

Existe-t-il dans la littérature des recommandations d'ajustement de dosage des héparines de faible poids moléculaire (HFPM) pour les patients en insuffisance rénale?

Amine Bouziane

révisé par Sylvie Hébert

Résumé

Les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) sont utilisées notamment dans la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses ainsi que des syndromes coronariens aigus. Les études cliniques sur les HFPM excluent les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il en résulte un manque de données dans la littérature et les monographies des HFPM sur l'ajustement de la dose chez les insuffisants rénaux. Nous verrons dans le présent article des suggestions d'ajustement de l'énoxaparine en insuffisance rénale chez des patients non dialysés. En attendant plus de recommandations à ce sujet, il faudra continuer à doser le facteur anti-Xa chez les patients insuffisants rénaux recevant une HFPM afin de minimiser les risques d'hémorragies.

Mots clés

Héparine de faible poids moléculaire, insuffisance rénale, ajustement

Les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) sont présentement utilisées dans le traitement de nombreuses maladies thrombotiques artérielles et veineuses¹. Les HFPM sont donc susceptibles d'être utilisées, entre autres, chez une population âgée qui peut présenter une fonction rénale diminuée². Malheureusement, la majorité des études cliniques effectuées sur les HFPM excluent les patients souffrant d'insuffisance rénale (IR)^{1,2}.

Ce fait explique le manque de données dans la littérature et les monographies des HFPM sur les régimes posologiques indiqués en IR.

La pharmacocinétique des HFPM diffère de celle de l'héparine non fractionnée (HNF)^{1,3}. En effet, contrairement à l'HNF, les HFPM ne se lient pas de façon importante aux cellules endothéliales, aux protéines plasmatiques et aux macrophages^{1,3}. L'élimination rénale non saturable est le mécanisme prédominant dans la clairance des HFPM, ce qui explique leur élimination linéaire et prévisible.

L'élimination de l'HNF est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et ce, malgré une élimination majoritairement non rénale³. Il est donc probable que l'élimination des HFPM, qui dépend largement de la voie rénale, soit également compromise en présence d'insuffisance rénale. D'ailleurs, des rapports

de cas dans la littérature font état de l'apparition d'événements hémorragiques à la suite de l'utilisation de HFPM chez des patients IR^{2,4}.

D'autre part, le 6^e consensus de l'ACCP (American College of Chest Physicians) sur la thérapie antithrombotique suggère d'effectuer le monitoring de l'activité des HFPM en insuffisance rénale¹. On recommande notamment de doser le facteur anti-Xa chez les patients insuffisants rénaux quatre heures après l'injection d'une dose régulière de HFPM ajustée en fonction du poids¹. Pour une administration biquotidienne, la valeur de l'anti-Xa devrait se situer entre 0,6 et 1 UI/mL¹. Pour une administration unique quotidienne de HFPM, une valeur d'anti-Xa se situant entre 1,0 et 2,0 UI/mL semble raisonnable¹.

Une recherche sur Medline (1990-2003) a été effectuée afin d'identifier la littérature pertinente sur le sujet. Plusieurs études pharmacocinétiques⁶⁻¹⁰ à petit échantillon ainsi que des revues d'études^{2,4} ont été identifiées. Celles-ci traitent principalement de l'accumulation du facteur anti-Xa avec les HFPM en insuffisance rénale. De ce nombre, nous avons sélectionné seulement deux études car elles suggèrent plus précisément des ajustements de doses des HFPM en fonction de la clairance à la créatinine (ClCr)^{5,6}.

Tout d'abord, Collet et coll. ont évalué le profil pharmacocinétique de l'énoxaparine chez 111 patients (moyenne d'âge : 66 ± 2 ans) admis soit pour cause d'angine instable (39,7 %) ou en raison d'un infarctus du myocarde non-Q (60,3 %)⁵.

Ces patients ont été traités avec 75 mg/jour d'aspirine et 1 mg/kg d'énoxaparine aux 12 heures. De plus, 23 % des patients ont également reçu des inhibiteurs des GPIIb/IIIa.

Chez les patients avec IR (ClCr < 60 mL/min), la dose d'énoxaparine a été réduite empiriquement selon la ClCr. La dose a par la suite été ajustée selon le niveau de l'activité anti-Xa mesurée à la troisième injection afin de viser une valeur de 0,5 à 1,0 UI/mL.

*Amine Bouziane, B.Pharm.,
est résident en pharmacie au Centre hospitalier de
l'Université de Montréal.*

*Sylvie Hébert, B.Pharm., M.Sc.,
est pharmacienne au Centre hospitalier de
l'Université de Montréal.*

Pour atteindre un degré d'activité anti-Xa similaire, les patients souffrant d'IR sévère (ClCr < 30 mL/min) ont eu besoin d'une dose d'énoxaparine inférieure par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (ClCr > 60 mL/min) ou comparativement aux patients souffrant d'IR modérée (ClCr 30-60 mL/min) (voir tableau I).

Selon Collet et coll., la dose optimale d'énoxaparine chez les patients souffrant d'angine instable dépend clairement de la fonction rénale et devrait être réduite d'emblée à 64 % de la dose recommandée chez les patients ayant une ClCr inférieure à 30 mL/min⁵.

Enfin, dans une petite étude pharmacocinétique menée auprès de 30 patients, la tinzaparine n'a pas présenté d'accumulation et ce, même à une clairance à la créatinine de 20 mL/min⁶. Les auteurs en ont conclu que la tinzaparine pouvait être administrée de façon sécuritaire pendant 10 jours à la dose de 175 UI/kg die chez des patients âgés et avec une clairance à la créatinine supérieure à 20 mL/min⁶. Cependant, cette recommandation sur la tinzaparine reste à être confirmée et validée par des études plus importantes.

Conclusion

En attendant des données plus concluantes dans la littérature, il importe de mesurer l'activité anti-Xa périodiquement chez les patients en IR non dialysés qui reçoivent une HFPM. En ce qui concerne l'énoxaparine, il est possible d'ajuster d'emblée la dose à 64 % de la dose recommandée lorsque cet agent est administré à un patient ayant une ClCr inférieure à 30 mL/min selon Collet et coll.⁵

Pour toute correspondance :
Amine Bouziane
Département de pharmacie
CHUM, Hôtel-Dieu
3840, rue St-Urbain
Montréal (Québec) H2W 1T8
Téléphone : (514) 890-8008

Abstract

Low molecular weight heparins (LMWH) are used for the prevention and treatment of venous thromboembolism and acute coronary syndrom. Clinical research on LMWH usually exclude patients with chronic renal failure and data is lacking regarding dosage adjustment of LMWH in patients with chronic renal failure. In this article, a review of the literature on dosage adjustment of enoxaparin in non dialysis patients is presented. It is recommended to dose anti-Xa factor in patients with chronic renal failure to minimize the risks of severe bleeding.

Key words

Low molecular weight heparin, kidney failure, dosage adjustment, anti-Xa factor

Références

- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et coll. Heparin and low-molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1, suppl):64S-94S.
- Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001;21:218-234.
- Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 37^e éd. Association des pharmaciens du Canada. Ottawa. 2002.
- Nagge J, Mark C, Hirsh, J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162:2605-2609.
- Collet J, Montalescot G, Choussat R et coll. Enoxaparin in unstable angina with renal failure. *Intern Journal of Cardiology* 2001;81-82.
- Signoret V, Pautas E, Fevrier M et coll. 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;84:800-804.
- Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C et coll. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and antithrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost* 1998;79:1162-1165.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF et coll. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991;63:385-390.
- Goudable C, Saivin S, Houin G et coll. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991;59:543-545.
- Becker et coll. 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 May;143(5):753-9.

Tableau I Ajustement posologique de l'énoxaparine selon la clairance à la créatinine

Étude de Collet et coll. ⁵	Clairance à la créatinine (mL/min)		
	< 30 (n = 28)	30-60 (n = 28)	> 60 (n = 55)
Énoxaparine mg/kg/12 h	0,64 ± 0,04	0,84 ± 0,03	0,92 ± 0,03
Anti-Xa (UI/mL)	0,95 ± 0,07	0,95 ± 0,05	1,01 ± 0,05
Saignement majeur (n)	0	1	0