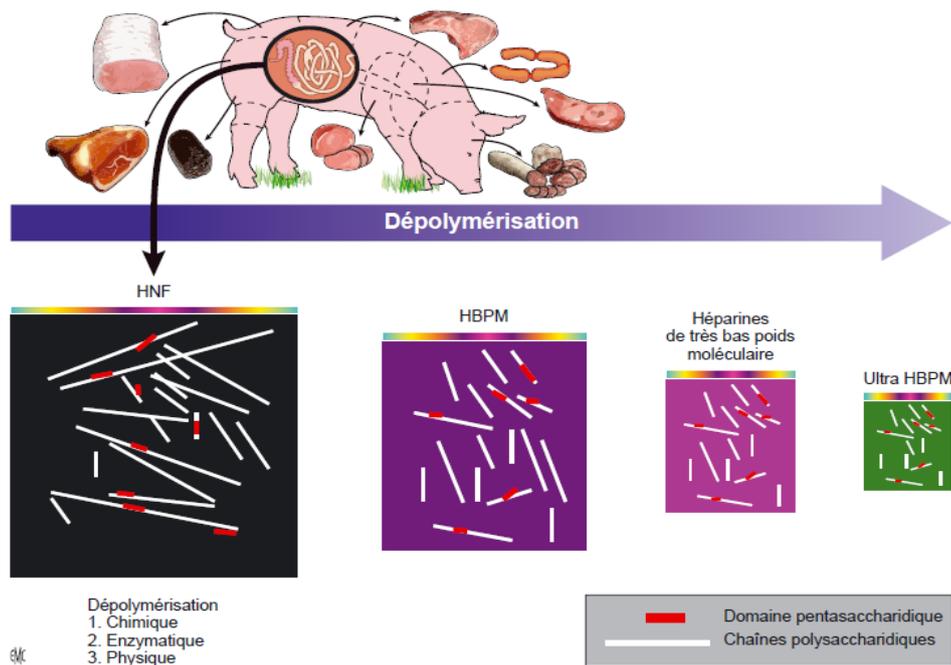
Ce qui permet de réduire leur longueur et donc leur masse moléculaire (comprise entre 5 000 et 25 000 Da). Ce mélange hétérogène est stocké dans les granulations du cytoplasme des cellules mastocytaires[37].

Les mastocytes étant présents notamment au niveau de la muqueuse du tube digestif et des bronches, l'extraction de l'héparine se fait donc à partir de ces organes chez des animaux d'élevage (muqueuse intestinale de porc et muqueuse pulmonaire de bœuf). L'hétérogénéité de la matière première est à l'origine de l'existence des variations de masse moléculaire mises en évidence dans les préparations commerciales d'héparine [38].

L'extraction des héparines est suivie par une purification réalisée par précipitation puis dépyrogénéation.

Un autre type d'héparine, l'Héparine dite de Bas Poids Moléculaire (HBPM), est préparée à partir de l'héparine non fractionnée (HNF), par dépolymérisation(Figure)[39] .

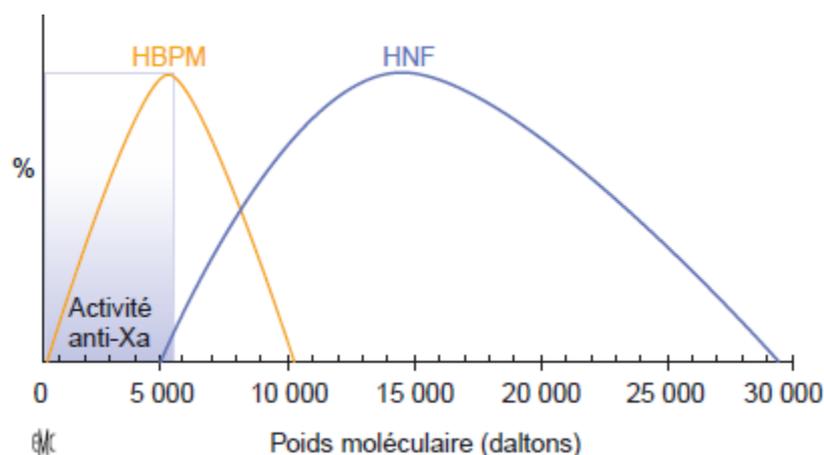
La fragmentation des chaînes d'héparine peut intéresser par hasard la séquence pentasaccharidique qui permet la liaison à l'antithrombine *III*. C'est la raison pour laquelle l'activité spécifique des HBPM est en règle générale plus faible que celle de l'héparine standard(80 à 140 U anti-Xa /mg)[40].



**Figure XVI:** Préparation industrielle des héparines à partir des intestins de porc[39].

#### I.1.1.1.3. Propriétés des héparines :

La masse moléculaire d'une HBPM est donc plus faible que celle d'une HNF et comprise généralement entre 2 000 et 9 000 Da, avec une masse moyenne centrée sur 4 000 à 5 000 Da [40].



**Figure XVII:** Répartition des poids moléculaires des héparines standard et héparine de bas poids moléculaire [39].

La richesse en disaccharides trisulfatés fait de l'héparine le polyanion le plus acide de toutes les molécules biologiques actuellement connues [41].

Les chaînes d'HBPM qui ont un PM < 5400 Da ne catalysent que l'inhibition du facteur Xa. Il est nécessaire en effet que la chaîne d'héparine liée à l'antithrombine III ait une longueur suffisante pour lui permettre d'interagir de façon non spécifique avec la thrombine. Cette interaction n'est pas obligatoire pour l'inhibition du facteur Xa.

La proportion des chaînes dont le PM est supérieur ou inférieur à 5400 varie selon chaque préparation d'HBPM et cette proportion conditionne le rapport anti-Xa/anti-IIa qui caractérise une HBPM donnée. Les HNF ont un rapport antiXa/antiIIa égal à 1.

Les HBPM ont une activité anti Xa prédominante mais différente selon les spécialités ; l'activité anti-IIa nécessite un PM > 5400 Da [42].

	<b>anti Xa / anti IIa</b>
<b>HNF</b>	1
<b>HBPM :</b>	
-Innohep® (tinzaparine)	1,5 à 2
-Fragmine® (daltéparine)	2 à 3
-Lovenox® (énoxaparine)	3 à 4
-Clivarine® (réviparine)	3,5
-Fraxiparine® (nadroparine)	3 à 4
<b>HEPARINOÏDE : Orgaran®</b>	20

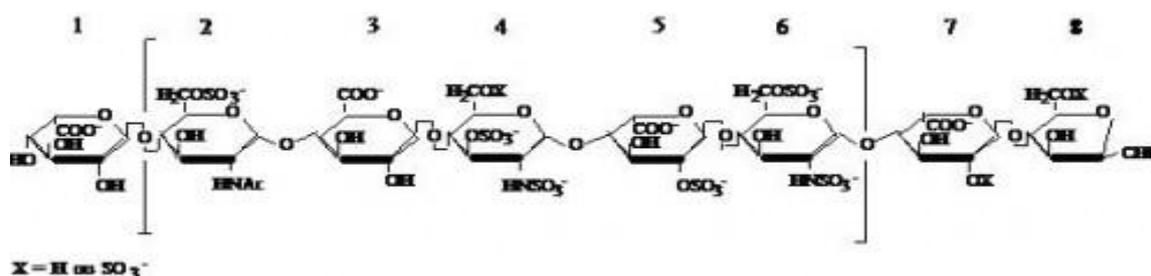
**Tableau II:** Le rapport antiXa/antiIIa des HNF et des HBPM [43].

En outre, leur forte électronégativité leur donne une bonne solubilité dans de l'eau car on peut solubiliser jusqu'à 500 mg d'HBPM cristallisées dans 1mL d'eau[44].

#### I.1.1.1.4. Structure de l'héparine :

L'héparine est un mélange complexe de polysaccharides, hétérogènes en poids moléculaire et en charge électrique. La molécule de base est constituée d'un enchaînement répétitif d'unité disaccharidique sulfatées composées d'une hexosamine (D-glucosamine ou D-galactosamine) liée à un acide uronique (acide D-glucuronique ou acide L-iduronique) ou à du galactose. Le potentiel combinatoire est donc considérable, mais on retrouve majoritairement un disaccharide de base trisulfaté. Le reste de la molécule est constitué de disaccharides intermédiaires peu sulfatés, riches en acides D-glucuroniques et en glucosamines préférentiellement N-acétylés.

Le site actif de la fixation à l'antithrombine III est réduit à un pentasaccharide spécifique dont la principale caractéristique est la présence d'une D-glucosamine-2,3,6-trisulfate, résidu minoritaire dans la molécule d'héparine, mais qui est essentiel pour son activité anticoagulante.



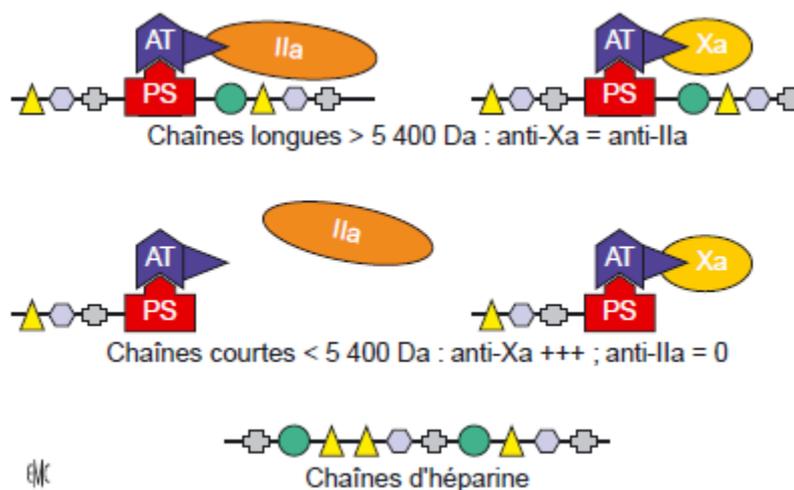
*Figure XVIII: Fragment de la molécule héparine avec délimitation du pentasaccharide.*

#### I.1.1.1.5. Les HNF :

##### I.1.1.1.5.a- Mécanisme d'action des HNF :

Les HNF catalyseurs de l'inhibition du facteur IIa et du facteur Xa médiée par l'antithrombine (AT). Le mécanisme d'action anticoagulant des chaînes d'héparine dépend de leur masse moléculaire.

Les chaînes de masse supérieure ont aussi une activité anti-IIa (ou antithrombine) et anti-IXa. Ceci explique pourquoi les HBPM ont une activité inhibitrice de la thrombine bien moins importante que celle de l'héparine non fractionnée (HNF)[32].



**Figure XIX:** Mécanisme moléculaire de l'activité des chaînes d'héparine via l'antithrombine[32].

**A.** Chaînes longues (> 5 400 Da).

**B.** Chaînes courtes (< 5 400 Da).

#### I.1.1.1.6. Les HBPM : (voir la suite)

#### I.1.1.2. Les AVK :

Les AVK appartiennent à deux familles chimiques : coumariniques et indane-diones.

Les dérivés coumariniques comprennent l'acénocoumarol (Sintrom®), la warfarine (Coumadine®) et la phenprocoumone (Marcoumar®)

Contrairement à la warfarine, qui est l'AVK de référence dans tous les essais internationaux, la fluindione (Préviscan®), indane-dione, n'a fait l'objet que de rares études et n'est utilisée qu'en France[45].

##### I.1.1.2.1. Mécanisme d'action des AVK :

À l'état physiologique, la  $\gamma$ -carboxylation des résidus acides glutamiques appartenant au domaine «Gla» des facteurs vitamine K dépendants est une étape de maturation post traductionnelle essentielle, permettant la liaison des facteurs, en présence des ions calcium, aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires, et notamment des plaquettes activées.

Les AVK agissent par inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) qui intervient dans le cycle de régénération de la vitamine K. Les polymorphismes de CYP2C9 impliqués dans le métabolisme des dérivés coumariniques, et surtout ceux de VKORC1, cible des AVK, permettent d'expliquer 30 à 50% de la variabilité interindividuelle de la dose à l'équilibre des patients traités par AVK[46].

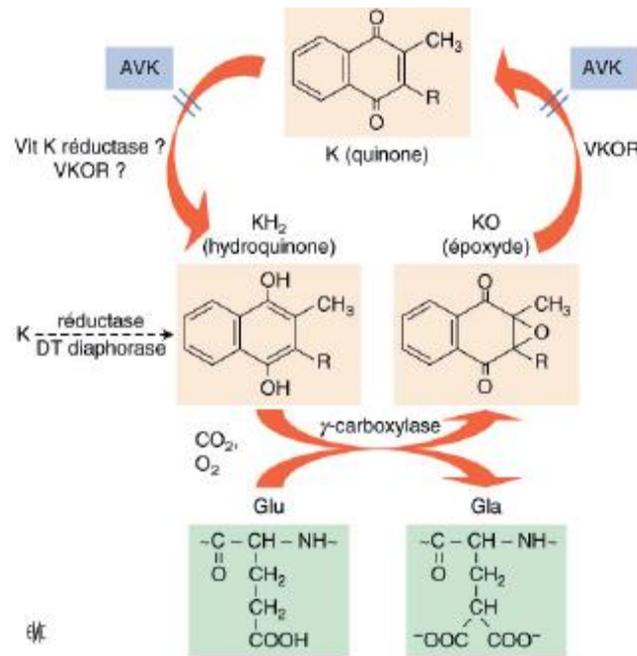


Figure XX: Mécanisme d'action des AVK [32].

HNF ET HBPM	AVK
<p>Mélanges de polysaccharides d'origine animale : possible variabilité de lot à lot, risque infectieux</p> <p>Administration parentérale</p> <p>Prédictibilité de l'effet : Faible (HNF) → surveillance biologique étroite (TCA, activité anti-Xa) et adaptation de posologie</p> <p>Très bonne (HBPM) → surveillance biologique réservée à certain patients (activité anti-Xa)</p> <p>Délai d'action court (avantage)</p> <p>Elimination renale +/- SRE (contre-indication des HBPM chez l'insuffisant renal CICr &lt; 30 mL/min)</p> <p>Effets secondaires : Nombreuses interférences médicamenteuses saignement, réactions allergiques, TIH...</p>	<p>Synthèse chimique</p> <p>administration per os : interactions (médicaments aliments)</p> <p>Prédictibilité de l'effet : Très variable d'un sujet à l'autre : →surveillance biologique étroite</p> <p>+/-adaptation de posologie</p> <p>Délai d'action nécessitant une période de recouvrement avec un traitement parentéral (héparine)</p> <p>Métabolisme par le cytochrome P450 (dérivés coumariniques)</p> <p>élimination rénal et biliaire sous forme inactive***</p> <p>biodisponibilité inférieur à 50%***</p> <p>Effets secondaires : saignement, nécroses cutanées</p>

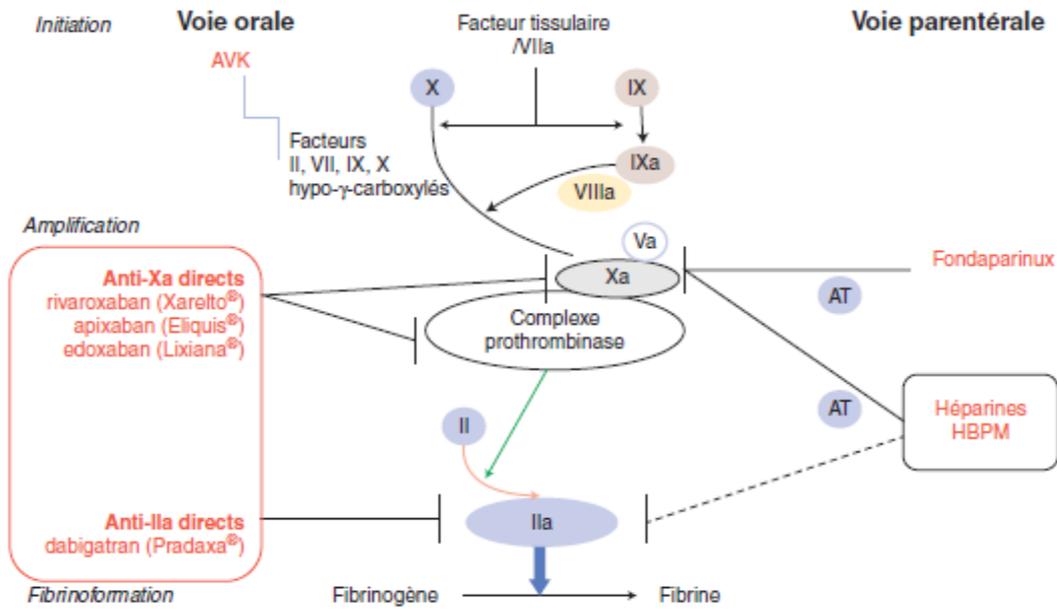
\*\*\* :[32]

Tableau III: Caractéristiques et inconvénients des anticoagulants «conventionnels »[28].

### I.1.2. Nouveaux anticoagulants :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont des molécules chimiques de faible masse moléculaire qui inhibent directement et sélectivement une sérine-protéase de la coagulation : soit le facteur X activé (FXa) , soit la thrombine (anti-IIa) [47] ,appelés initialement nouveaux anticoagulants oraux, viennent bouleverser le paradigme de l'anticoagulation du fait d'un

délai d'action rapide après administration orale, d'une marge thérapeutique large, d'une bonne prédictibilité de leur effet, ce qui rend inappropriés les contrôles biologiques de leur activité anticoagulante contrairement aux anti-vitamine K (AVK). De plus, les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses qu'avec les AVK, même si leur retentissement n'est pas encore complètement connu[48].



**Figure XXI:** Mode d'action des anticoagulants oraux directs[47].

	Dabigatran, Pradaxa®	Rivaroxaban, Xarelto®	Apixaban, Eliquis®	Edoxaban, Lixiana®
Cible	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Prodrogue	Oui (hydrolysé en dabigatran par des carboxyl-estérases)	Non	Non	Non
Biodisponibilité	Dabigatran etexilate : 6,5 %, sensibilité au pH	10 mg : 80–100 % 15–20 mg à jeun : 66 %	± 50 %	62 %
Tmax	1,5 à 3 h	2 à 4 h	3 à 4 h	1 à 2 h
Volume de distribution (l)	60 – 70	50	23	107
Temps de demi-vie	Volontaires sains : 11 h Allongement jusqu'à 27 h en cas d'IR sévère	Volontaires sains : 5 à 9 h Sujets âgés : 11 à 13 h	Volontaires sains : 8 à 15 h	Volontaires sains : 10 à 14 h
Liaison aux protéines plasmatiques	35 %	>90 %	87 %	55 %
Métabolisme	Métabolite actif (glucuronocconjugués) (15 %)	Oxydation par les CYP3A4/5 et CYP2J2 Mécanisme indépendant des cytochromes P450 (hydrolyse) Pas de métabolite actif	Oxydation par le CYP3A4/5 Pas de métabolite actif	Hydrolyse (par une carboxylestérase) et UGT conjugaison Oxydation par le CYP3A4/5 (< 10 %) Trois métabolites actifs (< 15 % de l'exposition à la molécule-mère chez les volontaires sains)
Substrat P-gp	Dabigatran etexilate : oui Dabigatran : non	Oui	Oui	Oui
Élimination	80 % sous forme inchangée par le rein 20 % par la bile (glucuronocconjugués)	33 % sous forme inchangée par le rein 66 % métabolisés dans le foie, et éliminés par voie rénale ou fécale dans un ratio 50/50	25 % sous forme inchangée par le rein 75 % via le foie et éliminés via la voie hépatobiliaire dans les fèces	33 % sous forme inchangée par le rein 66 % métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale
Effets de l'alimentation	Tmax allongé ; Cmax et ASC inchangés	Tmax allongé ; Cmax et ASC augmentés (76 % et 30–40 % respectivement)	Tmax allongé ; Cmax et ASC inchangés	Peu d'effet
Principales interactions médicamenteuses	Modulateurs de P-gp : antifongiques azolés Inhibiteurs de protéases clarithromycine amlodarone ciclosporine, tacrolimus vérapamil	Modulateurs de P-gp et/ou de CYP3A4 : antifongiques azolés Inhibiteurs de protéases vérapamil, clarithromycine ciclosporine, tacrolimus	Modulateurs puissants de P-gp et de CYP3A4 : antifongiques azolés Inhibiteurs de protéases	Modulateurs puissants de P-gp et/ou de CYP3A4 : antifongiques azolés ciclosporine, érythromycine

IR : insuffisance rénale ; Cmax : concentration maximale ; ASC : aire sous la courbe ; P-gp : P-glycoprotéine.

**Figure XXII:** Caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs [47].

## C. LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE

### I.1. Mécanisme d'action des HBPM :

Les héparines accélèrent la vitesse d'action de l'AT III par la fixation sur son site pentasaccharidique, qui doit être présent sur 1/3 des chaînes. L'AT III doit être quantitativement qualitativement normale [49]. Le site actif arginine de l'AT se lie de manière covalente au site actif sérine de la thrombine et des autres protéases et les inhibe irréversiblement [50].

Deux phénomènes sont alors décrits :

- l'établissement d'un véritable pont liant l'héparine linéaire simultanément aux sites lysine de l'AT et à la protéase de la coagulation ;
- un changement conformationnel du site actif de l'AT, qui voit son activité inhibitrice potentialisée formidablement vis-à-vis de la protéase cible [51] ;

Le mécanisme d'action des HBPM est analogue à celui de l'HNF, leur faible masse moléculaire fait que le complexe qu'elles forment avec l'AT est beaucoup plus actif vis-à-vis du FXa que du FIIa car les courtes chaînes ne peuvent pas se lier à la thrombine. En effet, la masse moléculaire des chaînes polysaccharidiques influe sur les propriétés anticoagulantes des HBPM : l'activité anti-Xa est indépendante de la masse moléculaire, contrairement à l'activité inhibitrice de la thrombine qui requiert environ 18 unités monosaccharidiques (5400 Da). Ainsi, les procédés de préparation des HBPM pouvant varier, les molécules obtenues ont des activités biologiques variables et le rapport entre les activités anti-Xa et anti-IIa qui les caractérise est situé, en moyenne, entre 2 et 4 (Tableau4) [49].

Les chaînes de masse moléculaire < 5400 Da ont une activité essentiellement anti-Xa tandis que les chaînes de masse moléculaire supérieure ont également une activité anti-IIa. Ceci est dû au fait que l'inhibition de la thrombine requiert la liaison de la chaîne de l'héparine à la fois à l'AT III et à la thrombine (II), tandis que l'inhibition du facteur Xa ne requiert que la liaison de la chaîne d'héparine à l'AT III.

DCI	Nom commercial	Fournisseur	Méthode de dépolymérisation	PM (pharmacopée)	Rapport anti-Xa/anti-IIa
Enoxaparine sodique	Lovenox®	Sanofi-Aventis	Dépolymérisation alcaline du dérivé ester benzylique de l'héparine	3 500 – 5 500 (4 500)	(3,3 – 5,3) 3,9
Dalteparine sodique	Fragmine®	Pfizer	Dépolymérisation chimique (acide nitreux)	5 600 – 6 400 (6 000)	(1,9 – 3,2) 2,5
Tinzaparine sodique	Innohep®	Leo Pharma	Dépolymérisation enzymatique (Flavobacterium heparinum)	5 500 – 7 500 (6 500)	(1,5 – 2,5) 1,6
Parnaparine sodique	Fluxum®	Alfa Wassermann,	Catalyse radicalaire par peroxyde d'hydrogène	4 000 – 6 000 (5 000)	(1,5 – 3,0) 2,3
Nadroparine calcique	Fraxiparine®	GSK	Dépolymérisation chimique (acide nitrique) puis fractionnement	3 600 – 5 000 (4 300)	(2,5 – 4,0) 3,3
Reviparine	Clivarine®	Knoll France	Dépolymérisation chimique (acide nitreux)	NR	4,2

*Légende :*

*NR = Non renseigné ;*

*PM = Poids moléculaire moyen ;*

**Figure XXIII:** Caractéristiques physicochimiques des HBPM commercialisées [52].

## **I.2. Propriétés pharmacologique des HBPM :**

### **I.2.1. Propriétés pharmacocinétique des HBPM :**

Plusieurs études ont montré que la pharmacocinétique des HBPM est beaucoup plus favorable que celle des HNF[49]. Les HBPM ont une biodisponibilité par SC presque de 100% (>90%), justifiant en général une injection quotidienne en prophylaxie et biquotidienne en contexte curatif[53].

Lorsqu'elle est administrée à des doses faibles, avec un Tmax variant de 3 à 5 heures. La t1/2 biologique d'élimination est plus longue se situe entre 3 à 6 heures après l'injection SC et leur pharmacocinétique est indépendante de la dose. En revanche, l'élimination essentiellement rénale des HBPM complique leur utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale[54]. Elles se lient peu ou pas aux protéines plasmatiques, au F4P, aux cellules endothéliales ou aux macrophages[53].

Les propriétés pharmacocinétiques avantageuses des HBPM leur ont permis de supplanter l'HNF : la meilleure biodisponibilité, la réduction du nombre d'injections et une clairance indépendante de la dose en font des préparations dont l'activité anticoagulante est plus prédictible et plus sûre. 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 [53].

### **I.2.2. Propriétés pharmacodynamique des HBPM :**

L'effet pharmacodynamique des HBPM reste proportionnel à la dose administrée. Les HBPM activent moins les plaquettes et se lient peu au F4P, ce qui explique en partie l'incidence moindre de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Comparativement à l'HNF, elles provoquent dans une moindre mesure la libération d'enzymes de type lipoprotéine lipase ou lipase hépatique. Une hyponatrémie et même une acidose métabolique. Ces faits ont été rapportés avec des posologies aussi banales que 5 000 UI deux fois par jour [53].

À court terme, l'administration intraveineuse d'héparine peut induire une augmentation du potassium urinaire et/ou une diminution du sodium urinaire. À plus long terme, après 3 à 5 jours de traitement, on observe une excrétion accrue de sodium et une rétention potassique qui peut conduire à une balance sodique négative. Ce déséquilibre se corrige généralement en 2 à 3 jours après l'arrêt de l'héparinothérapie.

L'inhibition de la production d'aldostérone par l'héparine intensifie la réduction de l'excrétion rénale de potassium et finit par provoquer une hyperkaliémie. L'héparine diminue le nombre et l'affinité des récepteurs de l'angiotensine II dans la zone glomérulaire des

surrénales, réduisant ainsi le principal stimulus de la synthèse d'aldostérone. L'héparine pourrait aussi inhiber les étapes ultimes de la synthèse d'aldostérone (18-hydroxylation). L'héparinisation prolongée chez des rats a même provoqué une atrophie de la zone glomérulaire. Par ailleurs, un surdosage anticoagulant peut aussi induire localement un accident hémorragique avec une insuffisance surrénalienne secondaire. Ce type d'accident est néanmoins décrit au cours des TIH diagnostiquées tardivement ou d'un syndrome malin des antiphospholipides avec un infarctus hémorragique des surrénales engageant le pronostic vital. L'hyperkaliémie induite par l'héparinothérapie est d'autant plus fréquente, avec une incidence de 10 % à 20 %, que le patient a préalablement des troubles du métabolisme hydroélectrolytique : atteinte rénale, traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Leur effet pharmacologique est prévisible et reproductible et c'est la raison pour laquelle leur surveillance biologique peut être simplifiée[53].

### **I.3. INDICATIONS THERAPEUTIQUE DES HBPM :**

Les indications des HBPM sont d'une part préventives, d'autre part curatives.

#### **I.3.1. Indications préventives :**

Les indications préventives des HBPM concernent la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Cette prévention comprend cependant d'autres mesures non médicamenteuses :

- allègement prolongé ;
- Contention mécanique ;
- En chirurgie, utilisation de l'anesthésie rachidienne et mobilisation précoce ;
- Surveillance clinique des membres inférieurs dans les différentes situations à risque ;

##### **I.3.1.1. En Milieu Chirurgical :**

Le risque de survenue d'un accident thromboembolique en post opératoire est très élevé et le bénéfice d'une prévention fondée sur le recours aux HBPM est établi. Ceci a été démontré dans de nombreuses disciplines : Chirurgie générale et chirurgie orthopédique surtout mais également en neurochirurgie, en chirurgie vasculaire... Ainsi et à titre d'exemple, l'incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) après remplacement prothétique de hanche et en l'absence de toute mesure prophylactique, se situe entre 50 et 60 %. De même, les patients opérés d'une chirurgie intracrânienne ont une incidence de TVP élevée, de l'ordre de 20 à 35% dans la période postopératoire en l'absence de prophylaxie.

Il est à noter cependant que toutes les interventions n'ont pas le même risque, et d'autre part, outre le risque lié à la chirurgie, il existe un risque lié au patient (âge supérieur à 40 ans,

obésité, maladie variqueuse, antécédents thrombotiques, thrombophilie...). C'est ainsi qu'on a défini des « niveaux de risque de thromboses veineuses » qui sont classés comme :

Faible pour la chirurgie des varices, la chirurgie abdominale non majeure (Chirurgie pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire), arthroscopie ou ligament plastie du genou, ...

Modéré pour la chirurgie de varices en cas de dissection étendue et/ou hémorragique, de durée opératoire anormalement prolongée ou en cas d'urgence.

Elevé pour la chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladies inflammatoires ou cancéreuses du tractus digestif) même en l'absence de cancer, la chirurgie bariatrique, la prothèse totale de la hanche ou du genou, la chirurgie ouverte du bas appareil urinaire, néphrectomie, transplantation rénale...

Dans les situations à risque élevé en chirurgie digestive, les HBPM réduisent de 72% l'incidence des événements phlébographies et cliniques par rapport à un placebo. L'incidence des hémorragies est doublée mais reste faible dans le groupe HBPM (2,8% environ).

Comparés à l'HNF, les résultats concernant la réduction du risque de TVP paracliniques et cliniques et du risque hémorragique sont tous en faveur des HBPM, elles sont de ce fait recommandées en première intention et en l'absence d'insuffisance rénale (grade A). La durée de la prophylaxie est variable selon la chirurgie : 7-10 jours en chirurgie digestive et jusqu'à 42 jours pour les prothèses totales de la hanche.

Dans les situations à risque faible, Il n'y a pas lieu d'envisager de prophylaxie médicamenteuse (risque patient exclu) (grade B).

### **I.3.1.2. En Gynéco Obstétrique :**

Le risque thromboembolique postopératoire sans traitement prophylactique en chirurgie gynécologique est mal évalué. Des niveaux de risque d'événements thromboemboliques sont également identifiés selon le type de l'intervention et sa durée, auxquels s'associe des facteurs de risque propres à la patiente. Compte tenu des facilités d'emploi, les HBPM sont considérées comme le traitement prophylactique de référence en chirurgie gynécologique (grade A). La durée habituelle est de 7 à 14 jours en cas de chirurgie à risque modéré (grade D) et de 4 semaines en cas de risque élevé (grade A).

La grossesse représente en elle-même un facteur de risque de MTEV et le risque en obstétrique est cinq fois plus important que dans la population générale. La césarienne multiplie de même le risque de survenue de MTEV par un facteur de 2 à 5.

Chez les patientes à haut risque thrombotique, la mise en route d'un traitement anticoagulant prophylactique est donc justifiée au cours de la grossesse et du post partum. Les HBPM

constituent une alternative efficace et sûre à l'HNF. Certains auteurs ont proposé 40 mg d'énoxaparine tout au long de la grossesse et au cours des 6 premières semaines du post partum.

Les parturientes, définies par ces auteurs comme à haut risque de thrombose au cours de la grossesse étaient celles qui avaient fait plus d'une thrombose dans le passé, celles qui avaient un déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine III ou une résistance à la protéine C activée, celles qui avaient des anticorps antiphospholipides (associés à des pertes fœtales ou des thromboses), celles qui avaient une histoire familiale de thrombose et celles ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire au cours d'une grossesse évolutive. Le traitement anticoagulant chez ces patientes n'a pas modifié les modalités de l'accouchement ni la réalisation d'une éventuelle anesthésie locorégionale ou générale.

#### **I.3.1.3. En Pathologie Médicale :**

En situation médicale aiguë, nécessitant une hospitalisation, l'étude Medenox publiée en 1999, a pour la première fois permis de codifier les pratiques quotidiennes en terme de prévention de la MTEV. Cette étude a inclus des malades âgés de plus de 40 ans, hospitalisés en médecine pendant au moins 6 jours avec une immobilisation minimale de 3 jours. Le motif d'hospitalisation était une insuffisance cardiaque stade III ou IV, une insuffisance respiratoire aiguë, une affection infectieuse ou rhumatologique aiguë ou une poussée aiguë d'une colite inflammatoire. Ces patients avaient en plus au moins un facteur de risque supplémentaire de TVP : âge > 75 ans, néoplasie, antécédents de d'accident thromboembolique (ATE), obésité, varices, traitement hormonal et insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique.

Dans le groupe traité par 40 mg d'énoxaparine, pendant 6 à 14 jours, la survenue d'un ATE était significativement plus faible comparativement aux 2 autres groupes traités par placebo ou par 20 mg d'énoxaparine. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par 20 mg d'énoxaparine et ceux traités par placebo.

#### **I.3.1.4. Prophylaxies primaires de la MVT chez le patient cancéreux :**

Aucune étude clinique n'a à l'heure actuelle démontrée le bénéfice de la prophylaxie primaire à grande échelle de la MVT chez les patients cancéreux. Aussi, il n'y a pas actuellement d'indication à une anticoagulation en prophylaxie primaire de la MVT du patient cancéreux en routine.

Cependant, cette anticoagulation prophylactique est recommandée chez les patients à haut risque (chirurgie ou gestes invasifs, alitement prolongé...). En effet, les patients cancéreux

soumis à une chirurgie présentent un risque accru de thrombose postopératoire comparativement aux patients non cancéreux. En raison de la commodité des HBPM par rapport aux AVK et HNF, le traitement par HBPM (en une injection quotidienne) est devenue la référence en prophylaxie de la MVT du patient opéré pour cancer.

### **I.3.2. Indication curatives :**

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

#### **I.3.2.1. Maladie veineuse thromboembolique (MVTE)**

Plusieurs études ont montré l'efficacité équivalente des HBPM par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) en perfusion intraveineuse continue dans le traitement des thromboses veineuses profondes avec une moindre incidence d'accidents hémorragique et de thrombopénie induite par l'héparine.

En matière d'embolies pulmonaires non graves, seules la tinzaparine et plus récemment l'énoxaparine ont obtenu l'AMM dans cette indication.

L'utilisation des HBPM dans les thrombophlébites superficielles est encore controversée et dépend de l'étiologie sous-jacente.

#### **I.3.2.2. Les Syndromes coronariens aigus :**

Les syndromes coronariens aigus, angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q, sont également une indication classique des HBPM qui, encore une fois, ont supplanté l'HNF.

Avec moins d'accidents hémorragiques, Les HBPM ont montré une supériorité par rapport à l'HNF quant à la réduction du risque de décès, du réinfarctissement et de la survenue d'accident vasculaire cérébral.

#### I.4. CONTRES INDICATIONS DES HBPM :

Contres indications <b>absolues.</b>	Contres indications <b>relatives.</b>
-Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM ou héparines non fractionnées(HNF) ; -Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ; -Lésion organique susceptible de saigner, hémorragie intracérébrale ; -Anesthésie péridurale ou une rachi anesthésie; - Administration intramusculaire ; -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).	-Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en phase aiguë ; -Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) ; -Endocardite infectieuse aiguë.

*Tableau IV: Principales contre-indications [55-65].*

#### I.5. EFFETS SECONDAIRES DES HBPM :

##### 1. Le risque d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Potentiellement grave et susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses, existe avec les HBPM et donc la surveillance de l'héogramme est impérative.

- Une numération plaquettaire doit être réalisée :
  - ✓ Avant le traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures
  - ✓ 2 fois par semaine pendant la durée du traitement
  - ✓ 1 fois par semaine au-delà d'un mois de traitement.
- Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) ou nombre inférieur à 100 000plaquettes/mm<sup>3</sup> doit donner l'alerte.[65]

##### 2. Le risque hémorragique : reste toujours le plus grand souci de l'utilisation des HBPM

en thérapeutique même si ce risque est souvent décrit comme étant moins élevé, comparé à l'héparine standard en fonction des études[66].

3. Le développement de l'ostéoporose existe aussi avec le traitement par HBPM mais que ce soit sur les études faites chez les animaux, ou chez l'homme, l'incidence est plus faible, comparée à l'héparine standard[67].

### I.6. POSOLOGIES DES HBPM :

Les indications sont déterminées en fonction du dossier d'AMM et ne peuvent être extrapolées d'une HBPM à l'autre en raison de leur composition, de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques. La posologie varie en fonction de l'indication :

Type d'HBPM	Indication	Posologie et voie d'administration
Héparine de bas poids moléculaire : <b>1 injection /jr</b> (prophylaxie)		
Enoxaparine (IOVENOX®)	Milieu médical Milieu chirurgical	-4000UI -De 2000UI à 4000UI selon le risque de la chirurgie
Nadroparine (FRAXIPARINE®)	Milieu médical Milieu chirurgical	5000UI De 2500UI à 5000UI selon le risque de la chirurgie
Daltéparine (FRAGMIN®)	Milieu chirurgical	De 2850UI à 40 à 60UI/kg selon le risque de la chirurgie
Tinzaparine (INNOHEP®)	Milieu chirurgical	De 2500UI à 4500UI selon le risque de la chirurgie
Héparine de bas poids moléculaire : <b>2 injection /jr</b> (dose thérapeutique)		
Enoxaparine (IOVENOX®)	TVP constituée ou non à EP syndrome coronarien aigue	100 UI/Kg/12h ou 1mg/Kg/12h
Daltéparine (FRAGMIN®)	TVP constituée Angor instable IDM sans onde Q	100 à 120 UI/Kg/12h
Nadroparine (FRAXIPARINE®)	TVP constituée Angor instable IDM sans onde Q	85UI/Kg/12h
Héparine de bas poids moléculaire 1 injection/jr (dose thérapeutique)		
Tinzaparine (INNOHEP®)	TVP constituée Associée ou non à EP	175UI/Kg/24h

Nadroparine (FRAXIPARINE®)	TVP constituée	171 UI/Kg/24h
-------------------------------	----------------	---------------

*Tableau V: Les posologies des HBPM[42].*

- En prévention de la thrombose veineuse profonde : selon le niveau de risque Thromboembolique individuel, lié au patient et au type d'intervention.
- En traitement curatif, Le traitement par HBPM est prescrit à une dose adaptée au poids sans contrôle biologique[65].
- ❖ La durée des traitements à base d'héparine est généralement de l'ordre d'une dizaine de jours (un mois pour une prothèse de la hanche), la relève étant ensuite assurée, si nécessaire, par des anti-vitamine K[41].

### **I.7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue, toutefois(aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, A.I.N.S. par voie générale, certaines associations augmentant le risque hémorragique sont "déconseillés" Dextran40), et d'autres nécessitent des "précautions d'emploi " particulières (AVK, anti-agrégants plaquettaires). Ces risques d'interaction sont d'autant plus à craindre qu'il s'agit d'un traitement curatif (quel que soit l'âge du patient), et/ou d'un sujet âgé (quelle que soit la dose d'HBPM utilisée).

En toutes circonstances, ces associations médicamenteuses, si elles sont réalisées, nécessitent un suivi clinique (et biologique si nécessaire) particulièrement rigoureux[65].

### **I.8. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES HBPM :**

La surveillance biologique des traitements à dose préventive ne présente pas d'intérêt démontré pour la prise en charge des patients, même ceux à risque hémorragique plus élevé tels que les patients insuffisants rénaux, âgés ou de petit poids.

ne concerne que les traitements à dose dite curative (phase aiguë de la pathologie thromboembolique[68]).

Recommandations de l'ACCP

Les recommandations de l'ACCP préconisent un suivi biologique des HBPM chez les femmes enceintes porteuses d'une valve cardiaque mécanique et chez les nouveau-nés ainsi qu'une adaptation de la posologie chez les patients souffrant d'obésité et d'insuffisance rénale [69].

- l'intérêt du suivi des HBPM est controversé mais peut être conseillé dans certaines situations particulières comme les accidents hémorragiques[70].
- Dans tous les cas, il est indispensable de surveiller le taux de plaquettes avant le traitement puis 2 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois par semaine.
- En traitement préventif et curatif, le traitement par HBPM ne nécessite habituellement pas de surveillance de l'hémostase (excepté le taux de plaquettes) sauf chez le sujet âgé, les malades présentant un poids supérieur ou inférieur à la normale, chez l'insuffisant rénal, en cas de manifestations hémorragiques.
- Le TCA ne sera allongé qu'en cas de traitement curatif : il est inutile car il ne prédit ni le risque hémorragique ni l'efficacité antithrombotique.
- Le seul test utilisable est le dosage de l'activité anti-Xa. La méthode chromométrique basée sur le TCA est moins sensible que la méthode chromogénique qui est la méthode de référence, elle mesure l'activité anti-Xa à l'aide d'un substrat chromogène du facteur Xa : le complexe ATIII-héparine présent dans le plasma provoque une inactivation du F Xa et donc la diminution de l'hydrolyse de son substrat.

A l'équilibre de la réaction, la DO obtenue est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine. La calibration du test doit être propre aux HBPM.

- Le prélèvement doit être réalisé au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM, sauf pour Innohep® et Fraxodi® pour lesquelles le prélèvement doit être réalisé 4 à 6 h après l'injection.

Les valeurs attendues de l'activité anti-Xa varient en fonction des spécialités et des indications selon le tableau suivant :

Type d'HBPM	Indication	Posologie et voie d'administration	Délai avant le prélèvement	Activité anti-Xa UI/ml	TCA
Héparine de bas poids moléculaire : <b>1 injection /jr</b> (prophylaxie)					
Enoxaparine (IOVENOX®)	-Milieu médical -Milieu chirurgical	-4000UI -De 2000UI à 4000UI selon le risque de la chirurgie			Pas de suivi biologique en prophylaxie
Tinzaparine (INNOHEP®)	-Milieu chirurgical	-De 2500UI à 4500UI selon le risque de la chirurgie			
Héparine de bas poids moléculaire : <b>2 injection /jr</b> (dose thérapeutique)					
Enoxaparine (IOVENOX®)	TVP constituée ou non à EP syndrome coronarien aigue	100 UI/Kg/12h ou 1mg/Kg/12h	3 à 4h après injection	1,2UI/ml(+/- 0,17)	Légèrement prolongé
Héparine de bas poids moléculaire 1 injection/jr (dose thérapeutique)					
Tinzaparine (INNOHEP®)	TVP constituée associé ou non à EP	175UI/Kg/24h	4 à 6h après injection	0,87UI/ml (+/- 0,15) seul de surdosage : 1,5)	Prolongé
Nadroparine (FAXIPARINE®)	TVP constituée	1711UI/Kg/24h	4 à 6 heures après l'injection	1,34 (+/- 0,15) (seul de surdosage : 1,8UI/ml)	Légèrement prolongé

\*<https://www.apesquebec.org/sites/default/files/.../20170802-guide-heparines.pdf>

**Tableau VI:** Les zones thérapeutiques référentielles des différents types d'HBPM selon l'indication.

- Une activité anti-Xa > 1,8 UI/mL pourrait traduire un surdosage[42].

# **PARTIE PRATIQUE**

## **I. Problématique et objectif de l'étude**

### **I.1. Problématique :**

1-la surveillance biologique de l'héparinémie peut se réaliser avec le TCA ou seul le dosage plasmatique de l'activité anti Xa qui fait l'objet de cette surveillance biologique.

2-Les hémorragies et la TIH dues ou traitement héparinique nécessite un contre du dosage de l'activité anti Xa.

### **I.2. Objectif :**

1-Comparaison entre les dosages plasmatique et les doses thérapeutiques référentielles des HBPM.

2-Etude de la corrélation entre le dosage de TCA et le dosage des HBPM dans le plasma.

## **II. Patients, Matériel et Méthodes :**

### **II.1. Type, période et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective à propos de 30 cas de mesure de l'activité anti-Xa (héparinémie), colligés au Laboratoire d'Hémobiochimie du CHU de Tlemcen durant la période de septembre 2018 à Mars de l'année 2019.

### **II.2. Population de l'étude :**

30 patients adressés au CHU Tlemcen, hospitalisés dans :

- le service de Neurologie médical.
- le service de d'orthopédie et de traumatologie.
- le service de cardiologie.
- le service de Néphrologie.

#### **II.2.1. Critères d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude :

- les patients sous traitement héparinique (HBPM) type Enoxaparine Lovenox® et Tinzaparine sodique Innohep® et Nadroparin calcium Fraxiparine®, qui ont bénéficié du dosage de l'activité anti-Xa.

L'indication de détermination de l'activité anti-Xa pour les patients de notre série était :

-La surveillance du traitement de la maladie thromboembolique en préventif comme en curatif.

-les patients sous traitement d'HBPM dosés durant toute la durée d'hospitalisation.

- Les types d'HBPM dosés :

1. Pour un traitement curatif :

Enoxaparine sodique DCI (Lovenox®) :

0,4ml/4000UIantiXa2 x/jr

0,6ml/6000UIantiXa2 x/jr

0,8ml/8000UIantiXa2x/jr

2. Pour un traitement préventif :

Tinzaparine DCI (Innohep®)

0,45ml/4500UIantiXa1 x/jr

Nadroparine DCI (Fraxiparine®)

0,3ml/2850UIantiXa

### II.2.2. Critères de non-inclusion :

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- les patients à risque (patient prélevé plusieurs fois par jour, patients à des veines éclatantes ;
- les patients sous autre type d'héparine (HNF);
- les patients non coopérants (post opératoire, sous anesthésie générale, traumatismes des membres supérieurs ... ) ;

### II.2.3. Critères d'exclusion :

Étaient exclus de notre étude :

- sujets ne présentent pas un bilan d'hémostase(taux de plaquette)et biochimique(urée, créatinine) ;

### II.2.4. Éthique :

Les sujets inclus ont été informés de la nature de l'étude, l'intérêt et les modalités des prélèvements et ont fourni par la suite un consentement, libre et éclairé afin d'y participer.

Les résultats et les renseignements personnels étaient utilisés pour des fins scientifiques seulement et la confidentialité de ceux-ci était bien conservée.

### II.3. Matériels :

**a.** Matériels de prélèvement :

Tube citrate 3,2% 0,09 M4CC, alcool, coton, sparadrap, seringue de 5CC, gants, garrot, portoirs, pipettes, embout pour pipettes, micro tubes.

**b.** Automates :

- Analyseur de cytologie : hématologie Advia 2120i
- Analyseur d'hémostase : STA COMPACT PLUS
- Centrifugeuse à tubes.

**c. Réactifs :**

les coffret STA-liquid AntiXa sont utilisés pour la détermination quantitative dans le plasma ;

-**Réactif 1** : flacon de 4 ml ou 8ml de substrat chromogène CBS 02.44, environ 4,5 µmol ou 9,0 µmol par flacon de MAPA-Gly-Arg-pNA, HCL.

-**Réactif 2** : flacon de 4mlou 8ml de facteur Xa bovin, environ 1,0 UI ou 2,0 UI par flacon.

-**Etalon** : HBPM calibrator.

-**Contrôle** : quality HBPM.

## **II.4. Méthodes :**

### **II.4.1. Recueil des données :**

#### **II.4.1.1. Dossier patient :**

Recueil des données à partir des dossiers patients enregistrés :

- Informations sociodémographiques :
  - sexe, âge ; adresse.
- Informations d'ordre clinique :
  - antécédents personnels médicaux, antécédents familiaux, antécédents chirurgicaux,
  - prise de médicaments, prise d'aliments ;
  - motif d'hospitalisation ;
  - le traitement anticoagulant suivi de type curatif ou préventif ;
  - le type d'anticoagulant ;
  - le rythme ;
  - la voie d'administration ;
  - poids, taille ;
- Informations d'ordre chronologique :
  - l'heure d'injection, l'heure de prélèvement, l'heure d'analyse, date d'hospitalisation, date de début de traitement, date de prélèvement ;
- Résultats d'analyse:

Paramètres biochimiques :

-Urée, créatinine ;

Paramètres hémobiochimiques :

-Héparinémie (**activité** anti-Xa),NFS (Taux de plaquettes avant le début du traitement d'HBPM), TP, TCA, Fg ;

## II.4.2. Protocole d'étude:

### II.4.2.1. Les prélèvements :

- Prélèvement sur tube citraté 3,2% 0,09M ;
- Volume de prélèvement de 4cc ;
- Temps de prélèvement 3 à 4heures après l'injection sous cutanée après l'administration de l'HBPM :

#### 1. Pour un traitement curatif :

Enoxaparine sodique DCI ( Lovenox®) :

0,4ml/4000UI anti Xa 2 x/jr

0,6ml/6000UI anti Xa 2 x/jr

0,8ml/8000UI anti Xa 2x/jr

#### 2. Pour un traitement préventif :

Tinzaparine DCI (Innohep®) :

0,45ml/4500UI anti Xa 1x/jr

Nadroparine DCI (Fraxiparine) :

0,3ml/2850UIantiXa 1x/jr

### II.4.2.2. Dosage :

Mesure de l'activité biologique de la vitesse d'inhibition du facteur Xa par le plasma du malade ou l'activité anti X.

#### II.4.2.2.1. Mode opératoire :

- Prélèvements 3 à 4h après injection si 2x/j (Lovenox) .
- Prélèvements 4 à 6h après injection si 1x/j(Innohep ,Fraxiparine) .
- Le prélèvements été fait après 2 à 3 administrations.
- Le nom, dose ,date ,heure et mode d'administration de la molécule administrée est précisés.
- Le transport apporté dans une demi heure au maximum au laboratoire d'analyse.
- La centrifugation pendant 15min.
- Le dosage de l'activité anti Xa du plasma du malade par le STA COMPACT PLUS à l'aide d'une méthode chromogénique.
- Le dosage du TP, TCA, Fg par STA COMPACT PLUS.

#### II.4.2.2.2. Principe:

Le devenir normal d'une molécule de facteur Xa dès son apparition dans le plasma est de couper son substrat naturel, la prothrombine, pour donner naissance à la thrombine, enzyme responsable de la formation du caillot de fibrine.

En présence d'anticoagulants, une compétition s'instaure entre ce mécanisme et le mécanisme d'inhibition exercé par le complexe héparine /antithrombine.

La méthode proposée est une méthode en un temps basée sur un principe comparable : dès l'addition du facteur Xa au mélange plasma substrat, deux réactions se développent simultanément :

- Hydrolyse du substrat par le facteur Xa ;
- Inhibition du facteur Xa par le complexe héparine /antithrombine ou directement par les NACOs.

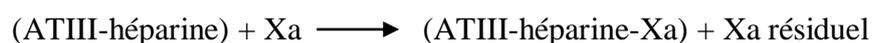
Après le temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre de la réaction de compétition, la libération de paranitroaniline devient proportionnelle à la concentration de l'anticoagulant présent dans le milieu.

Le complexe héparine/antithrombine est formé à partir de l'héparine et de l'antithrombine propre au plasma testé (prospectus du réactif) et selon le schéma suivant :

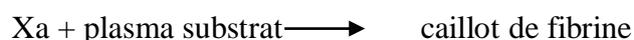
- formation du complexe ATIII- héparine par addition d'ATIII purifié au plasma à doser :



- action inhibitrice du complexe formé sur un excès de facteur Xa purifié :



- mesure de l'activité enzymatique du facteur Xa résiduel par son action coagulante sur un plasma substrat :



#### II.4.3. Analyses statistiques :

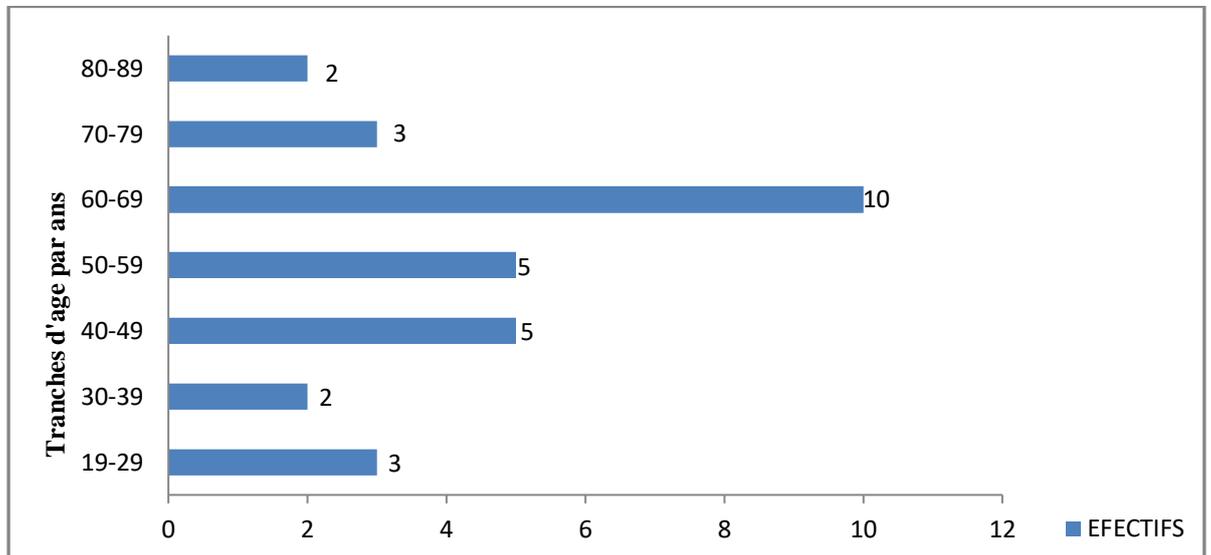
La saisie, l'analyse des données et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel informatique Microsoft Office Excel 2010 et logiciel informatique IBM SPSS.

### III. RESULTATS :

Statistiques de la surveillance des patients sous traitement hépatenique :

#### III.1. Données épidémiologiques :

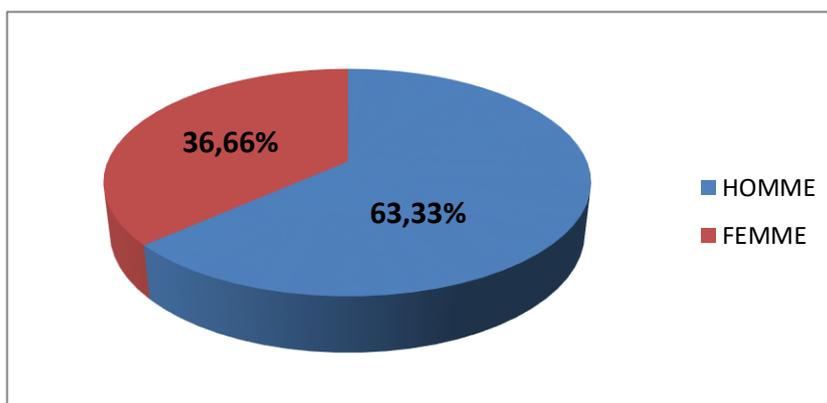
##### III.1.1. Répartition selon l'âge :



*Graphique I: Répartition des patients par tranche d'âge.*

L'âge de nos malades variait entre 19 et 89 ans avec une médiane d'âge de 54 ans et une moyenne d'âge de 54.47 ans (**Graphique II**).

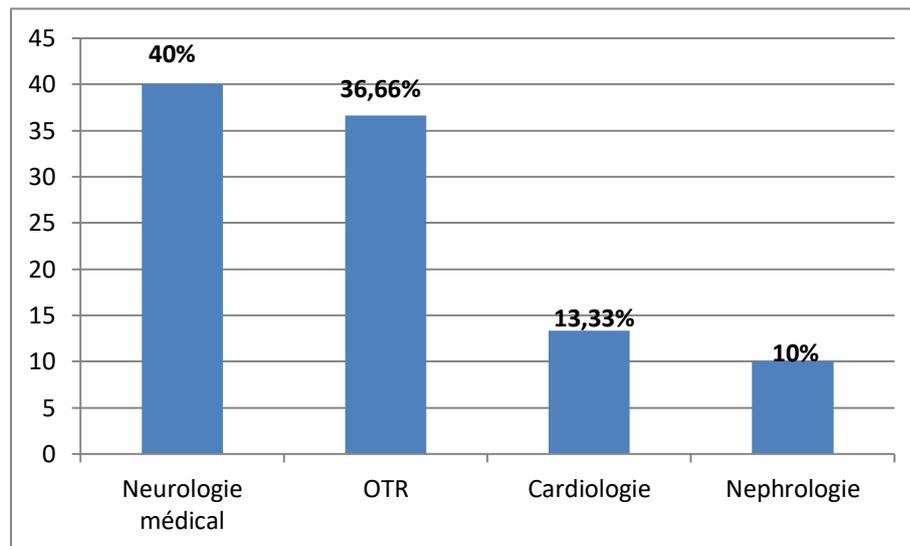
##### III.1.2. Répartition selon le sexe :



*Graphique III: Répartition des malades en fonction du sexe.*

Il existait une nette prédominance masculine dans notre population d'étude avec 19 hommes (63.33%) et 11 femmes (36.66%), le sexe ratio était de 1.73 (**Graphique IVI**).

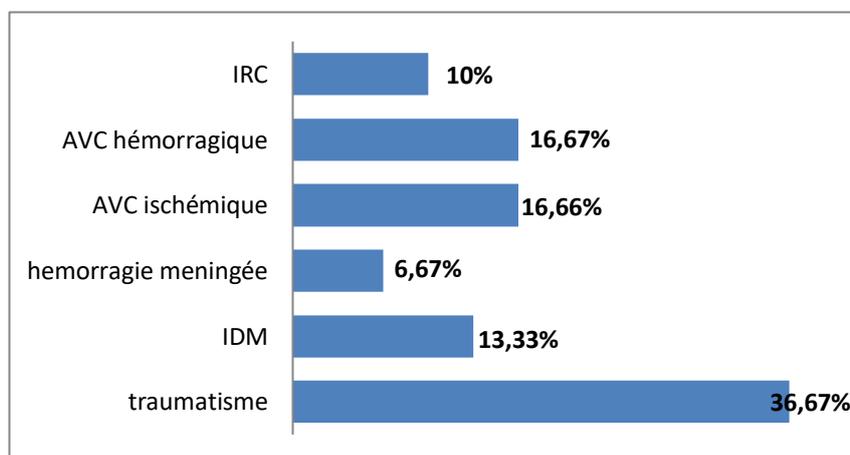
### III.1.3. Répartition selon l'unité d'hospitalisation



*Graphique V: Répartition des patients par unité d'hospitalisation*

40% des patients étaient hospitalisés en service de Neurologie médicale; 36,37% en service d'orthopédie et de traumatologie; 13,33 % en service de cardiologie et 10% en service de Néphrologie (*Graphique III*).

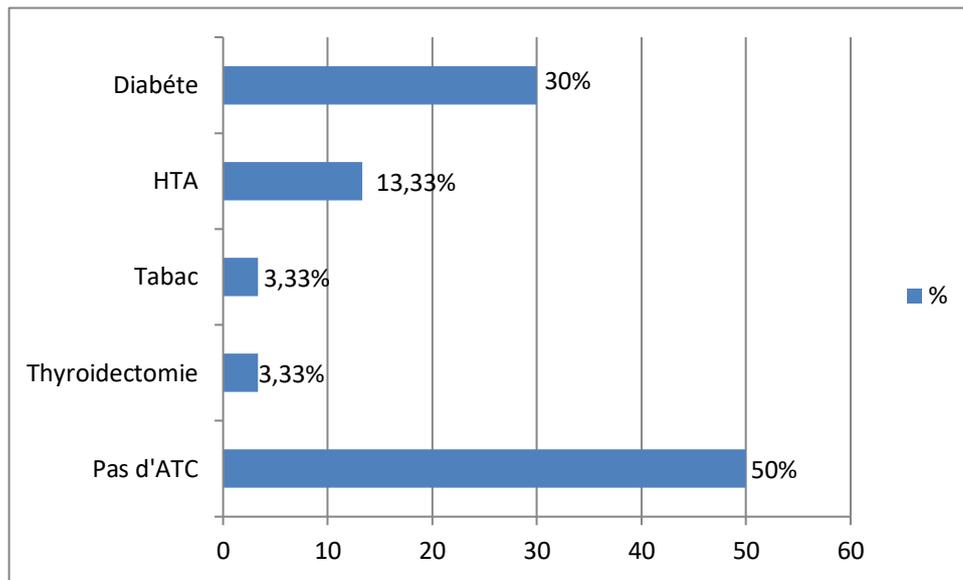
### III.1.4. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation :



*Graphique IVI: Répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation.*

20% des malades avaient présenté des traumatismes des membres inférieurs; 6,67 % présentaient des traumatismes des membres supérieurs; 10% des polytraumatismes; 16,67% des AVC hémorragiques; 16,66% des AVC ischémiques; 6,67 % des hémorragies méningées, 13,33 % des infarctus du myocarde SCA ST+ et 10% souffrent d'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (*Graphique IV*).

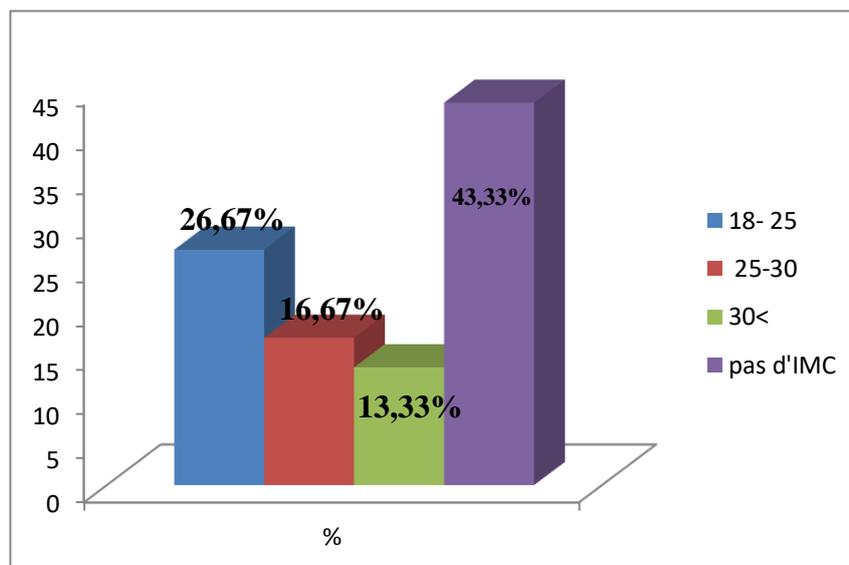
### III.1.5. Répartition des patients selon leurs antécédents :



*Graphique V: Les principaux antécédents des patients et leur fréquences consécutives.*

La moitié de nos patients ne présentait aucun antécédent, pendant que l'autre moitié souffrait de diabète de type II, hyper tension artérielle, tabagisme chronique et thyroïdectomie avec un taux respectif de 30%, 13,33%, 13,33%, 13,33% (*Graphique V*).

### III.1.6. Répartition des patients selon l'IMC (Indice de masse corporelle) :



*Graphique VI: Les principaux antécédents des patients et leurs fréquences consécutives.*

Aucun patient n'avait un IMC<18;26,67% de nos patients présentaient un IMC entre 18et 25;16,67% entre 25 et 30;13, 33% supérieur à 30, cependant l'IMC de 43,33% patients était inconnu.

### III.2. Données biologiques :

#### III.2.1. Répartition des patients selon le Taux de plaquettes avant le début de traitement

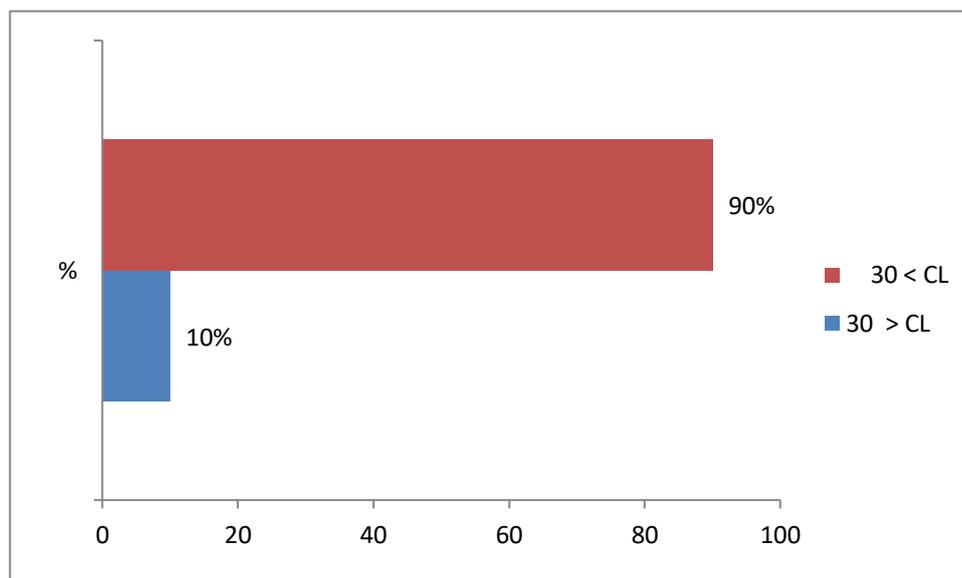
Tous nos patients avaient un taux normal de plaquettes [150-400G/L].

#### III.2.2. Répartition des patients selon le bilan rénal :

03 patients avaient une clairance de la créatinémie  $30 >$  calculée par formule de Cockcroft et Gault[71].présentaient une insuffisance rénal chronique au stade d'hémodialyse hospitalisés au service de Néphrologie ou le type d'héparine est administré en extra corporelle à titre préventif.

Patient	Dosage de l'activité anti Xa
P1	0,43 UI /ml
P2	0,54 UI/ml
P3	0,37UI /ml

**Tableau VII:** le dosage plasmatique de l'activité anti Xa chez des patients avaient des IRC.

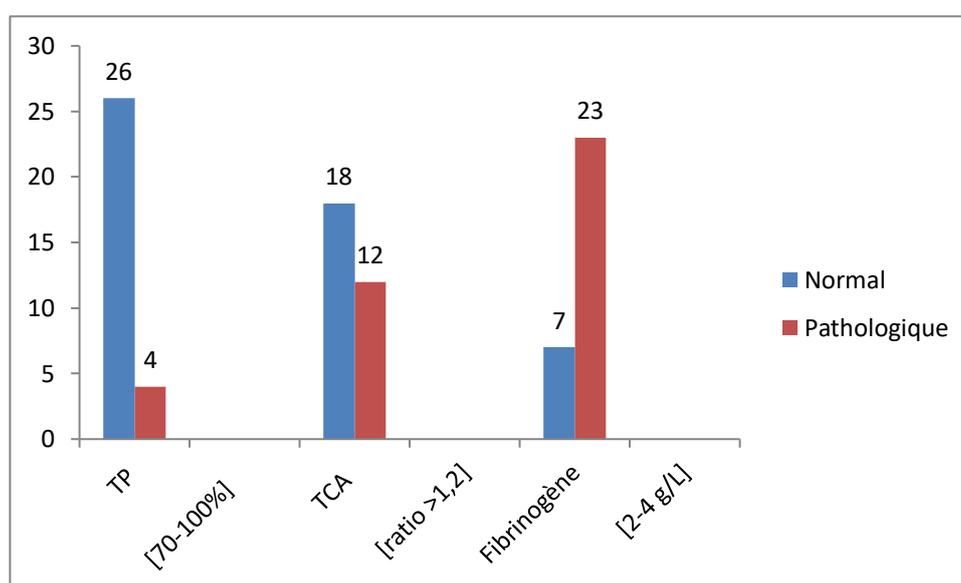


**Graphique VII:** Représentation de la clairance des patients.

### III.2.3. Répartition des patients selon le bilan d'hémostase :

Taux	normal	pathologique	Total
TP [70-100%]	26 86,67%	4 bas 13.33%	100%
TCA 28-40sec [ratio <1,2]	18 60%	12allongé 40%	100%
Fibrinogène [2-4 g/L]	7 23.33%	23 élevé 76.67%	100%

**Tableau VIII:** le bilan d'hémostase des patients sous HBPM.

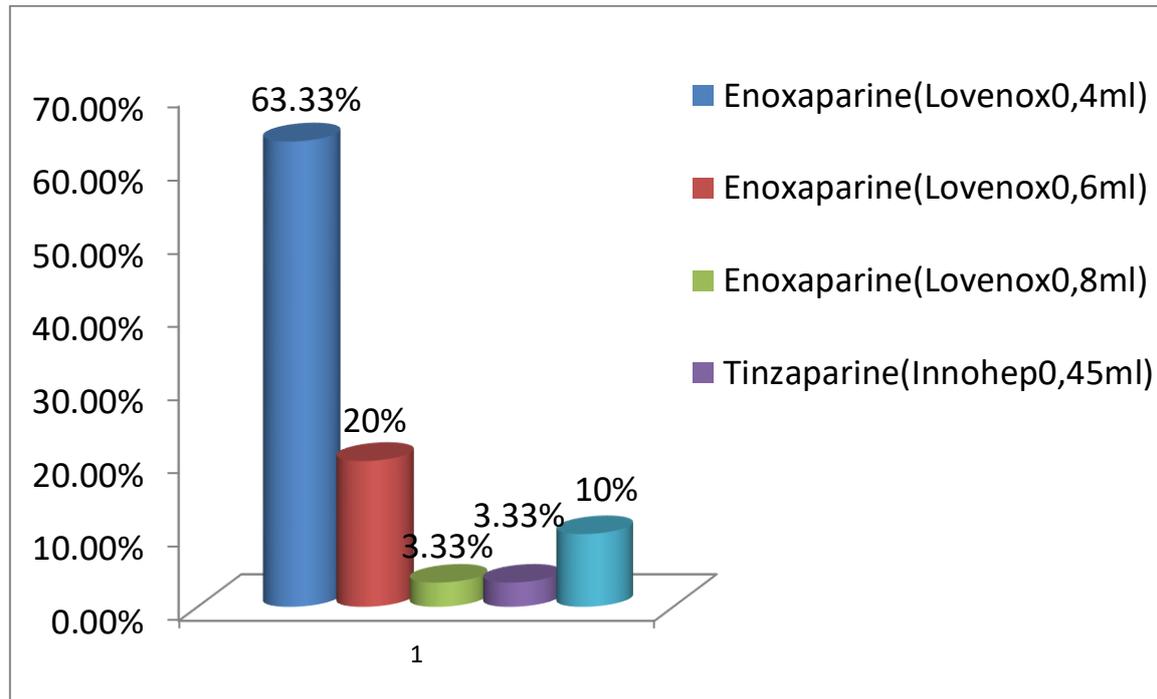


**Graphique VII:** Présentation de bilan d'hémostase.

12 malades avaient un TCA allongé, 4 malades présentaient un TP bas et 23 un taux de Fibrinogène élevé.

### III.3. Données du traitement

#### III.3.1. Le type et la dose d'HBPM administré :



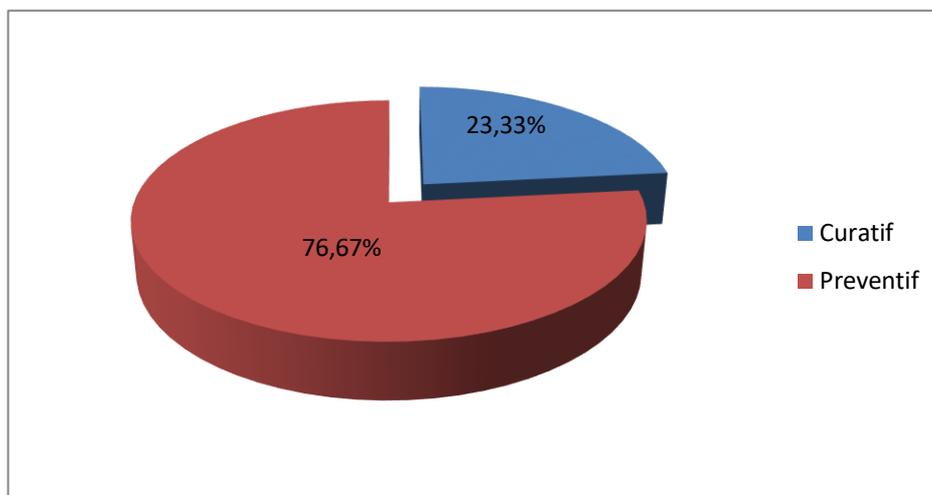
*Graphique IVIII: Répartition des patients selon le type HBPM administré.*

19 patients reçu de l'Enoxaparine 0,4ml ,6 patients l'Enoxaparine 0,6 ml, 1patient Daltéparine et 3 patients de la fraxiparine en SC.

#### III.3.2. Répartition des patients selon le traitement curatif et traitement préventif :

Utilisation d'HBPM titre:	Curatif	Préventif	Total
Nombre	7	23	30

*Tableau IX: Effectifs des patients reçu un traitement curatif et l'effectifs des patient reçu un traitement préventif.*



**Graphique IX:** traitement curatif et traitement préventif.

### III.3.2.1. Représentation des patients sous traitement curatif selon l'indication :

Indication	IDM	ACFA	Total
N	5	2	7
%	71,42	28,57	100

*Tableau X: Répartition des patients sous traitement curatif selon l'indication.*

### III.3.2.2. Représentation des patients sous traitement préventif selon leurs motifs d'hospitalisation et les facteurs de risque :

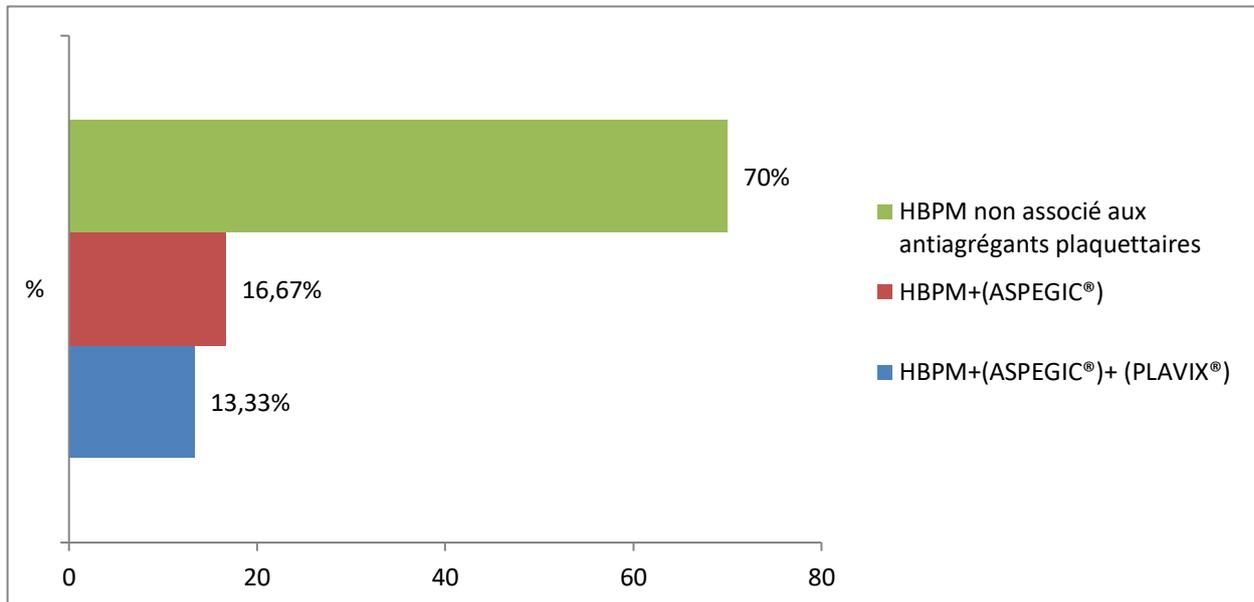
23 malades ont reçu un traitement préventif des thromboses en milieu hospitalier 20 malades entre eux représentent les facteurs de risque suivants :

Facteurs de risque	Embolies pulmonaire	alitements
Nombre	10	10

*Tableau XI: les facteurs de risque des patients reçu un traitement préventif.*

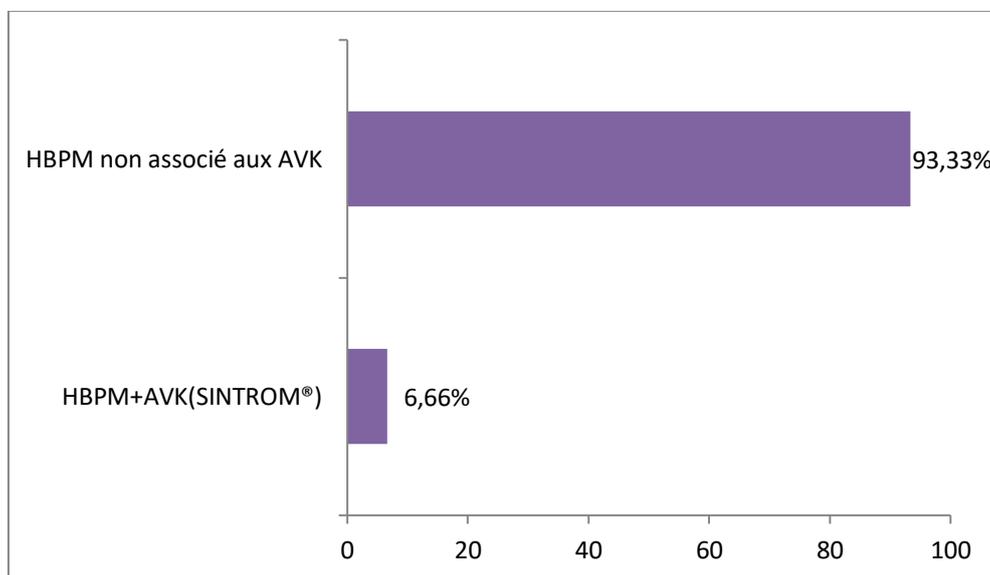
### III.3.3. Répartition des patients selon IM (les interactions médicamenteuses):

#### III.3.3.1. Association anticoagulant-antiagrégant :



*Graphique XI: Répartition des patients selon l'association anticoagulant-antiagrégant.*

#### III.3.3.2. Association anticoagulant – AVK



*Graphique XIII: Répartition des patients selon l'association anticoagulant – AVK.*

### III.4. Dosage plasmatique de l'activité anti Xa :

-Dosage de l'activité anti Xa de J1 jusqu'à J4.

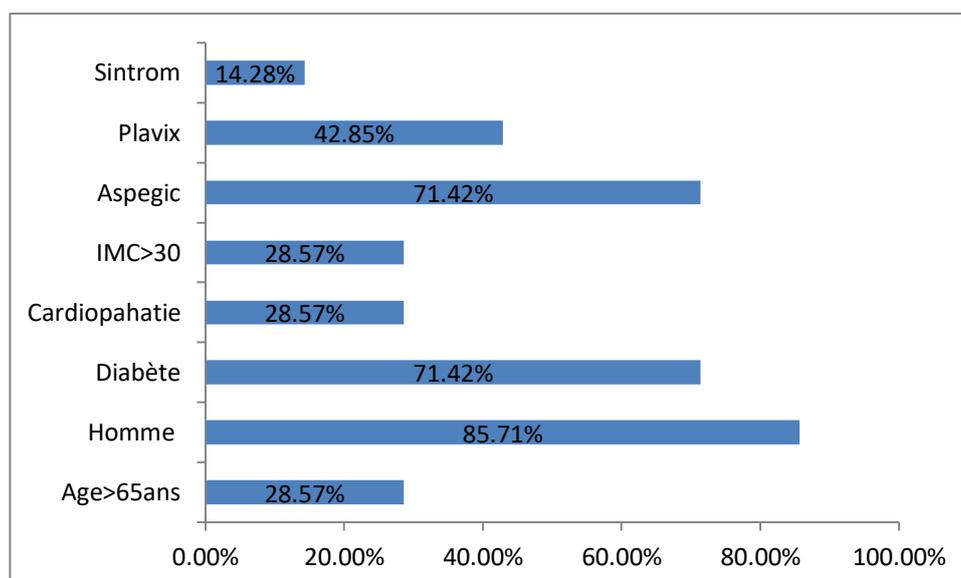
Dosage	Dans la valeur de référence	Hors la valeur de référence
Nombre	15	41

*Tableau XII: l'activité anti Xa des patients sous HBPM.*

### III.5. Dosage Plasmatique de l'activité anti-Xa

#### III.5.1. Traitement à titre curatif :

100% des malades reçu un traitement curatif (7 malades), présentaient 12 dosages plasmatiques d'activité anti Xa inférieurs à la valeur de référence.



**Graphique XII :** Représentation des patients sous traitement curatif.

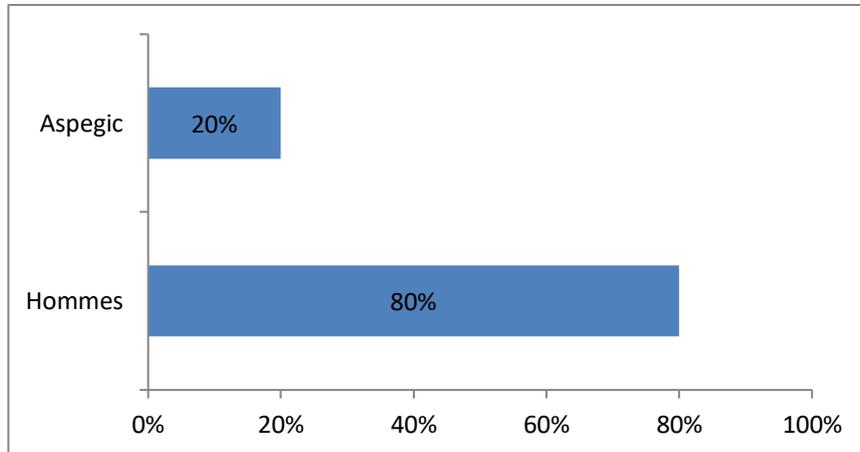
#### III.5.2. Traitement à titre préventif :

Dosage	Dans la valeur de référence	Supérieur à la valeur de référence	Inférieur à la valeur de référence
Nombre	15	9	20

**Tableau XIII :** Activité anti Xa des patients sous traitement préventif.

15 dosages plasmatique d'activité anti Xa dans la valeur de référence,9 dosages plasmatique supérieur à la valeur de référence ,20 dosages inférieur à la valeur de référence .

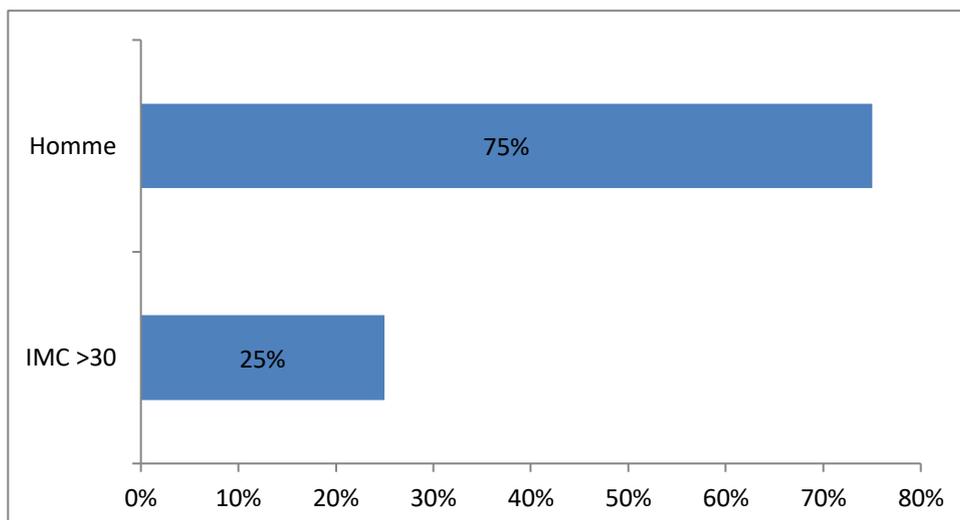
5 patients avaient des dosages plasmatiques d'activité anti Xa dans la valeur de référence.



**Graphique XIIIIV :** *Représentation des patients sous traitement préventif avec des dosages plasmatiques d'activité anti Xa dans la valeur de référence.*

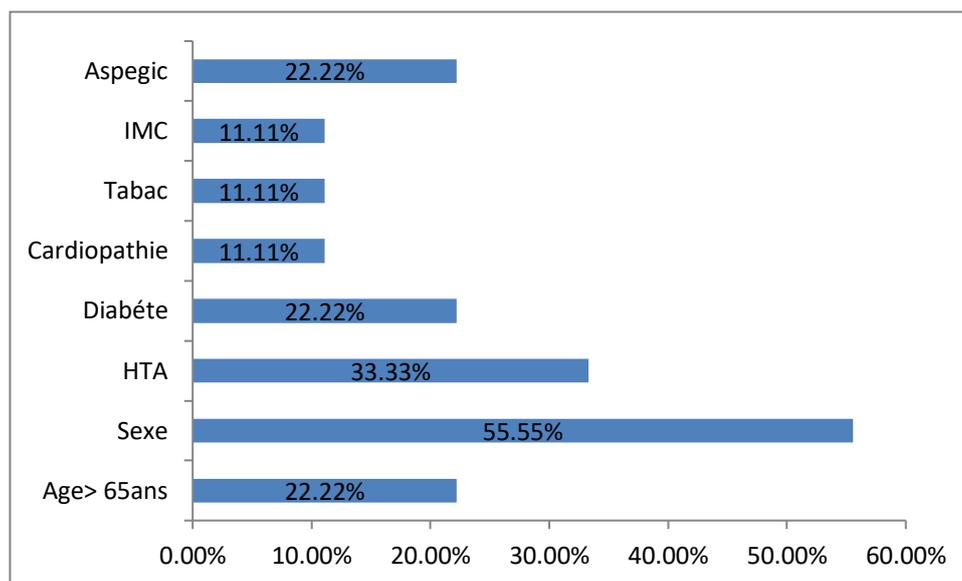
1 patient (Homme) avait des dosages plasmatiques de l'activité anti Xa supérieur à la valeur de référence.

4 patients avaient des dosages plasmatiques d'activité anti Xa inférieur de la valeur de référence .



**Graphique XIVV :** *Représentation des patient sous traitement préventif avec des dosages plasmatiques d'activité anti Xa inférieur à la valeur de référence.*

9 patients présentaient des dosages plasmatiques une fois supérieurs et l'autre inférieurs à la valeur de référence.



**Graphique XVVI :** Représentation des patient sous traitement préventif avec des dosages plasmatiques d'activité anti Xa supérieurs ou inférieurs à la valeur de référence.

### III.5.3. L'activité anti Xa selon l'âge des patients :

Nous nous avant diviser notre population en deux groupes d'études :

#### III.5.3.1. Adulte de plus de 65 ans :

##### III.5.3.1.1. Traitement curatif :

Trois dosages plasmatique de 2 malades reçu un HBPM de type Enoxaparine (lovenox®) sont inférieur à la valeur référentielle (**ANNEXE III**).

##### III.5.3.1.2. Traitement préventif :

4 malades reçu un traitement préventif d'HBPM de type Enoxaparine (lovenox®), 3 dosages sont supérieurs et 4 dosages sont inférieurs à la valeur de référence (**ANNEXE III**).

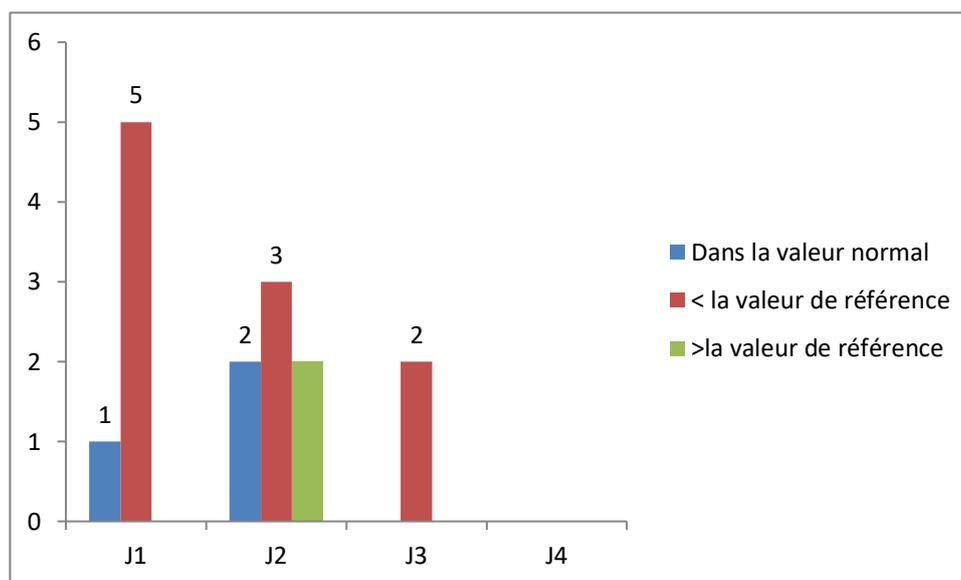
#### III.5.3.2. Adulte de moins de 65 ans :

Selon le tableau nous avant 04 patients qui ont un dosage dans les valeurs référentielles ,10 malades ont des traitements sous dosés ,01 patient a un traitement sur dosé et 07 malades ont des valeurs de dosage perturbées sur dosé /normal ou sous dosé/normal (**ANNEXE IV**).

### III.5.3.2.1. Traitement curatif :

Jour de dosage	J1	J2	J3
Dans la valeur normal	1	2	0
< la valeur de référence	5	3	2
>la valeur de référence	0	0	0

**Tableau XIV : Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement curatif chez les adultes d'âge <65ans.**

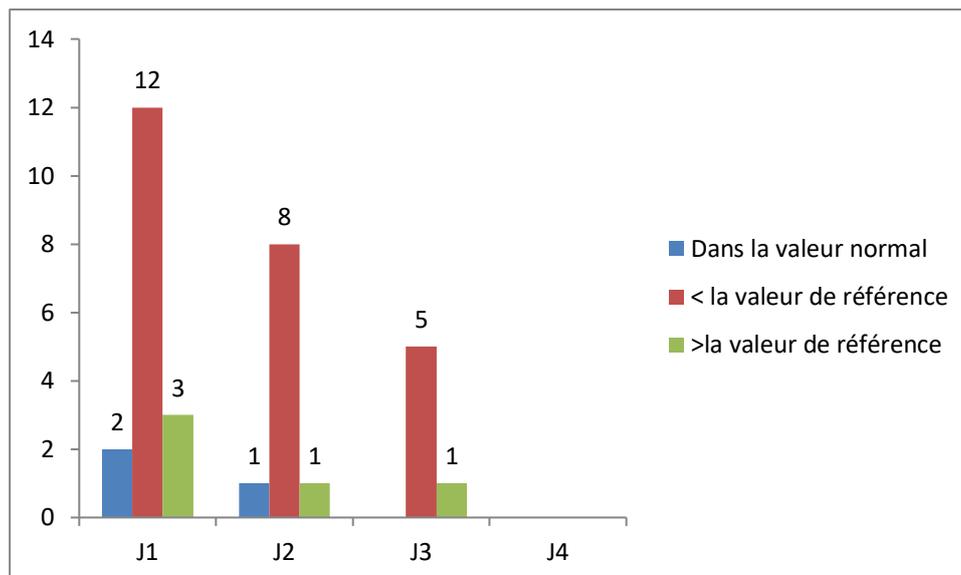


**Graphique XVI : Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement curatif chez les adultes d'âge <65ans.**

### III.5.3.2.2. Traitement préventif :

Jour de dosage	J1	J2	J3	J4
Dans la valeur normal	2	1	0	1
< la valeur de référence	12	8	5	1
>la valeur de référence	3	1	1	0

**Tableau XV : Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement préventif chez les adultes d'âge <65ans.**



**Graphique XVII :** Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement préventif chez les adultes d'âge <65ans.

#### III.5.4. Indice de masse corporelle (IMC>30) :

Jour de dosage	Comparaison du dosage plasmatique avec la valeur de référence	Type d'HBPM	Préventif/Curatif
J1 :0,14	↘	Enoxaparine0,4ml	Préventif
J1 :0,45 J2 :0,30	↘	Nadroparine 0,45 ml	Préventif
J1 :0,42 J2 :0,39 J3 :0, 35	↘	Enoxaparine0, 6ml	Curatif
J1 :0,42 J2 :0,38	↘	Enoxaparine0, 6ml	Curatif

**Tableau XVI :** Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement curatif et préventif chez les patients présentaient un IMC> 30.

Deux patients reçu un traitement curatif de type Enoxaparine présentaient des dosages plasmatiques inférieurs a la valeur de référence tandis que pour deux patient reçu un traitement préventif l'un de type Enoxaparine et l'autre de type Nadroparine.

#### IV. Discussion

Ce travail rapporte l'expérience du Laboratoire central d'Hémiobiologie de CHU Tlemcen, Il expose un aperçu global sur la surveillance des patients sous traitement héparinique en vue d'obtention d'une anticoagulation efficace notamment dans les zones thérapeutiques référentielles (**Tableau VI**), par l'étude des résultats de notre population d'étude comparée avec les recommandations de la littérature et d'autres études.

L'âge de nos patients est > 18 ans concorde avec l'âge de la population l'étude de l'université de Californie à San Francisco [72] .

Selon l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) FRANCAISE actuellement nommée AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ), les sujets âgés entre 75 et 84 ans sont les plus susceptibles à utiliser l'héparine comme anticoagulant (**Tableau XVII**) puisque l'incidence des maladies thromboemboliques augmente de façon exponentielle avec l'âge . Les patients âgés, souvent poly pathologiques et polymériques, ont un risque accru d'hémorragies graves voire fatales, notamment après 80 ans.

La surveillance biologique chez le sujet de plus 75ans revêt donc une importance particulière et doit contribuer à minimiser le risque de saignement [73].

D'ailleurs la plupart des études faites à ce sujet requièrent des patients âgés au-delà de 65 ans comme population cible de leur d'étude [74-78] c'est ce qui nous a ramené a considéré les personnes d'âge de 65 ans et plus comme des personnes âgées ce qui est concorde avec l'ANSM , une études marocaines de Fès [79] et une autre de Marrakech [80].

	0 - 17 ans	18 - 40 ans	41 - 64 ans	65 - 74 ans	75 - 84 ans	> 85 ans
Pourcentage d'utilisation d'héparine selon les données de l'ANSM	1%	9%	13%	<b>23%</b>	<b>28%</b>	<b>26%</b>
Notre série	-	20%	60%	<b>10%</b>	<b>3,33%</b>	<b>6,67%</b>

**Tableau XVII:** Proportion d'utilisateurs d'anticoagulants pour chaque tranche d'âge selon L'ANSM marocaine et notre série[74] .

le tableau représente 20% de nos patients d'âge 65 ans et plus considéré comme des personnes âgées, la tranche d'âge de notre série qui est entre (41 – 64) ans est la tranche d'âge la plus dominante tandis que nous avons 6 patients âgés au-delà de 65 ans comme population à risque hémorragique nécessite un suivi biologique de l'héparinémie selon les recommandations de l'ACCPA, 70 % des patients hospitalisés étaient âgés de plus de 60 ans dans l'étude de répartition des facteurs de risque permanents ou l'âge était prépondérant parmi les facteurs de risque permanents[78], suivant les recommandations française utilisation d'HBPM déconseillée mais pas contre-indiquée chez les personnes âgées[81, 82].

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance masculine de 63,33% Contre 36,67% de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,73 comparé avec le sexe ratio 2,3 de l'étude de Marrakech[80], c'est ce qui diffère des données de l'ANSM (tableau XVIII); expliqué en partie par la faible hospitalisation des femmes par rapport aux hommes au hasard durant la période de notre étude .

	Les données de l'ANSM		Notre série	
	Hommes	Femmes	Homme	Femme
Pourcentage d'utilisation d'HBPM	42%	58%	63,33%	36,67%

**Tableau XVIII:** Proportion d'utilisation d'héparine HBPM selon le sexe pour l'ANSM et notre série [74].

Pour débiter un traitement héparinique curatif ou préventif dont l'indication est valide, tous nos patients étaient hospitalisés avec un diagnostic précis [83],[84],[85],[86].

D'ailleurs, notre série incluait des patients qui présentaient :

des AVC ischémiques, AVC hémorragiques, hémorragies méningées utilisant un traitement héparinique soit à titre préventif pour prévenir le risque d'embolie pulmonaire soit à titre curatif en cas d'ACFA;

des Traumatismes des membres supérieurs, inférieurs ou polytraumatismes utilisant un traitement héparinique la plupart à titre préventif,

des maladies cardiovasculaires utilisant un traitement héparinique à titre curatif ;

Dans trois cas il s'agissait de maladie rénale chronique au stade d'hémodialyse ce qui est concorde avec la littérature [81, 82],

La plupart de nos patients étaient hospitalisés au service de Neurologie médical avec un taux de 40%, service d'orthopédie et de traumatologie avec un taux de 36,37% vu que les patients blessés présentent un risque accru de TEV selon l'étude de Ko.A et al [87], suivi de service de cardiologie avec un taux de 13,33 % et en dernier le service de Néphrologie avec un taux de 10%, les services choisissaient pour l'étude son concorde avec l'étude de P .Pottier et al [78]et l'étude de Marrakech[80].

Service	Néphrologie	Cardiologie	NM	OTR
Notre étude	10	13,33	40	36,37
Etude de P .Pottier et al**	3,38	7,28	15,10	0,21
Etude de Marrakech***	20	-	-	-

\*\* : [78]

\*\*\* : [80]

**Tableau IX:** comparaison des services choisis par différents études.

L'HTA et le Diabète représentaient les principaux antécédents rapportés par nos malades qui sont des maladies chroniques de nos jour, ainsi un seul patient présente un facteur de risque cardiovasculaire (tabac+) et un seul malade présente une thyroïdectomies sachant que pour un seul malade nous avons plusieurs pathologies associées a savoir :HTA Diabète , HTA Diabète AVC hémorragique, HTA HCV thyroïdectomie,.....et la moitié de patients ne présentent aucun ATCD .

Comme il est stipulé dans les recommandations de bonnes pratiques (RBP) sur la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine rédigées par un groupe d'experts sous l'égide de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), nous avons effectué une numération plaquettaire avant de démarrer le traitement héparineque chez tous les cas de notre série, qui s'est révélée normale.

Durant la période d'hospitalisation aucun patient n'avait présenté des manifestations cliniques évocatrices de thrombopénie induite par l'héparine ; d'ailleurs les cas de notre étude étaient classés dans la zone à risque d'incidence de TIH faible ce qui est concordante avec l'étude marocaine de Marrakech [80] .

La TIH certes est un événement rare, mais grave qui nécessite une parfaite connaissance physiopathologique pour une meilleure approche thérapeutique lors de sa survenue [74, 88] , [89] , [90].

trois patients qui souffraient d'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse avec une clairance de la créatinémie  $< 30\text{ml/min}$  ,et elle est  $> 30\text{ml /min}$  pour tous les autres patients calculée par la formule de Cockcroft et Gault [71] .Ce qui nous amène à dire qu'un bilan biologique comprenant notamment une évaluation de la fonction rénale est impérative avant l'instauration d'un traitement héparinique .

Les trois patients reçus la Fraxiparine® en extracorporel avait deux dosages plasmatique supérieur à la valeur cible des héparine administrés en SC et un dosage dans la zone thérapeutique ce qui expose une situation paradoxal avec la contre indication d'utilisation d'héparine en cas d'insuffisance rénale chronique.

Pour le bilan d'hémostase nous avons trouvé 18 TCA allongés avec un ratio calculé par formule :  $(\text{TCA malade}/\text{TCA témoin})$  avec un TCA témoin =32sec ;allant de 1,24 jusqu'à 4,81 ce qui diffère de l'étude de Marrakech [80] qui a trouvé un TCA normal.

4 TP est bas pour 4 malades, 2 entre eux étaient sous Sintrom.

Le taux de fibrinogène est élevé chez la plus part de nos patients ce qui témoigne de l'état inflammatoire.

On utilisant le test de Pearson (**ANNEXE VI**) on trouve qu'il n'est pas de corrélation entre le TCA et le dosage plasmatique de l'activité anti Xa qui sont des résultats concordante avec la littérature, les recommandations et plusieurs études notamment l'étude de Marrakech[80].

4 malades présentaient un indice de masse corporelle  $>30$ , considérés obèses (2 femmes et 2 hommes) avec 6 dosages plasmatique inférieurs à la valeur de référence expliqué par la présence de la fraction lipidique qui diminué sa biodisponibilité et selon les recommandations, les sujets sous HBPM avec un  $\text{IMC} > 30$  nécessitent un suivi biologique de l'activité anti Xa .

Dans notre population d'études nous avons 15 dosages qui sont dans la fourchette thérapeutique ,41 dosages hors la fourchette thérapeutique dont 9 dosages est supérieur à la fourchette thérapeutique; 32 dosages inférieurs à la fourchette thérapeutique (12 dosages dont

l'HBPM utilisé était à titre curatif qui représente 100% de la population curatif) avec des valeurs allant de 0,35UI /ml d'activité anti Xa jusqu'à 0,92UI /ml pour le traitement curatif et de 0,1UI/ml jusqu'à 0,75UI /ml pour le traitement préventif, comparées avec les dosages de l'étude de Leyvraz [91] AFAT; J1: 0.29 IU/mL; J2: 0.25 IU/mL; J4: 0.33 IU/mL; J3: 0.37 IU/mL au service d'OTR comparées avec l'étude de ,un dosage est éliminé on suspecte un oubli d'injection d'HBPM ,l'étude de Desjardins[92] J10 :0.41 IU/ml (enoxaparin 40 mg ) Chez les patients gravement malades,l'étude de Weitz [93] et Lim [94] J :0,2-0.5 IU/mL,l'étude de Micromedex. Drugdex J : 0.2-0.6 IU/ml [95],l'étude de Nutescu 0.2-0.4 IU/ml [96] ,l'étude de Nohe 0.2-0.4 IU/mL au service de pédiatrie [97] ,l'étude de Pettila 0.2-0.4 IU/ml [98] ,l'étude de Bates J :0.2-0.6 IU/ml dans le service de gynécologie[99].

5 de nos patients présentaient une concentration d'héparinémie dans la zone référentielle ,11 patients avaient des valeurs inférieurs (7 patients a100% curatif, 4 patients préventif) ,1patient avait une valeur supérieur a la valeur référentielle et 13 patients avec les dosages une fois supérieur et l'autre inférieurs a la zone recommandée.

Pour les sujets âgés (âge>65 ans) tout leurs dosage plasmatiques étaient hors la zone de référence, 2 patients reçu un traitement d'Enoxaparine à usage curatif et pour 3 patients l'Enoxaparine est administré a titre préventif. La surveillance biologique est recommandée chez le sujet âgé traité par héparine de bas poids moléculaire à dose « curative », en prenant en compte le dérivé héparinique prescrit selon (ANNAXEII).

Pour les sujets adultes d'âge < 65 ans(5 patient reçu un traitement curatif) , 81,82% de leurs dosages étaient hors la zone recommandée et ont fait l'objet de controverses dans la littérature car il n'existe aucune ligne directrice pour surveiller les HBPM chez les patients recevant des doses thromboprophylactiques [100].

Chez les sujet obèses tout les dosages sont inférieurs a la zone recommandée. Cependant, plus récemment, il a été suggéré qu'une posologie fixe de HBPM pour la thromboprophylaxie pourrait ne pas être adéquate chez certaines populations de patients. Les patients souffrant d'obésité morbide qui subissent une chirurgie bariatrique (IMC> 35 kg / m<sup>2</sup>) peuvent constituer l'un des groupes à risque de sous-dosage [96],[94],[101].

Il importe en premier lieu de s'assurer que le prélèvement a été effectué au bon moment et que les conditions pré-analytique ont été respectées .En outre il convient de s'assure que la

mesure de l'activité anti Xa a bien été effectuée dans la zone de linéarité et de la calibration[102].

D'une manière générale, une activité anti Xa inférieure à la zone recommandée signifie que la posologie administrée est insuffisante et qu'il convient d'augmenter les doses en poursuivant la surveillance.

Les posologies des HBPM sont standard , mais selon l'étude de La gamme anti-facteur Xa pour la thromboprophylaxie à l'héparine de faible poids moléculaire[103] une fourchette AFXa cible pour les doses prophylactiques d'HBPM n'est pas bien définie [104]en raison d'un manque de preuves à l'appui e[94] .

Les posologie des HBPM à titre curatif sont basées sur le poids du malade ,Pour optimiser la dose plasmatique de l'activité anti Xa il nécessaire d'ajuster le poids son augmenter ou diminuer les posologie .Cependant ,une activité anti Xa est supérieure à la limites de la zone thérapeutique peut traduire une accumulation du produit ou une posologie très élevées est indique une majoration très probable de risque hémorragique[102].

## **CONCLUSION :**

Bien que la littérature ne recommande une surveillance du traitement héparinique que chez la population à risque et seulement chez celle dont le traitement est indiqué à titre curatif.

les résultats de notre étude montre que les taux d'héparinémie injecté à titre curatif sont variables par rapport a la dose recommandée et ceci pour des causes multiples, A cette effets :

- ✓ La surveillance doit être étroite pour la population à risque.
- ✓ L'étude doit être élargir sur un plus grande échantillon afin d'établir un Protocole standard de surveillance.
- ✓ Une collaboration étroite doit être mise en place entre clinicien, pharmacien et biologiste afin d'optimiser la gestion du traitement héparinique et d'éviter tous risque hémorragique ou thrombotique.

**Références bibliographiques**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Samama, M. and F. Depasse. *Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste.* in *Annales de biologie clinique.* 2009.
2. Bordessoule, P.D., *HEMOSTASE.* 2005-2006.
3. Moerloose, P.d. and F. Boehlen, *HEMOSTASE.* 2005-2006.
4. De Revel, T. and K. Doghmi, *Physiologie de l'hémostase.* EMC-dentisterie, 2004. **1(1):** p. 71-81.
5. Jomni, T., *CHAP.3 HEMOSTASE.* 2014.
6. HOFFMAN M., M.D., *Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. Hematology/Oncology clinics of North America.* Elsevier Saunders. 2007.
7. Manuelle, C., *LES FONCTION VITALES du corps humain ANATOMO-PHYSIOPATHOLOGIE.* mai 2008: p. 20.
8. BEN, D.G., *HEMO.* 2000.
9. Bellucci, S., *Physiologie de l'hémostase primaire.* EMC-Traité de médecine AKOS. 2012.
10. Sié, P.P. and C.d.T. Lab Hématologie, *PHYSIOLOGIE ET SEMIOLOGIE DE L'HEMOSTASE.* 2011-2012.
11. Sié, P.P., *Physiologie et sémiologie de l'hémostase.* CHU de Toulouse. DFGSM-2 module cardiovasculaire, 2011. **12.**
12. MATHIEU, E., *FACULTE DE PHARMACIE.*
13. Cambus, D.J., *physiologie de l'hémostase* 2002.
14. Zandecki, C.B.e.M., *connaissance et pratique HEMATOLOGIE.* ELSEVER MASSON, 2013: p.187.
15. Christophe, N., H.E. Herriot, and F. Lyon, *Comprendre la coagulation.* 2013.
16. Toschi V, L.M., *Fondaparinux: pharmacology and clinical experience in cardiovascular medicine.* Mini Rev Med Chem., 2007.
17. FRCPC, D.A.R., *L coagulation- physiologie et pharmacologie.* 2013.
18. Xue Y, B.C., Olsson K. , *Crystal structure of the native plasminogen reveals an activation-resistant compact conformation.* *J Thromb Haemost* 2012;10:1385–96.
19. Law RH, C.-D.T., Cowieson N, Horvath AJ, Quek AJ, and e.a. Encarnacao JA, *The X-ray crystal structure of full-length human plasminogen.* . *Cell Rep* 2012;1:185–90.
20. Anglés-Cano E, B.A., Le Bonniec B, Genot E, Elion J, Sultan and Y., *Production of monoclonal antibodies to the high fibrin-affinity, tissue-type plasminogen activator of human plasma. Demonstration of its endothelial origin by immunolocalization.* *Blood* 1985;66:913–20.
21. Longstaff C, T.C., Williams SC, Silva MM, Szabo L, Kolev K., *The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies.* *Blood* 2011;117:661–8.
22. Blasi F, C.P.u., *a versatile signalling orchestrator.* *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:932–43.
23. Podda GM, B.P., Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. , *Usefulness of PFA-100® testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time.* *J Thromb Haemost* 2007;5:2393–8.
24. Bennett B, C.A., Ferguson K, Booth NA. , *Complexing of tissueplasminogen activator with PAI-1, alpha 2-macroglobulin, and C1-inhibitor: studies in patients with defibrination and a fibrinolytic state after electroshock or complicated labor.* . *Blood* 1990;75: 671–6.
25. Carpenter SL, M.P., *Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance.* . *Haemophilia* 2008;14:1250–4.
26. Van De Craen B, D.P., Gils A. , *The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo.* . *Thromb Res* 2012;130:576–85.
27. Podor TJ, S.D., Chindemi P, Foulon DM, McKelvie R, Weitz and e.a. JI, *Vimentin exposed on activated platelets and platelet microparticles localizes vitronectin and plasminogen activatorinhibitor complexes on their surface.* *J Biol Chem.* 2002;277:7529–39.
28. Kulbertus H, V.M.W.E., *Athérosclérose Athérothrombose.* *Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium,.* 2006 (Actualisation en 2008 : Quoi de neuf?).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

29. Geerts WH, B.D., Pineo GF, et al. —, *Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008, 133, 381-453.
30. Gross PL, W.J., *New antithrombotic drugs. Clin Pharmacol Ther.*, 2009, 86, 139-146.
31. Péters P, G.A., *La thrombinographie : vers une globalisation des tests de coagulation. Rev Med Liège.*, 2009, 64, 199-203.
32. Siguret, V. and I. Gouin-Thibault, *Surveillance des traitements anticoagulants: dérivés hépariniques et anti vitamine K*. Biol Méd, 2012. 7.
33. Hirsh J, B.K., Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI., *American college of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2008 ; 133 : 141S-159S.
34. Ansell J, H.J., Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G., *College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.*, Chest 2008 ; 133 : 160S-198S.
35. directs, A.o. and T.B. F. Parent, E. Berthelot, C. Lavenu-Bombled, *Anticoagulants oraux directs*. 2018 Elsevier Masson SAS.
36. M. Samama, A.B.-B.M.V., [*The new heparins*]. . J Mal Vasc 1992.
37. Rabenstein, D.L., *Heparin and heparan sulfate: structure and function*. Nat Prod Rep 19(3)(2002)
38. M. Samama, D.P., *Pharmacologie des héparines de bas poids moléculaire*. Médecine Thérapeutique 2(5) (1996) 395-402.
39. Elalamy, I., *Héparines: structure, propriétés pharmacologiques et activités*. EMC-Hématologie, 2010. 5: p. 1-12.
40. Hirsh, K.A.B., M.B. Donati, M. Gould, M.M. Samama, J.I. Weitz, , *Parenteral anticoagulants. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 133(6 Suppl) (2008) 141S-159S.
41. Maître, I., *Commercialisation de l'Héparin diagnostics par le biais d'une startup*. 2014, Haute école de gestion de Genève.
42. Zandecki), P.M., *Surveillance biologique d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM)*. Hématologie biologique Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France, MAJ juin 2006.
43. j Sampol D Arnoux, B.B., *MANUEL D'HEMOSTASE*. ELSEVIER: p. 695.
44. Mathews JM, W.S., Snyder RW, Burgess JP, Morgan DL., *Reaction of the butter flavorant diacetyl (2,3-butanedione) with N-alpha-acetylarginine: a model for epitope formation withpulmonary proteins in the etiology of obliterative bronchiolitis*. J Agric Food Chem. 2010;58:12761-12768.
45. Ageno W, G.A., Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, and P. G., *Oral anticoagulant therapy. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012;141(Suppl. 2):e44S–88S.
46. Moreau C, L.M., Siguret V. , *Pharmacogénétique des antivitamines K*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Biologie clinique*,. 90-20-0018, 2011.
47. T. Belleville-Rolland, I.G.-T., V. Siguret, *Anticoagulants oraux directs et tests d'hémostase* 2016 Elsevier Masson SAS.
48. produit, E.E.M.R.d.c.d., *ibrary/EPAR - ProductInformation/human/000829/WC500041059.pdf*. - Pradaxa n.d. <http://www.ema.europa.eu/docs/fr> FR/document.
49. Hirsh J, R.R., *Heparin and low-molecular-weight heparin*. : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. , 2004;126:188S-203S.
50. Hirsh J, R.R., *Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004;126(suppl3):188S-203S.
51. Verli H, G.J., *Insights into the induced fit mechanism in antithrombin-heparin interaction using molecular dynamics simulations*. J Mol Graph Model 2005;24:203-12.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

52. Gray E, M.B., Barrowcliffe TW., *Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost.* 2008;99:807-818.
53. Oster JR, S.I., Fishman LM. , *Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. . Am J Med* 1995;98:575-86.
54. van Dongen CJ vdBA, P.M., Lensing AW, . *Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. .* 2004.
55. Faure, S., *Héparines non fractionnées Fiche pharmacothérapeutique pratique Actualités pharmaceutiques.* n° 522, janvier 2013.
56. I.Elalamy, *Héparine : structure, propriétés pharmacologiques et activités.* EMC, 13-022-D-10.
57. Bernard Boneu, F.N., Jean-Pierre Cambus, *Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine Sang Thrombose Vaisseaux* 2003 ; 15, n° 3 : 131-4.
58. Gruel, Y., *Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine Physiopathologie, diagnostic et traitement.* La revue de médecine interne 25 (2004) 35-45.
59. Elalamy, I., *Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie.* EMC-Médecine 2 (2005) 617-630.
60. T. Kortchinsky, B.V., C.M. Samana, *Revue générale antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 32 (2013) 37-49.
61. P. Niclot, h.d.b.p.m. Anticoagulants : héparine non fractionnée, anticoagulants oraux, and P.d.u.e.u.F.t.n. 2.
62. S. Guermazi, R.Z., *Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée.* La Revue de médecine interne 30 (2009) 331-334.
63. FAURE, S. and H.d.b.p. moléculaire, *Fiche pharmacothérapeutique pratique.* Actualités pharmaceutiques • n° 523 • février 2013.
64. Philippe Cavalié, N.G., Evelyne Falip, Bénédicte Hay, Stéphanie Hueber, Sara Miranda, Aurore Tricotel, Marie-Laure Veyries, *Etat des lieux et surveillance.* ANSM - Juillet 2012.
65. Décousus, H., *Les anticoagulants en pratique quotidienne.* 2004: John Libbey Eurotext.
66. van Dongen CJ vdBA, P.M., Lensing AW, *Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev.* 2004.
67. Matzsch T, B.D., Hedner U, Nilsson B, Ostergaard P., *Effects of low molecular weight heparin and unfragmented heparin on induction of osteoporosis in rats. .* 1990;63:505-509.
68. Garg AX, P.A., Ferko N. , *Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. Kidney Int.* 2004;65:649-53.
69. Guyatt GH, A.E., Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ, *American college of chest physicians antithrombotic T. HJ, et al. Execu-tive summary : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed:American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. . guidelines.* Chest 2012 ; 141 : 7S-47S.
70. .Gouin-Thibault I, S.P., Siguret V. Dec2012.pdf., . *Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K manieiment, 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).
71. Samama, M. and F. Depasse. *From old to new anticoagulants: the role of the pathologist.* in *Annales de Biologie Clinique.* 2009.
72. Singer, J.P., et al., *Supratherapeutic anticoagulation from low-molecular-weight heparin in lung transplant recipients.* The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2010. **29**(9): p. 1009-1013.
73. Siguret, V., *Surveillance biologique des patients âgés sous traitement anticoagulant.* Spectra biologie, 2007. **160**: p. 40.
74. Bernard Boneu, F.G., *Existe-t-il des différences entre les héparines de bas poids moléculaire ? Sang Thrombose Vaisseaux* 2006 ; 2006 ; 18, n° spécial : 6-10.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

75. A. Gentric, S.E. and 458–464, *L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé* *La Revue de médecine interne* 27. (2006) 458–464.
76. DUFOUR, B., *Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (> 65 ans) traités par énoxaparine en prévention médicale d'une thrombose veineuse profonde.* Thèse de médecine, Faculté de médecine de Nancy, . Le 08 Juin 2006.
77. C. DEMANGE, I.D.S., F. COINCE, S. PHILIPPE, *bservation des pratiques de prescription des héparines de bas poids moléculaire en médecine* *Journal de Pharmacie clinique* Volume 18, numéro 2, . , Juin 1999, page 156-160.
78. P. Pottier, B.P., M.A. Pistorius, J.Y. Grolleau, *Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : Une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés* *Revue de Médecine Interne* 2001 ; 22 : 348-59.
79. OUERAGLI NABIH, Z., *La maladie thromboembolique veineuse au chu Hassan II de Fès. Etude rétrospective a propos de 204 cas.* 2008.
80. SELLAMI, S. and M. CHAKOUR, *Apport de l'héparinémie dans la surveillance des traitements anticoagulants A propos de 10 cas et revue de la littérature.*
81. Gouin-Thibault I, S.P., Siguret V., *Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K maniement, surveillance biologique, gestion des complications.* 2012 ; Available from: [site.geht.org/ UserFiles/file/pratiques-professionnelles/GEHT\\_anticoagulants.](http://site.geht.org/UserFiles/file/pratiques-professionnelles/GEHT_anticoagulants.Dec2012.pdf) Dec2012.pdf.
82. R. Plassat, F.C., C. Ternisien, N. Ménoret, V. Dubus-Bausière, P. Brunel, L.Bontoux, C. Bernat, I., Bernat, I. *Richard Thrombopénie induite par l'héparine: présentation d'une observation avec complications thrombotiques graves et revue de la littérature.* *Ann Réadaptation Médecine Physique.* 2002 ; 45 : 216-23.
83. Emmerich, J., *Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie* *Revue Sang Thrombose Vaisseaux.* Volume 11, numéro 5, . Mai 1999, page 337-342.10. C.
84. C. DEMANGE, I.D.S., F. COINCE, S. PHILIPPE, O.d.p.d.p.d.h.d.b.p.m.e.m.J.d.P. clinique, and n. Volume 18, Juin 1999, page 156-160, *bservation des pratiques de prescription des héparines de bas poids moléculaire en médecine* *Journal de Pharmacie clinique* Volume 18, numéro 2, . Juin 1999, page 156-160.
85. N., C.J.P.G.N.V.L.R.M.E.S.F.D. and J. Emmerich, *Epidémiologie de l'infarctus du myocarde en France: Spécificités régionales* *Revue d'Archives des maladies du coeur et vaisseaux* 1997, vol. 90, no 1997, vol. 90, no 11, pp. 1511-1519 (26 ref.).
86. Jean-Baptiste Rey, V.L.-V., *Utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez le patient insuffisant rénal en milieu hospitalier.* 2011 ; 30 (2) : 61-74.
87. Ko, A., et al., *Association between enoxaparin dosage adjusted by anti-factor Xa trough level and clinically evident venous thromboembolism after trauma.* *JAMA surgery*, 2016. **151**(11): p. 1006-1013.
88. D'Angelo A, S.M., D'Angelo SV, Gilardoni F, Dettori AG, and B. P., *Effect of clot-detection methods and reagents on activated partial thromboplastin time (APTT). Implications in heparin monitoring by APTT.* *Am J Clin Pathol.* 1990 ; 94 : 297-306.
89. Marlar RA, G.J., *The effect of instrumentation and laboratory site on the accuracy of the APTT-based heparin therapeutic range.* *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 614-20.
90. Bates SM, W.J., Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. , *Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin.* *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 385-91.
91. Leyvraz PF, B.F., Hoek J, et al. , *Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin.* . *BMJ* 1991;303:543-8.
92. Desjardins L, B.L., Boutitie F, et al. , *Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient characteristics, and outcome in the MEDE-NOX study.* *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:519-26.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

93. JI., W., *Weitz JI. Antithrombotic drugs. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;*. Weitz JI. Antithrombotic drugs. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. .
94. W., L., *Using low molecular weight heparin in special patient populations. ThromThrombolysis* 2010;29:233-40. .
95. 2014., M.S.E.A.f.w.m.c.m.l.A.o.J.
96. Nutescu EA, S.S., Wittkowsky A, Dager WE. , *Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. Ann Pharmacother* 2009;43:1064-83. .
97. Nohe N, F.A., Rumler R, et al., *The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. Eur J Pediatr* 1999;158:S134-9.
98. Pettila V, K.R., Leinonen P, et al., *Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. Thromb Res.* 1999;96:275-82. .
99. Bates SM, G.I., Middeldorp S, et al. VTE,, *thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest* 2012;. 141:691S-736S. .
100. Wei, M.Y. and S.M. Ward, *The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. Hematology reports*, 2015. **7**(4).
101. Freeman AL, P.R., Rondina MT., *Prevention of venous thromboembolism in obesity. Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1711-21.
102. *Biomnis-PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPECIALISEES.* 2012.
103. M., B., *Anti-Xa assays. Australian Prescriber.* 2013;36:4. .
104. Freeman AL, P.R., Rondina MT. , *Prevention of venous thromboembolism in obesity. Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1711-21. .

# **ANNEXES**

**ANNEXE I:** Répartition des malades en fonction de la dose administrée de l'héparine au cours du traitement curatif et préventif .

Type d'HBPM	Enoxaparine sodique DCI (Lovenox®)	Tinzaparine DCI (Innohep®)	Nadroparine DCI (Fraxiparine®)
Dose d'HBPM	0,4ml/4000UIantiXax2jr 0,6ml/6000UIantiXax2jr 0,8ml/8000UIantiXax2jr	0,45ml/4500UIantiXax1jr	0,3ml/2850UIantiXa

**ANNEXE II :** Les zones thérapeutiques référentielles des différents type d'HBPM selon l'indication.

Type d'HBPM	Indication	Posologie et voie d'administration	Délai avant le prélèvement	Activité anti-Xa UI/ml	TCA
Héparine de bas poids moléculaire : <b>1 injection /jr</b> (prophylaxie)					
Enoxaparine (IOVENOX®)	-Milieu médical -Milieu chirurgical	-4000UI -De 2000UI à 4000UI selon le risque de la chirurgie			Pas de suivi biologique en prophylaxie
Tinzaparine (INNOHEP®)	-Milieu chirurgical	-De 2500UI à 4500UI selon le risque de la chirurgie			
Héparine de bas poids moléculaire : <b>2 injection /jr</b> (dose thérapeutique)					
Enoxaparine (IOVENOX®)	TVP constituée ou non à EP syndrome coronarien aigue	100 UI/Kg/12h ou 1mg/Kg/12h	3 à 4h après injection	1,2UI/ml (+/- 0,17)	Légèrement prolongé
Héparine de bas poids moléculaire <b>1 injection/jr</b> (dose thérapeutique)					
Tinzaparine (INNOHEP®)	TVP constituée associé ou non à EP	175UI/Kg/24h	4 à 6h après injection	0,87UI/ml (+/- 0,15) seul de surdosage : 1,5)	Prolongé

Nadroparine (FRAXIPARINE®)	TVP constituée	1711UI/Kg/24h	4 à 6 heures après l'injection	1,34 (+/-0,15) (seul de surdosage : 1,8UI/ml	Légèrement prolongé
-------------------------------	----------------	---------------	--------------------------------------	---	------------------------

\*<https://www.apesquebec.org/sites/default/files/.../20170802-guide-heparines.pdf>

**ANNEXE III** : l'activité anti-Xa des patients adultes d'âge > 65ans.

service	Patients	âge	Curatif / préventif	Type d'héparine	Posologie et mode d'administration	Activité AntiXa UI /ml	Valeurs révérencielle s UI /ml	Motif d'hospitalis ation Et indication
OTR	P1	86	curatif	Enoxapane 0,6ml	100UI /kg/12h 2inj /jr en SC	J1 :0, 36 ↘	1,2(+/0,17)	- Traumatis me des membres supérieur l'Enoxapari ne indiqué pour un syndrome coronarien aigue.
NM	P4	72	Curatif	Enoxaparie 0, 6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,92 ↘ J2 :0,52 ↘	1,2UI /ml (+/0,17)	AVC ischémique l'Enoxapari ne indiqué pour traiter l'ACFA.
OTR	P2	88	Préventif	Enoxapane 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,43 ↗ J2 :0,03 J3 :0,35 ↘	0,2 - 0,4UI/ml*	Traumatis me des membres inferieur l'Enoxapari ne indiqué pour la

								prévention du risque thrombotique.
NM	P3	72	Préventif	Enoxapane 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 : 0,42 ↗ J2 : 0,75 ↗	0,2 - 0,4UI/ml*	AVC ischémique l'Enoxaparine indiqué pour prévenir le risque d'embolie pulmonaire.
NM	P5	76	Préventif	Enoxaparine 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 : 0,33 N J2 : 0,18 ↘	0,2 - 0,4UI/ml**	AVC hémorragique AVC ischémique l'Enoxaparine indiqué pour prévenir le risque d'embolie pulmonaire.

\*\*<https://www.apesquebec.org/sites/default/files/.../20170802-guide-heparines.pdf>

(↘) : traitement sous dosé

(↗): traitement sur dosé

(N) : dosage dans les valeurs référentielles

**ANNEXE IV** : l'activité anti-Xa des patients adultes d'âge < 65ans.

service	Patient	âge	Curatif / préventif	Type d'héparine	Posologie et mode d'administration	Activité AntiXa	Valeurs références
OTR	P4	34	Curatif	Enoxaparine 0, 4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 : 0,14↘	0,2 0,4UI/ml

OTR	P5	38	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,28N J2 :0,26N J 3 :0,20 N	1,2UI /ml (+0,17)
Cardiologie	P11	50	Curatif	Enoxaparie 0,8ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,38↘ J2 :0,67↘ J 3:0,38↘	1,2UI /ml (+0,17)
Cardiologie	P12	58	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,39↘	1,2UI /ml (+0,17)
Cardiologie	P13	61	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,42↘ J2 :0,39↘ J 3:0,35↘	1,2UI /ml (+0,17)
Cardiologie	P14	61	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,42↘ J2 :0,38↘	1,2UI /ml (+0,17)
OTR	P1	19		Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0, 27N J2 :0,25N	0,2 0,4UI/ml
OTR	P2	22		Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,24 N J2 :0,10↘	0,2 0,4UI/ml
OTR	P3	27	Préventif	Enoxapane 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 : 0,26 N	0,2 0,4UI/ml*
OTR	P7	42	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,14↘	0,2 0,4UI/ml
OTR	P8	51	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,1↘ J2 :0,16↘ J 3:0,12↘	0,2 0,4UI/ml
OTR	P9	60	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,15↘ J2 :0,16↘	0,2 0,4UI/ml

OTR	P10	60	Préventif	Tinzaparine 0,45ml	4500UI 1inj /jr en SC	J1 :0,45↗ J2 :0,3N	0,2 0,4UI/ml
Cardiologie	P11	50	Curatif	Enoxaparie 0,8ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,38↘ J2 :0,67↘ J 3:0,38↘	1,2UI /ml (+/0,17)
Cardiologie	P12	58	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,39↘	1,2UI /ml (+/0,17)
Cardiologie	P13	61	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,42↘ J2 :0,39↘ J 3:0,35↘	1,2UI /ml (+/0,17)
Cardiologie	P14	61	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,42↘ J2 :0,38↘	1,2UI /ml (+/0,17)
Neurologie médicale	P15	50	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,49↗ J2 :0,4 N	0,2 0,4UI/ml
Neurologie médicale	P16	63	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,27N	0,2 0,4UI/ml
Neurologie médicale	P17	62	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,34N	0,2 0,4UI/ml
Neurologie médicale	P18	45	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,12↘ J2 :0,21N	0,2 0,4UI/ml
Neurologie médicale	P19	63	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,18↘ J2 :0,19↘ J 3:0,15↘	0,2 0,4UI/ml

						J 4:0,34N	
Neurologie médicale	P20	64	Curatif	Enoxaparie 0,6ml	100UI /kg/12 2inj /jr en SC	J1 :0,68↘ J2 :0,7↘ J 3:0,75↘ J4 :0,85↘	1,2UI /ml (+/-0,17)
Neurologie médical	P21	40	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,17↘ J2 :0,25N	0,2 0,4UI/ml
Neurologie Médicale	P22	45	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,41↗ J2 :0,46↗ J 3:0,42↗	0,2 0,4UI/ml
Neurologie médicale	P23	61	Préventif	Enoxaparie 0,4ml	4000UI 1inj /jr en SC	J1 :0,1↘ J2 :0,43N	0,2 0,4UI/ml

(↘) : traitement sous dosé

(↗) : traitement sur dosé

(N) : dosage dans les valeurs référentielles

**ANNEXE VI** : Test de corrélation de Pearson.

**Corrélations**

		TCA	J1
TCA	Corrélation de Pearson	1	,173
	Sig. (bilatérale)		,361
	N	30	30
J1	Corrélation de Pearson	,173	1
	Sig. (bilatérale)	,361	
	N	30	30



## **RESUME**

*La mesure de l'activité anti-Xa, est un test biologique indiqué dans la surveillance des patients sous anticoagulants type héparine, mais il est très peu utilisé en Algérie. Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du Laboratoire d'Hémiobiologie de CHU Tlemcen. Il s'agit d'une étude descriptive prorspective de Septembre 2018 à Mars 2019, à propos de 30 cas de mesure de l'activité anti-Xa des héparines de bas poids moléculaire de type : Enoxaparine , Tinzaparine et Nadroparine pour objectif de comparer les doses plasmatique de l'activité anti Xa à les valeurs cibles et d'étudier la corrélation entre l'activité anti Xa et le TCA des HBPM en préventif comme en curatif.*

*L'âge moyen de nos patients était de 54ans, avec des extrêmes allant de 19 à 89 ans, le sexe ratio était de 1,73 ;12 patients sur 30 patients étaient hospitalisés au service de Neurologie médical, 11 patients au service d'OTR ,4 patients au service de Cardiologie et 3 patients au service de Néphrologie ,13,33% présentaient un IMC > 30 et 10% avaient une clairance de la créatinémie <30.*

*Notre étude a comparé entre les valeurs plasmatique qui sont sous/sur dosés avec les valeurs recommandé et nous avons prouvé par ce travail qu'il n'existe pas une corrélation entre l'activité anti Xa et le TCA, seule l'activité anti Xa qui fait l'objet de suivi biologique de l'héparinémie.*

## **ABSTRACT**

*The measurement of the anti-Xa activity, is a biological test indicated in the surveillance of the patients under heparin-type anticoagulants, but it is very little used in Algeria. In this work, we report the experience of the Laboratory of Hemobiology of CHU Tlemcen.*

*This is a prospective descriptive study from September 2018 to March 2019, about 30 cases of measurement of the anti-Xa activity of low molecular weight heparins: Enoxaparin sodium, Tinxaparine and Nadroparine for the purpose of comparing the plasma doses of anti-Xa activity at target levels and to study the correlation between anti-Xa activity and TCA of LMWHs as preventive and curative.*

*The average age of our patients was 54 years, with extremes ranging from 19 to 89 years, the sex ratio was 1.73, 12 patients out of 30 patients were hospitalized in the department of medical neurology, 11 patients in the service of OTR , 4 patients in Cardiology and 3 patients in Nephrology, 13.33% had a BMI > 30 and 10% had a clearance of creatinine <30.*

*Our study compared the plasma values that are under / over dosed with the recommended values and we proved by this work that there is no correlation between anti Xa activity and TCA, only anti Xa activity. which is the subject of biological monitoring of heparinemia.*