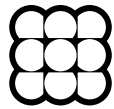


FÉDÉRATION
DES MÉDECINS
SPÉCIALISTES
DU QUÉBEC



Guide de l'usage optimal des héparines
de faible poids moléculaire pour les patients
obèses et les patients insuffisants rénaux

En collaboration avec l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec



FÉDÉRATION
DES MÉDECINS
SPÉCIALISTES
DU QUÉBEC



Réalisé par :

Isabelle Giroux^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Nathalie Châteauvert^{1,2}, B.Sc., B.Pharm., M.Sc.

Isabelle Taillon^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Julie Méthot^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

1 - Pharmaciennes, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec –Université Laval (IUCPQ-ULaval)

2 - Professeures de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

3 - Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval

Révisé par :

Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne

Julie Racicot, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne

Audrey Vachon, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne

Dr Stéphanie Cloutier, hématologue

Dr Paul Poirier, MD, Ph.D., cardiologue

Approuvé le 12 janvier 2016 par :

Groupe de travail en anticoagulothérapie de l'IUCPQ-ULaval

Membres du groupe de travail ayant révisé le guide :

Stéphanie Cloutier, MD, hématologue, Isabelle Labonté, MD, interniste, Gilles O'Hara, MD, cardiologue, président de l'Association des cardiologues du Québec, Julie Racicot, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne chef, Mathieu Simon, MD, pneumologue, Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne adjointe au chef

Revu en septembre 2016

Revu en juillet 2017

| | |
|--|---|
| Liste des abréviations | 4 |
| Mise en contexte | 5 |
| Mises en garde et conditions d'utilisation | 7 |
| Droits d'auteurs | 7 |

Section 1. Pharmacologie et monitoring des héparines de faible poids moléculaire (HFPM) 8

| | |
|--|----|
| Recommandations du Comité d'anticoagulothérapie Pharmacologie des héparines de faible poids moléculaire | 9 |
| Tableau 1. Tableau comparant les différentes héparines de faible poids moléculaire (HFPM) | 10 |
| Mesure de l'anti-Xa | 14 |

Section 2. Obésité 19

| | |
|---------------------------------------|----|
| Obésité - Thromboprophylaxie médicale | 20 |
| Obésité - Traitement | 24 |

Section 3. Insuffisance rénale 28

| | |
|---|----|
| Estimation de la fonction rénale | 29 |
| Insuffisance rénale - Thromboprophylaxie médicale | 30 |
| Insuffisance rénale - Traitement | 34 |

Section 4. Valeurs de l'activité anti-Xa 43

| | |
|---|----|
| Tableau 2. Valeurs de l'activité anti-Xa pour chaque HFPM selon différentes références | 51 |
| Tableau 3. Proposition d'un nomogramme d'ajustement de la daltéparine, de l'énoxaparine et de la nadroparine (excepté la tinzaparine) à doses thérapeutiques en fonction de la valeur de l'anti-Xa (pic) pour des considérations pratiques établies par le comité d'anticoagulothérapie de l'IUCPQ-ULaval | 52 |

| | |
|------------|----|
| Références | 55 |
|------------|----|

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | | | |
|-----------------------|--|-----------------|--|
| APES : | Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec | IV : | intraveineux |
| CHEST : | lignes directrices de l'American College of Chest Physicians publiées dans le CHEST | Kg : | kilogramme |
| CICr : | clairance de la créatinine | MDRD : | <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> |
| DFGe : | débit de filtration glomérulaire estimé | ml/min : | millilitres par minute |
| EP : | embolie pulmonaire | ND : | non disponible |
| FMSQ : | Fédération des médecins spécialistes du Québec | q8h : | chaque 8 heures |
| GACEQ : | groupe d'approvisionnement en commun de l'Est du Québec | q12h : | chaque 12 heures |
| HFPM : | héparine de faible poids moléculaire | q24h : | chaque 24 heures |
| HNF : | héparine non fractionnée | SC : | sous-cutanée |
| ID : | une fois par jour | SCA : | syndrome coronarien aigu |
| IDMS : | spectrométrie de masse par dilution isotopique | STEMI : | infarctus du myocarde avec élévation du segment ST |
| IMC : | indice de masse corporelle | TEV : | thromboembolie veineuse (TVP et/ou EP) |
| IUCPQ-ULaval : | Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval | TID : | trois fois par jour |
| | | TVP : | thrombose veineuse profonde |
| | | U : | unités |

MISE EN CONTEXTE



Le présent document a été rédigé par une équipe de pharmaciennes de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (UCPQ-ULaval) à la demande de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) et en collaboration avec la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ) afin de réviser l'utilisation des héparines de faible poids moléculaire (HFPM) pour des populations particulières. Pour ce faire, une revue de littérature a été réalisée et a nécessité l'élaboration puis l'adaptation d'une stratégie de recherche pour les bases de données Pubmed, Embase et Web Of Science. La stratégie de recherche a été découpée en quatre grands blocs : 1) guide clinique, 2) HFPM (y compris les études cliniques et les méta-analyses), 3) insuffisance rénale et 4) obésité. Nous nous sommes assurés de ressortir uniquement les résultats qui respectaient ces quatre grands blocs à l'aide de l'opérateur booléen. Nous avons aussi fait une recherche par combinaisons des différents blocs. Les articles ont été sélectionnés lorsqu'ils répondaient aux

populations d'intérêt (obésité et insuffisance rénale) ou lorsqu'ils abordaient le monitoring et l'intervalle de l'activité anti-Xa. À l'exception des études portant sur le syndrome coronarien aigu (SCA), les recommandations de ce présent guide sont basées sur la revue d'études cliniques de très petite taille ($n < 30$, la plupart du temps) menées sur des populations d'intérêt (obésité et insuffisance rénale).

Les doses standards d'HFPM peuvent être utilisées en pratique pour la plupart des patients sans ajustement, autant en traitement qu'en prophylaxie. Par contre, une incertitude demeure lorsque ces molécules sont prescrites pour des patients présentant une obésité ainsi que pour ceux atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation d'une dose maximale fixée à un poids de 100 kg pourrait donc générer une anticoagulation insuffisante de la population obèse, tandis qu'une crainte potentielle demeure sur l'augmentation du risque de saignements avec l'utilisation en mg/kg ou unités/kg lorsque ces molécules sont administrées en fonction du poids réel. Quant aux patients présentant une

MISE EN CONTEXTE

insuffisance rénale, l'utilisation des mêmes doses que pour la population standard pourrait aussi augmenter les risques de saignements parmi une clientèle exposée à un risque hémorragique plus élevé. De plus, des interrogations persistent sur l'efficacité thromboembolique lors de l'administration de doses ajustées pour la fonction rénale de cette population. Puisqu'autant les patients obèses que les patients insuffisants rénaux ont été exclus des études cliniques majeures ayant mené à l'indication de ces molécules et que les monographies respectives de chaque HFPM ne répondent pas entièrement aux interrogations des cliniciens sur le ratio risques/bienfaits pour ces populations particulières, cette revue de la littérature scientifique tentera de fournir des données supplémentaires pour mieux outiller les cliniciens.

Veuillez prendre note que les populations suivantes ne seront pas abordées dans le présent document : les femmes enceintes ainsi que les patients de moins de 18 ans (pédiatrie). De plus, dans la section thromboprophylaxie, seule la thromboprophylaxie médicale sera abordée, mais certaines références, lorsqu'elles sont pertinentes, seront discutées dans le contexte de la chirurgie bariatrique. Les

principaux auteurs de la présente revue n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer avec les compagnies pharmaceutiques commercialisant les HFPM.

La révision scientifique a été réalisée par :

- 1) Joëlle Flamand-Villeneuve, Julie Racicot et Audrey Vachon, pharmaciennes;
- 2) Stéphanie Cloutier, MD, hématologue;
- et 3) Paul Poirier, MD, cardiologue.

La conduite à adopter qui découle de cette revue de littérature a été soumise à un groupe de travail formé de pharmaciens et de médecins spécialistes de l'IUCPQ-ULaval (Comité d'anticoagulothérapie de l'IUCPQ-ULaval). En plus des membres de ce comité, d'autres médecins ont collaboré à la révision du document. La partie sur l'insuffisance rénale a été révisée par Sonya Poulin, MD, néphrologue à l'IUCPQ-ULaval ainsi que par Isabelle Houde, MD et David Philibert, MD, néphrologues au CHU de Québec - HDQ. La partie sur l'obésité a été révisée par Stéphane Lebel, MD, chirurgien bariatrique. Veuillez lire la mise en garde et les conditions d'utilisation dans la section ci-après. Veuillez vous référer à la table des matières (page 3) pour les différentes sections abordées.



MISE EN CONTEXTE

Mises en garde et conditions d'utilisation

En utilisant le présent guide, vous reconnaissez avoir lu, compris et accepté les mises en garde et conditions d'utilisation mentionnées ci-dessous.

Le Guide peut s'avérer un outil de travail pratique et de référence rapide pour les professionnels de la santé d'autres établissements, mais il importe de toujours individualiser la thérapie et de prendre une décision selon le contexte clinique et les risques/bienfaits spécifiques au patient.

Lorsqu'un clinicien envisage prescrire une HFPM, le risque thromboembolique et le risque de saignements ou hémorragique doivent être évalués. La présence d'un risque modéré à élevé de saignements ou d'événements thromboemboliques peut moduler la conduite clinique, indépendamment du présent guide.

En aucun cas, le Guide ne remplace les indications ou instructions des fabricants ainsi que les bonnes pratiques professionnelles ou ne s'y substitue.

Les recommandations sont numérotées et présentées en gras. Lorsque la mention « comité

d'anticoagulothérapie » est présente, cela signifie que la recommandation provient d'un consensus du groupe de travail.

Malgré tous les soins apportés et les efforts déployés pour s'assurer que les renseignements contenus dans le présent guide soient exacts, l'IUCPQ-ULaval et ses professionnels n'en garantissent pas le caractère opportun ou exhaustif. Ainsi, l'utilisateur doit tenir compte de la date de rédaction et du fait que certaines des informations pourront être désuètes ou erronées dans le futur, en fonction de la littérature émergente.

Les patients insuffisants rénaux représentent la population d'intérêt de ce guide. Différentes formules ont été élaborées afin d'évaluer la fonction rénale. Avant d'appliquer les recommandations, le lecteur doit se référer aux explications concernant le choix de la méthode d'évaluation de la fonction rénale dans la section 3 (Insuffisance rénale).

Droits d'auteurs

La préparation originale du Guide a été réalisée par Isabelle Giroux, Nathalie Châteauvert, Isabelle Taillon et Julie Méthot pharmaciennes, aidées de collaborateurs qui œuvrent à l'IUCPQ-ULaval.

Toute diffusion, reproduction, distribution, publication, adaptation, modification ou traduction,

de quelque façon que ce soit, du *Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux*, en tout ou en partie, doivent faire l'objet d'une autorisation écrite préalable de l'IUCPQ-ULaval.

SECTION 1

RECOMMANDATIONS DU COMITÉ D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE

PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE
DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS
MOLÉCULAIRE (HFPM)

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Pharmacologie des héparines de faible poids moléculaire

Les HFPM sont des molécules anticoagulantes largement utilisées tant en traitement qu'en prophylaxie. Elles ont facilité l'utilisation de l'héparine en établissement de santé et ont permis leur usage en soins ambulatoires, ce qui permet une libération de l'hôpital plus rapide du patient.

Les HFPM sont constituées de fragments d'héparine non fractionnée (HNF) obtenus après une dépolymérisation chimique ou enzymatique¹⁻⁴. Leur poids moléculaire est inférieur à celui de l'héparine non fractionnée et se situe à environ 5000 daltons. Les HFPM exercent leur action en potentialisant l'activité de l'antithrombine. Comparativement à l'HNF, les molécules sont plus courtes et inhibent de façon moindre le facteur IIa par rapport au facteur Xa. Le ratio anti-Xa : IIa varie de 2:1 à 4:1 selon les différentes molécules¹⁻⁴.

Les principaux avantages des HFPM, lorsqu'on les compare à l'HNF comprennent un début d'action rapide, une absence de liaison aux protéines plasmatiques et à l'endothélium, une action

constante et une administration sous-cutanée en traitement (par opposition à intraveineuse avec l'HNF)¹⁻⁵.

Les effets indésirables comprennent essentiellement les saignements, la thrombopénie et l'ostéoporose. Ils sont tous moins fréquents qu'avec l'HNF¹⁻⁵.

La détermination de l'activité de l'anti-facteur Xa (anti-Xa) plasmatique est le seul moyen dont on dispose pour surveiller l'activité des HFPM¹⁻⁵. Toutefois, il n'est pas recommandé de faire le suivi courant de l'anticoagulothérapie par la mesure de l'activité anti-Xa avec une HFPM pour la population dite « normale »⁶.

Les HFPM suivantes sont disponibles sur le marché canadien : daltéparine (Fragmin^{MD}), énoxaparine (Lovenox^{MD}), nadroparine (Fraxiparine^{MD}), tinzaparine (Innohep^{MD}). Les différentes propriétés pharmacologiques, les indications reconnues au Canada, les posologies ainsi que les formats disponibles sont présentés dans le tableau 1.

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Tableau 1. Comparaison des différentes héparines de faible poids moléculaire (HFPM) ^{1-4,7}

| | Daltéparine | Énoxaparine | Nadroparine | Tinzaparine |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Nom commercial | Fragmin ^{MD} | Lovenox ^{MD} | Fraxiparine ^{MD} | Innohep ^{MD} |

Indications reconnues

| Thromboprophylaxie | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Médicale | Indiquée | Indiquée | Non indiquée | Non indiquée |
| Chirurgicale | Indiquée | Indiquée | Indiquée | Indiquée |
| Orthopédique | Indiquée | Indiquée | Indiquée | Indiquée |
| Posologie ¹ | 2500-5000 U SC <i>ID</i> | 40 mg SC <i>ID</i> ou orthopédique : 30 mg SC <i>q12h</i> | 2850 U SC <i>ID</i> ou orthopédique : 38 U/kg SC <i>ID</i> x 3j puis 57 U/kg SC <i>ID</i> | 3500 U SC <i>ID</i> ou orthopédique : 50-75 U/kg SC <i>ID</i> |
| Traitement d'événements thromboemboliques | | | | |
| TVP | Indiquée | Indiquée | Indiquée | Indiquée |
| EP | Non indiquée ² | Indiquée | Non indiquée ² | Indiquée |
| Posologie | 200 U/kg SC <i>ID</i> ou 100 U/kg SC <i>q12h</i> | 1,5 mg/kg SC <i>ID</i> ou 1 mg/kg SC <i>q12h</i> | 171 U/kg SC <i>ID</i> ou 86 U/kg SC <i>q12h</i> | 175 U/kg SC <i>ID</i> |
| TVP associée au cancer | Indiquée | Non indiquée | Non indiquée | Non indiquée |
| Posologie | 200 U/kg SC <i>ID</i> x 1 mois puis 150 U/ kg SC <i>ID</i> X 5 mois | Non indiquée | Non indiquée | Non indiquée |
| Traitement du syndrome coronarien aigu | | | | |
| Angine instable et IM sans ondes Q | Indiquée | Indiquée | Indiquée | Non indiquée |
| STEMI | Non Indiquée | Indiquée | Non indiquée | Non indiquée |
| Posologie | 120 U/kg SC <i>q12h</i> | 1 mg/kg SC <i>q12h</i> ³ | 86 U/kg SC <i>q12h</i> ³ | Non indiquée |
| Anticoagulation per-hémodialyse et hémodilution ⁴ | Indiquée | Non indiquée | Indiquée | Indiquée |

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Tableau 1. Comparaison des différentes héparines de faible poids moléculaire (HFPM) ^{1-4,7}

Suite

| | Daltéparine | Énoxaparine | Nadroparine | Tinzaparine |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Nom commercial | Fragmin ^{MD} | Lovenox ^{MD} | Fraxiparine ^{MD} | Innohep ^{MD} |

Indications reconnues

| Propriétés pharmacocinétiques | | | | |
|---|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| Poids moléculaire (daltons) | 6000 | 3800-5000 | 4300 | 3000-6000 |
| Ratio Anti-Xa/ Anti-IIa | 2,2/1 | 3,6/1 | 3,3/1 | 2,0/1 |
| Biodisponibilité | 90 % (87 % anti-Xa) | 92 % (100 % anti-Xa) | 89 % | 90 % (90 % anti-Xa/67% anti-IIa) |
| Pic d'activité anti-Xa (heures) | 4 | 3-5 | 4 | 4-6 |
| Volume de distribution (litres) | 3 | 5 | 3,6 | 4 |
| Demi-vie dose unique volontaire sain (heures) | 3 à 5 | 4 | 3,5 | 3 à 4 |
| Demi-vie en insuffisance rénale (heures) | 3,7 à 7,7 | 8 (4,4 à 14,5) | Prolongée | Prolongée |
| Élimination | Principalement rénale | Principalement rénale | Principalement rénale | Principalement rénale |
| État d'équilibre selon la monographie | 1 ou 2 jours | 3 ou 4 jours | 6 jours | ND |
| État d'équilibre (7 demi-vies) | 1 à 2 jours | 1 à 2 jours | 1 à 2 jours | 1 à 2 jours |
| Molécule dialysable | Non (filtre conventionnel) | Non (filtre conventionnel) Oui (haute perméabilité) | ND | Non (filtre conventionnel) |

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Tableau 1. Comparaison des différentes héparines de faible poids moléculaire (HFPM) ^{1-4,7}

Suite

| | Daltéparine | Énoxaparine | Nadroparine | Tinzaparine |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Nom commercial | Fragmin ^{MD} | Lovenox ^{MD} | Fraxiparine ^{MD} | Innohep ^{MD} |

Indications reconnues

| Formats disponibles | | | | |
|---|--|--|---|--|
| Fliale multidose | 2 500 U/ml (4 ml), 10 000 U/ml (1 ml) et 25 000 U/ml (3,8 ml) | 100 mg/ml (3 ml) | ND | 10 000 U/ml (2 ml) et 20 000 U/ml (2 ml) |
| Seringue unidose | 2 500 U 3 500 U 5 000 U 7 500 U 10 000 U 12 500 U 15 000 U 18 000 U | 30 mg 40 mg 60 mg 80 mg 90 mg 100 mg 120 mg 150 mg | 1 900 U 2 850 U 3 800 U 5 700 U 9 500 U 11 400 U 15 200 U 19 000 U | 2 500 U 3 500 U 4 500 U 8 000 U 10 000 U 12 000 U 14 000 U 16 000 U 18 000 U |
| Particularité pour l'administration | Seringue unidose avec protecteur d'aiguille | Seringue unidose graduée à partir de 60 mg et avec protecteur d'aiguille | Seringue unidose graduée à partir de 5 700 U | Seringue unidose graduée et dispositif de sécurité |
| Latex | Non | Non | Oui | Non |
| Coût moyen (\$CAN) journalier pour un patient de 75 kg traité pour une TVP (seringue unidose) | | | | |
| Hospitalisé (Prix au GACEQ) ⁵ | 15 000 U = 12,89\$ | 120 mg = 14,06\$ 80 mg q12h = 18,74\$ | 11 400 ou 15 200 U = 18,84\$ | 14 000 U = 12,53\$ |
| Hospitalisé (Prix SIGMA Santé) ⁶ | 15 000 U = 12,39\$ | 120 mg = pas de contrat 80 mg q12h = 17,60\$ | Pas de contrat | 14 000 U = 12,05\$ |
| Externe (RAMQ) | 15 000 U = 30,26\$ | 120 mg = 24,99\$ 80 mg q12h = 33,32\$ | 11 400 ou 15 200 U = 18,12\$ | 14 000 U = 24,10\$ |

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Tableau 1. Comparaison des différentes héparines de faible poids moléculaire (HFPM) ^{1-4,7}

Suite

| | Daltéparine | Énoxaparine | Nadroparine | Tinzaparine |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Nom commercial | Fragmin ^{MD} | Lovenox ^{MD} | Fraxiparine ^{MD} | Innohep ^{MD} |

Indications reconnues

| Coût moyen (\$CAN) journalier pour les posologies utilisées en prophylaxie (seringue unidose) | | | | |
|---|---|--|---|--|
| Hospitalisé (Prix au GACEQ) ⁵ | 2500-5000 U SC ID = 3,44 \$ à 5,58 \$ | 40 mg SC ID = 6,18 \$ orthopédique : 30 mg SC q12h = 9,33 \$ | 2850 U SC ID = 9,42 \$ orthopédique : 38 U/ kg SC ID x 3 j puis 57 U/kg SC ID = 2850 U = 9,42 \$ 3800 U = 9,42 \$ 5700 U = 9,42 \$ 9500 U = 9,42 \$ | 3500 U SC ID = 4,91 \$ orthopédique : 50- 75 U/kg SC ID = 2500 U = 3,51 \$ 3500 U = 4,91 \$ 4500 U = 6,31 \$ 8000 U = 7,16 \$ |
| Hospitalisé (Prix SIGMA Santé) ⁶ | 2500-5000 U SC ID = 3,36 \$ à 5,37 \$ | 40 mg SC ID = 5,37 \$ orthopédique : 30 mg SC q12h = 8,05 \$ | 2850 U SC ID = Pas de contrat orthopédique : 38 U/ kg SC ID x 3 j puis 57 U/kg SC ID = 2850 à 9 500 U = pas au contrat | 3500 U SC ID = 4,72 \$ orthopédique : 50- 75 U/kg SC ID = 2500 U = 3,37 \$ 3500 U = 4,72 \$ 4500 U = 6,06 \$ 8000 U = pas au contrat |

EP: embolie pulmonaire, GACEQ: groupe d'approvisionnement en commun de l'Est du Québec, ID: une fois par jour; IV: intraveineuse, ND: non disponible, q12h: chaque 12 heures; SC: sous-cutané, SIGMA Santé: centre d'approvisionnement des régions de Montréal et de Laval, STEMI: infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, TVP: thrombose veineuse profonde

de doses et d'intervalle d'administration. Pour plus d'information, veuillez vous référer aux monographies précises de chaque molécule. Les posologies en thromboprophylaxie sont exprimées pour une population standard d'un poids de 75 kg (165 lbs), excepté les insuffisants rénaux et les patients obèses. Ces deux populations distinctes feront l'objet des recommandations ci-après.

¹ Les doses de thromboprophylaxie excluent la dose préopératoire, qui peut varier en termes

² Indication non officielle selon la monographie.

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

³ Énoxaparine : bolus IV de 30 mg (ne pas donner si > 75 ans) pour le STEMI. Nadroparine : bolus IV de 86 U/kg pour l'angine instable et IM sans onde Q. Pour les patients de > 75 ans, le traitement doit être amorcé à raison de 0,75 mg/kg SC toutes les 12 heures (maximum de 75 mg dans le cas de chacune des deux premières doses SC seulement, les doses subséquentes étant de 0,75 mg/kg SC).

⁴ Pour les doses d'anticoagulant pendant l'hémodialyse et l'hémofiltration, veuillez vous référer aux monographies respectives.

⁵ Prix obtenus en août 2015

⁶ Prix obtenus en décembre 2015

Mesure de l'activité anti-Xa



RECOMMANDATIONS

1.1 Il n'est pas recommandé de faire de la mesure de l'activité anti-Xa une pratique courante pour une population normale, mais lorsqu'il faut effectuer le suivi d'une HFPM, la mesure de l'activité anti-Xa demeure le test recommandé.

1.2 La mesure de l'activité anti-Xa devrait être envisagée pour les populations suivantes qui reçoivent une HFPM : obésité, insuffisance rénale, femme enceinte, pédiatrie (bébé < 2 mois), patient de faible poids (< 45 kg), patient âgé (> 80 ans) ou si on suspecte une surdose d'HFPM.

Lorsqu'il faut effectuer une mesure de suivi de l'HFPM, la mesure de l'activité anti-Xa est recommandée⁶⁻⁸. Par contre, il apparaît clairement que la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée chez pour une population dite « normale »⁶. Cette affirmation a été validée par quelques petites études dont le suivi de l'activité anti-Xa ne réduisait pas la survenue des événements⁹⁻¹¹. Dans l'étude de Alhenc-Gelas menée en 1994 chez auprès de 122 patients traités

avec à la daltéparine dosée à 100 U/kg sous-cutané (SC) administrée aux chaque 12 heures (q12h), la mesure de l'activité anti-Xa a été effectuée tous les jours, et les patients étaient répartis en deux groupes : 1) 58 patients (groupe A) avec une dose fixe de daltéparine de 100 U/kg SC q12h, sans ajustement de la dose selon l'activité anti-Xa; et 2) 64 patients (groupe B) pour qui la dose de daltéparine a été ajustée afin de maintenir une valeur de l'anti-Xa entre 0,5 et 1 U/ml⁹. L'anti-Xa

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

a été mesuré au pic, c'est-à-dire quatre heures après la 3^e dose. Vingt (20) patients du groupe B ont nécessité un ajustement de la dose de daltéparine (augmentation de dose pour 15 patients et diminution pour 5 patients). Quant au suivi fait 10 jours après le diagnostic, aucune différence n'est apparue entre les deux groupes dans le score de Marder, permettant de quantifier l'obstruction par la phlébographie¹². Les doses moyennes de daltéparine étaient de 100 U/kg dans le groupe A, comparativement à 103 U/kg dans le groupe B. Il est intéressant de mentionner que seulement 60 % des patients avaient une valeur d'anti-Xa située entre 0,5 et 1 U/ml au jour 2 (35 % < 0,5 U/ml et 5 % > 1 U/ml). De plus, dans cette étude, le poids moyen des patients était de 72 kg ± 15 kg, et les patients ayant une créatinine > 300 µmol/l étaient exclus.

Il semble aussi que lorsque l'activité anti-Xa est mesurée dans une population « ordinaire », plusieurs résultats sont au-dessus ou en-dessous des intervalles d'anti-Xa recommandés par les experts^{6,13}. Par exemple, dans l'étude de Bazinet, près de 51 % des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) entre 18 et 30 kg/m² avaient un anti-Xa > 1,1 U/ml, soit supra-thérapeutique (anti-Xa visé 0,5 à 1,1 U/ml sous énoxaparine de 1 mg/kg SC q12h) quatre heures après la dose au jour 2 ou 3, et l'anti-Xa moyen était de 1,12 U/ml dans cette population (N = 69)¹³. Cette étude ouverte, prospective et sans répartition aléatoire voulait comparer l'activité anti-Xa des patients obèses et insuffisants rénaux par rapport à celle des patients présentant un poids santé et une fonction rénale normale. Elle portait sur 233 patients recevant de l'énoxaparine et qui bénéficiaient d'un suivi de

l'activité anti-Xa réalisé au pic au jour 2 ou au jour 3¹³. De plus, dans les études de Saliba et Ramos, les auteurs ont aussi voulu évaluer la proportion de patients démontrant des pics d'anti-Xa (réalisés quatre heures après la 2^e ou 3^e dose) situés entre 0,5 et 1,2 U/ml quand ils étaient sous énoxaparine dosée à 1 mg/kg SC q12h^{10,11}. Les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min) et les patients obèses (poids > 150 kg) ont été exclus de ces études. Seulement 78,6 % des patients de l'étude de Saliba et 69 % des patients de l'étude de Ramos avaient un anti-Xa dans l'intervalle attendu.

Pour le moment, la mesure de l'anti-Xa lors de l'utilisation d'une HFPM est à envisager pour les populations suivantes⁶ :

- Obésité;
- Insuffisance rénale;
- Femme enceinte;
- Pédiatrie (bébé < 2 mois);
- Patient de faible poids (< 45 kg);
- S'il y a suspicion de surdose d'HFPM.

Soulignons que la définition de l'obésité ou de l'insuffisance rénale est rarement bien établie par les différents auteurs. Ces deux populations respectives feront l'objet de recommandations plus précises dans les prochaines sections du présent guide.

Enfin, certaines études n'ont pas démontré de façon statistiquement significative une corrélation entre l'activité anti-Xa et l'âge, mais il semble y avoir une tendance à une augmentation de l'activité anti-Xa chez les gens âgés¹⁴⁻¹⁶.

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)



RECOMMANDATIONS

- 1.3** La mesure de l'activité anti-Xa doit se faire au pic, soit 4 heures après l'administration.
- 1.4** La mesure de l'activité anti-Xa au creux, réalisée dans l'heure qui précède la dose, constitue une option de remplacement de la mesure du pic. Peu de données cliniques permettent d'appuyer la mesure du creux, et la valeur de l'anti-Xa à obtenir reste difficile à établir.
- 1.5** Étant donné la courte demi-vie des HFPM, l'état d'équilibre de la molécule est atteint après 2 jours en moyenne : 2^e dose pour une administration q24h, 3^e ou 4^e dose après une administration q12h. Par contre, l'équilibre de l'activité anti-Xa n'est pas connu et pourrait être atteint après plusieurs jours (5 à 7 jours) :
- 1.5.1** Si on veut effectuer un suivi précoce, la mesure de l'anti-Xa devrait se faire à la 3^e dose lorsque l'HFPM est administrée q12h;
- 1.5.2** Si on veut effectuer un suivi précoce, la mesure de l'anti-Xa devrait se faire à la 2^e dose lorsque l'HFPM est administrée chaque 24 heures (ID).

On sait que la plupart des études ont évalué l'activité anti-Xa au pic, soit quatre heures après l'administration des HFPM. Outre la tinzaparine, qui a un pic d'activité se situant entre quatre et six heures, toutes les autres HFPM atteignent leur pic quatre heures après d'administration de la dose (tableau 1)^{2-4,17}. Ainsi, le prélèvement de sang permettant de mesurer le pic de l'activité anti-Xa devrait être réalisé quatre heures après l'administration d'une dose SC. En général, la mesure de l'activité anti-Xa au pic semble avoir une corrélation plus robuste avec la sécurité et l'efficacité que la mesure du creux, bien que la corrélation entre les événements cliniques (thromboses et saignements) et l'activité anti-Xa demeure

discutable^{8,18,19}. Tout au long du présent document, le lecteur doit être avisé que la mention « pic » fera référence au pic d'activité anti-Xa mesuré quatre heures après l'administration de la dose d'HFPM.

Dans la plupart des références consultées, dont l'article de Boneu²⁰, on propose de mesurer le pic de l'activité anti-Xa après la 3^e ou 4^e dose, lors d'une administration q12h ou après la 2^e ou 3^e dose lors d'une administration q24h. La plupart des études cliniques sur les anti-Xa ont effectué leur dosage au jour 3²¹. Puisque la demi-vie des HFPM est en moyenne de 3 à 5 heures pour des volontaires sains, il est justifié de procéder à la mesure de l'activité anti-Xa lorsque l'équilibre

SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

est atteint, soit après cinq à sept demi-vies. En présence des HFPM, l'état d'équilibre est obtenu après un à deux jours d'administration (tableau 1). Le profil pharmacocinétique de l'activité anti-Xa à l'équilibre après des doses répétées d'HFPM a été peu décrit dans la littérature scientifique²². Ainsi, Frydman et collaborateurs, dans un article paru en 1996, avancent que l'équilibre de l'activité anti-Xa est atteint après cinq à sept jours seulement²². En effet, une étude menée par Théry et collaborateurs, où des patients atteints d'EP recevaient une dose de nadroparine de 400 ou 500 U/kg (en deux ou trois injections) a démontré une augmentation significative de l'activité anti-Xa entre le jour 2 et le jour 7²³. Ceci pourrait indiquer qu'à ces doses, l'état

d'équilibre n'est pas complètement atteint avant le jour 7 lors de l'administration de doses répétées²². Par contre, dans une autre étude, des doses répétées de nadroparine 7500 U x 5 jours n'ont pas induit d'augmentation significative de l'activité anti-Xa, mais ont généré des augmentations significatives de l'aire sous la courbe²⁴. Par ailleurs, après plusieurs doses, la demi-vie de l'énoxaparine semble augmenter parmi les volontaires sains, passant de trois à sept heures⁴. Le nombre de doses exactes n'est toutefois pas défini dans la monographie⁴. Cette donnée ne semble pas disponible pour les autres HFPM.



RECOMMANDATIONS

1.6 Il faudrait recourir à une méthode chromogénique en laboratoire ainsi qu'à une courbe de calibration basée sur chacune des HFPM utilisées.

1.7 La mesure de l'activité anti-Xa doit être effectuée dans un centre de prélèvement hospitalier, puisqu'il faut respecter un délai maximal d'une heure entre le prélèvement sanguin et la centrifugation.

1.8 Aucune cible de l'activité anti-Xa n'est fortement appuyée par la littérature scientifique. La mesure de l'activité anti-Xa doit être vue comme un outil permettant d'évaluer l'efficacité ou la sécurité du traitement pour des populations particulières et non comme une cible thérapeutique à atteindre (pour plus de détails, voir la section 4 – Valeurs de l'activité de l'anti-Xa).



SECTION 1: PHARMACOLOGIE ET MONITORAGE DES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

Aucune cible de l'activité anti-Xa, ou intervalle défini comme étant thérapeutique, n'est fortement appuyée par la littérature scientifique. Les pics « visés » d'anti-Xa, tant en traitement qu'en prophylaxie, proviennent des monographies qui ont établi les concentrations pour des volontaires sains. En fait, les cibles thérapeutiques pour l'activité anti-Xa n'ont pas été rigoureusement établies, puisque la plupart des études cliniques ne les ont pas évaluées⁸.

En somme, les données concernant les valeurs thérapeutiques optimales de l'anti-Xa sont limitées. D'une part, les compagnies n'ont pas testé l'énoxaparine sur des patients de plus de 120 kg, la daltéparine sur des patients de plus de 90 kg et la tinzaparine sur des patients de plus de 105 kg, et peu de données sont disponibles pour la population insuffisante rénale (voir section 3, Insuffisance

rénale)²⁵. D'autre part, la variabilité possible des analyses de laboratoire de l'activité anti-Xa et l'interprétation au regard de la clinique selon les intervalles thérapeutiques établis sont aussi discutables, tant en traitement qu'en prophylaxie. Finalement, la plupart des données sur les cibles d'activité anti-Xa pour le traitement proviennent des études réalisées sur l'énoxaparine pour la population en SCA.

Les valeurs de l'anti-Xa pour les populations d'intérêt (obésité, insuffisance rénale) du présent guide sont discutées, respectivement, aux sections 2 et 3. De plus, la section 4 présente les données disponibles dans la littérature scientifique sur les valeurs de l'anti-Xa ainsi qu'un nomogramme que nous proposons pour les populations étudiées dans ce guide.

SECTION 2

| OBÉSITÉ

SECTION 2. OBÉSITÉ

Obésité-Thromboprophylaxie médicale



RECOMMANDATIONS

2.1 En prophylaxie pour les patients médicaux obèses, envisager l'administration de doses d'HFPM supérieures aux doses standards aux obèses de classe II ou plus (IMC \geq 35 kg/m²).

2.1.1 Énoxaparine

2.1.1.1 Dose standard de 40 mg SC *ID* probablement insuffisante;

2.1.1.2 En présence d'un IMC \geq 40 kg/m², pour les patients médicaux, la dose de 40 mg SC q12h est recommandée (basé sur une étude en thromboprophylaxie médicale et quelques autres études en chirurgie bariatrique)²⁵⁻²⁹;

2.1.1.3 En présence d'un IMC situé entre 35 et < 40 kg/m², pour les patients médicaux, la dose de 40 mg SC q12h peut être envisagée;

2.1.1.4 Quelques données mentionnent une dose de 0,5 mg/kg SC *ID*²⁵.

2.1.2 Daltéparine

2.1.2.1 Dose standard de 5 000 U SC *ID* probablement insuffisante;

2.1.2.2 Aucune dose ajustée ou validée dans la littérature en thromboprophylaxie médicale;

2.1.2.3 Une seule étude utilise 7 500 U SC *ID* en chirurgie bariatrique³⁰.

2.1.3 Tinzaparine: Non indiquée en thromboprophylaxie médicale.

2.1.4 Nadroparine: Non indiquée en thromboprophylaxie médicale.

2.2 En prophylaxie pour les patients médicaux obèses, un suivi de l'activité anti-Xa au pic pourrait être effectué lors d'une administration prolongée (>7-10 jours) pour évaluer la bioaccumulation dans les cas suivants :

2.2.1 Le patient reçoit une dose supérieure aux doses standards;

2.2.2 Le patient reçoit une dose d'HFPM en mg/kg de poids réel;

2.2.3 Le patient présente un poids > 180 kg ou un IMC \geq 50 kg/m².

SECTION 2. OBÉSITÉ

Seule la thromboprophylaxie médicale sera abordée dans cette section. En ce qui concerne l'obésité, la plupart des études cliniques ont été réalisées dans un contexte de chirurgie bariatrique. Puisque ces études regroupent une population obèse recevant des soins médicaux, nous y ferons référence. Par contre, les chirurgies générales, thoraciques ou orthopédiques n'ont pas été incluses dans notre revue de littérature. De plus, dans cette section, l'indication ou les facteurs de risque se rapportant à la thromboprophylaxie ne feront pas l'objet de la présente revue de littérature.

Il est reconnu que l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) est un facteur de risque indépendant de thromboses (facteurs procoagulants avec l'augmentation de l'IMC, risques accrus de stase veineuse, diminution de la mobilité)²⁵. En 2008, les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians publiées dans le CHEST (CHEST) stipulaient que des doses prophylactiques basées sur le poids étaient probablement préférables aux doses fixes pour les patients obèses (recommandation grade 2C)⁶. Dans sa dernière édition de 2012, le CHEST publie des lignes directrices qui préconisent de suivre les recommandations du fabricant et de consulter un pharmacien pour la détermination et l'ajustement des doses de thromboprophylaxie destinées aux patients obèses. Les auteurs rappellent que ce groupe de patients peut nécessiter des doses plus élevées³¹.

Peu d'études menées sur les patients obèses traitent de la thromboprophylaxie médicale avec une HFPM. La plupart des études disponibles portent sur une population chirurgicale et particulièrement après une chirurgie bariatrique. Dans les deux grandes études ayant mené à l'indication de l'énoxaparine (MEDENOX) et de la daltéparine (PREVENT) en thromboprophylaxie médicale, l'IMC moyen était respectivement de 25 et 27,5 kg/m^2 ^{32,33}. L'étude MEDENOX a évalué des doses d'énoxaparine de 20 mg SC *ID* et de 40 mg SC *ID* par rapport au

placébo. Toutefois, la dose de 40 mg d'énoxaparine seule s'est montrée supérieure au placebo à 14 et 110 jours pour la prévention des événements thromboemboliques. L'étude PREVENT a évalué la daltéparine à 5 000 U SC *ID* par rapport au placebo. La daltéparine était supérieure au placebo à 21 jours pour la prévention des événements thromboemboliques³³. Près de 20 % de la population de MEDENOX et 30,4 % de celle de PREVENT correspondaient au critère d'obésité, soit un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ pour les hommes et $\geq 28,6 \text{ kg/m}^2$ pour les femmes^{32,33}. Dans l'analyse de sous-groupe de MEDENOX, le sous-groupe obésité n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre le groupe traité avec l'énoxaparine dosée à 40 mg SC *ID* par rapport au placebo; soit une incidence de 15,2 % des événements thromboemboliques à 14 jours dans le groupe placebo comparativement à 7,5 % dans le groupe énoxaparine (IC 0,49 (0,18–1,36), $p = 0,3$)³⁴. À la suite de l'étude PREVENT, Kucher et collaborateurs ont fait une analyse de sous-groupe en 2005, et les résultats d'efficacité de la daltéparine dosée à 5000 U *ID* par rapport à ceux du placebo différaient selon l'IMC³⁵. En effet, la daltéparine était plus efficace que le placebo pour les patients présentant un IMC entre 30 et 34,9 kg/m^2 (18,9 % de la population); elle était similaire au placebo pour les patients qui avaient un IMC entre 35 et 39,9 kg/m^2 ; et elle avait tendance à être inférieure au placebo pour les patients ayant un $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$. Bien qu'il soit difficile de conclure par tranche d'IMC, il ressort qu'une dose fixe de daltéparine de 5000 U SC *ID* n'est peut-être pas adéquate en thromboprophylaxie pour les patients ayant un IMC égal ou supérieur à 35 kg/m^2 .

Outre ces deux grandes études, la plupart des études ayant été menées précisément sur la population obèse ont évalué les niveaux d'activité anti-Xa. Ces études ont aussi été faites sur une courte période (< 7 jours) et avec des régimes posologiques très différents. Trois études qui

SECTION 2. OBÉSITÉ

portaient sur l'énoxaparine administrée à une population médicale ont été retrouvées et aucune sur la daltéparine. La seule étude publiée portant sur la daltéparine à dose adaptée est celle de Simoneau avec une dose de 7 500 U dans un contexte de chirurgie bariatrique³⁰. Il est intéressant de faire ressortir que, pour les personnes pesant plus de 180 kg, l'anti-Xa moyen mesuré au pic après quatre doses de daltéparine de 7500 U était inférieur à 0,2 U/ml. La dose de 7 500 U a été préalablement déterminée par l'équipe en fonction des recommandations publiées dans le CHEST en 2004, où une augmentation de la dose de 25 % pouvait être envisagée pour les patients très obèses³⁶.

Quatre études seulement portant sur l'énoxaparine, ont été trouvées dans la littérature scientifique²⁶⁻²⁹. L'étude de Rondina et collaborateurs comptait 28 patients médicaux avec un IMC > 35 kg/m² (poids de 100 à 210 kg; poids moyen de 135,6 kg; IMC moyen de 48 kg/m²)²⁶. Freeman et collaborateurs ont inclus 31 patients médicaux avec un IMC > 40 kg/m² (poids moyen de 150 kg et IMC moyen de 63 kg/m²)²⁷. Ludwig et collaborateurs ont inclus 23 patients admis aux soins intensifs avec un IMC moyen de 46,4 kg/m²²⁸. Wang et collaborateurs ont évalué une cohorte rétrospective de 9 241 patients médicaux pesant > 100 kg, dont 3 298 avaient un IMC > 40 kg/m²²⁹. Parmi ces quatre études, trois évaluaient les anti-Xa et les événements hémorragiques à très court terme²⁶⁻²⁸. En effet, l'énoxaparine était administrée à différentes doses (40 mg SC *ID*, 0,4 mg/kg SC *ID*, 0,5 mg/kg SC *ID*, 0,5 mg/kg SC *q12h* à une population de soins intensifs) et pendant une courte durée (< 3 jours)²⁶⁻²⁸. Le suivi des événements hémorragiques ou thromboemboliques était effectué à très court terme et il concernait un faible nombre de patients (n = 82 au total). La cible d'activité anti-Xa mesurée au pic était de 0,2 à 0,5 U/ml dans ces trois études. Il est intéressant de noter que, comme nous l'avons déjà constaté dans la population de chirurgie bariatrique, l'administration

d'une dose fixe d'énoxaparine à 40 mg SC *ID* a permis l'atteinte d'une valeur d'anti-Xa > 0,2 U/ml par seulement 18 % des patients; alors que 82 % des patients ont présenté un résultat d'activité anti-Xa au pic < 0,2 U/ml²⁷. L'administration d'une dose d'énoxaparine de 0,5 mg/kg SC *ID* permet l'atteinte d'un résultat d'activité anti-Xa moyen à 0,25 U/ml dans l'étude de Rondina et autour de 0,3 U/ml dans celle de Freeman^{26,27}. Notons que, dans ces deux études, quelques patients ont obtenu un dosage d'activité anti-Xa (fait précocement au jour 2 ou jour 3) > 0,5 U/ml.

En 2014, Wang et collaborateurs ont publié une étude de cohorte rétrospective à partir du BJC HealthCare System au sujet de 9 241 patients qui avaient un poids > 100 kg²⁹. Les auteurs ont évalué l'incidence de thrombose veineuse profonde et de saignements selon un code de classification. Bien que leurs résultats soient à la limite d'être statistiquement significatifs, l'utilisation d'énoxaparine à 40 mg SC *q12h* comparativement à la dose standard de 40 mg SC *ID* a permis de diminuer les TVP des patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m² (1,48 % dose standard comparativement à 0,77 % dose *q12h*, p = 0,05). De plus, le risque de saignements n'avait pas augmenté avec l'utilisation de cette dose. Le risque de saignements demeure également inchangé avec une dose d'énoxaparine de 40 mg SC *q12h* administrée aux patients ayant un IMC < 40 kg/m² mais dont le poids est > 100 kg. Bien que cette étude soit rétrospective, elle a une importance clinique certaine, étant donné la taille de sa population ainsi que l'évaluation des saignements et des événements thromboemboliques, et non uniquement de l'activité anti-Xa³⁷.

Compte tenu de la morbidité et de la mortalité associées aux événements thromboemboliques, on peut penser que l'utilisation d'une dose supérieure d'HFPM est sans danger pour les patients obèses de classe II ou supérieure (soit un IMC > 35 kg/m²), puisque le risque de saignements ne semble pas

SECTION 2. OBÉSITÉ

augmenter avec l'utilisation de plus hautes doses³⁷. Cette observation a également été confirmée dans une revue de littérature très exhaustive, réalisée par Egan et Ensom, sur l'utilisation des HFPM en obésité²⁵. En effet, les chercheurs ont constaté une augmentation du risque de TVP parmi les patients obèses traités avec des doses fixes d'HFPM. Toutefois, aucune augmentation du risque hémorragique n'a été observée avec l'utilisation de doses d'HFPM plus élevées. De plus, le niveau d'anti-Xa n'était généralement pas corrélé avec le risque de thromboses ou d'hémorragie²⁵. Bien que des doses prophylactiques basées sur le poids seraient préférables pour les obèses, comme le CHEST de 2008 le mentionne dans ses recommandations, notons que les données disponibles proviennent uniquement d'évaluations réalisées avec l'énoxaparine⁶. Par ailleurs, les résultats d'activité anti-Xa ont été évalués dans de petites études cliniques avec une utilisation de l'énoxaparine à court terme^{6,26-28}.

La détermination de la valeur limite d'IMC à partir de

laquelle une dose supérieure aux doses standards devrait être administrée est complexe. Il semble assez clair que, pour les patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m², une majoration des doses s'impose. Par contre, pour les patients présentant un IMC entre 35 et 40 kg/m², peu de recommandations existent^{35,37}. Dans le même ordre d'idée, lors de l'administration d'une dose fixe d'énoxaparine de 40 mg SC q12h ou de daltéparine de 7 500 U SC *ID*, aucune recommandation ne peut être formulée sur la limite supérieure d'IMC où une majoration supplémentaire de ces doses pourrait être envisagée. Conformément à la discussion précédente, ce questionnement pourrait s'appliquer à partir d'un poids de 180 kg pour la dose de daltéparine (car 7 500 U semblait insuffisant) ou à partir d'un IMC > 50 kg/m² avec l'énoxaparine, puisque des doses de 60 mg SC q12h ont été administrées^{30,38}. Bien qu'elle ne fasse pas l'objet de la présente revue, une dose d'HNF de 7 500 U SC q8h pourrait être envisagée lorsque l'IMC est ≥ 40 g/m²²⁹.



SECTION 2. OBÉSITÉ

Obésité-Traitement



RECOMMANDATIONS

2.3 En traitement pour les patients obèses, envisager l'administration des HFPM aux doses usuelles en fonction du poids réel jusqu'à un poids maximal de 150 kg. Au-delà de 150 kg, limiter la dose au poids maximal de 150 kg et effectuer un suivi d'anti-Xa. L'évaluation du risque hémorragique ou embolique de chaque patient devra aussi être prise en considération afin d'individualiser le traitement.

2.4 En traitement pour les patients obèses, on peut envisager un suivi de l'activité anti-Xa au pic dans les cas suivants, uniquement lorsque le résultat risque d'influencer le devenir du patient :

2.4.1 Précocement (jour 2) si le poids est > 150 kg;

2.4.2 À long terme (> 7-10 jours) pour évaluer la bioaccumulation si le poids est > 100 kg.

Bien que les recommandations publiées dans le CHEST de 2008 et de 2012 préconisent (grade 2C) d'administrer les HFPM en fonction du poids réel pour le traitement et la prophylaxie des patients obèses, cette recommandation est basée en grande partie sur de petites études : énoxaparine jusqu'à 144 kg³⁹; tinzaparine jusqu'à 165 kg⁴⁰; et daltéparine jusqu'à 190 kg^{6,31,41,42}. Il faut donc nuancer l'utilisation des HFPM en fonction du poids réel du patient. Dans le traitement de la TVP et de l'EP, le risque de saignement ne semble pas augmenter si la dose est calculée en fonction du poids réel, mais peu de données sont disponibles pour les patients de plus de 150 kg. De plus, le suivi des saignements n'a pas

été réalisé à long terme dans la plupart des études, sauf quelques données dans l'analyse de sous-groupe de l'étude MATISSE⁴³.

Concernant les patients pesant > 150 kg, l'étude de Deal et collaborateurs, bien qu'elle ait été effectuée sur un faible échantillon de patients (n = 26), confirme que l'administration d'une dose maximale d'énoxaparine à 150 mg SC q12h en présence d'un poids > 150 kg n'entraîne pas de pic d'activité anti-Xa sous-thérapeutique. On observe même une légère tendance vers un résultat d'activité anti-Xa supérieur (1,12 U/ml par rapport à 0,81 U/ml lorsque le poids est < 150 kg)⁴⁴.

SECTION 2. OBÉSITÉ

Toutefois, soulignons que, dans l'étude de Bazinet et collaborateurs, l'administration d'énoxaparine q12h a entraîné des pics d'activité anti-Xa souvent supérieurs à 1 U/ml dans la population obèse, mais que cette observation a aussi été constatée parmi les patients non obèses¹³. Par ailleurs, dans la petite étude de Deal, six saignements au total ont été observés avec une plus grande incidence dans le groupe de patients présentant un résultat d'activité anti-Xa au-delà de l'intervalle cible défini par les auteurs comme étant entre 0,5 à 1 U/ml. En effet, l'activité anti-Xa des patients présentant un saignement était en moyenne de 1,5 U/ml par rapport à 0,95 U/ml parmi ceux qui n'ont pas eu de saignements. De plus, trois de ces événements sont survenus tardivement (après 9 et 18 jours), et des facteurs de risque supplémentaires de saignements étaient présents. Seulement deux des trois patients présentant un saignement tardif avaient un anti-Xa > 1,3 U/ml. Dans ces deux cas, la mesure de l'activité anti-Xa a été réalisée après le 9^e jour et le 18^e jour et elle était >1,5 U/ml (1,7 U/ml et 3,42 U/ml respectivement).

Dans le traitement du SCA, peu de données sont disponibles pour les patients présentant un poids > 150 kg. L'étude de Spinler en 2009, soit une sous-analyse de l'étude CRUSADE, conclut à une augmentation du risque de saignements lorsque l'énoxaparine dosée à 1 mg/kg SC q12h est donnée en fonction du poids réel des patients > 150 kg comparativement à une dose « ajustée » (dose médiane de 0,65 mg/kg SC q12h) (OR 2,42 ; 95 % IC 0,7-8,37)⁴⁵. L'étude CRUSADE est un programme d'amélioration de la qualité qui visait, en recueillant des données de plus de 400 hôpitaux, à analyser les pratiques thérapeutiques actuelles et à déterminer le degré d'adhésion aux lignes directrices. Les patients étudiés par Spinler en 2009 provenaient du registre de CRUSADE⁴⁵. Ainsi, dans les études de cohortes qui rapportaient les niveaux d'activité anti-Xa, il n'y avait pas de corrélation significative entre

les pics d'activité anti-Xa obtenus et la survenue de thromboses ou d'hémorragies parmi les personnes obèses comparativement à celles qui ne l'étaient pas, lorsque la dose était administrée en fonction du poids réel^{13,41,42,46,47}.

À l'exception de la monographie de la daltéparine qui rapporte l'étude de Wilson, les différentes monographies ne se positionnent pas spécifiquement sur l'utilisation des HFPM en obésité. Les monographies de l'énoxaparine et de la tinzaparine mentionnent que l'innocuité et l'efficacité de leur molécule pour les patients ayant un poids très élevé (p. ex., > 120 kg) n'ont pas été entièrement établies. On recommande donc de surveiller chacun de ces patients à l'aide d'exams cliniques et d'épreuves de laboratoire²⁻⁴. De plus, puisque la plupart des études ont été réalisées avec l'énoxaparine ou la daltéparine, il est préférable de choisir ces molécules pour la population obèse.

Concernant le traitement des événements thromboemboliques, lorsqu'un patient présente un poids > 150 kg, le Comité d'anticoagulothérapie de l'IUCPQ-ULaval recommande, selon les données probantes actuelles : 1) de limiter la dose en fonction du poids réel à un poids maximal de 150 kg ; 2) d'évaluer les risques individuels de saignements et de thromboses ; et 3) d'envisager un suivi de l'activité anti-Xa uniquement lorsque le résultat risque d'influencer le devenir clinique du patient. Par ailleurs, l'administration d'une dose d'énoxaparine de 0,75 mg/kg SC q12h ajustée au poids réel lorsque l'IMC est ≥ 40 kg/m² (dose maximale de 150 mg q12h) pourrait être envisagée selon les résultats de l'étude de Deal et de Lalama (deux petites études rétrospectives)^{44,48}. En effet, dans ces deux études, l'énoxaparine à 0,75 mg/kg SC q12h a permis l'atteinte d'un pic d'activité anti-Xa entre 0,6 et 1,0 U/ml respectivement chez 46 et 48 % des patients. Dans les deux cas, la durée moyenne du traitement se situait entre 4 et 5 jours, et aucune valeur d'activité anti-Xa > 1,5 U/ml n'a été observée

SECTION 2. OBÉSITÉ

dans les premiers jours de traitement. Dans l'étude de Deal, six patients ont présenté un saignement. La corrélation entre les saignements et le résultat de l'activité anti-Xa est difficile à établir, en raison de la présence d'autres facteurs de risque pour quatre de ces patients (cancer, chirurgie récente). Toutefois, il est intéressant de noter que deux des six cas ont présenté un pic d'activité anti-Xa supra-thérapeutique après plusieurs jours de traitement⁴⁴.

Se basant sur les données probantes actuelles, ainsi que sur le fait qu'un faible nombre de patients présentaient un poids > 150 kg dans toutes les études précédemment décrites, le Comité d'anticoagulothérapie recommande d'administrer toutes les HFPM aux doses usuelles recommandées en fonction du poids réel en traitement des événements thromboemboliques ou d'un SCA, jusqu'à un poids maximal de 150 kg. Toutefois, cette recommandation ne peut être extrapolée à la nadroparine, car aucune donnée

pour une population obèse n'a été répertoriée à cet effet dans la présente revue de littérature. De plus, le Comité ne recommande pas d'augmenter la dose d'énoxaparine à plus de 150 mg SC q12h pour le traitement du SCA. Au-delà d'un poids de 150 kg, le Comité d'anticoagulothérapie recommande l'administration des doses maximales suivantes en fonction des différentes HFPM :

- Énoxaparine 1 mg/kg SC q12h, dose maximale : 150 mg SC q12h;
- Daltéparine 100 U/kg SC q12h, dose maximale : 15 000 U SC q12h;
- Tinzaparine 86 U/kg SC q12h, dose maximale : 12 000 U SC q12h;
- Nadroparine : dose maximale de la monographie soit 17 000 U *ID* ou 9 500 U SC q12h.



RECOMMANDATIONS

2.5 En présence d'un poids > 100 kg, considérer l'administration de doses biquotidiennes d'HFPM. Dans le traitement de la TEV, en présence d'un poids >

100 kg, éviter l'énoxaparine à dose de 1,5 g/kg SC *ID*. Choisir de préférence une dose de 1 mg/kg SC q12h.

SECTION 2. OBÉSITÉ

La plupart des monographies recommandent l'administration biquotidienne des HFPM lorsque le patient présente un trouble thromboembolique compliqué (énoxaparine) ou un risque accru d'hémorragie (daltéparine, nadroparine, énoxaparine). Dans un contexte d'obésité, lorsque les doses sont administrées en fonction du poids réel, l'administration biquotidienne est souhaitable. À cet effet, Al-Yaseen a évalué la différence entre l'efficacité et la sécurité de l'énoxaparine administrée deux fois par jour au lieu d'une seule fois pour le traitement de la TVP ou de l'EP (poids jusqu'à 182 kg)⁴⁷. Par contre, en raison du faible nombre de patients (n = 193, n = 122 avec administration *ID*, n = 71 *q12h*), il a été impossible de tirer une conclusion significative. Dans une autre étude, 900 patients présentant un diagnostic de TVP avec ou sans EP ont été traités avec l'énoxaparine dosée à 1,5 mg/kg SC *ID* ou à 1 mg/kg SC *q12h* comparativement à l'HNF, et l'efficacité clinique était globalement équivalente⁴⁹. Par contre dans cette étude, on a observé que les patients ayant un surplus de poids (IMC > 27,2 kg/m² pour les hommes et > 26,9 kg/m² pour les femmes), présentaient une récurrence de TVP supérieure lors de l'administration de l'énoxaparine *ID* (7,3%) comparativement à l'administration *q12h* (3,4%) ou à celle de l'HNF (2,5%). Soulignons que le régime posologique d'énoxaparine *ID* correspond à une dose totale moindre de 25%, ce qui peut aussi en partie expliquer ces résultats. Par ailleurs, les hémorragies, toutes causes confondues,

étaient légèrement plus fréquentes dans le groupe *q12h* (17,3%) par rapport au groupe *ID* (15,4%), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Ainsi, il serait peut-être plus prudent d'administrer les HFPM deux fois par jour aux patients en surplus de poids ou obèses, tout au moins en ce qui concerne l'énoxaparine quand elle est utilisée dans le traitement de la TVP⁵⁰. Nutescu et collaborateur abondent aussi dans le même sens : la dose d'énoxaparine 1,5 mg/kg SC *ID* ne devrait pas être utilisée pour les patients obèses, mais l'administration *ID* de daltéparine et de tinzaparine pourrait être adéquate selon la revue de Nutescu et coll.⁵¹.

Fait intéressant, la clairance rénale augmente dans les cas d'obésité en raison de l'accroissement du flot sanguin rénal. Ceci pourrait accentuer l'élimination des HFPM et augmenter le risque de thromboses^{19,52,53}. Par contre, dans une étude de pharmacocinétique (n = 20), la clairance rénale des patients obèses en présence de daltéparine n'a pas différé de celle des patients qui n'étaient pas obèses⁵⁴. Malgré ces résultats mitigés, il est probable qu'une administration *q12h* permette une meilleure protection de la population obèse et devrait donc être prise en considération pour toutes les HFPM.

SECTION 3

INSUFFISANCE
RÉNALE

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

Estimation de la fonction rénale



RECOMMANDATIONS

3.1 Il est nécessaire que l'estimation de la fonction rénale soit effectuée à tout patient se voyant prescrire une HFPM, en PROPHYLAXIE ou en TRAITEMENT.

Différentes formules ont été élaborées afin d'estimer la fonction rénale.

Celles étant les plus utilisées pour les adultes sont la formule dérivée de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) et celle de Cockcroft-Gault^{55,56,57}. De plus, la grande majorité des laboratoires génèrent un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe ml/min/1,73 m²), obtenu majoritairement par CKD-EPI. Le DFGe est

largement utilisé en clinique, notamment en raison de son accessibilité. Il donne une bonne évaluation de la fonction rénale. Son utilisation peut être utile et valable pour l'ajustement posologique des médicaments. Pour obtenir une DFGe en ml/min, il faut l'adapter à la surface corporelle réelle du patient, puisque le DFGe obtenu convient à une surface corporelle de 1,73 m². On propose ce calcul surtout pour les patients de poids extrêmes (très faible ou très important)⁵⁸.

L'utilisation controversée de la formule de Cockcroft et Gault dans la pratique clinique provient principalement des limites générées par la population ayant servi à l'élaboration et à la validation de la formule. La formule de Cockcroft et Gault découle d'une étude portant sur un faible échantillon (n = 249 ; 18 à 92 ans), dont peu de femmes (96 % d'hommes) et d'obèses (poids

moyen de 72 kg), et la créatinine utilisée était non standardisée. En effet, une standardisation par spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) pour l'évaluation du taux de la créatinine sérique afin de diminuer les erreurs systématiques liées à son dosage est maintenant faite par les laboratoires des établissements de santé en Amérique du Nord⁵⁹.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

Le calcul de la clairance de la créatinine proposé par Cockcroft et Gault se fait selon la formule suivante⁵⁷

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)} \times 1.2 \times (0,85 \text{ si femme})}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Le calcul du DFGe ajusté à la surface corporelle se fait selon la formule suivante⁵⁸ :

$$\text{DFGe ajusté (ml/min)} = \text{DFGe} / 1,73 \text{ m}^2 \times \text{Surface corporelle (m}^2\text{)}$$

Le présent document fait référence à la littérature disponible portant sur l'utilisation des HFPM chez les populations d'intérêt (obésité et insuffisance rénale) de ce guide, et la formule de Cockcroft et Gault est celle qui a été majoritairement utilisée⁵⁷.

Insuffisance rénale – Thromboprophylaxie médicale



RECOMMANDATIONS

3.2. En présence d'une CICr inférieure ou égale à 30 ml/min, en prophylaxie ou en traitement, envisager l'administration d'HNF lorsque le risque hémorragique est élevé.

3.3 En prophylaxie, pour les patients dont le risque hémorragique est peu élevé et qui ont une CICr inférieure ou égale à 30 ml/min, y compris les patients en hémodialyse, les propositions d'interventions sont les suivantes :

3.3.1 Énoxaparine (prophylaxie; CICr ≤ 30 ml/min) :

3.3.1.1 Monographie : diminuer la dose de 40 mg SC ID à 20 ou 30 mg SC ID

selon l'évaluation des risques et des bienfaits;

3.3.1.2 Comité d'anticoagulothérapie : favoriser une dose réduite d'énoxaparine à 30 mg SC ID, peu de données probantes permettent de recommander la dose d'énoxaparine de 20 mg SC ID;

3.3.1.2.1 Durée de traitement prolongée (> 7-10 jours) : bioaccumulation possible. Un suivi de l'activité anti-Xa au pic est recommandé.

3.3.1.3 Pour la population hémodialysée, une dose de 30 mg SC ID semble sécuritaire.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

L'administration d'HFPM à des patients qui ne présentent aucune atteinte rénale est soit équivalente soit supérieure à celle de l'HNF en prévention des événements thromboemboliques^{60,61}. Puisque l'insuffisance rénale sévère (CICr < 30 ml/min) fait partie des facteurs de risque de saignements⁶² et que certaines études de pharmacocinétique ont mis en évidence la diminution de l'élimination rénale de l'énoxaparine³⁹ dans cette population (environ 39%), la prudence demeure quant à l'administration de doses standards lorsque la fonction rénale est gravement altérée. Certaines études ont démontré une accumulation de l'activité anti-Xa après des doses répétées d'énoxaparine dosées à 40 mg SC *ID*, tandis que cette accumulation n'était pas présente avec la tinzaparine (4 500 U SC *ID*)⁶³. En effet, dans l'étude de Mahe et coll., les mesures d'activité anti-Xa au pic étaient réalisées au jour 1 et au jour 8, et l'activité anti-Xa a augmenté de façon significative (facteur de bioaccumulation de 1,22 avec l'énoxaparine; $p < 0,001$)⁶³. Toutefois, il est important de prendre en considération le fait que la tinzaparine n'est pas indiquée en thromboprophylaxie médicale et que cette molécule entraîne des pics d'activité anti-Xa plus faibles que l'énoxaparine, comme le rapporte la monographie². Cette accumulation de l'activité anti-Xa sous l'effet de l'énoxaparine est statistiquement significative lorsque la CICr est inférieure à 30 ml/min⁶³.

La monographie de l'énoxaparine indique clairement « qu'en thromboprophylaxie de chirurgie abdominale ou colorectale ou en thromboprophylaxie pour les patients hospitalisés recevant des soins médicaux exposés à la TVP, la dose recommandée est de 20 mg (2 000 U) ou de 30 mg (3 000 U), une fois par jour, selon l'évaluation individuelle du rapport bienfaits/risque »⁴. Par contre, peu d'études ont évalué l'efficacité de la dose de 20 ou 30 mg SC *ID*. De plus, soulignons que dans l'étude MEDENOX, comprenant 1 102 patients, la dose de 20 mg n'a

pas permis de diminuer l'incidence des événements thromboemboliques comparativement au placebo³². Toutefois, les patients ayant une créatinine sérique supérieure à 150 µmol/l étaient exclus de cette étude.

D'autre part, la sécurité de la dose de 30 mg pour des patients hémodialysés semble confirmée⁶⁴. Une étude observationnelle menée auprès de 7 721 patients hémodialysés a évalué le risque de saignements et le risque d'événements thromboemboliques en présence de deux régimes posologiques d'énoxaparine, soit une dose ajustée d'énoxaparine de 30 mg ou une dose standard de 31 à 60 mg SC *ID*, comparativement à l'HNF administrée q8h ou q12h (dose d'HNF non précisée toutefois)⁶⁴. Globalement, la dose de 30 mg ne semble pas avoir diminué de façon statistiquement significative le taux de saignements comparativement à la dose standard, et elle n'a pas non plus augmenté le risque d'événement thromboembolique [saignements dose standard 31 à 60 mg = 17,6 événements comparativement à 16,3 événements par patient-année pour ceux ayant reçu la dose d'énoxaparine réduite à 30 mg ($p = 0,71$); thromboses dose standard = 3,0 événements (1,5-6,3) comparativement à 2,3 événements pour l'énoxaparine réduite à 30 mg (1,1-4,7) et 3,3 événements par patient-année (1,9-5,8) pour l'HNF]. De plus, le taux de saignements observé en présence de l'énoxaparine n'était pas statistiquement différent de celui en présence de l'HNF parmi les patients insuffisants rénaux, toutes clairances de la créatinine confondues. Par contre, l'administration d'HNF à raison de 5000 U SC q12h à q8h (dose ajustée selon le risque thromboembolique) en présence d'une CICr < 30 ml/min a semblé diminuer le risque de saignements comparativement à l'administration d'énoxaparine dosée à 30 mg SC *ID*^{64, 65}.

En somme, il est difficile de tirer des conclusions

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

claires sur la sécurité absolue de l'administration de la dose d'énoxaparine de 30 mg SC *ID* à cette population. Une méta-analyse a aussi soulevé que le risque de saignements augmente chez les patients ayant une ClCr < 60 ml/min, malgré l'utilisation de doses ajustées d'HFPM⁶⁶. Par contre,

dans cette méta-analyse, la majorité des études prises en compte ont été réalisées dans un contexte de traitement et non de prophylaxie. Il devient alors difficile d'extrapoler ces données à la prophylaxie médicale⁶⁶.



RECOMMANDATIONS

3.3.2 Daltéparine (prophylaxie; ClCr ≤ 30 ml/min):

3.3.2.1 Monographie: 5000 U SC *ID*;

3.3.2.2 Comité d'anticoagulothérapie: daltéparine 5000 U SC *ID*;

3.3.2.2.1 Durée de traitement prolongée (> 7-10 jours): bioaccumulation possible. Un suivi de l'activité anti-Xa est recommandé

3.3.2.3 Population hémodialysée: peu de données disponibles.

La plupart des données portant sur la daltéparine administrée à des patients ayant une ClCr < 30 ml/min proviennent d'études réalisées auprès de patients admis aux soins intensifs et ayant reçu une dose de 5 000 U SC *ID* pendant une durée moyenne de 7 jours⁶⁷⁻⁶⁹. Douketis et Cook ont inclus les mêmes 156 patients des soins intensifs et ayant une ClCr < 30 ml/min^{67,68}. Quant à lui, Rabbat a inclus dans son étude sur la bioaccumulation 19 patients médicaux et chirurgicaux séjournant aux soins intensifs et ayant une ClCr < 30 ml/min. Bien que l'utilisation des vasopresseurs et l'état critique de ces patients puissent altérer l'absorption des HFPM lors de leur administration SC⁷⁰, les pics d'activité anti-Xa étaient relativement similaires dans ces études comparativement aux études réalisées sur des volontaires sains (0,2-0,4 U/ml)⁶⁷⁻⁶⁹. De plus,

l'activité anti-Xa mesurée au pic aux jours 3, 10 et 17 chez 109 de ces patients n'a mis en évidence aucune bioaccumulation⁶⁷.

L'étude DIRECT, réalisée par Douketis, est une étude prospective et multi-centrique, où la daltéparine à 5 000 U SC *ID* a été administrée à des patients de soins intensifs ayant une ClCr < 30 ml/min et où la mesure de l'activité anti-Xa a été effectuée au pic et au creux⁶⁷. Soulignons toutefois que près de 62% des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë au début de l'étude, alors que l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour l'estimation de la fonction rénale n'a pas été évaluée dans un contexte aigu⁶⁷. De plus, une amélioration de la fonction rénale a été notée au cours de l'étude: la ClCr ayant passé de 18,9 ml/

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

min au jour 1 à 29,4 ml/min à la fin de l'étude⁶⁷. En ce qui concerne l'évaluation des événements thromboemboliques et hémorragiques à 30 jours ou au départ des soins intensifs, sept épisodes de TVP (5,1 %) et 10 (7,2 %) saignements majeurs sont survenus. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les saignements et les valeurs d'activité anti-Xa⁶⁷. Bien que ces chiffres soient supérieurs à ceux des autres études en thromboprophylaxie, ils semblent comparables à ceux d'une population de soins critiques. En ce qui concerne la monographie de la daltéparine, elle fait mention de l'étude DIRECT et précise que « de nouvelles données parues dans des publications fondées sur une étude indiquent que l'administration de 5 000 UI SC ID de daltéparine à titre de thromboprophylaxie à des patients qui sont dans un état critique et souffrent d'insuffisance rénale sévère ne semble pas entraîner d'effet anticoagulant excessif par bioaccumulation du médicament et est peu susceptible de contribuer à une éventuelle hémorragie »⁴.

Dans la population médicale, les seules données disponibles sont celles de l'étude de Schmid, où ont été évalués les niveaux d'activité anti-Xa de neuf patients présentant une CICr < 30 ml/min

estimée par la formule MDRD⁷¹. Une différence non statistiquement significative a été observée entre l'activité anti-Xa du jour 1 et du jour 10 dans cette population (0,3 à 0,39 U/ml)⁷¹. Les chercheurs n'ont constaté aucune corrélation entre l'activité anti-Xa et la CICr, mais ils ont observé une corrélation positive entre l'activité anti-Xa et l'âge. L'hypothèse soulevée par Schmid et collaborateurs pour expliquer cette différence est qu'il existe peut-être une diminution de la clairance non rénale de la daltéparine, qui passe par le système réticulo-endoplasmique des patients âgés.

En ce qui concerne les patients hémodialysés, peu de données sont disponibles. En effet, seulement 9,4 % des patients étaient hémodialysés ou avaient une CICr < 10 ml/min dans une étude⁶⁷, tandis que la daltéparine à une dose de 5 000 U SC ID a été administrée à cinq patients sous dialyse péritonéale⁷². Cette petite étude observationnelle de cohorte a procédé à la mesure du pic de l'activité anti-Xa au jour 1 et au jour 3. Bien que le faible échantillon de patients ne puisse mener à des conclusions formelles, la daltéparine semblait s'accumuler après quatre jours de prophylaxie comparativement au groupe témoin⁷².



RECOMMANDATIONS

3.3.3 Tinzaparine (prophylaxie; CICr ≤ 30 ml/min) :

3.3.3.1 Ne possède pas l'indication en thromboprophylaxie médicale.

3.3.4 Nadroparine (prophylaxie; CICr ≤ 30 ml/min) :

3.3.3.2 Ne possède pas l'indication en thromboprophylaxie médicale.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

Insuffisance rénale - Traitement



RECOMMANDATIONS

Voir la recommandation 3.2 en présence d'une CICr inférieure ou égale à 30 ml/min en traitement

3.4 EN TRAITEMENT, lorsque la CICr se situe entre 31 et 60 ml/min :

3.4.1 Utiliser les doses usuelles des HFPM;

3.4.2 Prévoir un suivi anti-Xa (pic) si la durée de traitement est de plus de 7-10 jours.

Les propriétés pharmacocinétiques respectives de toutes les HFPM diffèrent les unes des autres (tableau 1). L'énoxaparine, la plus petite molécule de toutes, présente le ratio activité anti-Xa : activité anti-IIa le plus élevé. Ainsi, du point de vue de leurs propriétés pharmacocinétiques, étant donné leur plus grand poids moléculaire, la daltéparine et la tinzaparine pourraient être des molécules plus intéressantes pour la population insuffisante rénale. En effet, en plus de l'élimination rénale, une partie de leur élimination se ferait également par les cellules endothéliales, les phagocytes et le système réticulo-endoplasmique. Ceci pourrait, théoriquement, entraîner moins de bioaccumulation lorsque la fonction rénale est altérée^{51,73,74}.

En ce qui concerne les données pharmacocinétiques de l'énoxaparine, l'exposition à l'activité anti-Xa, soit l'aire sous la courbe (ASC), en présence d'une CICr située entre 30 et 50 ml/min, est supérieure par rapport aux patients ayant une CICr > 80 ml/min. En effet, l'ASC augmente de 72 % lors de l'administration d'une dose de 1,5 mg/kg SC q24h pendant 4 jours; et de 46 % lors de l'administration d'une dose de 1 mg/kg SC q12h pendant 4 jours⁷⁵.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CICr entre 31 et 60 ml/min), il est d'autant plus difficile d'obtenir une réponse claire quant aux doses d'HFPM à administrer. Il existe une méta-analyse qui inclut toutes les études comparant l'énoxaparine à d'autres anticoagulants (HNF et fondaparinux) selon différents stades d'insuffisance rénale. Cette méta-analyse avait pour but d'évaluer le risque de saignements majeurs. Sur les 1 027 publications, seulement 20 études correspondaient aux critères d'inclusion et ont été analysées. Les résultats de cette méta-analyse mentionnent que le risque de saignement augmente en présence de l'énoxaparine comparativement aux autres anticoagulants pour les patients ayant une CICr < 60 ml/min avec un risque relatif de 1,67 (IC 95 % 1,12 à 2,50; p = 0,009)⁶⁶. Dans la plupart des études, l'énoxaparine était administrée dans un contexte de SCA pour une durée moyenne de cinq à huit jours⁶⁶. Par contre, le risque de saignements n'avait pas statistiquement augmenté en présence de l'énoxaparine comparativement aux autres anticoagulants lorsque la CICr < 30 ml/min (RR 1,68; IC 95 % 0,8-3,50, p = 0,16). Pour ce sous-groupe, le nombre d'études (n = 4) est faible, et les intervalles de confiance sont très larges.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

Une augmentation du risque absolu de saignements majeurs de 4,7 fois (22 % parmi les patients ayant une CICr située entre 30-50 ml/min par rapport à 5,7 % parmi les patients ayant une fonction rénale normale; (1,7-13) et $p = 0,002$) a aussi été constatée chez 59 patients recevant l'énoxaparine à des doses de 1 mg/kg SC q12h ou de 1,5 mg/kg SC ID⁷⁶. L'activité anti-Xa moyenne était supérieure lorsque la CICr se situait entre 30 et 50 ml/min comparativement à une CICr ≥ 50 ml/min, autant pour la dose de 1 mg/kg SC q12h que pour la dose de 1,5 mg/kg SC ID (q12h: 1,25 par rapport à 1,06 U/ml; ID: 1,21 par rapport à 1,10 U/ml)¹³. Par contre,

avec la posologie de 1 mg/kg SC q12h, 40 % des patients qui ne sont pas insuffisants rénaux ont tout de même obtenu des valeurs d'activité anti-Xa $> 1,1$ (considérées supra-thérapeutiques par les auteurs) (valeurs moyennes de 1,12 U/ml). Ainsi, la cible d'activité anti-Xa de 0,5 à 1,1 U/ml suggérée par plusieurs lors d'une administration q12h semble être discutable selon ces résultats¹³. Basée sur la littérature disponible et sur le fait que les études présentent souvent des populations hétérogènes, la présente revue de littérature s'est principalement penchée sur les patients ayant une CICr < 30 ml/min.



RECOMMANDATIONS

3.5 Bien qu'il existe moins de données probantes cliniques qui appuient le dosage d'un creux (mesuré dans l'heure qui précède l'administration), un tel dosage peut être envisagé, dans certaines situations, comme une option de remplacement de la mesure de l'anti-Xa au pic lors de l'utilisation des HFPM en traitement (par exemple, un patient hémodialysé en soins ambulatoires).

3.6 Peu de données cliniques permettent d'appuyer la mesure du creux, et la valeur de l'anti-Xa à obtenir demeure très difficile à établir.

3.6.1 En traitement, un creux $\leq 0,4$ U/ml pourrait être considéré comme une valeur sécuritaire.

3.7 En traitement, lorsque la CICr est entre 20 et 30 ml/min et que le risque hémorragique n'est pas élevé, les conduites suivantes peuvent être envisagées :

3.7.1 Énoxaparine (traitement; CICr 20-30 ml/min):

3.7.1.1 Monographie : dose ajustée à 1 mg/kg SC ID dans toutes les indications pour les patients avec une CICr ≤ 30 ml/min;

3.7.1.2 Comité d'anticoagulothérapie :

3.7.1.2.1 SCA: 1 mg/kg SC ID;

3.7.1.2.1.1 Pas de suivi de l'activité anti-Xa si le traitement est de courte durée (≤ 7 jours);

3.7.1.2.2 TEV (thromboembolie veineuse) : favoriser l'HNF;

3.7.1.2.3 Pour toutes les autres indications (ex. : fibrillation auriculaire) : très peu de données disponibles;

3.7.1.3 Peu de données probantes permettent de recommander la dose de 1,5 mg/kg SC ID même en TEV.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

L'énoxaparine est l'HFPM sur laquelle on dispose du plus grand nombre de données concernant la population insuffisante rénale. Malgré tout, il est relativement complexe d'arriver à des recommandations spécifiques. Les études de pharmacocinétique rapportées par la compagnie confirment que l'exposition à l'activité anti-Xa augmente quand il y a insuffisance rénale sévère (95 % avec une dose de 1,5 mg/kg SC *ID* x 4 jours et 97 % avec une dose de 1 mg/kg SC *q12h* x 4 jours), et ce, proportionnellement au déclin de la fonction rénale⁷⁵. Parallèlement, la demi-vie se prolonge aussi lors de l'administration de l'énoxaparine en insuffisance rénale (5,12 h par rapport à 2,94 h chez le volontaire sain)⁴. Ces données ont été corroborées par certains auteurs qui concluent que la clairance de l'énoxaparine diminue de 27 %

à 44 % lorsque la ClCr est < 30 ml/min et pourrait même diminuer de 50 % lorsque la ClCr est < 20 ml/min ou que le patient est sous hémodialyse⁷⁷⁻⁷⁹.

De plus, étant donné l'abondance d'études et de sous-analyses, il nous semble essentiel de diviser les données disponibles sur cette molécule en deux catégories en fonction de l'indication de l'anticoagulation, soit : 1) la thromboembolie veineuse (TEV), la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire et 2) le SCA. Pour toutes les autres indications d'anticoagulation (remplacement valvulaire, fibrillation auriculaire ou autres), très peu de données sont disponibles, et le choix de la dose devra s'effectuer en fonction du risque hémorragique et thromboembolique de chaque patient.

Thromboembolie veineuse

Peu d'études ont évalué l'énoxaparine pour les patients insuffisants rénaux traités pour une TVP. Aussi, bien que la monographie de l'énoxaparine mentionne qu'une dose de 1 mg/kg SC *ID* est recommandée dans le traitement de la TVP des patients ayant une ClCr ≤ 30 ml/min, celle-ci n'a pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce régime posologique pour cette indication précise⁴. Le registre RIETE (n = 10 526) fait toutefois ressortir que le risque de saignements évalué dans les 15 premiers jours de traitement augmente parmi les insuffisants rénaux sévères traités pour une TVP (5,4 % lorsque la ClCr < 30 ml/min par rapport à 1,0 % lorsque la ClCr > 60 ml/min)⁸⁰. Outre le registre RIETE, l'énoxaparine a été évaluée en insuffisance rénale dans une seule autre étude où la population qui avait subi des événements thromboemboliques de novo représentait 18,5 % de la population totale, soit 43 patients avec un diagnostic de TVP ou d'EP¹³. Cette étude ouverte, prospective et sans

répartition aléatoire comparait l'activité anti-Xa des patients obèses et insuffisants rénaux, par rapport à celle des patients présentant un poids santé et une fonction rénale normale. Elle a inclus 233 patients recevant de l'énoxaparine et pour lesquels un suivi de l'activité anti-Xa était réalisé au pic au jour 2 ou au jour 3¹³. Dans l'étude de Bazinet, 33,5 % des patients étaient anticoagulés pour de la fibrillation auriculaire, 22,7 % pour un infarctus, 20,6 % pour de l'angine instable, 11,2 % pour une TVP de novo et 23,6 % pour une EP. Il est ressorti que 64 % (n = 9/14) des patients avec une ClCr 10-30 ml/min présentaient un pic d'activité anti-Xa dans les cibles visées (1,0-2,0); 36 % (n = 5/14) de ces patients avaient un pic d'activité anti-Xa < 1,0 U/ml; et aucun patient ne présentaient de pic d'activité anti-Xa > 2,0 U/ml¹³. Une étude portant sur 19 patients a évalué la dose de 1 mg/kg SC *ID* administrée à des patients nécessitant une anticoagulation (37 % pour SCA, 26 % pour infarctus du myocarde, 16 % pour EP, 11 % pour fibrillation auriculaire, 11 % pour une

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

valve) avec une $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}^{81}$. Les résultats indiquent que 74 % (14 patients) ont eu un résultat d'activité anti-Xa au pic se situant entre 0,5-1,0 U/ml; aucun patient n'a eu de résultat d'activité anti-Xa $> 1,0 \text{ U/ml}$; et 26 % (cinq patients) ont obtenu un résultat d'activité anti-Xa $\leq 0,5 \text{ U/ml}^{81}$. Une autre étude a été menée auprès de 373 patients à haut risque embolique (dont 300 présentant de la FA). De ce nombre, 99 avaient reçu une dose ajustée d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *ID* (puisque la ClCr se situait entre 20-29 ml/min) pour remplacer l'anticoagulation orale en vue d'une chirurgie⁸². Cette étude a évalué les saignements en période postopératoire. Une augmentation des saignements a été notée parmi les patients présentant une ClCr 20-29 ml/min, même après l'administration d'une

dose ajustée⁸². En effet, l'incidence a été de 12,1 % parmi ces patients comparativement à 6,5 % parmi les patients ayant une ClCr entre 30-50 ml/min ($p = 0,08$), même si ces derniers avaient reçu une dose standard d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *q12h*.

Il semble donc que la dose ajustée de 1 mg/kg SC *ID* découle surtout d'études réalisées en SCA (voir prochaine section) et n'a pas été formellement validée pour le traitement des TVP et de l'EP dans une population insuffisante rénale présentant une ClCr entre 20 et 30 ml/min. Il est important de souligner que les patients traités pour un SCA reçoivent des traitements concomitants qui peuvent en soi augmenter les risques de saignements.

Syndrome coronarien aigu

Ce qui ressort des études menées dans cette population spécifique, c'est que les patients atteints d'insuffisance rénale présentent une augmentation du risque de saignements, indépendamment de l'anticoagulant utilisé (HFPM ou HNF ou fondaparinux). Il existe une analyse rétrospective des études ESSENCE et TIMI 11B portant sur 69 patients (soit 15 à 18 % de la population initiale) qui comparait l'énoxaparine dosée à 1 mg/kg SC *q12h* à l'HNF en perfusion intraveineuse⁴⁶. Le risque de saignements avait augmenté de six fois parmi les patients ayant une $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, indépendamment de la molécule utilisée (RR 6,1 (2,47-14,88), $p < 0,0019$)⁴⁶. Cette observation a aussi été constatée par d'autres auteurs^{45,74,83,84,85}. De plus, les mêmes conclusions ont été tirées pour des patients qui recevaient une dose ajustée d'énoxaparine à 1 mg/kg SC *ID*⁸⁶. Selon la monographie de l'énoxaparine, les patients atteints d'un SCA (angine instable, infarctus du myocarde sans onde Q ou infarctus avec élévation

du segment ST) et d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) devraient recevoir une dose d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *ID*⁴. Actuellement, peu d'études parues dans la littérature médicale ont évalué l'efficacité de cette dose. Un essai clinique réalisé auprès de patients présentant un STEMI a évalué une dose réduite de 1 mg/kg SC *ID* en présence d'une $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ (les femmes avec une créatinine $> 175 \mu\text{mol/l}$ et les hommes avec une créatinine $> 200 \mu\text{mol/l}$ étaient toutefois exclus de l'étude). Malgré l'ajustement de la dose, le risque de saignements avait quand même augmenté en présence de l'énoxaparine dans cette population comparativement au groupe recevant l'HNF. Toutefois, le bienfait clinique net (décès/IM/hémorragies) était similaire à celui procuré par l'HNF⁸⁶. Outre cette étude, seulement deux autres évaluaient cette dose ajustée, mais sans groupe témoin^{81,82}. De plus, une seule étude⁸⁷ a comparé une dose d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *q12h* à une dose de 1 mg/kg SC *ID*. Il s'agit d'une étude

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

rétrospective évaluant les valeurs d'activité anti-Xa obtenues en effectuant un creux (avant la 3^e et la 5^e dose). Dans cette étude menée auprès de 65 patients, 31 % d'entre eux ont vu leur dose d'énoxaparine à 1 mg/kg SC q12h diminuée à *ID*, puisque le creux était $\geq 0,5$ U/ml. Le creux moyen était de 0,72 U/ml avec la dose d'énoxaparine à 1 mg/kg SC q12h par rapport à 0,4 U/ml avec la dose *ID*.

En ce qui concerne la mesure de l'activité anti-Xa au pic, il se trouve qu'un dosage effectué précocement (à la 3^e dose) après l'administration d'une dose d'énoxaparine de 1 mg/kg SC q12h à des patients insuffisants rénaux (CICr < 30 ml/min) entraîne des résultats supérieurs à 1,2 U/ml et parfois même supérieurs à 1,5 U/ml^{77,88}. Par contre, dans la sous-analyse de l'étude TIMI 11A, où le dosage de l'activité anti-Xa était réalisé à la 3^e ou à la 5^e dose, lors de l'administration d'une dose d'énoxaparine q12h, même les patients présentant une fonction rénale normale (CICr > 80 ml/min) obtenaient des pics d'activité anti-Xa > 1,2 U/ml ($1,25 \pm 0,37$ U/ml chez 243 patients) et des valeurs de creux > 0,3 U/ml ($0,58 \pm 0,35$ U/ml chez 235 patients)⁷⁷. Toutefois,

cette étude a aussi démontré que les patients insuffisants rénaux (CICr < 40 ml/min) obtenaient des creux et des pics d'activité anti-Xa supérieurs à ceux qui n'étaient pas insuffisants rénaux lors de l'administration d'une dose de 1 ou de 1,25 mg/kg SC q12h. Le même constat a été observé par Bazinet et coll., où le pic moyen d'activité anti-Xa était de 1,06 après l'administration d'une dose de 1 mg/kg SC q12h à des patients ayant une CICr ≥ 50 ml/min. De plus, près de 40 % de ces patients présentaient une valeur d'activité anti-Xa > 1,1 U/ml¹³. Par contre, avec la dose de 1,5 mg/kg SC *ID* étudiée en TEV, la majorité des valeurs d'activité anti-Xa étaient dans les cibles visées (1,00-2,00) autant parmi les insuffisants rénaux modérés (78 %), sévères (64 %) que ceux qui n'étaient pas insuffisants rénaux (58 %). Un seul anti-Xa > 2,0 U/ml a été rapporté pour un patient ayant une CICr 30-50 ml/min¹³. L'ensemble de ces résultats indique clairement que l'activité anti-Xa augmente proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. Cependant, la corrélation entre l'activité anti-Xa et les saignements n'a pas été spécifiquement établie.

Résumé

L'analyse de la littérature scientifique montre que l'utilisation de l'HNF en perfusion intraveineuse dans un contexte de traitement d'un événement thromboembolique d'un patient ayant une CICr < 30 ml/min demeure une option de traitement à privilégier. En effet, on trouve peu de données dans la littérature médicale qui appuient l'utilisation d'une dose ajustée d'énoxaparine pour cette indication concernant ces patients.

De plus, soulignons que la dose ajustée d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *ID* n'a pas fait l'objet d'étude dans le cadre du traitement des TEV. Toutefois, si cette dose doit être utilisée, l'obtention d'un pic d'activité anti-Xa > 0,5 U/ml est indiquée,

bien que près de 26 % des patients n'atteignaient pas cette cible⁸¹. Une controverse demeure sur les valeurs d'activité anti-Xa à viser lors de l'utilisation de la dose ajustée de 1 mg/kg SC *ID* en insuffisance rénale. Il semble souhaitable de viser un pic minimal d'activité anti-Xa de 0,5 U/ml, tout en évitant l'obtention d'un pic d'activité anti-Xa > 1,5 U/ml^{89,90}. Puisque la dose de 1 mg/kg SC *ID* est une diminution de la dose (de q12h à *ID*) en raison de la crainte d'une accumulation probable de la molécule, il semble logique de maintenir une cible de 0,5 à 1,5 U/ml. Dans l'étude de Lachish, 74 % des patients présentaient un pic d'activité anti-Xa (après la 1^{re} dose) entre 0,5 et 1,0 U/ml; et aucun

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

patient n'a eu de pic d'activité anti-Xa > 1,0 U/ml après l'administration d'énoxaparine à 1 mg/kg SC *ID* pendant deux jours ou plus (n = 19)⁸¹.

Lorsqu'il faut absolument avoir recours à une HFPM pour un patient insuffisant rénal présentant une TEV, le clinicien doit prendre en considération plusieurs données. Après évaluation de la situation clinique (ratio risques-bienfaits) l'utilisation à court terme (≤ 5 jours) d'une dose d'énoxaparine de 1,5 mg/kg SC *ID* pourrait être envisagée en présence d'une ClCr située entre 20 et 30 ml/min. Même si l'efficacité de la dose de 1,5 mg/kg SC *ID* a été validée⁴⁹ en TEV, le suivi de l'activité anti-Xa

au pic est tout de même recommandé afin de vérifier la sécurité. En effet, les paramètres pharmacocinétiques sont altérés en insuffisance rénale, même lors de l'administration d'une dose de 1,5 mg/kg SC *ID*.

Dans le cadre du traitement d'un SCA, la dose d'énoxaparine de 1 mg/kg SC *ID* pourrait quant à elle être utilisée, puisqu'elle a été étudiée dans ce contexte clinique. D'ailleurs, la plupart des données disponibles proviennent de cette population et démontrent que cette dose semble sans danger et efficace pour les patients présentant une ClCr < 30 ml/min.



RECOMMANDATIONS

3.7.2 Daltéparine

(traitement; ClCr 20-30 ml/min) :

3.7.2.1 Monographie : utiliser la daltéparine avec précaution pour les patients présentant une insuffisance rénale;

3.7.2.2 Aucune dose ajustée proposée ou validée dans la littérature;

3.7.2.3 Comité d'anticoagulothérapie : dose de 100 U/kg SC q12h est possible avec un suivi (pic) de l'activité anti-Xa;

3.7.2.4 Si le suivi de l'activité anti-Xa est impossible : favoriser l'HNF.

En ce qui concerne les données disponibles sur la daltéparine, on compte seulement deux petites études totalisant 16 patients ayant une ClCr < 30 ml/min et dont le suivi ne dure que quelques jours^{91,92}. Une seule de ces études (n = 32, dont cinq insuffisants rénaux avec une ClCr < 30 ml/min) comporte un suivi un peu plus long avec une durée médiane de six jours (étendue de 2 à 22 jours)⁹¹. Dans ces deux études, la dose de daltéparine utilisée était de 100 U/kg SC q12h. Dans l'étude de

Shprecher et coll., les pics d'activité anti-Xa ont été effectués au jour 2 ou au jour 3. L'activité anti-Xa n'a pas atteint la valeur de 0,5 U/ml dans le groupe insuffisance rénale définie par une ClCr < 40 ml/min (anti-Xa à $0,47 \pm 0,25$ U/ml). Aucun anti-Xa n'a été > 1,1 U/ml à court terme (≤ 3 jours)⁹². Dans ces deux études, les dosages d'activité anti-Xa mesurés précocement étaient similaires au jour 2 ou au jour 3 (0,47 par rapport à 0,52 U/ml). Dans l'étude de Schmid, deux patients sur cinq avaient

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

une ClCr < 15 ml/min sans corrélation entre les saignements et l'insuffisance rénale⁹¹. On a aussi constaté une certaine bioaccumulation de la daltéparine dans cette petite cohorte (n = 2) avec des valeurs moyennes d'activité anti-Xa de 0,52 U/ml (0,4-0,6) au jour 2, comparativement à 1,21 U/ml au jour 6 (0,99-2,93). De plus, quatre épisodes de saignements ont été répertoriés dans l'ensemble de la cohorte de Schmid (n=32) pour lesquels un seul patient présentait une insuffisance rénale sévère (ClCr < 15 ml/min)⁹¹.

Selon la monographie, on doit utiliser la daltéparine avec précaution pour les patients présentant une insuffisance rénale³. Il faut surveiller attentivement les patients dont la fonction rénale est altérée, puisque la demi-vie de l'activité anti-Xa peut

être prolongée. Bien qu'il ait été démontré que l'administration d'HFPm à des patients insuffisants rénaux (particulièrement en présence d'une dysfonction rénale sévère, soit une ClCr < 30 ml/min) prolongeait l'activité anti-Xa et augmentait le risque d'hémorragie, cet effet n'a pas été objectivé sous l'effet de la daltéparine. Rappelons cependant la présence d'un saignement chez un des cinq patients ayant une ClCr < 30 ml/min dans l'étude de Schmid mais cela, sans corrélation avec l'activité anti Xa⁹¹. La monographie recommande d'envisager un ajustement posologique pour les patients souffrant d'une dysfonction rénale sévère sans toutefois préciser d'ajustement de dose, puisque celui-ci n'est pas validé dans la littérature³.



RECOMMANDATIONS

3.7.3 Tinzaparine

(traitement; ClCr 20-30 ml/min) :

3.7.3.1 Monographie : utiliser la tinzaparine avec prudence pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère;

3.7.3.2 Pas de dose ajustée proposée ou validée dans la littérature;

3.7.3.3 Comité d'anticoagulothérapie : dose standard de 175 U/kg SC *ID* possible pour un traitement à court terme (< 5 jours). Pas de suivi d'activité anti-Xa si le patient

présente un faible risque de saignements;

3.7.3.4 Ne semble pas entrainer de bioaccumulation lors d'un traitement à court terme (≤ 8 jours);

3.7.3.5 Prudence : très grande variabilité interindividuelle dans les valeurs d'activité anti-Xa parmi les patients ayant une ClCr < 30 ml/min :

3.7.3.5.1 Valeurs d'anti-Xa différentes des autres HFPm, pic attendu de 0,7-0,85 U/ml avec la dose de 175 U/kg SC *ID*.

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

Cinq études sur la tinzaparine ont été répertoriées dans la littérature scientifique. La plupart de ces études ont été effectuées dans une population ayant reçu un diagnostic de TVP ou d'EP, puisque la tinzaparine n'est pas indiquée en SCA. Ces études totalisent environ 281 patients avec une ClCr < 30 ml/min, dont 142 proviennent d'études cliniques (prospectives à répartition aléatoire ou prospectives de cohorte). La dose utilisée dans toutes ces études était de 175 U/kg SC *ID*, soit la dose standard recommandée pour les patients qui ne sont pas atteints de dysfonction rénale. La majorité des données évaluant la tinzaparine en insuffisance rénale proviennent d'une étude prospective à répartition aléatoire (étude IRIS. n = 537, dont 70 patients ayant une ClCr < 30 ml/min). Cette étude, menée auprès de patients âgés (âge moyen de 83 ans) et atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, évaluait la sécurité de la tinzaparine par rapport à celle de l'HNF utilisée pour le traitement de la TVP^{73,93}. Les patients participant à cette étude devaient soit être âgés de ≥ 75 ans et présenter une ClCr ≤ 60 ml/min; soit être âgés de ≥ 70 ans et présenter une ClCr ≤ 30 ml/min⁹³. Il faut noter que l'étude IRIS a été interrompue prématurément à la suite des analyses intermédiaires démontrant une augmentation significative de la mortalité dans le groupe tinzaparine (11,5% comparativement à 6,3% dans le groupe HNF; p = 0,03593). Par contre, il ne semble pas qu'une différence dans l'incidence des événements thromboemboliques ou des saignements ait contribué à la mortalité. Ainsi, la cause exacte de cette augmentation de mortalité demeure inconnue. Concernant les saignements, il ne semble pas y avoir de différence entre les patients présentant une ClCr < 30 ml/min et le reste de la population^{73,93,94}. De plus, aucune différence des niveaux d'activité anti-Xa n'a pu être constatée parmi les patients présentant des saignements, comparativement à ceux qui n'ont pas eu de saignements⁷³.

Deux études publiées par le même auteur, concluent à l'absence de bioaccumulation de la tinzaparine lorsqu'elle est utilisée en traitement de la TVP ou de l'EP des patients présentant une fonction rénale altérée^{73,95}. Par contre, dans ces deux études, le pic d'activité anti-Xa parmi les patients ayant une ClCr < 30 ml/min était légèrement plus élevé que ceux ayant une ClCr située entre 30 et 60 ml/min^{73,95}. Soulignons que la première étude comptait huit patients présentant une ClCr située entre 20-30 ml/min avec un suivi de l'activité anti-Xa jusqu'au jour 10; alors que la deuxième étude comptait 21 patients présentant une ClCr entre 14 à 30 ml/min avec un suivi de l'activité anti-Xa jusqu'au jour 5^{73,95}. Le nombre exact de patients ayant une ClCr ≤ 15 ml/min demeure inconnu. Dans les deux études de Siguret, les niveaux d'activité anti-Xa sont demeurés stables tout au long du suivi, malgré des valeurs de ClCr < 30 ml/min. Toutefois, une très grande variabilité des niveaux d'activité anti-Xa a été observée (écart de 0,32 à 2,08 au jour 2 et de 0,38-1,69 au jour 5 parmi les patients ayant une ClCr < 30 ml/min)⁷³.

Ainsi, il est possible que la tinzaparine ne cause aucune bioaccumulation chez les patients insuffisants rénaux (ClCr < 30 ml/min) lors d'un traitement à court terme. Par contre, une grande variabilité interindividuelle demeure, et il faut prendre en considération que ces études ont été effectuées auprès de patients âgés présentant une insuffisance rénale. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats à des patients plus jeunes souffrant d'insuffisance rénale associée à d'autres causes. De plus, l'activité anti-Xa semble légèrement plus élevée parmi les patients ayant une ClCr < 30 ml/min que dans la population saine, bien qu'il soit impossible de tirer une conclusion claire en raison du faible échantillon de patients et de la pertinence clinique ou statistique de cette observation. De plus, une étude de pharmacocinétique menée auprès de 131 patients ayant une ClCr < 30 ml/min a montré que

SECTION 3. INSUFFISANCE RÉNALE

la clairance de la tinzaparine avait diminué de 22 % dans cette population⁹⁶.

La monographie de la tinzaparine rapporte que tous les insuffisants rénaux traités avec des HFPM doivent bénéficier d'une étroite surveillance médicale². Il a été démontré que l'administration d'HFPM à des insuffisants rénaux provoque la prolongation de l'activité anti-Xa, particulièrement chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/

min), ce qui entraîne une hausse du risque de saignements. La monographie révisée en 2016 précise que d'après les données dont ils disposent, aucune accumulation de la tinzaparine ne serait observée chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'au moins 20 ml/min. Il est cependant recommandé d'user de prudence au moment de traiter des patients atteints d'insuffisance rénale grave. On doit envisager une modification posologique pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.



RECOMMANDATIONS

3.7.4 Nadroparine

(traitement; CICr 20-30 ml/min)

3.7.4.1 Monographie : Administration contre-indiquée si CICr < 30 ml/min;

3.7.4.2 Pas de dose ajustée proposée ou validée dans la littérature;

3.7.4.3 Aucun article portant sur cette HFPM n'a été répertorié.

3.8 En traitement, lorsque la clairance de la créatinine est < 20 ml/min mais que le patient n'est pas hémodialysé, envisager l'HNF.

Il est actuellement très difficile de tirer des conclusions au sujet de cette population, puisque pratiquement aucune donnée n'est disponible dans la littérature. Au besoin, il faut extrapoler les

recommandations pour les patients hémodialysés, puisque les HFPM ne sont pas dialysables, sauf l'énoxaparine lorsqu'elle est utilisée avec des filtres à haute performance.

SECTION 4

VALEURS
DE L'ACTIVITÉ
ANTI-XA

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Le lecteur est invité à lire d'abord la section 1. Nous croyons qu'il est dans l'intérêt du lecteur de reprendre certaines recommandations formulées à la section 1 avant qu'il lise les recommandations propres à la section des valeurs de l'anti-Xa.

Mesure de l'activité anti-Xa

- Il n'est pas recommandé de faire de la mesure de l'activité anti-Xa une pratique courante pour la population normale, mais lorsqu'il faut effectuer le suivi d'une HFPM, la mesure de l'anti-Xa demeure le test recommandé (recommandation 1.1).
 - La mesure de l'activité anti-Xa devrait être envisagée pour les populations suivantes qui reçoivent une HFPM : obésité, insuffisance rénale, femme enceinte, pédiatrie (bébé < 2 mois), patient de faible poids (< 45 kg), patient âgé (> 80 ans) ou si on suspecte une surdose d'HFPM (1.2).
 - La mesure de l'activité anti-Xa doit se faire au pic, soit 4 heures après l'administration (1.3).
 - La mesure de l'activité anti-Xa au creux, réalisée dans l'heure qui précède la dose, constitue une option de remplacement de la mesure du pic. Peu de données cliniques permettent d'appuyer la mesure du creux, et la valeur de l'anti-Xa à obtenir reste difficile à établir (1.4).
 - Étant donné la courte demi-vie des HFPM, l'état d'équilibre de la molécule est atteint après deux jours en moyenne : 2^e dose pour l'administration q24h, 3 ou 4^e dose après l'administration q12h).
- Par contre, l'équilibre de l'activité anti-Xa n'est pas connu et pourrait être atteint après plusieurs jours (5 à 7 jours) (1.5).
- o Pour un suivi précoce, la mesure de l'anti-Xa devrait se faire à la 3^e dose lorsque l'HFPM est administrée q12h (1.5.1).
 - o Pour un suivi précoce, la mesure de l'anti-Xa devrait se faire à la 2^e dose lorsque l'HFPM est administrée chaque 24 heures (*ID*) (1.5.2).
- Il faudrait recourir à une méthode chromogénique en laboratoire ainsi qu'à une courbe de calibration basée sur chacune des HFPM utilisées (1.6).
 - La mesure de l'activité anti-Xa devra être effectuée dans un centre de prélèvement hospitalier puisqu'il faut respecter un délai maximal d'une heure entre le prélèvement sanguin et la centrifugation (1.7).
 - Aucune cible de l'activité anti-Xa n'est fortement appuyée par la littérature scientifique. La mesure de l'activité anti-Xa doit être vue comme un outil permettant d'évaluer l'efficacité ou la sécurité du traitement pour des populations particulières et non comme une cible thérapeutique à atteindre (1.8).



SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA



RECOMMANDATIONS

4.1 Les valeurs d'anti-Xa suivantes pourraient être prises en considération lorsque les HFPM sont utilisées en prophylaxie : Pic entre 0,2 U/ml et 0,4 U/ml.

4.2 Les valeurs d'anti-Xa suivantes pourraient être prises en considération lorsque les HFPM sont utilisées en traitement (ces recommandations excluent la tinzaparine):

4.2.1 Mesure de l'efficacité :

4.2.1.1 Pic > 0,5 U/ml si administration q12h;

4.2.1.2 Aucune mesure d'efficacité déterminée lors de l'administration ID.

4.2.2 Mesure de sécurité :

4.2.2.1 Pic < 1,5 U/ml si administration q12h;

4.2.2.2 Pic < 2,0 U/ml si administration ID.

En ce qui concerne l'intervalle thérapeutique de l'activité anti-Xa, aucune cible n'est fortement appuyée par la littérature. On ne peut donc pas clairement établir la corrélation entre la valeur de l'activité anti-Xa et la survenue d'événements thromboemboliques ou de saignements.

Les pics « visés » d'anti-Xa, tant en traitement qu'en prophylaxie, proviennent des monographies qui ont établi les concentrations pour des volontaires sains. Par contre, les compagnies pharmaceutiques commercialisant les HFPM n'ont pas testé l'énoxaparine pour des patients de plus de 120 kg, la dalteparine pour des patients de plus de 90 kg et la tinzaparine pour des patients de plus de 105 kg (voir section 2, Obésité) et peu de données sont

disponibles pour la population insuffisante rénale (voir section 3, Insuffisance rénale)²⁵.

Les cibles thérapeutiques pour l'activité anti-Xa n'ont pas été rigoureusement établies, puisque la plupart des études cliniques ne les ont pas évaluées⁸. En plus de la variabilité possible de l'activité anti-Xa dans les analyses de laboratoire, l'interprétation au regard de la clinique selon les intervalles thérapeutiques établis de l'activité anti-Xa est aussi discutable, autant en traitement qu'en prophylaxie. La plupart des données sur les cibles d'activité anti-Xa proviennent des études réalisées avec l'énoxaparine dans une population présentant un SCA.

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Prophylaxie

La corrélation entre l'efficacité anticoagulante ou le risque hémorragique et l'activité anti-Xa est encore moins claire quand il s'agit de prophylaxie. La plupart des données disponibles en thromboprophylaxie proviennent d'une population de femmes enceintes⁹⁷⁻⁹⁹. Les lignes directrices publiées dans le CHEST 2012 recommandent pour cette population un niveau d'anti-Xa mesuré au pic entre 0,2 et 0,6 U/ml¹⁰⁰. Pour les autres populations, plusieurs auteurs ont établi une valeur d'activité anti-Xa située entre 0,2 et 0,5 U/ml afin d'éviter la limite inférieure thérapeutique, qui se situerait à 0,5 U/ml (voir section ci-dessous)^{51,101}. Nutescu et collaborateurs qui ont réalisé une revue de littérature en 2009⁵¹ sur l'utilisation des HFPM en insuffisance rénale et en obésité proposent de déterminer l'intervalle de l'activité anti-Xa en prophylaxie selon le niveau de risque embolique, soit :

- Risque modéré : anti-Xa au pic entre 0,1 à 0,25 U/ml
- Risque élevé : anti-Xa au pic entre 0,2 à 0,5 U/ml

Dans l'article de Nutescu, ces cibles semblent en fait être basées sur une revue de littérature effectuée par Samama et collaborateur en 1995¹⁰¹.

En général, les études n'ont pas établi de corrélation entre la survenue d'évènements thromboemboliques et l'activité anti-Xa des HFPM en contexte prophylactique¹⁰²⁻¹⁰⁵, et la plupart de ces études ont été menées dans un contexte de thromboprophylaxie chirurgicale. Une seule étude a démontré une certaine corrélation entre les évènements et l'activité anti-Xa, soit l'étude de Levine réalisée en 1989¹⁰⁶. Cette étude à répartition aléatoire et multicentrique comptait 174 patients subissant un remplacement de hanche et recevant différentes doses prophylactiques d'énoxaparine (20 mg SC q12h, 40 mg SC *ID*, 30 mg SC q12h, 60 mg SC *ID*). L'activité anti-Xa était mesurée 12 heures

après la 1^{re} dose au jour zéro (jour 0), jour 1, jour 3 et jour 6. Les résultats démontrent que le risque de développer une thrombose est de 18,8 % lorsque l'activité anti-Xa est $\leq 0,05$ U/ml entre le jour 0 et le jour 3. La valeur d'activité anti-Xa la plus sécuritaire pour éviter les thromboses est $> 0,2$ U/ml, alors qu'elle se situe entre 0,06-0,1 U/ml pour éviter les hématomes. C'est ainsi que la cible d'anti-Xa entre 0,1 et 0,2 U/ml a été déterminée. Cependant, il en ressort qu'un anti-Xa supérieur à 0,2 U/ml serait davantage souhaitable afin de diminuer le risque de thrombose, qui est la raison même de la thromboprophylaxie. Cette étude comporte toutefois bon nombre de biais, dont le principal réside en une activité anti-Xa mesurée 12 heures après la dose et une évaluation du risque de saignements (hématomes) et de thromboses discutables. Ainsi, une cible de 0,1 à 0,2 U/ml réalisée après 12 heures est difficilement extrapolable à quatre heures : moment où la mesure de l'activité doit être faite afin de respecter le pic d'activité. Cette cible se situe donc probablement davantage entre 0,2 et 0,4 U/ml, mais cette extrapolation est purement hypothétique. À la suite de cette étude, certains auteurs préconisent malgré tout une valeur cible d'activité anti-Xa entre 0,1 et 0,2 U/ml en prophylaxie afin de prévenir adéquatement le risque de thrombose tout en diminuant le risque hémorragique, même si l'anti-Xa a été réalisé 12 heures après la dose dans l'étude de Levine¹⁰⁶. De plus, on doit garder à l'esprit que cette étude a été effectuée en 1989 dans un contexte postopératoire de chirurgie orthopédique et que l'extrapolation de ces données à la population médicale actuelle peut être discutable. En 2015, Egan et collaborateurs, dans leur revue de littérature, ont fait une analyse sommaire de sept études qui incluaient des populations chirurgicales et médicales (soit quatre études à répartition aléatoire (deux orthopédiques, une chirurgicale,

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

une médicale); une analyse de sous-groupe de cinq petites études à répartition aléatoire; et deux études de cohorte) totalisant 2 056 patients. Cette revue avait pour but d'évaluer la corrélation entre les valeurs d'activité anti-Xa et les événements (hémorragies et thromboses), mais aucune corrélation n'a pu être établie selon les auteurs²⁵.

Les monographies, quant à elles, ne précisent pas de cible spécifique d'activité anti-Xa au pic en prophylaxie, bien que le pic moyen obtenu soit de 0,4 U/ml pour l'énoxaparine 40 mg et 0,49 U/ml pour la daltéparine de 5 000 U^{3,4}. Le pic de la tinzaparine en prophylaxie est beaucoup plus bas (0,15 U/ml) avec la dose de 3 500 U, mais cette molécule n'a pas l'indication en thromboprophylaxie médicale². L'étude de Bara menée en 1999 rapporte un pic d'activité anti-Xa situé entre 0,55 et 0,59 U/ml pour l'énoxaparine dosée à 40 mg SC *ID* et entre 0,36 à 0,40 U/ml pour la tinzaparine à 4 500 U SC *ID* (jour 1 au jour 14 en période postopératoire d'une chirurgie orthopédique)¹⁰². Le taux d'événements thromboemboliques évalué entre le jour 8 et le jour 14 a été similaire entre les deux groupes (autour de 20 %). Bien que le taux de saignements évalué au jour 0 et durant toute l'hospitalisation ait été supérieur avec l'énoxaparine, la différence n'était pas statistiquement significative. Aucune corrélation n'a pu être établie dans l'étude de Bara entre les thromboses et les niveaux d'activité anti-Xa visés pour ces 440 patients¹⁰². Cette étude confirme que deux HFPM peuvent entraîner des activités anti-Xa clairement différentes, tout en présentant une efficacité similaire sur le plan de la prévention des événements thromboemboliques, ceci vient confirmer la difficulté d'établir une cible unique pour toutes les HFPM.

Dans MEDENOX, une étude a évalué l'efficacité de l'énoxaparine dosée à 20 mg ou à 40 mg SC *ID* par rapport à un placebo en thromboprophylaxie médicale

après de 1 102 patients, la dose de 40 mg a permis une réduction de 63 % (RR 0,37 (0,22-0,63), $p < 0,0001$) des événements thromboemboliques à 14 jours, tandis que la dose de 20 mg n'a pas été plus efficace que le placebo (RR 1,02 (0,70-1,51), $p = 0,9$)³². Dans cette étude, les mesures d'activité anti-Xa ont été effectuées au jour 10 ± 4 auprès de 68 patients, et la dose de 20 mg a entraîné un pic d'activité anti-Xa moyen de 0,2 U/ml comparativement à 0,41 U/ml pour la dose de 40 mg³². Une grande distribution des valeurs d'activité anti-Xa a été constatée dans cette population. Il faut aussi prendre en considération que l'âge moyen des patients était de 72,5 ans et que les patients ayant une créatinine $> 150 \mu\text{mol/l}$ étaient exclus de l'étude. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'activité anti-Xa et l'incidence de TVP. L'étude PREVENT a été menée auprès de 3 706 patients médicaux et comparait la daltéparine à 5 000 U au placebo pendant 14 jours avec un suivi jusqu'à 90 jours. L'objectif principal de l'étude PREVENT était d'évaluer l'incidence d'événements thromboemboliques (TVP ou embolie pulmonaire symptomatique, TVP proximale asymptomatique) et de mort subite à 21 jours. La daltéparine a permis une réduction des événements thromboemboliques à 21 jours de 55 % (2,77 % par rapport à 4,96 % pour le placebo, $p = 0,0015$) sans aucune différence sur le plan de la mortalité³³. Par contre, aucune mesure de l'activité anti-Xa n'a été réalisée, et les patients ayant une créatinine $> 176 \mu\text{mol/l}$ étaient exclus de cette étude³³.

Ainsi, la seule étude qui semble avoir établi un lien entre les événements et les valeurs d'anti-Xa en prophylaxie est l'étude de Levine, mais le dosage de l'activité anti-Xa a été réalisé 12 heures après la dose¹⁰⁶. Avec ces résultats extrapolés¹⁰⁶ auxquels s'ajoutent ceux des recommandations tirées des articles de Samama et Nutescu, il est possible de proposer un pic d'activité anti-Xa se situant entre 0,2 et 0,4 U/ml en thromboprophylaxie médicale. Il faut toutefois garder à l'esprit la faible corrélation avec les événements cliniques de cette cible^{51,101}.

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Cette proposition est faite pour des considérations pratiques à l'intention des cliniciens, bien que la littérature soit assez pauvre à ce sujet mais inspirée

des lignes directrices publiées dans le CHEST en 2012 et des articles de revues traitant de ce domaine^{31,51,101}.

Traitement

Jusqu'à maintenant, une seule étude portant sur le SCA semble établir une corrélation entre les niveaux d'activité anti-Xa et les événements cliniques (mortalité cardiovasculaire)⁸⁹. Cette étude, effectuée avec l'énoxaparine à des doses de 1 mg/kg SC q12h a démontré, à la suite d'analyses multivariées, qu'une valeur d'activité anti-Xa au pic < 0,5 U/ml est un facteur prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours. Dans cette étude, l'activité anti-Xa a été mesurée après au moins deux doses, quatre à six heures après l'administration.

Par ailleurs, dans le traitement de l'EP et de la TVP, aucune cible d'activité anti-Xa n'est fortement appuyée par la littérature scientifique. Quelques études démontrent une certaine corrélation entre le niveau d'activité anti-Xa et les taux de saignements^{106,107}. Parmi celles-ci, l'étude de Levine, réalisée en 1989 et citée dans bon nombre de références, a établi un certain lien entre les valeurs d'activité anti-Xa et le risque de saignements (hématomes) ou de thromboses en période postopératoire de chirurgie orthopédique parmi les patients traités avec l'énoxaparine à doses prophylactiques¹⁰⁶. Par contre, cette étude présentait plusieurs biais (tel qu'ils sont décrits dans la section Prophylaxie): doses prophylactiques employées, absence de description de la population, validité externe limitée et activité anti-Xa mesurée 12 heures après la dose.

Une autre étude abondamment citée dans la littérature est l'étude prospective, à répartition aléatoire et à double insu de Nieuwenhuis réalisée en 1991 auprès de 194 patients présentant une TEV (115 TVP et 70 EP). Cette étude avait pour but de comparer l'HNF à la daltéparine q12h à

doses ajustées pour viser des valeurs d'activité anti-Xa entre 0,3-0,6 U/ml ou entre 0,4-0,9 U/ml selon le risque de saignements (doses exactes de daltéparine non spécifiées)¹⁰⁷. L'objectif primaire était d'évaluer les saignements majeurs et mineurs. Après un traitement s'échelonnant jusqu'à 8-9 jours, l'analyse univariée révèle la détermination de deux facteurs de risque de saignements majeurs indépendants, soit le statut de performance de la World Health Organisation (WHO) et la surface corporelle (SC). Ainsi, les patients avec une SC maximale de 2 m² présentaient une augmentation du risque de saignements de 7,3 fois. Une augmentation du risque de saignements proportionnellement au statut de performance a également été constatée (WHO grade 1: 4%, WHO grade 2: 12%, WHO grade 3: 25% et WHO grade 4: 29% de risque de saignement). Aucune corrélation n'a pu être établie avec l'activité anti-Xa. Par contre, on a noté une augmentation du risque de saignements de 10% pour le groupe témoin si l'activité anti-Xa (réalisée 4 h après la 1^{re} dose) était < 0,8 U/ml; de 14% si l'activité anti-Xa était > 0,8 U/ml; et de 60% si elle était > 1,0 U/ml. Bien qu'une augmentation du risque de saignements ait été observée lorsque l'activité anti-Xa était supérieure à 0,8, l'activité anti-Xa n'avait pas augmenté chez les patients qui présentaient un saignement majeur. Il est aussi possible que l'HNF et l'HFPM aient une capacité à induire des saignements indépendamment du degré d'activité anti-Xa⁶. Ces résultats démontrent que le suivi de l'activité anti-Xa ne permettrait pas de prévenir tous les saignements, puisque les résultats obtenus ne sont pas toujours de bons marqueurs.

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Outre l'étude de Nieuwenhuis, la sous-analyse de l'étude TIMI 11A rapporte une augmentation du risque de saignements avec une dose plus élevée d'énoxaparine (1,25 mg/kg SC q12h); augmentation corrélée par les valeurs d'activité anti-Xa⁷⁷. Tel que nous l'avons précisé précédemment, l'étude originale, publiée en 1997, avait pour objectif d'évaluer la sécurité de l'énoxaparine pour des patients souffrant de NSTEMI, aux doses de 30 mg IV suivi de 1 mg/kg ou 1,25 mg/kg SC q12h⁹⁰. Soulignons que cette étude a été réalisée dans un contexte où l'angioplastie n'était pas une première intention de traitement (approche prudente). Les patients ayant une créatinine > 2,0 mg/dl (> 176 µmol/l) en étaient exclus. Dans les deux groupes, le traitement a duré moins de 40 heures. Le creux moyen après la 3^e dose était de 0,5 U/ml avec une dose d'énoxaparine de 1 mg/kg SC q12h, et le pic moyen après la 3^e dose était de 1,0 U/ml. Il y a eu davantage d'hémorragies majeures jusqu'au jour 14 dans le groupe de 1,25 mg/kg, soit 6,5% par rapport à 1,9% dans le groupe de 1 mg/kg. Vingt-et-un (21) patients ont présenté un saignement majeur, saignement présent principalement au site d'insertion du cathéter. La mesure de l'activité anti-Xa a été réalisée auprès de 14 de ces patients. Le pic moyen d'activité anti-Xa, à la 3^e dose était de 1,8 U/ml (1,3 à 2,3 U/ml), et le creux moyen était de 0,5 U/ml (0,3-1,0 U/ml). Quant aux patients n'ayant pas présenté d'hémorragie majeure, les résultats indiquent un pic moyen à 1,4 U/ml et un creux moyen à 0,6 U/ml. Six (6) patients du groupe 1 mg/kg ont subi des hémorragies majeures, mais seulement deux patients ont subi une analyse d'activité anti-Xa (creux à 0,7 U/ml et 1,0 U/ml et pic à 1,2 U/ml et 1,9 U/ml)⁷⁷.

Dans les études cliniques ayant mené à la commercialisation et à l'indication des HFPM en traitement des TEV, tels que les TVP, la mesure de l'activité anti-Xa n'a souvent pas été réalisée. Lorsqu'elle était pratiquée, l'évaluation n'était pas faite dans un contexte d'ajustement en fonction de

cibles précises. Dans l'étude DVTENOX, réalisée par Simonneau et collaborateurs, l'activité anti-Xa faite au pic a été déterminée au jour 3, 6 et 9, mais les résultats n'ont pas servi à ajuster la dose d'énoxaparine à 1 mg/kg SC q12h, qui est demeurée constante tout au long de l'étude¹⁰⁸. Les résultats d'activité anti-Xa moyens étaient respectivement aux jour 2, 6 et 10 de $0,79 \pm 0,27$ U/ml, $0,90 \pm 0,27$ U/ml et $0,91 \pm 0,33$ U/ml. L'augmentation de l'activité anti-Xa entre le jour 2 et le jour 10 n'était pas statistiquement significative. Il n'y a eu aucune corrélation entre l'activité anti-Xa et l'évolution vénographique (image radiologique). Même chose avec les saignements mineurs, puisque les résultats d'activité anti-Xa étaient similaires à ceux des patients ne présentant pas de saignement. Janvier et collaborateurs n'ont observé aucune corrélation entre le niveau d'activité anti-Xa mesuré au pic et le changement vénographique, même parmi les patients ayant un résultat d'activité anti-Xa < 0,5 U/ml¹⁰⁹.

Plusieurs autres études n'ont pas réussi à démontrer une relation entre le niveau d'activité anti-Xa et les saignements ou les thromboses, autant en traitement qu'en prophylaxie^{53,107,110}. Une revue de littérature, publiée récemment par Egan et collaborateurs, est très exhaustive et présente une liste complète et détaillée de ces études²⁵. En fait, il appert que le risque de thrombose et de saignements est probablement mieux prédit par les facteurs de risque traditionnels que par les niveaux d'activité anti-Xa.

Les monographies vont aussi dans le même sens. Ainsi, la monographie de la tinzaparine précise qu'en ce qui concerne les doses thérapeutiques, les effets de la tinzaparine sur l'activité plasmatique anti-Xa peuvent servir à indiquer le taux de tinzaparine sérique². Cependant, les essais cliniques n'ont pas permis d'observer une corrélation linéaire entre l'activité anti-Xa et les effets antithrombotiques. De plus, il est important de prendre en compte le fait que les HFPM exercent une action anticoagulante

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

par de multiples mécanismes et que l'activité anti-Xa seule est probablement insuffisante pour mesurer l'ampleur de l'effet clinique^{19,25}. Par contre, dans les quatre monographies d'HFPM, les différentes compagnies rapportent que les patients anticoagulés avec une HFPM risquent davantage de complications de saignements majeurs si leur taux plasmatique anti-Xa approche 2,0 U/ml¹⁻⁴. Cette valeur de 2,0 U/ml ne semble pas avoir été établie à la suite d'études cliniques, mais probablement à la demande de Santé Canada lors de la commercialisation des différentes HFPM.

À la lumière de ces différentes études, il apparaît que l'activité anti-Xa est peu corrélée avec les événements cliniques et que le suivi avec ajustement des doses n'a pas permis de réduire les événements thromboemboliques ou les saignements. On peut toutefois ressortir quelques éléments intéressants :

- Il semble y avoir une certaine corrélation entre le risque de mortalité en présence d'un SCA et d'un anti-Xa < 0,5 U/ml après l'administration de l'énoxaparine à 1 mg/kg SC q12h (anti-Xa mesuré au pic quatre à six heures après l'administration d'au moins une 2^e dose)⁸⁹ (cible d'efficacité).
- Une augmentation du risque de saignements est possible si l'anti-Xa est supérieur à 1,5 U/ml en présence de SCA lorsqu'il y a administration de l'énoxaparine dosée à 1 mg/kg SC q12h (anti-Xa mesuré au pic après la 3^e ou 5^e dose)⁷⁷ (cible de sécurité).
- Le risque de saignements semble augmenter de 80 % si le premier anti-Xa réalisé quatre heures après la dose est supérieur à 1,0 U/ml lors de l'administration de la daltéparine q12h¹⁰⁷ (cible de sécurité).
- Les monographies de toutes les HFPM mentionnent qu'un risque hémorragique est présent lorsque l'activité anti-Xa est supérieure à 2,0 U/ml, bien que

cette information ne semble pas appuyée par des données probantes¹⁻⁴ (cible de sécurité).

- Il existe peu de données dans la littérature établissant clairement l'intervalle thérapeutique de l'activité anti-Xa.
 - o Les experts recommandent, selon les dernières lignes directrices publiées dans le CHEST en 2012³¹, un pic d'activité anti-Xa (quatre heures après la dose):
 - o Administration q12h (énoxaparine et nadroparine): 0,6 à 1,0 U/ml;
 - o Administration q24h:
 - Énoxaparine : > 1,0 U/ml;
 - Daltéparine : 1,05 U/ml;
 - Tinzaparine : 0,85 U/ml;
 - Nadroparine : 1,3 U/ml;

Après l'évaluation des données disponibles et étant donné que l'activité anti-Xa moyenne dans une population « normale » (non obèse et sans insuffisance rénale) sous énoxaparine à 1 mg/kg SC q12h est de 1,12 U/ml, un intervalle de 0,5-1,5 U/ml nous apparaît sécuritaire lors de l'utilisation biquotidienne d'une HFPM¹³. Cette cible inclut aussi les pics d'activité anti-Xa attendus pour l'énoxaparine, la daltéparine et la nadroparine, selon leurs monographies respectives, lorsqu'elles sont administrées q12h^{1,3,4}. Bien que les différentes HFPM puissent entraîner des activités anti-Xa fort différentes, les membres du comité ont convenu de conserver un intervalle unique d'activité anti-Xa (tableau 3). Le tableau suivant (tableau 2) fait un résumé des valeurs visées d'activité anti-Xa pour chaque HFPM. Il faut souligner que les pics d'activité anti-Xa attendus avec la tinzaparine sont nettement différents, et le nomogramme d'ajustement proposé (tableau 3) ne devrait pas être utilisé lors de l'administration de la tinzaparine. En conséquence, le tableau 3 ne fait référence qu'à l'énoxaparine, à la daltéparine et à la nadroparine.

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Tableau 2. Valeurs de l'activité anti-Xa pour chaque HFPM selon différentes références^{1-4, 6, 2,5 31, 51, 100}

| | Énoxaparine | Daltéparine | Nadroparine | Tinzaparine |
|--|-----------------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| Prophylaxie | | | | |
| Pic ¹ moyen selon la monographie (U/ml) | 0,40 | 0,49 ± 0,13 | ND | 0,15 |
| Traitement - administration aux 12 heures (q12h) | | | | |
| Pic moyen obtenu selon la monographie (U/ml) | TEV: 0,91 SCA: 1,00-1,10 | TEV: 0,61 ± 0,17 SCA: 0,91 ± 0,32 ² | TEV: 0,90 SCA: ND | TEV: 31-0,42 SCA: NI |
| Pic visé selon la monographie (U/ml) | TEV: < 1,15 SCA: < 1,15 | TEV: < 1,00 SCA: < 1,60 ² | TEV: 0,50-1,10 SCA: 1,20 | ND |
| Pic visé selon le CHEST (U/ml) | 0,60-1,00 | ND | 0,60-1,00 | ND |
| Creux visé selon la monographie (U/ml) | TEV: < 0,30 SCA: < 0,30 | TEV: > 0,10 SCA: > 0,10 | TEV: 0,20-0,40 SCA < 0,40 | ND |
| Traitement - administration chaque 24 heures (q24h) | | | | |
| Pic moyen obtenu selon la monographie (U/ml) | 1,70 | 1,20 ± 0,43 | 1,300 | 0,70 |
| Pic visé selon la monographie (U/ml) | < 1,70 | < 1,70 | 1,20-1,80 | < 1,80 |
| Pic visé selon le CHEST (U/ml) | > 1,00 ou 1,00-2,00 | 1,05 | 1,30 | 0,85 |
| Creux visé selon la monographie (U/ml) | < 0,30 | < 0,30 | < 0,20 | < 0,30 |

CHEST: lignes directrices de l'American College of Chest Physicians publiées dans le CHEST, ID: 1 fois par jour, ND: non disponible, NI: non indiqué, SCA: syndrome coronarien aigu, TEV: thromboembolie veineuse (TVP et/ou EP);

1. Les pics de l'activité anti-Xa ont été obtenus quatre heures après l'administration de l'HFPM.
2. Niveaux d'anti-Xa différents pour la daltéparine, car la dose utilisée pour le SCA est de 120 U/kg SC q12h comparativement à 100 U/kg SC q12h en traitement des événements thromboemboliques (voir tableau 1).

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

Tableau 3. Proposition d'un nomogramme d'ajustement de la daltéparine, de l'énoxaparine et de la nadroparine (excepté la tinzaparine) à doses thérapeutiques en fonction de la valeur de l'activité anti-Xa (pic) pour des considérations pratiques établies par le comité d'anticoagulothérapie de l'IUCPQ-ULaval (adapté de^{51,111,112})

| Pour l'administration chaque 24 heures (q24 h) | | |
|---|----------------|---|
| HFPM ¹ | Anti-Xa (U/ml) | Ajustement suggéré |
| Daltéparine 200 U/kg <i>ID</i> ou Énoxaparine 1,5 mg/kg <i>ID</i> ou Nadroparine 171 U/kg <i>ID</i> | 1 à 2 | < 1 : Aucun ajustement d'emblée; envisager l'augmentation de la dose de 10-25% pour ceux ayant une dose ajustée (dose plafonnée selon le poids ou ajustée selon la fonction rénale) 1,0-2,0 : Aucun ajustement > 2,0 : Cesser HFPM. Mesurer l'activité anti-Xa après 24 h, reprendre lorsque < 1,0 et ↓ la dose initiale de 40% |
| Pour l'administration chaque 12 heures (q12h) | | |
| HFPM ¹ | Anti-Xa (U/ml) | Ajustement suggéré |
| Daltéparine 100 U/kg q12h ou Énoxaparine 1 mg/kg q12h ou Nadroparine 86 U/kg q12h Énoxaparine 1 mg/kg SC <i>ID</i> ² [dose ajustée en IR, voir page 37 (section IR)] | 0,5 à 1,5 | < 0,5 : Aucun ajustement d'emblée; envisager l'augmentation de la dose de 10-25% pour ceux ayant une dose ajustée (dose plafonnée selon le poids ou ajustée selon la fonction rénale) 0,5-1,5 : Aucun ajustement 1,51 – 2,0 : ↓ 30%. Pic d'activité anti-Xa dans 24-48 heures. > 2,0 : Cesser HFPM. Mesurer l'anti-Xa chaque 12 heures et reprendre lorsque < 0,5 et ↓ la dose initiale de 40% |

1. La tinzaparine a été exclue puisqu'elle amène des pics très différents des autres HFPM.

2. Pour plus de précision concernant l'activité anti-

Xa visé lorsque l'énoxaparine est ajustée à la dose de 1 mg/kg SC *ID* en insuffisance rénale (CICr ≤ 30 ml/min), vous référer à la section Insuffisance rénale.

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA



RECOMMANDATIONS

4.3 Lors du traitement, un creux $\leq 0,4$ U/ml pourrait être considéré comme une valeur sécuritaire.

Le creux doit être fait ou avoir eu lieu immédiatement avant la dose suivante ou dans l'heure qui précède la dose suivante⁵¹. La mesure du creux est une pratique intéressante, étant donné qu'elle est très facile à effectuer et que le risque qu'elle ne soit pas faite au bon moment est faible. Toutefois, les données cliniques liées à la mesure du creux sont quasi inexistantes. En clinique, l'intérêt de la réalisation du creux se fait surtout sentir dans la population atteinte d'insuffisance rénale, pour l'évaluation de l'accumulation des HFPM.

Une des seules études cliniques majeures ayant mesuré l'activité anti-Xa au pic et au creux d'une HFPM est une sous-analyse de l'étude TIMI 11A^{77,90} réalisée avec l'énoxaparine. L'étude originale, publiée en 1997, avait pour objectif d'évaluer la sécurité de l'énoxaparine pour des patients présentant un NSTEMI à une dose de 30 mg IV suivie de 1 mg/kg SC q12h ou de 1,25 mg/kg SC q12h⁹⁰. Les patients ayant une créatinine > 176 $\mu\text{mol/l}$ étaient exclus de l'étude. La sous-analyse évaluait les effets de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et du poids sur l'activité anti-Xa lorsque l'énoxaparine, à raison de 1 mg/kg SC q12h, était utilisée pour le SCA. L'activité anti-Xa a été mesurée au creux après la 3^e dose (jour 2), et le creux moyen obtenu était de $0,58 \pm 0,35$ U/ml parmi les patients

ayant une $\text{ClCr} > 80$ ml/min ($n = 243$ patients)⁷⁷. À noter que tous les patients avaient reçu un bolus IV de 30 mg d'énoxaparine. Aucune corrélation n'a pu être établie entre la valeur du creux et les saignements. Rappelons que l'étude TIMI 11A a été réalisée dans les années 1990 et que l'extrapolation au contexte clinique actuel, comprenant une prise en charge et une pharmacothérapie différentes, notamment avec l'utilisation de nouveaux antiplaquettaires, est difficile.

Selon les différentes monographies des HFPM, le creux visé devrait être $< 0,3$ U/ml avec l'utilisation d'une dose q12h, et les résultats de la sous-analyse de l'étude TIMI 11A diffèrent des recommandations des monographies²⁻⁴. Dans cette étude, le creux avait augmenté parmi les insuffisants rénaux ($0,83 \pm 0,49$ U/ml si $\text{ClCr} < 40$ ml/min; $0,71 \pm 0,42$ U/ml pour $\text{ClCr} 40-80$ ml/min) alors qu'il était de $0,58 \pm 0,35$ U/ml parmi les patients ayant une $\text{ClCr} > 80$ ml/min⁷⁷. Toutefois, on peut constater une très grande hétérogénéité dans les valeurs de creux et une augmentation relativement proportionnelle du pic ($1,58 \pm 0,58$ U/ml si $\text{ClCr} < 40$ ml/min; $1,41 \pm 0,44$ U/ml pour $\text{ClCr} 40-80$ ml/min et $1,25 \pm 0,37$ U/ml pour $\text{ClCr} > 80$ ml/min). Bien que ceci ne fasse pas l'objet de l'étude, les résultats de Becker indiquent clairement que le creux et le pic sont directement

SECTION 4. VALEURS DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA

liés et qu'une différence d'environ 0,67 à 0,75 U/ml entre le creux et le pic existe, peu importe le stade d'insuffisance rénale⁷⁷.

En 2004, Ma et collaborateurs ont développé un nomogramme d'ajustement basé sur le creux en relation avec des données pharmacocinétiques de l'énoxaparine en insuffisance rénale⁸⁷. Ces données provenaient de la compagnie et de l'étude TIMI 11A où un creux > 0,5 U/ml était considéré élevé^{77,87}. Selon leur nomogramme d'ajustement, la dose d'énoxaparine devait être diminuée de 1 mg/kg SC q12h à ID en présence d'un creux supérieur à 0,5 U/ml. Ma et collaborateurs n'ont pas effectué d'anti-Xa au pic. Le creux des 65 patients ayant une ClCr < 30 ml/min a été mesuré avant la 3^e dose (jour 2) et la valeur d'anti-Xa visée se situait entre 0,2 à 0,3 U/ml (cible précisée dans la monographie)⁴. Si le creux était ≥ 0,4 U/ml, il devait être validé une deuxième fois, puis une diminution de dose d'énoxaparine était réalisée s'il demeurait ≥ 0,5 U/ml. Une des seules autres études ayant évalué la mesure du creux au lieu de celle du pic est l'étude de Rodger réalisée en 2012¹¹³. Cette étude visait un creux < 0,2 U/ml. La

mesure du pic n'a pas été effectuée, et la mesure du creux se justifiait par la population étudiée : patient en hémodialyse recevant de la daltéparine ou de la tinzaparine lors d'une désanticoagulation en vue d'une chirurgie (voir section hémodialyse ci-dessus).

Bien que la mesure du creux semble d'intérêt dans la population atteinte d'insuffisance rénale, il existe peu de données disponibles sur la cible à viser et encore moins sur la corrélation avec les événements cliniques. Selon l'ensemble des données disponibles, il semble sécuritaire de viser un creux ≤ 0,4 U/ml. Selon les données de l'étude de Becker qui conclut que le pic se situe habituellement autour de 0,7 à 0,8 U/ml au-dessus du creux, en visant cette valeur de creux (≤ 0,4 U/ml), on respecterait les cibles d'un pic inférieur à 1,2 U/ml lors d'une administration q12h⁷⁷. Cette cible a aussi été amenée par Carrier et collaborateurs dans un guide de pratique du traitement de la TVP pour les patients atteints d'un cancer (recommandations d'experts)¹¹⁴. De plus amples études seront nécessaires pour évaluer la corrélation creux/pic et le creux exact à viser.



RÉFÉRENCES

1. GlaxoSmithKline. Monographie de la nadroparine (Fraxiparine). Mississauga, Ontario. Mai 2011. . 2011.
2. Leo-pharma. Monographie de la tinzaparine (Innohep). Thornhill, Ontario. Mars 2016. . 2016.
3. Pfizer. Monographie de la daltéparine (Fragmin). Kirkland (Québec). Décembre 2013. . 2013.
4. Sanofi-Aventis. Monographie de l'énoxaparine (Lovenox). Laval, Québec. Juillet 2014. . 2014.
5. Garceau C. Nouveautés dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Le Médecin du Québec* 2007;42(12):45-51.
6. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-59S.
7. Dialysable. TdBaMsp. Tableau de Bailie and Manson's pour dialysable.
8. Laposata M, Green D, Van Cott EM, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(9):799-807.
9. Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux JF, et al. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Fragmin-Study Group. *Thromb Haemost* 1994;71(6):698-702.
10. Saliba W, Nitzan O, Rock W, et al. Non-therapeutic anti-FXa levels are common among medical ward patients treated with enoxaparin. *Ann Hematol* 2011;90(11):1345-51.
11. Ramos-Esquivel A, Salazar-Sanchez L. Non-therapeutic anti-Xa levels in medical patients receiving anticoagulant therapy with enoxaparin. *Thromb Res* 2013;132(4):433-6.
12. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 1977;89(5):1018-29.
13. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005;116(1):41-50.
14. Mahe I, Drouet L, Chassany O, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis: a suitable monitoring in elderly patients? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(3):134-6.
15. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost* 2000;26 Suppl 1:31-8.
16. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, et al. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost* 1998;79(6):1162-5.
17. GlaxoSmithKline. Monographie du fondaparinux (Arixtra). Mississauga, Ontario. Juillet 2013. . 2013.
18. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2(4):547-50.
19. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001;21(2):218-34.
20. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(5):519-22.
21. Goland S, Schwartzberg S, Fan J, et al. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low-molecular-weight heparin: peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19(5):451-6.
22. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis* 1996;26 Suppl 2:24-38.
23. Thery C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;85(4):1380-9.
24. Poggiani E, Bucciarelli P, Bregnani R, et al. Effect on haemostasis of repeated subcutaneous administration of CY 216 in volunteers (abstract 2410). . *Thromb Haemost* 1991;651:1358.
25. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm* 2015;68(1):33-47.
26. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010;125(3):220-3.

RÉFÉRENCES

27. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, et al. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012;87(7):740-3.
28. Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, et al. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother* 2011;45(11):1356-62.
29. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014;111(1):88-93.
30. Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2010;20(4):487-91.
31. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
32. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
33. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
34. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(4):341-6.
35. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165(3):341-5.
36. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
37. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis* 2015.
38. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(5):625-31.
39. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(3):308-18.
40. Hainer JW, Barrett JS, Assaid CA, et al. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost* 2002;87(5):817-23.
41. Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(7):683-7.
42. Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, et al. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31(1):42-8.
43. Davidson BL, Buller HR, Decousus H, et al. Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost* 2007;5(6):1191-4.
44. Deal EN, Hollands JM, Riney JN, et al. Evaluation of therapeutic anticoagulation with enoxaparin and associated anti-Xa monitoring in patients with morbid obesity: a case series. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(2):188-94.
45. Spinler SA, Ou FS, Roe MT, et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):631-8.
46. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003;146(1):33-41.
47. Al-Yaseen E, Wells PS, Anderson J, et al. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):100-2.
48. Lalama JT, Feeney ME, Vandiver JW, et al. Assessing an enoxaparin dosing protocol in morbidly obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(4):516-21.

RÉFÉRENCES

49. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134(3):191-202.
50. Phillips KW, Dobesh PP, Haines ST. Considerations in using anticoagulant therapy in special patient populations. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(15 Suppl 7):S13-21.
51. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, et al. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009;43(6):1064-83.
52. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):71-87.
53. Walenga JM, Hoppensteadt D, Fareed J. Laboratory monitoring of the clinical effects of low molecular weight heparins. *Thromb Res Suppl* 1991;14:49-62.
54. Yee JY, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):293-7.
55. Anderson A, Caggiula A, Klahr S, et al. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):18-33.
56. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
58. (NKDEP). NKDEP. CKD and drug dosing: information for providers. , Avril 2015. .
59. Lessard S, Blanchet M, Morin N, et al. Votre expérience avec l'estimation de la fonction rénale selon différentes formules mathématiques. *Pharmactuel* 2012;45(1):43-51.
60. Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476-86.
61. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 2011;140(2):374-81.
62. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139(1):69-79.
63. Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2007;97(4):581-6.
64. Chan KE, Thadhani RI, Maddux FW. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013;84(3):555-61.
65. Elsaid KA, Collins CM. Initiative to improve thromboprophylactic enoxaparin exposure in hospitalized patients with renal impairment. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(5):390-6.
66. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):757-65.
67. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1805-12.
68. Cook D, Douketis J, Meade M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008;12(2):R32.
69. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 2005;20(4):357-63.
70. Kani C, Markantonis SL, Nicolaou C, et al. Monitoring of subcutaneous dalteparin in patients with renal insufficiency under intensive care: an observational study. *J Crit Care* 2006;21(1):79-84.
71. Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, et al. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):552-8.
72. Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, et al. Prospective observational cohort study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with peritoneal dialysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):850-2.
73. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, et al. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):1966-72.

RÉFÉRENCES

74. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144(9):673-84.
75. Sanofi-Aventis. Communication 20 octobre 2014 – Emploi de Lovenox en insuffisance rénale: données de pharmacocinétique, 2014.
76. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, et al. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med* 2012;172(22):1713-8.
77. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143(5):753-9.
78. Hulot JS, Vantelon C, Urien S, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit* 2004;26(3):305-10.
79. Bruno R, Baille P, Retout S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(4):407-14.
80. Monreal M, Falga C, Valle R, et al. Venous thrombolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Am J Med* 2006;119(12):1073-9.
81. Lachish T, Rudensky B, Slotki I, et al. Enoxaparin dosage adjustment in patients with severe renal failure: antifactor xa concentrations and safety. *Pharmacotherapy* 2007;27(10):1347-52.
82. Hammerstingl C, Omran H, Bonn Registry of Alternative Anticoagulation to Prevent Vascular E. Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2009;101(6):1085-90.
83. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, et al. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000;20(7):771-5.
84. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J* 2005;26(21):2285-93.
85. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004;125(3):856-63.
86. Fox KA, Antman EM, Montalescot G, et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(23):2249-55.
87. Ma JM, Jackevicius CA, Yeo E. Anti-Xa monitoring of enoxaparin for acute coronary syndromes in patients with renal disease. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1576-81.
88. Chow SL, Zammit K, West K, et al. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003;43(6):586-90.
89. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110(4):392-8.
90. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1474-82.
91. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, et al. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1629-32.
92. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005;25(6):817-22.
93. Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D, et al. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep(R) in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res* 2011;128(1):27-34.
94. Pautas E, Gouin I, Bellot O, et al. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002;25(10):725-33.
95. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000;84(5):800-4.
96. Barrett JS, Gibiansky E, Hull RD, et al. Population pharmacodynamics in patients receiving tinzaparin for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39(10):431-46.

RÉFÉRENCES

97. Gyamfi C, Cohen R, Desancho MT, et al. Prophylactic dosing adjustment in pregnancy based upon measurements of anti-factor Xa levels. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18(5):329-31.
98. Sarig G, Blumenfeld Z, Leiba R, et al. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2005;94(5):980-5.
99. O'Connell MP, O'Leary M, MacKeogh L, et al. Is the monitoring of anti-Xa activity necessary in pregnant women undergoing thromboprophylaxis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114(1):12-4.
100. Bates SM, Greer IA, 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(2 Suppl):e691S-736S.
101. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;15(1):119-23.
102. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol* 1999;104(2):230-40.
103. Koller M, Schoch U, Buchmann P, et al. Low molecular weight heparin (KABI 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized, double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1986;56(3):243-6.
104. Leyvraz PF, Bachmann 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(6802):543-8.
105. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315(15):925-9.
106. Levine MN, Planes A, Hirsh J, et al. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparine low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62(3):940-4.
107. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, et al. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991;78(9):2337-43.
108. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993;153(13):1541-6.
109. Janvier G, Freyburger G, Winnock S, et al. An open trial of enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis of the leg. *Haemostasis* 1991;21(3):161-8.
110. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441-5.
111. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(1 Suppl):344S-70S.
112. Nutescu E, Dager W. Heparin, Low Molecular Weight Heparin, and fondaparinux.: *America Society of Health-System Pharmacist* 2007:177-202.
113. Rodger MA, Ramsay T, MacKinnon M, et al. Tinzaparin versus dalteparin for periprocedure prophylaxis of thromboembolic events in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):427-34.
114. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol* 2015;22(1):49-59.