

Les Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) Chez les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) : Mise au point

Les HBPM sont issues de la dépolymérisation des héparines non fractionnées (HNF). Elles possèdent une activité anti-Xa, et, dans une moindre mesure, une activité anti-IIa (1,2). La demi-vie plasmatique des HBPM est supérieure à celle des HNF et leur élimination se fait majoritairement par voie rénale. Il existe donc un risque d'accumulation des HBPM chez le patient insuffisant rénal (IR) et, par conséquent, de saignements. A ce jour, toutes les HBPM sont contre-indiquées chez les patients à moins de 30 mL/min. Toutefois, les profils pharmacocinétiques des différentes HBPM ne sont pas similaires et des études ont montré la sécurité clinique de certaines HBPM chez le patient IR.

L'énoxaparine possède un profil pharmacocinétique altéré chez l'IR (3,4). La Food and Drug Administration (FDA) préconise une réduction de dose de 50% chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 30 mL/min (3,4). Toutefois, aucune recommandation n'existe chez les patients dont le DFG est compris entre 30 et 50 mL/min (4). Néanmoins, dans une étude comparant la survenue de saignements majeurs sous énoxaparine à visée curative, administrée à posologie usuelle chez des patients IR (DFG 30-50 mL/min) et non IR (DFG > 80 mL/min), les auteurs rapportent un odds ratio de 3,9 pour les saignements majeurs sous énoxaparine chez les patients IR (4). De nombreuses études rapportent une augmentation des saignements majeurs sous énoxaparine en cas d'insuffisance rénale stade 3, dans des proportions variables (4). Par conséquent, il s'avère indispensable de réduire la posologie de l'énoxaparine chez le patient IR, et ce, dès 50 mL/min. Néanmoins, à ce jour, aucune recommandation n'a clairement été établie chez ces patients. L'énoxaparine reste toutefois contre-indiquée à visée curative chez les patients présentant un DFG < 30 mL/min.

La tinzaparine semble être bien tolérée chez l'IR (5). En effet, il s'agit de l'HBPM ayant le plus haut poids moléculaire, se rapprochant ainsi du profil des HNF (6). Ses longues chaînes adhèrent à la surface des cellules endothéliales et sont dégradées in situ, plutôt qu'excrétées par le rein. Dans une étude, les auteurs rapportent l'absence d'augmentation significative de l'activité anti-Xa après 10 jours de traitement par tinzaparine à la dose usuelle thérapeutique chez des patients âgés, présentant un DFG moyen de 41 mL/min (7). Dans une autre étude menée chez 27 patients de plus de 75 ans et dont le DFG était compris entre 20 et 50 mL/min, les auteurs rapportent une absence d'accumulation de la tinzaparine après 8 jours de traitement à la posologie de 4500 UI par jour (8) (Cf. tableau). Dans une autre étude menée

chez 200 patients IRC (DFG 20-50 mL/min) de plus de 70 ans, la tinzaparine a été administrée à posologie curative. Seules 3 hémorragies chez ces 200 patients (3 800 jours de traitement) ont été répertoriées. Elles étaient liées à des doses trop élevées vis-à-vis du poids (9). Enfin, dans une étude menée chez 12 patients hémodialysés (HD), les auteurs rapportent une bonne tolérance et une bonne efficacité de la tinzaparine chez ces patients, administrée à la dose de 75 UI/kg (10). Une revue de la littérature conclut que la tinzaparine est une thérapeutique de choix dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires chez le patient HD (11).

| | Tinzaparine | | | Enoxaparine | | |
|-----------------------------|-------------|--------------------------|-------|-------------|--------------------------|--------|
| | Paramètre | Facteur d'accumulation | p | Paramètre | Facteur d'accumulation | p |
| C _{max} J1 (UI/ml) | 0,44 | Ratio J8/J1 1,05 | 0,296 | 0,55 | Ratio J8/J1 1,22 | <0,001 |
| C _{max} J8 (UI/ml) | 0,46 | | | 0,67 | | |
| AUC J1 (UI/ml.min) | 252 | Ratio J8/J1 1,12 | 0,11 | 354 | Ratio J8/J1 1,26 | <0,001 |
| AUC J8 (UI/ml.min) | 273 | | | 447 | | |
| Résiduelle J1 (UI/ml) | 0,05 | Différence J8-J1 0,01 | 0,17 | 0,06 | Différence J8-J1 0,05 | 0,013 |
| Résiduelle J8 (UI/ml) | 0,06 | | | 0,11 | | |

C_{max} : activité anti-Xa maximale (pic) ; AUC : Aire sous la courbe

Tableau : Tinzaparine vs Enoxaparine chez l'IR (8)

La daltéparine possède un bon profil de tolérance lorsqu'elle est utilisée à visée préventive chez les patients dont le DFG < 30 mL/min sur des périodes de plus de 10 jours et à visée curative pour des traitements allant jusqu'à 3 jours (12). Toutefois, les données sont limitées dans la population particulière des IR, rendant son utilisation systématique difficile à ce jour.

Conclusion : Les HBPM représentent une alternative intéressante aux HNF à la fois du fait d'une plus grande facilité d'utilisation mais aussi d'une moindre survenue de thrombopénie induite par l'héparine. Toutefois, certaines HBPM s'accumulent chez les patients IRC du fait de leur élimination majoritairement rénale. Au vu de la littérature, la tinzaparine ne s'accumule pas chez l'IRC et peut être prescrite à posologie usuelle. Elle est ainsi l'HBPM de choix chez l'IR, et ce, quelle que soit la sévérité de la maladie rénale chronique.

Le 28 Janvier 2014, Sarah Zimmer-Rapuch

Références : (1) Rodger MA. *AJKD* 2012 ; (2) Lutz MA. *NDT* 2014 ; (3) Rey JB. *JPC* 2011 ; (4) De Carolis DD. *Arch Intern Med* 2012 ; (5) Cheer SM. *Drugs* 2004 ; (6) Schmid P. *Swiss Med Wkly* 2009 ; (7) Siguret V. *Thromb Haemost* 2000 ; (8) Mahé I. *Thromb Haemost*. 2007 ; (9) Pautas E. *Drug Saf* 2002 (10) Hainer JW. *Am J Kidney Dis* 2002 ; (11) Hoy SM. *Drugs* 2010 ; (12) Scotte F. *Sup Care Cancer* 2012

| | | | |
|---|---|---|--|
|  Responsable du Service ICAR V. Launay-Vacher, Paris | L'équipe du Service ICAR N. Janus, Paris S. Zimmer-Rapuch, Paris E. Bruce, Paris L. Rouillon, Paris | Comité Scientifique Y. Berhard & P. Brunet, Marseille M. Laville & J-P. Faurel, Lyon G. Deray, Paris |  www.sitegpr.com |
| ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr | | | |
| La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR. | | | |