



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Posologie de l'héparine sous cutanée à dose curative chez les
patients obèses en insuffisance rénale : étude comparative
monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin à 18h00
au Pôle Formation

Par Marine Van Ceunebroek

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Monsieur le Professeur Jean-Marc TRIVIER

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Vincent COLAS

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : anticoagulants oraux directs

ATCD : antécédents

AT : antithrombine

AVK : anti vitamines K

CICr : clairance de la créatinine

EP : embolie pulmonaire

FA : fibrillation atriale

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF IVSE : héparine non fractionnée en intra veineux à la seringue électrique

HSC : héparine sous cutanée

IMC : indice de masse corporelle

MDRD : modification of diet in renal disease

NO : non obèses

OB : obèses

TCA : temps céphaline activée

TVP : thrombose veineuse profonde

Vd : volume de distribution

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé | 10 |
| Introduction | 12 |
| Propriétés pharmacologiques de l'héparine sous cutanée [1], [2] | 12 |
| Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse [7] | 13 |
| Rationnel de l'étude | 14 |
| Matériels et méthodes | 18 |
| Les patients | 18 |
| Critères d'inclusion | 18 |
| Matériels | 19 |
| Méthodes | 22 |
| Caractéristiques de l'étude | 22 |
| Critère jugement principal | 22 |
| Critères de jugement secondaire | 22 |
| Méthodologie statistique | 23 |
| Résultats | 25 |
| Analyse bivariée comparant les obèses et les non obèses : | 25 |
| Caractéristiques de la population étudiée | 25 |
| Contexte de prescription | 27 |
| Résultats principaux | 29 |
| Analyse bivariée comparant les obèses aux non obèses en excluant les patients en période péri- opératoire | 37 |
| Analyse bivariée comparant le schéma à 2 injections au schéma à 3 injections | 40 |
| Caractéristiques de la population | 40 |
| Contexte de prescription | 41 |
| Résultats principaux | 43 |
| Discussion | 47 |
| Résultats principaux | 47 |
| Questions soulevées par l'étude | 48 |
| Quel devrait être le poids de référence pour prescrire la dose d'HSC ? | 48 |
| Comment réduire le délai pour arriver en zone thérapeutique ? | 50 |
| Comment monitorer l'HSC ? | 52 |
| Quelles alternatives à l'anticoagulation chez les patients obèses insuffisants rénaux ? | 55 |
| Existe – t – il un intérêt à faire 2 plutôt que 3 injections par jour pour l'HSC ? | 57 |
| Limites | 59 |
| Conclusion | 61 |

Références62

Résumé

L'héparine non fractionnée sous-cutanée est un anticoagulant couramment utilisé chez les obèses (IMC>30 kg/m²) en insuffisance rénale. Pourtant, il existe peu de données concernant les posologies à utiliser et l'efficacité de l'HSC dans cette population. Notre étude avait pour but de comparer les posologies en UI/kg/j, l'efficacité et les complications de l'HSC lors de son initiation à dose curative chez les patients insuffisants rénaux (Cl<60 ml/min) obèses et non obèses.

Nous avons réalisé une étude comparative, rétrospective et monocentrique afin de comparer les posologies d'HSC à 1, 2 et 3 jours de l'initiation du traitement (J1, J2, J3) et leur efficacité. Les patients obèses, en insuffisance rénale hospitalisés dans notre hôpital entre novembre 2015 et novembre 2016, présentant une indication d'anticoagulation curative par HSC (FA, TVP, EP, valves cardiaques mécaniques) ont été inclus. Un échantillon de patients NO de taille équivalente a été créé de manière chronologique sur la même période. L'analyse statistique a constitué en une description des données au sein de chaque groupe. Des tests de comparaison de moyennes et de proportions ont été réalisés avec seuil de significativité de 5%.

126 patients ont été inclus dont 56 OB et 70 NO. Les doses d'HSC curatives étaient significativement inférieures chez les patients OB vs NO puisque les doses relevées étaient à J1 de 306.1 ± 97.7 UI/kg/j pour les OB vs 370.9 ± 108.9 UI/kg/j pour les NO ($p<0.001$), à J2 de 277.1 ± 97 UI/kg/j pour les OB vs 365.2 ± 111.5 UI/kg/j pour les NO ($p<0.001$) et à J3 de 271.2 ± 109.2 UI/kg/j pour les OB vs 347.2 ± 120.1 UI/kg/j pour les NO ($p<0.001$). Les valeurs de TCA n'étaient pas différentes à J1 et J2. A J3, les patients OB présentaient des valeurs de TCA inférieures à celles des NO ($63.6 \pm 39.8s$ vs $82 \pm 48.3s$), mais cette différence n'était pas significative ($p=0.071$).

A J3, le TCA était en zone thérapeutique (entre 60 et 90 secondes) chez 30% des OB et 29.1% des NO ($p=0.39$). Il n'existait pas de différence en termes de complications thrombotiques ou hémorragiques.

Notre étude a montré que les doses d'HSC utilisées chez les OB et les NO en insuffisance rénale sont inférieures aux doses recommandées, à savoir 500UI/kg/j [1]. Chez les OB, les doses d'HSC en UI/kg/j sont significativement inférieures à celles des NO. Le schéma utilisé permet d'obtenir des TCA en zone thérapeutique de façon insuffisante dans les deux groupes, ce qui pose la question de la place de ce traitement et de sa surveillance.

Introduction

Propriétés pharmacologiques de l'héparine sous cutanée [1], [2]

L'héparine non fractionnée est un anticoagulant dit indirect qui exerce son activité anticoagulante via l'antithrombine qui est un inhibiteur de la coagulation.

L'HNF potentialise de plusieurs centaines de fois le pouvoir inhibiteur physiologique de l'AT vis à vis des facteurs activés de la coagulation, parmi lesquels le facteur X activé (FXa) et le facteur II activé, qui est la thrombine, XIIa, XIa, IXa, en proportion variable. Il en résulte *in vivo* une diminution de la génération de thrombine qui est l'enzyme clef de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Lorsque l'HNF arrive dans la circulation sanguine, elle entre en interaction avec de nombreuses protéines et facteurs plasmatiques autres que l'AT, ce qui réduit son activité anticoagulante.

La clairance plasmatique est biphasique, marquée dans un premier temps par une phase de fixation rapide et saturable sur les protéines plasmatiques, les cellules endothéliales, macrophagiques et hépatocytaires, avec une élimination par le système réticulo-endothélial, puis dans un second temps, par une phase de décroissance plasmatique plus lente non saturable par la clairance rénale. A dose thérapeutique, c'est la première phase d'élimination, rapide et saturable, qui est prépondérante, le rein n'intervenant donc pas dans son élimination.

L'HNF a une demi-vie dose-dépendante d'environ 90 minutes après injection sous-cutanée et de l'ordre de 45 à 60 minutes après injection intraveineuse.

Aux doses thérapeutiques, l'effet anticoagulant de l'HNF n'est pas linéaire car il dépend de la dose. Ainsi, après un bolus de 25 UI/kg, la demi-vie est d'environ 30

minutes, mais elle passe à 60 minutes après un bolus de 100 UI/kg et à 150 minutes après un bolus de 400 UI/kg [3], [4].

Les héparines sont utilisables par voie parentérale intraveineuse ou sous-cutanée. La biodisponibilité de l'HNF est de 30% par la voie sous cutanée, ce qui est à prendre en compte lors de sa prescription [5].

Ces différents paramètres de neutralisation, d'élimination, d'association aux cofacteurs varient selon les individus et chez un même sujet d'un moment à l'autre [6].

Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse [7]

L'obésité entraîne des modifications pharmacocinétiques des médicaments à chaque étape à savoir lors de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination.

L'absorption de médicaments est modifiée lors de l'utilisation de la voie sous cutanée et transdermique et également par voie orale secondaire à une accélération de la vidange gastrique [8], [9].

Concernant le volume de distribution, il dépend des propriétés physico-chimiques des médicaments ; ainsi une molécule hydrophile a un Vd quasiment similaire aux non obèses, alors que ce Vd est augmenté si cette molécule est lipophile [10].

La fixation sur les protéines plasmatiques est modifiée, secondairement à l'augmentation des protéines, du cholestérol et des triglycérides qui déplacent l'équilibre de fixation protéique des médicaments.

Finalement le volume de distribution chez les obèses subit des modifications qui dépendent entre autres des propriétés physico-chimiques de celles-ci.

La métabolisation des médicaments est affectée par l'activité enzymatique modifiée par le débit sanguin splanchnique qui est augmenté, ainsi que la clairance hépatique qui peut être altérée secondairement à la stéatose, voir à la fibrose, le résultat sur la métabolisation est dépendant du degré d'atteinte hépatique.

Pour terminer l'élimination est aussi adaptée avec une clairance rénale augmentée suite à la majoration du flux sanguin rénal, du volume de filtration glomérulaire, de la masse rénale, et également par une accélération de la vidange gastrique.

Rationnel de l'étude

L'anticoagulation à dose curative pour les maladies thrombo-emboliques par voie injectable en France se compose essentiellement des héparines de bas poids moléculaire et des héparines non fractionnées dont l'héparine sous cutanée. Il a été vendu en France en 2012, 181 millions de dose définie journalière d'HBPM, 24 millions pour les HNF et 14 millions pour les autres anticoagulants (fondaparinux, danaparoiïde, antithrombine III, protéine C humaine, argatroban, bivalirudine, argatroban) [11].

Cependant, jusqu'en juin 2017 les HBPM étaient contre indiquées de manière relative à dose curative en cas d'insuffisance rénale modérée avec une clairance entre 60 et 30 ml/min, et de manière absolue en cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance inférieure à 30 ml/min. (VIDAL 2016, communiqué de l'ANSM 09/2000) [12].

L'HSC est un médicament fréquemment prescrit dans nos hôpitaux du fait de sa présentation possible en seringue pré remplie, de son injection en sous cutanée permettant de se passer d'une voie veineuse périphérique.

Pour le choix de la voie d'administration de l'héparinothérapie à dose curative, il n'y a pas de supériorité de la voie intra veineuse par rapport à la voie sous cutanée, si l'on se fixe un même objectif de TCA. Afin d'atteindre cet objectif, il est nécessaire de prendre en compte la moindre biodisponibilité de l'HSC qui est de 30% [5], [13].

Or, le capital veineux de nos patients insuffisants rénaux est très précieux au vu de la possible évolution vers l'insuffisance rénale terminale pouvant nécessiter la réalisation d'une fistule artérioveineuse pour la réalisation de séance d'épuration extra rénale [14]. Ce capital veineux peut également être difficile d'accès et fragile notamment chez les patients obèses.

En France, le nombre de personnes en excès de poids représente près d'un français sur deux après 30 ans dont 16% d'obèses définis par un IMC > 30kg/m², de plus le département du Nord en détient le plus grand nombre avec 25.9% d'obèses, données retrouvées sur 29 000 personnes de 30 à 69 ans en 2013 faisant partie de la cohorte CONSTANCES [15].

L'insuffisance rénale est une pathologie fréquente en France, qui concerne plus de 82 000 personnes, et ce nombre augmente de plus de 2% chaque année [16].

La question de l'anticoagulation à dose curative chez les patients obèses insuffisants rénaux concerne donc une partie non négligeable de la population.

Cependant, il n'existe que très peu de données dans la littérature concernant la prescription d'une anticoagulation par héparine à dose curative chez les patients obèses insuffisants rénaux.

Il existe des études s'intéressant à l'utilisation de l'HSC à dose préventive chez les patients obèses. Celles-ci soulèvent le problème de prescrire la juste posologie

d'HSC soit en fonction du poids réel, ou du poids ajusté afin de trouver un compromis entre complications thrombotiques et hémorragiques.

Une méta analyse de 2014 comparant la prescription d'HSC à dose préventive en post opératoire de chirurgie bariatrique montre que le fait de prescrire des doses de HSC ajustées au poids réel permet de diminuer le risque de thromboses, sans augmenter le risque hémorragique comparé à des doses classiques d'HSC standard, c'est à dire non ajustée au poids [17].

Deux études comparant l'efficacité d'une dose classique d'HSC à 5000UI trois fois par jour contre une dose élevée 7500UI trois fois par jour en prévention des thromboses veineuses profondes chez des patients obèses ne retrouvent pas de différence en termes de complications thrombotiques [18], [19]. Cependant, l'une d'elle retrouve une majoration du risque hémorragique dans le groupe recevant des doses élevées d'HSC, et de plus, ce risque semble se majorer plus le grade d'obésité est élevé [7].

Cette notion de majoration du risque hémorragique chez les patients obèses se retrouve également lors de l'utilisation de HNF IVSE à dose curative lorsque la dose nécessaire est calculée à partir du poids réel total [20].

Par ailleurs les études s'intéressant à la prescription d'HNF IVSE à dose curative chez les patients obèses montrent que les doses nécessaires pour obtenir un TCA efficace sont plus basses que chez les patients NO lorsque celles-ci sont calculées à partir du poids réel [21]. Les doses nécessaires sont par ailleurs d'autant plus basses que le poids du patient est élevé, si l'on se base sur le poids réel pour le calcul de dose d'HSC [22].

Une revue de pratique monocentrique de 2011 réalisée pour évaluer les doses prescrites chez les obèses nécessitant une anticoagulation curative par HNF IVSE, révèle que les obèses reçoivent un bolus et une dose continue inférieure à celles recommandées, entraînant un délai supérieur à 24h pour atteindre un TCA en zone thérapeutique [23].

Une étude a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux obèses présentant un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST [24]. Celle-ci a comparé l'efficacité et la sécurité de l'énoxaparine aux HNF IVSE. Chez les patients obèses, on note une augmentation significative du risque hémorragique global ($p < 0.001$) et de décès, avec les HNF par rapport à l'énoxaparine. On ne note pas de différence significative de tolérance ou d'efficacité chez les insuffisants rénaux entre les HNF et l'énoxaparine. A noter dans cette étude que la proportion de patients obèses en insuffisance rénale est faible.

Ces différentes études laissent penser que la dose nécessaire pour les obèses est inférieure à celle des non obèses en se basant sur le poids réel total, et également qu'il existe une majoration du risque hémorragique chez les obèses.

Cependant, ces études ont la plupart du temps été réalisées chez des patients avec une fonction rénale normale et comparées à l'efficacité de l'HNF IVSE ou de l'HSC à dose préventive. Qu'en est-il chez les patients obèses insuffisants rénaux traités par HSC à dose curative ?

L'objectif de notre étude était de comparer les posologies en UI/kg/j, l'efficacité et les complications de l'HSC lors de son initiation à dose curative chez les patients insuffisants rénaux (CICr < 60 ml/min) obèses et non obèses.

Matériels et méthodes

Les patients

La population cible de l'étude concernait les patients hospitalisés au sein du groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille (GHICL), remplissant les critères d'inclusion suivants :

Critères d'inclusion

- Être sous HSC à dose curative c'est-à-dire avoir un objectif de TCA en secondes entre 60 et 90s [1], [25]–[27].
- Avoir une indication d'anticoagulation à dose curative, à savoir une EP, TVP, FA, valves mécaniques cardiaques, ischémie aigue de membre ou autre.
- Avoir une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min selon la formule de MDRD [28].
- Avoir un IMC ≥ 30 kg/m² pour le groupe obèse [29].
- Avoir un IMC < 30 kg/m² pour le groupe non obèse.

Matériels

Nous avons recueilli les données rétrospectivement à partir du logiciel TRACKCARE® qui est le logiciel de prescription et de gestion des dossiers informatisés au sein du GHICL.

Nous avons d'abord recensé les caractéristiques de la population à savoir :

- Âge
- Sexe
- Taille, en cm
- Poids, en kg
- IMC en kg/m²
- Clairance de la créatinine, en ml/min
- Décès au cours de l'hospitalisation
- Décès au cours de l'hospitalisation en lien avec la prescription d'HSC
- Présence d'antécédents hémorragiques ou thrombotiques

Nous avons récupéré les données concernant le contexte de prescription de l'HSC :

- La pathologie justifiant une prescription d'HSC à dose curative :
 - EP
 - TVP
 - FA
 - Valves mécaniques cardiaques
 - Ischémie aigue des membres inférieurs
 - Autre
- Le moyen d'anticoagulation précédent l'HSC :
 - AVK
 - AOD
 - HNF IVSE
 - HBPM
 - Aucun s'il s'agissait d'une introduction d'HSC d'emblée
- Le contexte péri opératoire

Enfin, les données relevées durant la période de prescription d'HSC étaient les suivantes :

- Posologie d'HSC en UI/kg/j
- Valeur de TCA en secondes
- Ratio de TCA correspondant au TCA patient / TCA témoin

En sachant que chacune de ces trois précédentes données était recueillie à J1, J2 et J3 du début de la prescription d'HSC.

- Délai entre la première injection d'HSC et le premier dosage de TCA en heures à J1
- TCA supérieurs à 180 secondes pendant la durée d'hospitalisation
- TCA supérieurs à 90 secondes pendant la durée d'hospitalisation
- Complications hémorragiques mineures pendant la durée d'hospitalisation
- Complications hémorragiques majeures pendant la durée d'hospitalisation
- Complications thrombotiques pendant la durée d'hospitalisation

Méthodes

Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, réalisée au sein du GHICL, du 1^{er} novembre 2015 au 1^{er} novembre 2016.

Le comité interne d'éthique de la recherche médicale (CIER) du GHICL a été consulté et a rendu un avis favorable à la réalisation de cette étude.

Critère jugement principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les posologies en UI/kg/j d'HSC lors de son initiation à dose curative chez les patients obèses (IMC > 30kg/m²) en insuffisance rénale (ClCr < 60ml/min).

Critères de jugement secondaire

Nos critères de jugement secondaire étaient :

- Comparer les valeurs de TCA en secondes à J1, J2 et J3
- Comparer le nombre de patients en zone thérapeutique, c'est-à-dire entre 60 et 90s de TCA, à J1, J2 et J3 entre OB et NO
- Comparer le nombre de patients en sous dosage et sur dosage à J1, J2 et J3 entre OB et NO
- Comparer le nombre de complications hémorragiques et thrombotiques pendant la durée du séjour hospitalier entre OB et NO
- Comparer le schéma thérapeutique à 2 injections contre 3 injections journalières d'HSC, sur toute notre population

Méthodologie statistique

Une analyse descriptive des données a tout d'abord été réalisée au sein de chaque groupe, obèse vs non obèse puis obèse vs non obèse en excluant les patients avec une prescription péri-opératoire et enfin le schéma 2 injections vs 3 injections : les moyennes et écart-types ont été calculés pour les variables quantitatives, les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.

Des analyses bivariées ont ensuite été réalisées. Les groupes obèses vs non obèses ont été comparé par des tests de comparaison de moyennes/médianes (test t de Student en cas de normalité ou de Mann-Whitney-Wilcoxon) et de proportions (Khi-2 ou Fisher en fonction des effectifs).

De la même manière, les groupes obèses vs non obèses en excluant les patients avec une prescription péri-opératoire ont été comparé, ainsi que les groupes schéma à 2 injections vs 3 injections. Pour certains tests, les p-valeurs ont été corrigées par la méthode de Holm afin de contrôler le risque d'erreur.

Lorsqu'un lien significatif était trouvé (au moins avant correction des p-valeurs) dans la comparaison des groupes obèses vs non obèses, nous avons cherché à évaluer l'impact de l'âge dans ces résultats, les moyennes d'âge entre ces deux groupes étant significativement différentes. Des modèles de régression linéaire multiple intégrant l'âge en plus du groupe dans les variables explicatives ont été mis en œuvre pour le TCA à J3 et le dosage de l'HSC à tous les temps.

Les conditions d'application de la régression (homoscédasticité et normalité des résidus) ont été vérifiées graphiquement et numériquement ; une transformation en logarithme était appliquée en cas de non-respect.

Pour le TCA à J3 cette transformation n'a pas permis de vérifier les conditions. Ainsi la corrélation entre l'âge et le TCA à J3 a été évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman et le test de significativité associé, les données n'étant pas normales.

Pour le dosage de l'HSC à tous les temps, un modèle de régression linéaire mixte a été testé mais en l'absence de vérification des conditions d'application même après transformation en logarithme, les dosages aux trois temps ont été analysés séparément. Ainsi trois modèles de régression linéaire multiple ont été mis en œuvre.

Les conditions d'application étaient vérifiées sur la donnée brute. Les p-valeurs des modèles ont donc pu être interprétées. Le même test de nullité de chaque coefficient de la régression ayant été répété trois fois pour les trois temps, les p-valeurs ont été corrigées par la technique de Holm au sein de chaque effet.

Nous considérons un seuil de significativité de 5% pour toutes les analyses.

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistique du Département de Recherche Médicale du GHICL. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.2).

Résultats

Entre le 1^{er} novembre 2015 et le 1^{er} novembre 2016, 126 patients insuffisants rénaux ont été inclus, dont 56 obèses et 70 patients non obèses consécutivement par ordre chronologique afin d'obtenir un échantillon de patients NO de taille équivalente.

Analyse bivariée comparant les obèses et les non obèses :

Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

| | Non obèse (n=70) | Obèse (n=56) | p-valeur |
|--|------------------|--------------|----------|
| Age | 86.1 ± 8.5 | 80.1 ± 9.7 | <0,001 |
| Sexe (F) | 47 (67.1%) | 33 (58.9%) | 0,44 |
| Taille (cm) | 164.8 ± 8.6 | 164.7 ± 8.8 | 0,99 |
| Poids (kg) | 64.6 ± 9.9 | 98.2 ± 18.7 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 23.6 ± 2.6 | 36 ± 5.9 | <0,001 |
| Clairance créatinine (ml/min) | 37 ± 11.2 | 34.7 ± 12.2 | 0,26 |
| Décès | 5 (7.1%) | 8 (14.3%) | 0,31 |
| Décès suite complications hémorragiques ou thrombotiques | 0 (0%) | 1 (1.8%) | 0,44 |
| ATCD hémorragique | 3 (4.3%) | 1 (1.8%) | 0,63 |
| ATCD thrombotique | 12 (17.1%) | 18 (32.1%) | 0,079 |

Notre population comportait donc 44.4% de patients obèses et 55.6% de non obèses.

On retrouve une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la moyenne d'âge, qui est de 86.1 ± 8.5 ans et de 80.1 ± 9.7 ans respectivement chez les NO et OB ($p < 0.001$).

Au vu de cette différence statistiquement significative entre les deux groupes, nous nous sommes posé la question de savoir si les résultats n'étaient pas davantage dû à la différence d'âge entre les deux groupes plutôt qu'aux groupes eux-mêmes. Pour cela des modèles de régression linéaire multiple intégrant le groupe et l'âge en variables explicatives ont été mis en œuvre, les conditions d'application de la régression étant vérifiées.

Nous avons constaté qu'une fois ajusté sur l'âge nous conservions l'effet groupe même après correction des p-valeurs avec à J1 ($p = 0.003$), J2 ($p < 0.001$) et J3 ($p = 0.003$). Les p-valeurs associées à l'âge n'étaient pas significatives.

Les autres caractéristiques entre les 2 groupes étaient similaires mis à part le poids et l'IMC ce qui était attendu au vu du sujet de notre étude. Ainsi le poids moyen chez les NO était de 64.6 ± 9.9 kg et de 98.2 ± 18.7 kg chez les OB ($p < 0.001$), et l'IMC était de 23.6 ± 2.6 kg/m² pour les NO et 36 ± 5.9 pour les OB ($p < 0.001$).

Contexte de prescription

Tableau 2 - Contexte de prescription de l'HSC

| | Non obèse (n=70) | Obèse (n=56) | p-valeur |
|---------------------------|------------------|--------------|----------|
| EP | 7 (10%) | 9 (16.1%) | 0,45 |
| TVP | 16 (22.9%) | 15 (26.8%) | 0,76 |
| FA | 51 (72.9%) | 32 (57.1%) | 0,097 |
| Valve cardiaque mécanique | 1 (1.4%) | 0 (0%) | 1 |
| Ischémie aigue de membre | 2 (2.9%) | 2 (3.6%) | 1 |
| Autres indications | 3 (4.3%) | 1 (1.8%) | 0,63 |
| Introduction HSC d'emblée | 15 (21.4%) | 14 (25%) | 0,79 |
| Période péri-opératoire | 12 (17.1%) | 15 (26.8%) | 0,27 |
| Relais AVK | 35 (50%) | 22 (39.3%) | 0,31 |
| Relais NACO | 2 (2.9%) | 4 (7.1%) | 0,41 |
| Relais HBPM | 6 (8.6%) | 4 (7.1%) | 1 |
| Relais HNF | 11 (15.7%) | 13 (23.2%) | 0,4 |

Concernant le contexte de prescription de l'HSC, à savoir l'indication de l'anticoagulation curative, le type d'anticoagulation précédente et la période péri opératoire, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Nous avons pu constater que l'indication la plus fréquente d'anticoagulation était la FA avec 72.9% chez les NO et 57.1% chez les OB ($p < 0.45$), venait ensuite la TVP 22.9% et 26.8% ($p = 0.76$), et l'EP 10% et 16.1% ($p = 0.76$), respectivement pour les NO et les OB.

L'HSC était le plus souvent introduite en relais d'AVK pour 50% des NO et 39.3% des OB ($p= 0.31$) et en seconde intention par l'HNF IVSE chez 15.7% des NO et 23.2% des OB ($p= 0.4$).

Enfin, nous avons dénombré au sein des 2 groupes autant de patients en période péri opératoire 17.1% chez les NO et 25% chez les OB ($p= 0.27$).

Résultats principaux

Tableau 3 - Prescription d'HSC.

| | Non obèses (n=70) | Obèses (n=56) | p-valeur | p-valeur corrigée |
|--|--|-------------------------------------|------------------|-------------------|
| Schéma à 3 injections | 46 (65.7%) | 29 (51.8%) | 0.16 | - |
| Délai 1ère prescription / 1er dosage (heure) | 5.9 ± 0.9 | 6.2 ± 2.7 | 0,5 | - |
| J1 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 370.9 ± 108.9 | 306.1 ± 97.7 | <0,001 | <0,001 |
| TCA | 45.9 ± 13.3 | 38.8 ± 10.3 | 0,24 | 0,47 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage | 1 (14.3%) 6 (85.7%) | 0 (0%) 10 (100%) | 0,41 | 0,41 |
| TCA ratio | 1.6 ± 0.5 | 1.4 ± 0.4 | 0,26 | 0,51 |
| J2 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 365.2 ± 111.5 | 277.1 ± 97 | <0,001 | <0,001 |
| TCA | 54.2 ± 32.5 | 51.2 ± 33.2 | 0,37 | 0,47 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 9 (17.3%) 38 (73.1%) 5 (9.6%) | 2 (4.8%) 35 (83.3%) 5 (11.9%) | 0,18 | 0,39 |
| TCA ratio | 1.9 ± 1.1 | 1.8 ± 1.2 | 0,42 | 0,51 |
| J3 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 347.2 ± 120.1 | 271.2 ± 109.2 | <0,001 | <0,001 |
| TCA | 82 ± 48.3 | 63.6 ± 39.8 | 0,024 | 0,071 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 16 (29.1%) 23 (41.8%) 16 (29.1%) | 12 (30%) 23 (57.5%) 5 (12.5%) | 0,13 | 0,39 |
| TCA ratio | 2.9 ± 1.7 | 2.2 ± 1.4 | 0,025 | 0,074 |

| | Non obèses (n=70) | Obèses (n=56) | p-valeur | p-valeur corrigée |
|--------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|
| TCA > 180s | 24 (35.8%) | 13 (24.1%) | 0,23 | - |
| TCA > 90s | 43 (64.2%) | 20 (37%) | 0,0053 | - |
| Complications hémorragiques mineures | 9 (12.9%) | 5 (8.9%) | 0,68 | - |
| Complications hémorragiques majeures | 1 (1.4%) | 2 (3.6%) | 0,58 | - |
| Complications thrombotiques | 2 (2.9%) | 1 (1.8%) | 1 | - |

Le délai (en heure) entre la première injection et le prélèvement sanguin pour la réalisation du TCA était de 6h en moyenne pour les deux groupes. Ce résultat était à interpréter avec prudence car il y existait 109 données manquantes.

Or, il est recommandé de réaliser un dosage sanguin pour évaluer l'efficacité de la dose HSC injectée, à mi-chemin entre deux injections. C'est-à-dire 4h après la première injection si le schéma d'injection choisi est de 3 injections par jour (toutes les 8 heures), ou 6h après la première injection si le schéma choisi est à 2 injections par jour (toutes les 12 heures) [30].

Dans notre population 65.7% des NO et 51.8% des OB ont reçu un schéma thérapeutique à 3 injections par jour, donc toutes les 8h.

A J1, les doses HSC administrées aux OB étaient significativement plus basses que celles des NO 306.1 ± 97.7 UI/kg/j vs 370.9 ± 108.9 UI/kg/j ($p < 0.001$), si l'on calculait les doses administrées en fonction du poids réel total [Figure 1].

Les valeurs de TCA ne différaient pas significativement entre les 2 groupes. Pour les NO le TCA moyen était de 45.9 ± 13.3 secondes et 38.8 ± 10.3 secondes pour les OB ($p = 0.47$) [Figure 2].

Le ratio de TCA, qui est le rapport TCA patient sur TCA témoin, n'était pas significativement différent entre NO et OB, respectivement 1.6 ± 0.5 et 1.4 ± 0.4 ($p=0.51$).

Ces chiffres étaient à interpréter avec prudence au vu du nombre de données manquantes, ils ne concernaient que 6 patients NO et 4 OB. Parmi ces 10 patients, dont nous avons un dosage de TCA à J1, seul un avait un TCA en zone thérapeutique, il s'agissait d'un patient NO.

A J2, les doses administrées basées sur le poids réel des patients étaient significativement plus basses chez les OB avec 277.1 ± 97 UI/kg/j vs 365.2 ± 111.5 UI/kg/j chez les NO ($p < 0.001$) [Figure 1].

Les valeurs de TCA ne différaient pas significativement entre OB et NO avec respectivement 51.2 ± 33.2 secondes vs 54.2 ± 32.5 secondes ($p = 0.47$), ni les ratios de TCA avec 1.8 ± 1.2 vs 1.9 ± 1.1 ($p = 0.51$).

En détaillant l'interprétation des valeurs de TCA, on observait que 4.8% des OB vs 17.3% des NO avait un TCA en zone thérapeutique et 83.3% des OB vs 73.1% des NO avait un TCA inférieur à 60 secondes et étaient donc sous dosés. D'autre part 11.9% des OB vs 9.6% des NO avaient un TCA supérieur à 90 secondes ($p = 0.39$).

Au vu de ces chiffres, nous pouvions constater qu'il existait une grande dispersion des valeurs de TCA, et également que plus de la moitié des patients indifféremment des groupes étaient sous dosés en HSC, en sachant qu'il existait 32 données manquantes (18 pour les NO et 14 pour les OB) [Figure 2].

A J3, les doses administrées basées sur le poids réel des patients étaient significativement plus basses chez les OB avec 271.2 ± 109.2 UI/kg/j vs 347.2 ± 120.1 UI/kg/j chez les NO ($p < 0.001$) [Figure 1].

On dénombrait à J3, 31 données manquantes concernant les surveillances biologiques, dont 15 chez les NO et 16 chez les OB.

Les valeurs de TCA étaient plus basses pour les OB 63.6 ± 39.8 secondes vs 82 ± 48.3 secondes pour les NO, mais cette différence n'était pas significative après correction des p-valeurs ($p = 0.071$). Le ratio de TCA moyen était plus bas chez les OB 2.2 ± 1.4 vs 2.9 ± 1.7 pour les NO, mais cette différence était également non significative après correction des p-valeurs ($p = 0.074$).

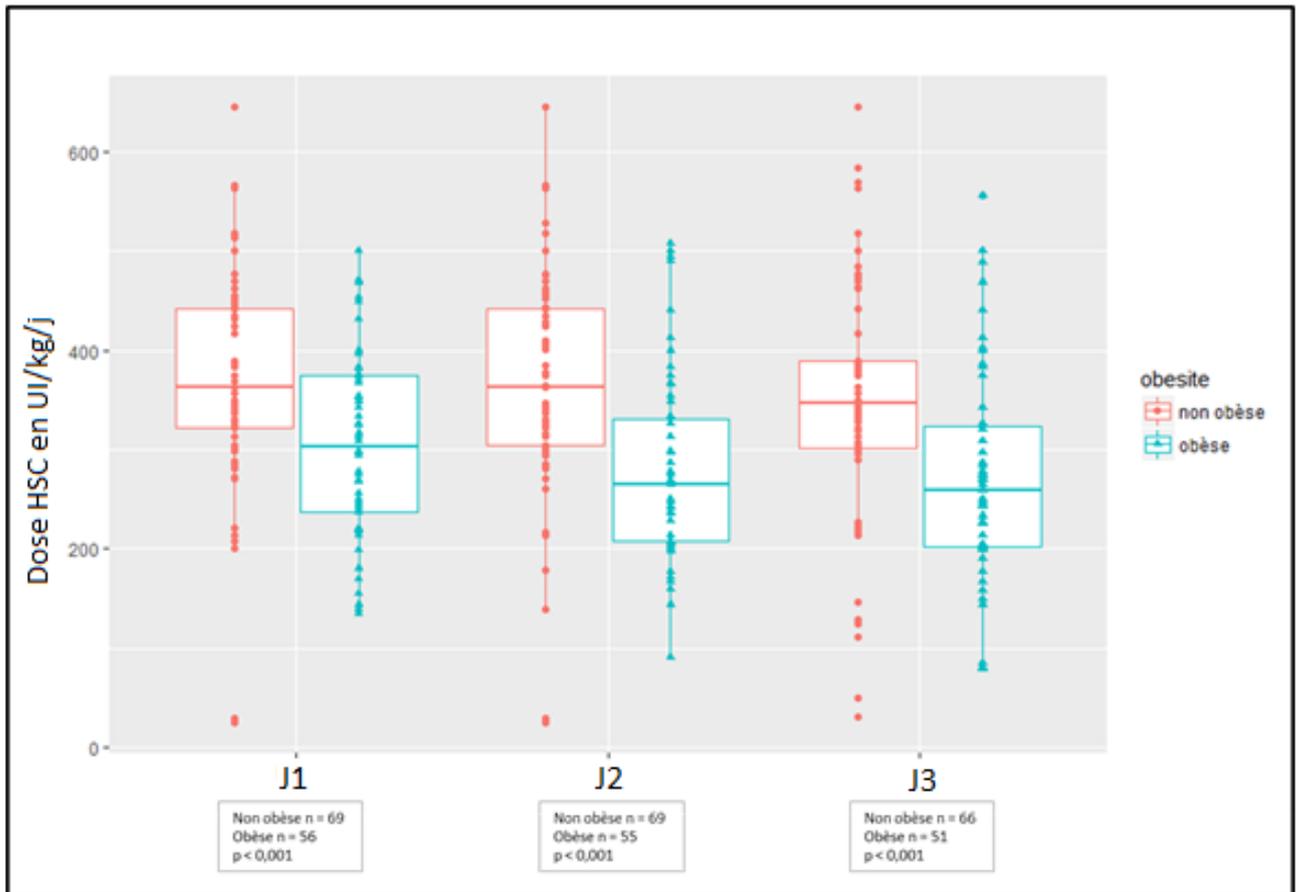
On observait que seul un tiers des patients avait un TCA en zone thérapeutique avec 30% des OB et 29.1% des NO ($p = 0.39$), environ la moitié étaient sous dosés avec un TCA inférieur à 60 secondes pour 57.5% des OB et 41.8% des NO. D'autre part, 12.5% des OB et 29.1% des NO étaient surdosés avec un TCA supérieur à 90 secondes ($p = 0.39$) [Figure 2].

Nous avons ensuite recherché les TCA supérieurs à 90 secondes, 180 secondes, les complications hémorragiques mineures et majeures et les complications thrombotiques pendant toute la durée du séjour à l'hôpital des patients.

Ainsi, il y avait significativement plus de TCA supérieur à 90 secondes et 180 secondes, et donc de surdosage chez les NO avec respectivement 64.2% vs 37% ($p = 0.0053$) et 35.8% vs 24.1% ($p = 0.23$). Cependant, on ne retrouvait pas de différence significative entre OB et NO concernant le nombre de complications hémorragiques mineures pour les OB 8.9% vs 12.9% pour les NO ($p = 0.68$), ni pour les complications majeures 3.6% vs 1.4% ($p = 0.58$).

Enfin, il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de nouvel épisode thrombotique durant l'hospitalisation avec 1.8% chez les OB et 2.9% chez les NO ($p = 1$).

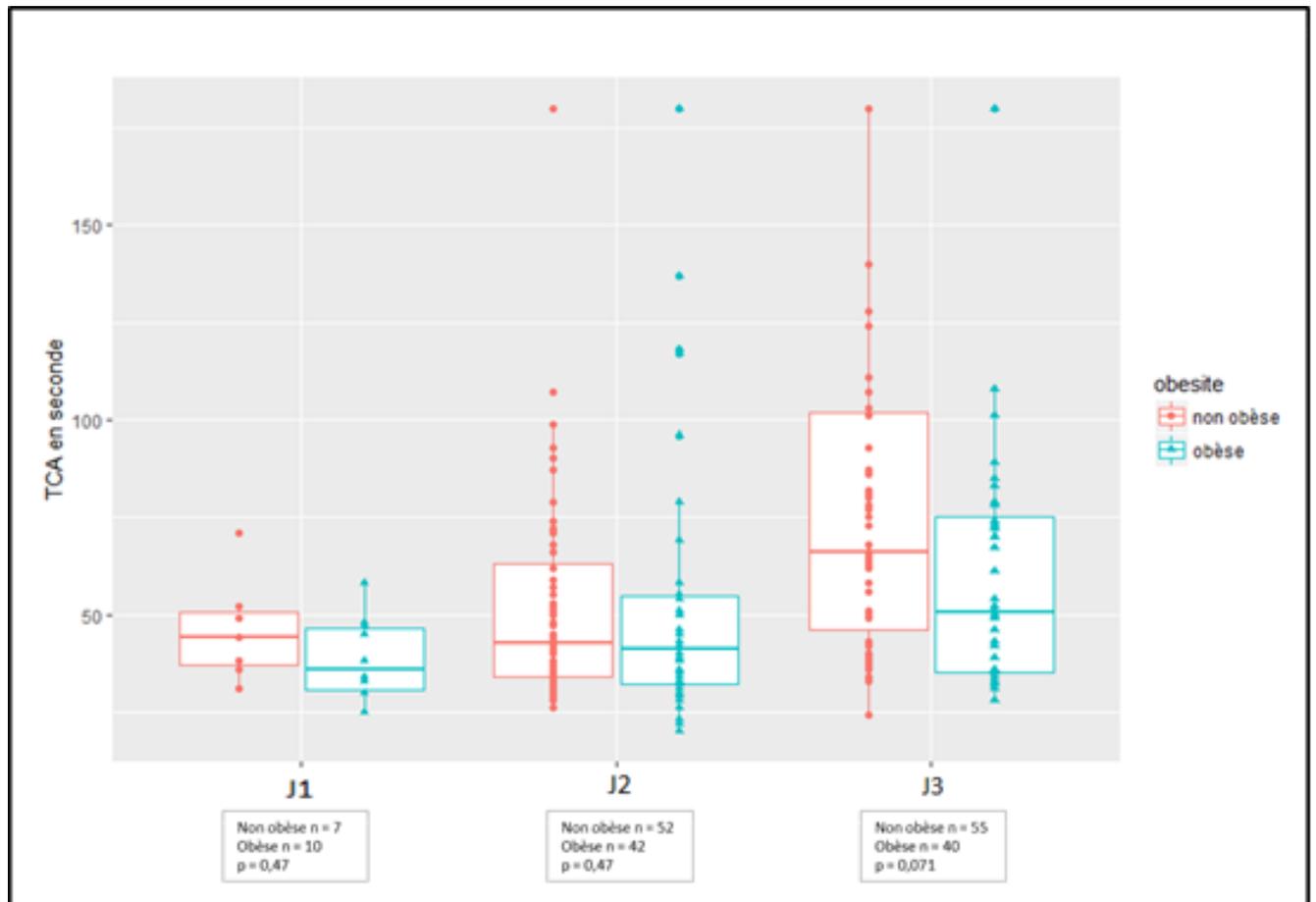
Figure 1 – Dose d'HSC en UI/Kg/j à J1, J2 et J3



Ce graphique permettait d'illustrer les doses d'HSC administrées, et de constater qu'il existait une grande variation de posologie d'HSC en UI/kg/j autant pour les patients OB et NO.

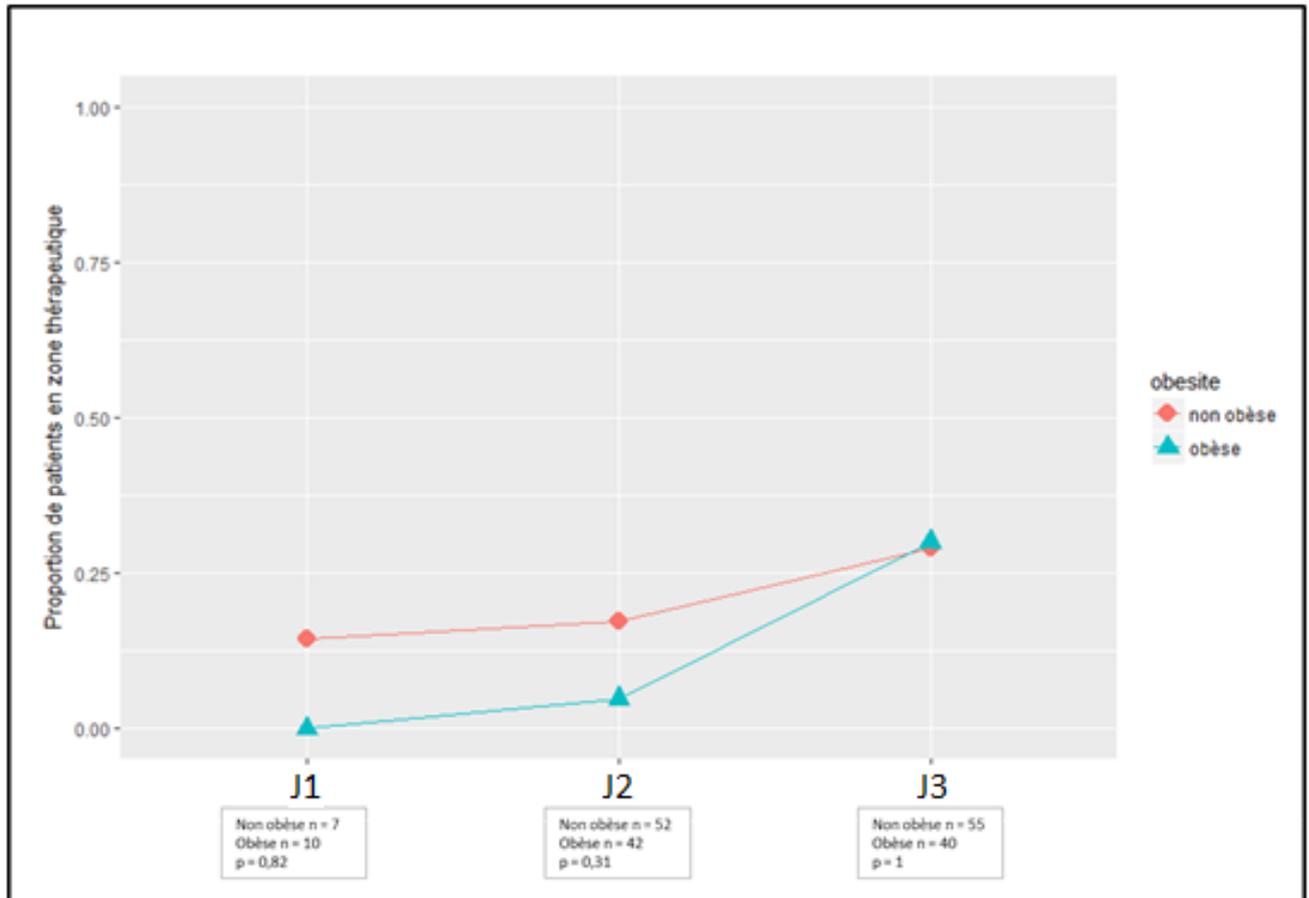
Il permettait également de constater que les patients OB avaient des doses d'HSC en UI/kg/j plus basses que les NO, à tous les temps de l'étude.

Figure 2 -Mesure du TCA en secondes à J1, J2 et J3



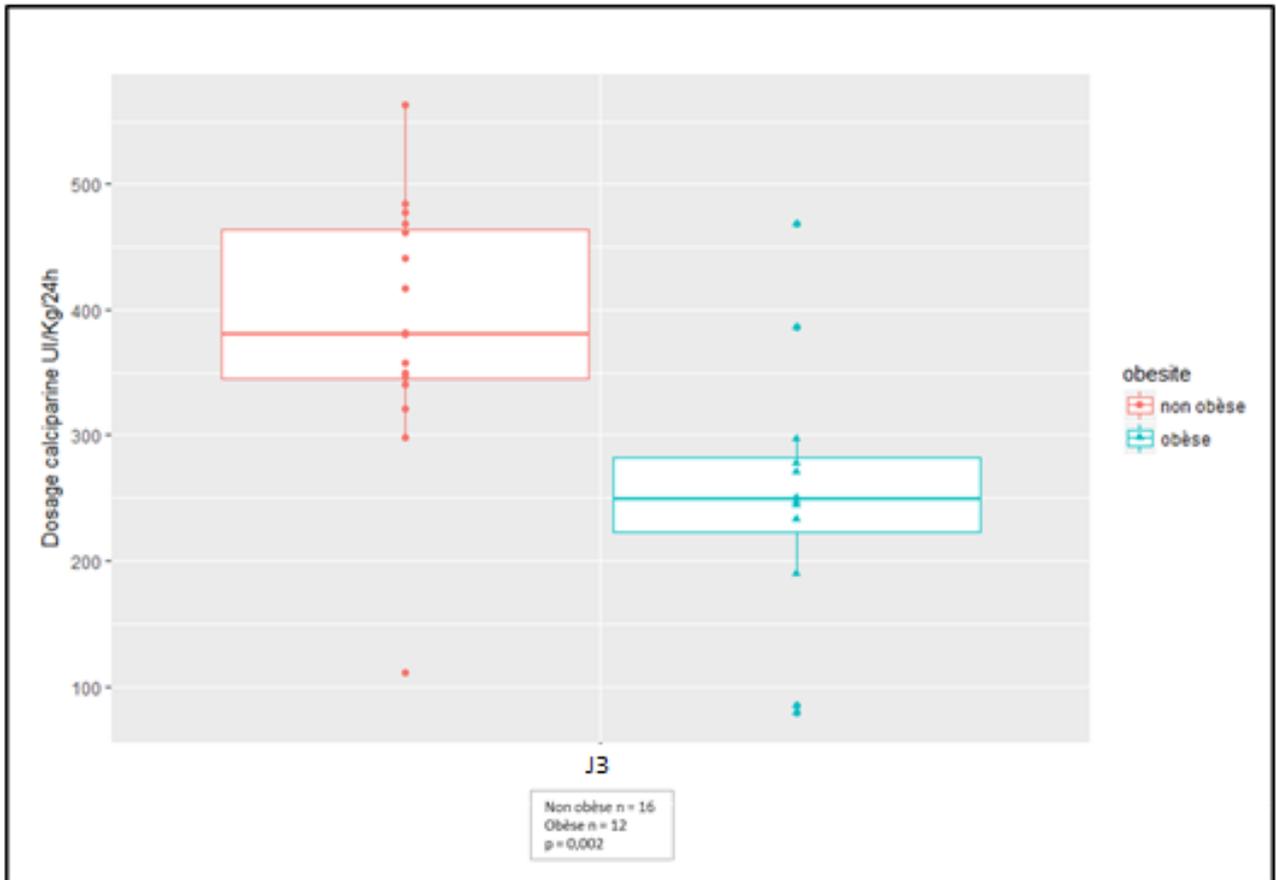
Après analyse de ce graphique, nous avons pu constater qu'il existait une grande variation en termes de valeurs de TCA dans chaque groupe, aussi bien à J1, en tenant compte du nombre élevé de données manquantes, qu'à J2 et J3.

Figure 3 - Proportion de patients en zone thérapeutique (TCA entre 60 et 90 secondes)



Ce graphique permettait d'illustrer l'évolution de la proportion de patients en zone thérapeutique, et donc de mettre en avant le faible nombre de patients en zone thérapeutique aux différents temps de l'étude. En effet, à J3 30% des patients étaient en zone thérapeutique dans les deux groupes, ce qui est peu au vu du délai d'action de l'HSC qui est de 30 à 60 minutes [2].

Figure 4 - Dose d'HSC chez les patients en zone thérapeutique à J3



Ce graphique permettait de représenter les doses d'HSC en UI/kg/j administrées aux patients en zone thérapeutique à J3, en sachant que la dose moyenne administrée chez les OB était de 271.2 ± 97 UI/kg/j et de 347.2 ± 120.1 UI/kg/j. Nous avons pu constater que les patients NO avaient des doses d'HSC significativement plus élevées que les patients OB. Or à J3, il n'existait pas de différence significative de valeurs de TCA entre le groupe OB et NO avec 63.6 ± 39.8 secondes vs 82 ± 48.3 secondes ($p = 0.071$), même s'il existait une tendance pour les patients obèses à être sous dosés.

Nous pouvons également mettre évidence la grande variation de dose d'HSC au sein du même groupe pour des patients qui étaient tous en zone thérapeutique.

Analyse bivariée comparant les obèses aux non obèses en excluant les patients en période péri-opératoire

Au vu du nombre de patients inclus recevant de l'HSC en période péri opératoire de 17.1% dans le groupe NO et 26.8% dans le groupe OB, nous avons réalisé une analyse bivariée comparant toujours les OB aux NO mais en excluant cette fois les patients en période péri-opératoire.

Le rationnel de réalisation de cette deuxième analyse était que les patients en période péri-opératoire recevraient des doses d'HSC plus faibles du fait d'un risque hémorragique plus élevé en péri opératoire immédiat, ce qui pourrait biaiser les doses d'HSC en UI/kg/j.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes.

Tableau 3bis – prescription d'HSC en excluant les patients en péri-opératoire

| | Non obèse (n=58) | Obèse (n=41) | p-valeur | p-valeur corrigée |
|--|--|-------------------------------------|---------------|-------------------|
| Schéma à 3 injections | 40 (69%) | 23 (56.1%) | 0,27 | - |
| Délai 1ère prescription / 1er dosage (heure) | 5.8 ± 1 | 6.5 ± 2.9 | 0,74 | - |
| A J1 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 372.9 ± 112.9 | 310.6 ± 92.8 | 0,0015 | 0,003 |
| TCA | 45.3 ± 14.5 | 35.4 ± 7.9 | 0,12 | 0,25 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage | 1 (16.7%) 5 (83.3%) | 0 (0%) 8 (100%) | 0,43 | 0,81 |
| Ratio | 1.6 ± 0.5 | 1.3 ± 0.3 | 0,13 | 0,26 |
| A J2 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 365.4 ± 115.8 | 287.7 ± 104.4 | 0,001 | 0,003 |
| TCA | 53.1 ± 28.3 | 50.4 ± 28 | 0,43 | 0,43 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 7 (15.6%) 34 (75.6%) 4 (8.9%) | 2 (5.7%) 29 (82.9%) 4 (11.4%) | 0,41 | 0,81 |
| Ratio | 1.9 ± 1 | 1.8 ± 1 | 0,51 | 0,51 |
| A J3 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 352.9 ± 121.6 | 283.2 ± 117.3 | 0,0071 | 0,0071 |
| TCA | 82.5 ± 47 | 65.7 ± 43.2 | 0,032 | 0,095 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 16 (31.4%) 20 (39.2%) 15 (29.4%) | 8 (25%) 19 (59.4%) 5 (15.6%) | 0,17 | 0,51 |
| Ratio | 2.9 ± 1.6 | 2.3 ± 1.5 | 0,033 | 0,099 |

| | Non obèse (n=58) | Obèse (n=41) | p-valeur | p-valeur corrigée |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|
| TCA > 180s | 23 (41.1%) | 11 (27.5%) | 0,25 | - |
| TCA > 90s | 40 (71.4%) | 18 (45%) | 0,016 | - |
| Complications hémorragiques mineures | 8 (13.8%) | 3 (7.3%) | 0,35 | - |
| Complications hémorragiques majeures | 1 (1.7%) | 1 (2.4%) | 1 | - |
| Complications thrombotiques | 1 (1.7%) | 1 (2.4%) | 1 | - |

Nous avons pu constater l'absence de différences significatives entre les résultats de l'analyse incluant les patients en péri-opératoire de celle les excluant.

Analyse bivariée comparant le schéma à 2 injections au schéma à 3 injections

Caractéristiques de la population

Tableau 1 ter : Caractéristiques de la population selon 2 ou 3 injections

| | 2 injections (n= 51) | 3 injections (n= 75) | p-valeur |
|--|----------------------|----------------------|----------|
| Age | 83.2 ± 10 | 83.6 ± 9.3 | 0,7 |
| Sexe (F) | 34 (66.7%) | 46 (61.3%) | 0,67 |
| Taille (cm) | 164.1 ± 9.4 | 165.1 ± 8.1 | 0,34 |
| Poids (kg) | 78.9 ± 20.1 | 80.0 ± 23.5 | 0,91 |
| IMC (kg/m ²) | 29.2 ± 6.7 | 29.1 ± 8.1 | 0,48 |
| Obésité (IMC > 30 kg/m ²) | 27 (52.9%) | 29 (38.7%) | 0,16 |
| Clairance créatinine (ml/min) | 35.7 ± 11.8 | 36.1 ± 11.7 | 0,83 |
| Décès | 9 (17.6%) | 4 (5.3%) | 0,053 |
| Décès suite complications hémorragiques ou thrombotiques | 1 (2%) | 0 (0%) | 0,4 |
| ATCD hémorragique | 3 (5.9%) | 1 (1.3%) | 0,3 |
| ATCD thrombotique | 12 (23.5%) | 18 (24%) | 1 |

Dans cette analyse les patients obèses et non obèses étaient regroupés puis nous avons créé deux groupes en fonction du nombre d'injection d'HSC par jour. Ainsi nous avons un groupe où les patients avaient reçu 2 injections par jour d'HSC, c'est-à-dire une injection par 12h, et un autre groupe où les patients avaient reçu 3 injections par jour, c'est-à-dire par 8h.

On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre ces 2 groupes. La moyenne d'âge était de 83.2 ± 10 ans pour le schéma à 2 injections (2inj) et 83.6 ± 9.3 ans pour le schéma à 3 injections (3inj) (p = 0.7).

Concernant la part de patients obèses dans chacun des deux groupes, elle était comparable avec 52.9% dans le groupe 2inj, et 38.7% dans le groupe 3inj (p= 0.16). De la même manière les IMC étaient similaires avec 29.2 ± 6.7 kg/m² pour le groupe 2inj et 29.1 ± 8.1 kg/m² pour le groupe 3inj (p= 0.48).

Contexte de prescription

Tableau 2 bis : Contexte de prescription de l'HSC selon 2 ou 3 injections

| | 2 injections (n= 51) | 3 injections (n= 75) | p-valeur |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| EP | 8 (15.7%) | 8 (10.7%) | 0,58 |
| TVP | 11 (21.6%) | 20 (26.7%) | 0,66 |
| FA | 33 (64.7%) | 50 (66.7%) | 0,97 |
| Valve cardiaque mécanique | 0 (0%) | 1 (1.3%) | 1 |
| Ischémie aigue de membre | 1 (2%) | 3 (4%) | 0,65 |
| Autres pathologies | 2 (3.9%) | 2 (2.7%) | 1 |
| Introduction HSC d'emblée | 10 (19.6%) | 19 (25.3%) | 0,59 |
| Prescription HSC en périopératoire | 15 (29.4%) | 12 (16%) | 0,11 |
| Relais AVK | 21 (41.2%) | 36 (48%) | 0,57 |
| Relais NACO | 2 (3.9%) | 4 (5.3%) | 1 |
| Relais HBPM | 6 (11.8%) | 4 (5.3%) | 0,31 |
| Relais HNF | 12 (23.5%) | 12 (16%) | 0,41 |

Concernant le contexte de prescription de l'HSC il n'avait pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'indication la plus fréquente de prescription d'HSC était la FA avec 64.7% des patients du groupe 2inj et 66.7% du groupe 3inj (p = 0.97). Les autres indications les plus courantes étaient la TVP, avec 21.6% du groupe 2inj et 26.7% du groupe 3inj (p = 0.66), puis l'EP avec respectivement 15.7% et 10.7% (p = 0.58).

La proportion de patients bénéficiant d'une prescription d'HSC à dose curative en période péri-opératoire était comparable. Ainsi 29.4% du groupe 2inj et 16% du groupe 3inj ($p = 0.11$) se trouvaient dans cette situation clinique.

La majorité des patients s'était vu prescrire de l'HSC en relais d'AVK, avec 41.2% du groupe 2inj et 48% du groupe 3inj ($p = 0.57$). L'autre médicament prescrit en majorité avant l'HSC était l'HNF, pour 23.5% du groupe 2inj et 16% du groupe 3inj ($p = 0.41$).

Résultats principaux

Tableau 3 ter - Prescription de l'HSC selon 2 ou 3 injections

| | 2 injections (n= 51) | 3 injections (n= 75) | p-valeur | p-valeur corrigées |
|--|--------------------------------------|--|----------|--------------------|
| Délai 1ère prescription / 1er dosage (heure) | 6.5 ± 2.4 | 5.2 ± 1.2 | 0,2 | - |
| A J1 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 345.4 ± 125.8 | 339.6 ± 96.1 | 0,78 | 1 |
| TCA | 42.1 ± 14 | 41 ± 7.2 | 0,86 | 1 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage | 1 (9.1%) 10 (90.9%) | 0 (0%) 6 (100%) | 1 | 1 |
| Ratio | 1.5 ± 0.5 | 1.5 ± 0.2 | 0,83 | 1 |
| A J2 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 308.1 ± 124.3 | 338.4 ± 105.2 | 0,15 | 0,44 |
| TCA | 55.9 ± 43.4 | 50.8 ± 22.9 | 0,23 | 0,69 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 5 (13.2%) 28 (73.7%) 5 (13.2%) | 6 (10.7%) 45 (80.4%) 5 (8.9%) | 0,71 | 1 |
| Ratio | 2 ± 1.5 | 1.8 ± 0.8 | 0,26 | 0,79 |
| A J3 | | | | |
| Dosage en UI/kg/j | 318.8 ± 125.9 | 311.1 ± 118.7 | 0,74 | 1 |
| TCA | 76.4 ± 49.4 | 73.2 ± 43.9 | 0,99 | 1 |
| Interprétation TCA Cible thérapeutique Sous dosage Sur dosage | 9 (28.1%) 16 (50%) 7 (21.9%) | 19 (30.2%) 30 (47.6%) 14 (22.2%) | 0,97 | 1 |
| Ratio | 2.7 ± 1.7 | 2.6 ± 1.5 | 0,98 | 1 |

| | 2 injections (n= 51) | 3 injections (n= 75) | p-valeur | p-valeur corrigées |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|--------------------|
| TCA > 180s | 16 (33.3%) | 21 (28.8%) | 0,74 | - |
| TCA > 90s | 21 (43.8%) | 42 (57.5%) | 0,19 | - |
| Complications hémorragiques mineures | 7 (13.7%) | 7 (9.3%) | 0,63 | - |
| Complications hémorragiques majeures | 2 (3.9%) | 1 (1.3%) | 0,57 | - |
| Complications thrombotiques | 2 (3.9%) | 1 (1.3%) | 0,57 | - |

Le délai de réalisation du premier dosage biologique était comparable entre les deux groupes. Il était en moyenne réalisé à 6.5 ± 2.4 heures pour le groupe 2inj et 5.2 ± 1.2 heures ($p = 0.2$). Or, il est recommandé de doser le TCA à mi-chemin entre deux injections, c'est-à-dire 4 heures après l'injection dans le cas du schéma à 2 injections, et 6 heures après dans le schéma à 3 injections [30].

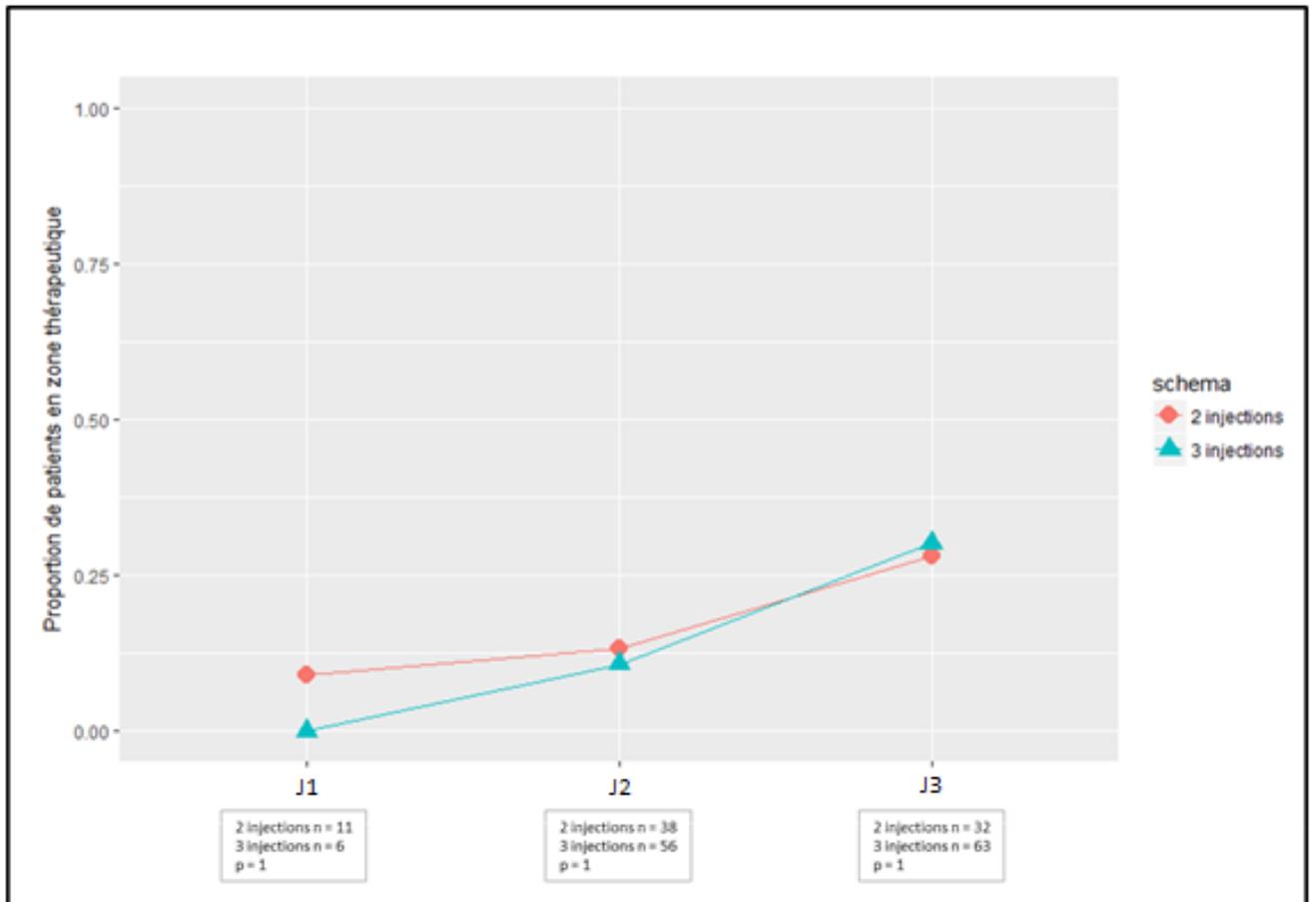
A J1, sous réserve du nombre de données manquantes, on constatait qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les valeurs de TCA avec un TCA moyen à 42.1 ± 14 secondes pour le groupe de 2inj et 41 ± 7.2 secondes pour le groupe 3inj ($p = 0.86$). Au vu du nombre important de données manquantes, on ne pouvait pas comparer l'efficacité thérapeutique entre les deux groupes à J1.

A J2, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les valeurs de TCA et l'efficacité thérapeutique. En effet, le TCA moyen pour le groupe 2inj était de 55.9 ± 43.4 secondes et 50.8 ± 22.9 secondes pour le groupe 3inj ($p = 0.23$). Au sein du groupe 2inj, 13.2% des patients étaient en zone thérapeutique et 10.7% au sein du groupe 3inj ($p = 1$).

A J3, le TCA moyen des patients dans le groupe 2inj était de 76.4 ± 49.4 secondes, et 73.2 ± 43.9 secondes dans le groupe 3inj ($p = 1$) ce qui se traduisait en termes d'efficacité thérapeutique par 28.1% et 30.2% de patient en zone thérapeutique, respectivement dans chacun des groupes ($p = 1$).

Enfin, concernant les complications thrombotiques et hémorragiques il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. On ne retrouvait pas non plus de différence sur le nombre de surdosage biologique, supérieur à 90s et 180s.

Figure 5 - Evolution de la proportion de patients ayant atteint la zone thérapeutique (TCA entre 60 et 90 secondes)



Ce graphique permettait de visualiser l'évolution de la proportion de patients en zone thérapeutique en fonction du temps dans chacun des groupes.

Nous pouvons constater que les deux courbes étaient superposables, donc en conclure qu'au sein de notre population il n'y avait pas de différence d'efficacité thérapeutique entre les deux groupes. Chacun d'eux avait la même proportion de patients en zone thérapeutique aux différents temps de l'étude.

Discussion

Résultats principaux

Notre étude a permis de montrer qu'il existait une différence statistiquement significative en termes de posologie d'HSC à dose curative au sein de notre population cible entre obèses et non obèses, à J1, J2 et J3 de l'introduction de ce médicament.

De plus, les doses d'HSC à J1, J2 et J3 étaient inférieures aux doses recommandées de 500UI/kg/j administrées en 2 ou 3 injections journalières [1]. Pour rappel, les doses retrouvées dans notre étude étaient respectivement pour les NO et OB à J1 370.9 ± 108.9 UI/kg/j et 306.1 ± 97.7 UI/kg/j, à J2 365.2 ± 111.5 UI/kg/j et 277.1 ± 97 UI/kg/j et à J3 347.2 ± 120.1 UI/kg/j et 271.2 ± 109.2 UI/kg/j.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le nombre de patients en zone thérapeutique entre les deux groupes à J1, J2 et J3. Néanmoins, il existait une tendance de sous dosage d'HSC dans le groupe OB comparés aux NO à J3, avec un TCA moyen dans le groupe NO à 82 ± 48.3 s vs pour le groupe OB 63.6 ± 39.8 s ($p = 0.071$).

Questions soulevées par l'étude

Quel devrait être le poids de référence pour prescrire la dose d'HSC ?

Au sein de notre étude, il n'y avait pas d'uniformisation au sujet du poids de prescription pour les patients obèses, chaque praticien étant responsable du choix de celui-ci pour adapter la posologie d'HSC. Nous avons calculé la posologie d'HSC en UI/kg/j en basant notre poids de prescription sur le poids réel des patients dans les deux groupes. Or, il apparaît dans nos résultats que les doses d'HSC calculées à partir du poids réel pour les OB sont inférieures à celles des NO.

Nous retrouvons quelques études dans la littérature constatant également la nécessité de diminuer les doses d'HNF pour les patients obèses lorsque celles-ci sont calculées à partir du poids réel [31], [32]. Ainsi, par exemple, une étude s'intéressant à la posologie continue d'HNF pour les patients obèses de grade III (IMC > 40kg/m²) retrouve que ceux-ci nécessitent des doses plus basses comparées aux non obèses et également aux obèses de grade I et II (IMC entre 30 et 40kg/m²) de manière significative sans pour autant augmenter le délai d'atteinte de la zone thérapeutique [22], [21].

Nous pouvons expliquer le fait que les patients obèses nécessitent des doses plus faibles d'HNF, donc par extension d'HSC, par rapport aux non obèses par le fait que l'héparine est une molécule hydrophile qui se diffuse donc peu dans la graisse. Le volume de distribution de l'héparine est similaire au volume plasmatique des patients. Or, nous estimons entre 20 et 50% l'ajustement posologique lié à l'augmentation du volume de distribution des médicaments chez l'obèse [7].

D'une part, selon Cheymol, pour les médicaments hydrosolubles le volume de distribution et la clairance sont peu modifiés, l'ajustement peut donc se faire sur le poids idéal à la place du poids réel [33], [34].

Le poids idéal se définit par le rapport : Poids idéal = $X + 0.89 (\text{Taille [cm]} - 152.4)$ où X est de 49.9 kg pour les hommes et 45.4 kg pour les femmes [7].

D'autre part, certains auteurs proposent d'utiliser le poids ajusté pour calculer les posologies d'HNF, qui utilise un facteur correctif afin de compenser la variation du volume de distribution [8]. La formule pour le calcul du poids ajusté est la suivante : poids ajusté = (poids idéal + $f \times [\text{poids réel} - \text{poids idéal}]$), où $f = 0.40$ pour l'HNF.

Des études déjà réalisées utilisent le poids ajusté pour calculer les posologies d'HNF. Dans l'une d'elles, dès lors que le poids réel du patient dépasse 30% du poids idéal, la posologie d'HSC est calculée à partir du poids ajusté, ce qui a permis de diminuer significativement le nombre de complications hémorragiques et d'atteindre plus rapidement un TCA en zone thérapeutique chez ces patients comparés aux doses calculées sur le poids réel [20], [35].

Enfin, quelques équipes proposent d'utiliser d'autres formules chez les patients obèses comme dans cette étude, où ils utilisent une formule basée sur le poids, la taille, le sexe et l'âge ou dans cette autre étude se basant sur le poids moyen [poids moyen = $(\text{poids réel} + \text{poids idéal}) / 2$] [36], [37]. Ces deux dernières études permettent aux patients sous HNF en SAP d'atteindre l'objectif thérapeutique au moins aussi rapidement qu'en se basant sur le poids réel, tout en diminuant le risque de surdosage et de saignement.

Tous ces articles concernent les prescriptions d'HNF par voie IV, en cas d'utilisation de la voie sous cutanée comme dans notre étude, il faut prendre en compte le fait que la biodisponibilité de l'héparine est plus faible par voie SC d'environ 30%[5].

Comment réduire le délai pour arriver en zone thérapeutique ?

Au sein de notre étude, à J3 30% des patients sont en zone thérapeutique, ce qui paraît peu pour un médicament ayant un délai d'action de 30 à 60 minutes, et une demie vie de 90 minutes lors de l'utilisation de la voie sous cutanée [2].

Or, il est reconnu que l'efficacité anti thrombotique de l'HNF est dépendante de la bonne adéquation de la dose initiale. Il existe également une augmentation du risque de récurrence d'événement thrombo-embolique veineux lorsque l'héparine atteint la zone thérapeutique en plus de 24 à 48 heures [38]–[40].

L'article paru dans le CHEST en 2012 sur les anticoagulants par voie parentérale suggère qu'en cas de nécessité d'un effet anticoagulant immédiat, il convient de réaliser une première dose SC plus élevée, ou un premier bolus IV avec la première dose d'HSC [1].

Ainsi, dans une étude publiée dans le JAMA en 2006, les auteurs ont comparé l'efficacité de l'HSC aux HBPM. Les patients sous HSC bénéficiaient d'une première injection « bolus » en SC de 333UI/kg suivi par des doses aux posologies classiques de 500UI/kg/j tandis que les HBPM étaient administrées à la dose de 100UI/kg/j. Cette étude ne retrouvait ni de différence entre les deux groupes sur le nombre de récurrence de TVP à 3 mois, ni de majoration des complications hémorragiques [41].

Une autre étude du NEJM de 2004, s'est quant à elle intéressée à l'efficacité d'un bolus IV en fonction du poids des patients suivi par une dose d'HSC répartie en

2 injections par jour avec, pour critère de jugement, le délai pour obtenir un TCA thérapeutique et les complications hémorragiques, comparé aux HBPM. Ainsi, dans le groupe HSC 73.1% des patients à 24h, et 88.3% à 48 heures avaient un TCA thérapeutique (> 50 secondes). Il n'était pas retrouvé de majoration du risque hémorragique. Les auteurs concluaient à une efficacité thérapeutique comparable entre HSC et HBPM, sans majoration du risque thrombotique au sein de leur population cible [42].

Une autre alternative pour améliorer l'efficacité thérapeutique de l'HSC serait de respecter les posologies, c'est-à-dire 500UI/kg/j répartie en 2 ou 3 injections par jour en SC pour les patients non obèses, basée sur le poids réel. [43]

Toutes ces études ont été réalisées chez des patients non obèses, il apparait donc intéressant de réaliser des études sur les doses initiales d'HSC chez des patients obèses en se basant probablement sur le poids idéal ou ajusté.

Comment monitorer l'HSC ?

Au sein de notre étude, il existait un certain nombre de données manquantes concernant la surveillance biologique de l'HSC par le TCA avec, à J1 109, à J2 32 et à J3 31 données manquantes.

A la vue de la variabilité de la réponse anticoagulante de chaque individu suite à la prescription d'héparine SC ou IV, il est d'usage de monitorer son efficacité par des tests biologiques afin d'en ajuster la dose, pour maintenir l'héparine en zone thérapeutique [25].

Il est recommandé pour l'HNF administrée en IVSE d'effectuer un dosage biologique 4 à 6 heures après l'initiation du traitement, puis également après toutes modifications de celui-ci, puis une fois par jour en l'absence de modifications posologiques [44].

Pour l'HSC il est recommandé d'effectuer le dosage biologique entre deux injections, en cas de modifications et au moins quotidiennement [45].

Au sein de notre étude, nous avons surveillé l'efficacité thérapeutique du TCA en définissant la zone thérapeutique entre 60 et 90 secondes.

L'American College of Clinical Pharmacy recommande de ne plus utiliser le TCA en secondes pour monitorer l'héparine, mais plutôt le ratio de TCA qui correspond au rapport entre le TCA témoin et le TCA du patient [1], [25], [26].

Cependant, le TCA est une variable qui peut être modifiée par des variables pré analytiques, analytiques, biologiques ainsi que par des situations cliniques. Par exemple, le TCA peut être élevé dans certaines situations cliniques sans pour autant éviter le risque thrombotique ou majorer le risque hémorragique. C'est le cas en présence d'un anticoagulant de type lupique, ou lors d'un déficit en facteur XII. Un

patient peut également avoir un TCA très élevé comparativement aux doses d'héparine administrées, comme dans les atteintes hépatiques, les coagulopathies de consommation, en cas de syndrome inflammatoire important, ou lorsque l'héparine est associée à des AVK [46].

Or, la mesure de l'activité anti Xa par la méthode ASSAY n'est pas modifiée dans le cas des situations cliniques précédemment citées, ce qui rend cette mesure plus fiable. Néanmoins, en cas d'activité anti Xa basse, malgré des posologies adaptées d'héparine, il faut alors rechercher un déficit en antithrombine qui pourrait expliquer l'inefficacité de l'activité anticoagulante de l'HNF

Pour l'activité anti Xa par cette méthode, la zone thérapeutique pour la surveillance de l'héparine est définie entre 0.3 et 0.7 UI/ml [47].

Ainsi, afin d'illustrer les propos précédents, pour une activité anti Xa donnée comprise entre 0.3 et 0.7 UI/ml, il existe une grande variabilité de ratio de TCA pouvant aller de 1.6 – 2.7 jusque 3.7 – 6.2 fois le TCA témoin [27], [48]–[50].

Des études se sont intéressées à comparer l'efficacité d'une surveillance de l'héparine par le ratio de TCA à l'activité anti Xa, il résulte que les patients surveillés par l'activité anti Xa atteignent plus rapidement la zone thérapeutique, ont moins de changement de posologie. Par contre, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes en termes de récurrence d'événement thrombo-embolique veineux, ni de complications hémorragiques [50], [52].

C'est pourquoi, pour pouvoir se fier au ratio de TCA pour le suivi de l'HNF, il faudrait en théorie que chaque laboratoire définisse l'intervalle du ratio de TCA correspondant à une activité anti Xa comprise entre 0.3 et 0.7 UI/ml [26].

En pratique, le dosage de l'activité anti Xa coûte cher et n'est pas disponible 24h sur 24 contrairement au TCA. Il apparaît donc intéressant de réserver la surveillance de l'HNF et de l'HSC par l'activité anti Xa en cas d'anomalie préexistante du TCA (par exemple, anticoagulant lupique, insuffisance hépatique) ainsi que pour les patients de réanimation qui ont bien souvent un syndrome inflammatoire généralisé [30].

Pour le cas particulier de l'administration de l'héparine en SC les conclusions précédentes sont également valides.

Cependant, une étude s'est intéressée à la possibilité d'administrer de l'HSC sans surveillance biologique comparée aux HBPM chez des patients sains non obèses ayant une TVP. Celle-ci ne retrouve pas de différence en termes de récurrence de TVP à 3 mois, ni en termes de complications hémorragiques et conclut que l'HSC est aussi efficace et sûre que les HBPM sans surveillance biologique [41].

Quelles alternatives à l'anticoagulation chez les patients obèses insuffisants rénaux ?

Comme nous l'avons vu au sein de notre étude, l'HSC est sous dosée chez les obèses ce qui pose un problème d'efficacité thérapeutique. Il existe une forte dispersion des valeurs de TCA, de plus les patients manquent de surveillance biologique.

Au vu de ces différents problèmes, nous nous sommes demandés quelles autres alternatives existaient afin de pouvoir réaliser une anticoagulation efficace chez les patients obèses insuffisants rénaux.

Les HBPM présentent l'avantage de s'administrer par voie sous cutanée en ayant une biodisponibilité de 90%, ce qui les rendent plus fiables que l'HSC [54].

Elles sont en revanche éliminées par le rein, ce qui implique une clairance plus longue en cas d'insuffisance rénale et un risque d'accumulation plasmatique [55], [56].

Une étude montre qu'il existe une corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine et la concentration d'activité anti Xa, lorsque les HBPM sont prescrites à dose curative, c'est pourquoi, en se basant sur leurs résultats, les auteurs suggèrent d'ajuster les doses d'HBPM lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min [57].

De plus, il existe un risque de majoration des complications hémorragiques, chez ces patients ayant une CICr < 30ml/min pour des doses standards d'HBPM [58], [59], [60].

Depuis juin 2017, l'ANSM autorise la prescription d'enoxaparine (LOVENOX®) chez les patients ayant une CICr entre 30 et 15 ml/min en adaptant les posologies pour le traitement curatif des TVP et EP, à savoir 100 UI/kg en une seule injection par jour.

L'enoxaparine reste en revanche non recommandée pour les patients ayant une $\text{ClCr} < 15\text{ml/min}$. Ce communiqué recommande également d'adapter les posologies d'enoxaparine chez les patients fragiles, comme les patients obèses, à raison de 100UI/kg en deux injections par jour [61].

Pour les patients obèses, la dose d'HBPM à prescrire peut se calculer sur le poids total sans pour autant majorer le risque de saignement, ou nécessiter de surveillance biologique [60], [62]. Par exemple la dose d'enoxaparine peut se calculer sur le poids réel total jusque 144kg ($\text{IMC} < 48\text{kg/m}^2$) [63]. Néanmoins, pour les patients obèses morbides, certains auteurs suggèrent d'utiliser le poids ajusté pour calculer la posologie nécessaire d'HBPM [64].

Les HBPM présentent par ailleurs l'avantage de ne pas nécessiter de surveillance biologique chez les patients sains, mais dans le cas de notre population obèse insuffisante rénale, une surveillance biologique par l'activité anti Xa est conseillée, afin de pouvoir ajuster les doses tout en évitant les sous ou surdosages [65], [47].

En ce qui concerne les AVK, leur pharmacocinétique est modifiée par l'âge et le poids des patients [66]. Ainsi, les patients obèses ont besoin de plus de temps pour atteindre la zone thérapeutique, et ont une réponse initiale moindre à la COUMADINE®, par exemple [67]. Il apparaît donc nécessaire de surveiller de manière rapprochée l'INR chez ces patients.

Enfin, les anticoagulants oraux directs, à savoir dabigatran, apixaban et rivaroxaban, présentent l'avantage de se prendre par voie orale et de ne pas nécessiter de surveillance biologique. Ils sont en revanche contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30\text{ml/min}$). Le poids des patients ne semble pas jouer de rôle important dans la pharmacocinétique de ces médicaments.

Pour le dabigatran et le rivaroxaban, il n'est pas nécessaire d'ajuster leur posologie chez les patients obèses. Pour l'apixaban, en cas de poids extrême (moins de 50kg ou plus de 120 kg), il existe une variation d'exposition entre 25 et 30% [68], [69].

Il existe encore à l'heure actuelle peu de données pour l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux chez les patients obèses, ils sont donc à utiliser avec prudence.

Existe – t – il un intérêt à faire 2 plutôt que 3 injections par jour pour l'HSC ?

La fiche médicament dans le VIDAL pour l'HSC (CALCIPARINE®) indique que la posologie journalière, qui est de 500UI/kg/j, peut être répartie en deux ou trois injections. En effet, en cas d'injection supérieure à 15 000 UI, il existe un risque théorique de mauvaise résorption de l'héparine. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de publication confirmant cette donnée.

De ce fait, un des objectifs secondaires de notre étude était de comparer le schéma thérapeutique à 2 injections par jour à celui à 3 injections au sein de notre population. Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative en termes d'efficacité thérapeutique entre les 2 groupes à J1, J2 et J3.

Dans la littérature, nous avons retrouvé deux méta-analyses comparant l'intérêt d'une administration de l'HSC en 2 ou 3 injections par jour à dose préventive.

Dans la première méta analyse datant de 2007, les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les deux schémas en termes d'efficacité thérapeutique, mais il existe un risque supérieur de survenue d'hémorragie majeure dans le groupe à 3 injections par jour [70].

Dans la seconde de 2011, les auteurs concluent à l'absence de différence entre le groupe ayant un schéma à 2 injections par jour comparé à celui à 3 injections par jour, aussi bien en termes de récurrence de TVP et d'EP que de risque de saignement et de mortalité. A noter que cette étude concerne également la prescription d'HSC à dose préventive [71].

Dans la 9^{ème} édition des recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians) sur les traitements anticoagulants et la prévention des thromboses, les auteurs recommandent d'administrer l'HSC en deux injections par jour après la réalisation d'un bolus IV ou SC [1].

Limites

La limite principale de notre étude est son caractère rétrospectif. En effet, nous avons recueilli les données à partir des dossiers médicaux informatisés où une partie de celles-ci étaient probablement manquantes. Par exemple, les complications hémorragiques mineures étaient probablement non consignées de manière exhaustive dans les dossiers.

Comme il s'agit d'une étude rétrospective, nous ne pouvons pas établir de lien de cause à effet, ni de recommandation de pratique à partir de notre étude. Par exemple, nous n'avons pas pu établir de lien de cause à effet entre TCA élevés et complications hémorragiques, ou entre sous dosage et récurrence des événements thrombo-emboliques. Il apparaît donc théoriquement nécessaire de réaliser une étude prospective si nous voulons créer un protocole de prescription de l'HSC et que celui-ci soit valide sur le plan scientifique. Néanmoins, une telle étude serait difficile à mettre en place, du fait de l'évolution des recommandations en faveur des HBPM et de la difficulté à inclure des patients pris en charge dans des services très hétérogènes.

Notre étude retrouve une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les doses d'HSC en UI/kg/j qui est notre critère de jugement principal, mais ne permet pas de conclure au fait que les patients OB soient sous dosés comparativement aux NO. Cette absence de significativité pour ce critère de jugement secondaire reflète un manque de puissance, probablement par manque de patients inclus.

En plus des potentielles données manquantes induites par le fait que notre étude soit rétrospective, il y a de nombreuses données manquantes concernant la surveillance biologique. En effet, à J1, on dénombre 109 données manquantes, puis

respectivement 32 et 31 à J2 et J3. Ce nombre important de données manquantes peut également expliquer l'absence de significativité sur l'efficacité thérapeutique entre les deux groupes qui est un critère de jugement secondaire.

Pour les besoins de l'étude, les doses d'HSC ont été calculées en UI/kg/j à partir des doses en UI/j administrées chez les patients et de leur poids retrouvé dans les dossiers. Cependant, il n'était pas détaillé dans ceux-ci quel était le poids de prescription retenu pour calculer la posologie d'HSC.

Le suivi biologique était réalisé à partir du TCA en secondes, ce qui n'est plus recommandé. On peut donc craindre un manque de fiabilité du suivi biologique, surajouté au nombre de données manquantes.

Il semblerait plus approprié, au vu de notre étude et de la littérature, en cas de mise en place d'un protocole de prescription, de se baser sur le poids idéal et de faire le suivi biologique de l'HSC par le ratio de TCA ou par l'activité anti Xa uniquement pour les patients ayant une anomalie préexistante du TCA.

Au cours de cette surveillance biologique, nous avons recherché les TCA surdosés, c'est-à-dire supérieur à 90s et/ou 180s tout au long de la période d'hospitalisation des patients. Il aurait sans doute été plus pertinent de rechercher les surdosages uniquement à J1, J2 et J3

Enfin, on peut pointer le manque de suivi à long terme des patients qui est préjudiciable pour pouvoir évaluer la récurrence ou l'apparition d'évènements thrombo-emboliques chez nos patients. Il semblerait intéressant d'avoir un suivi à 3 mois, pour évaluer l'efficacité thérapeutique à long terme de l'HSC, donc de savoir si les patients sous dosés présentent plus de complications thrombo-emboliques.

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence que l'HSC est un médicament fréquemment sous dosé chez les patients obèses, monitoré de manière irrégulière, induisant un retard à l'instauration de l'anticoagulation curative.

Il apparaît donc intéressant, au vu de nos conclusions, d'envisager la création d'un protocole de prescription d'HSC afin d'uniformiser les pratiques, tout en permettant une meilleure efficacité thérapeutique et en limitant les complications thrombotiques et hémorragiques.

Il faut probablement encourager les alternatives pharmacologiques à l'HSC, tout en sachant qu'il est nécessaire d'acquérir davantage de données pharmacologiques sur les patients obèses et en insuffisance rénale pour ces médicaments.

Références

- [1] D. A. Garcia, T. P. Baglin, J. I. Weitz, et M. M. Samama, « Parenteral Anticoagulants », *Chest*, vol. 141, n° 2 Suppl, p. e24S-e43S, févr. 2012.
- [2] « Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités, 2010 » .
- [3] T. D. Bjornsson, K. M. Wolfram, et B. B. Kitchell, « Heparin kinetics determined by three assay methods », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 31, n° 1, p. 104-113, janv. 1982.
- [4] P. Olsson, H. Lagergren, et S. Ek, « The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans », *Acta Med. Scand.*, vol. 173, p. 619-630, mai 1963.
- [5] M. Pini *et al.*, « Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis--a randomized clinical trial. », *Thromb. Haemost.*, vol. 64, n° 2, p. 222-226, oct. 1990.
- [6] J. Hirsh, W. G. van Aken, A. S. Gallus, C. T. Dollery, J. F. Cade, et W. L. Yung, « Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism », *Circulation*, vol. 53, n° 4, p. 691-695, avr. 1976.
- [7] « particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse » .
- [8] R. Wurtz, G. Itokazu, et K. Rodvold, « Antimicrobial dosing in obese patients », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 25, n° 1, p. 112-118, juill. 1997.
- [9] « Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. C.Clec'h et al, 2006 » .
- [10] P. Y. Han, S. B. Duffull, C. M. J. Kirkpatrick, et B. Green, « Dosing in obesity: a simple solution to a big problem », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 82, n° 5, p. 505-508, nov. 2007.
- [11] « Rapport sur les anticoagulants en France en 2014: Etat des lieux, synthèse et surveillance ».
- [12] « Héparines de Bas Poids Moléculaire et Risque Hémorragique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Heparines-de-Bas-Poids-Moleculaire-et-Risque-Hemorragique/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Heparines-de-Bas-Poids-Moleculaire-et-Risque-Hemorragique/(language)/fre-FR).

- [13] D. W. Hommes, A. Bura, L. Mazzolai, H. R. Büller, et J. W. ten Cate, « Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 116, n° 4, p. 279-284, févr. 1992.
- [14] « informations et recommandations aux patient concernant la protection du capital vasculaire W.Arkouche et al ». .
- [15] « L'excès de poids des Français confirmé par la cohorte Constances », *Salle de presse / Inserm*, 25-oct-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/lexces-de-poids-des-francais-confirme-par-la-cohorte-constances/25515/>.
- [16] « rapport_rein_2015.pdf ».
- [17] R. Ikesaka, A. Delluc, G. Le Gal, et M. Carrier, « Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis », *Thromb. Res.*, vol. 133, n° 4, p. 682-687, avr. 2014.
- [18] S. Samuel *et al.*, « High dose subcutaneous unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in overweight neurocritical care patients », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 40, n° 3, p. 302-307, oct. 2015.
- [19] M. Joy *et al.*, « Safety and Efficacy of High-Dose Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Overweight and Obese Patients », *Pharmacotherapy*, vol. 36, n° 7, p. 740-748, juill. 2016.
- [20] J. Fan, B. John, et E. Tesdal, « Evaluation of heparin dosing based on adjusted body weight in obese patients », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 73, n° 19, p. 1512-1522, oct. 2016.
- [21] A. T. Gerlach, J. Folino, B. N. Morris, C. V. Murphy, S. P. Stawicki, et C. H. Cook, « Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients », *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.*, vol. 3, n° 3, p. 195-199, 2013.

- [22] Jennifer N Riney, James M Hollands, Jennifer R Smith, et Eli N Deal, « Identifying Optimal Initial Infusion Rates for Unfractionated Heparin in Morbidly Obese Patients », *Ann. Pharmacother.*, vol. 44, n° 7-8, p. 1141-1151, juill. 2010.
- [23] A. N. Hurewitz, S. U. Khan, M. L. Groth, P. A. Patrick, et D. A. Brand, « Dosing of Unfractionated Heparin in Obese Patients with Venous Thromboembolism », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 26, n° 5, p. 487-491, mai 2011.
- [24] S. A. Spinler *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.*, vol. 146, n° 1, p. 33-41, juill. 2003.
- [25] D. Basu, A. Gallus, J. Hirsh, et J. Cade, « A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time », *N. Engl. J. Med.*, vol. 287, n° 7, p. 324-327, août 1972.
- [26] J. Hirsh et R. Raschke, « Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy », *CHEST*, vol. 126, n° 3, p. 188S-203S, sept. 2004.
- [27] S. M. Bates, J. I. Weitz, M. Johnston, J. Hirsh, et J. S. Ginsberg, « Use of a Fixed Activated Partial Thromboplastin Time Ratio to Establish a Therapeutic Range for Unfractionated Heparin », *Arch. Intern. Med.*, vol. 161, n° 3, p. 385-391, févr. 2001.
- [28] A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, et D. Roth, « A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group », *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, n° 6, p. 461-470, mars 1999.
- [29] C. M. Apovian, « Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden », *Am. J. Manag. Care*, vol. 22, n° 7 Suppl, p. s176-185, juin 2016.
- [30] « Héparine, dérivés hépariniques, AVK - Décembre PDF ». Disponible sur:
<http://docplayer.fr/36264230-Heparine-derives-hepariniques-avk-decembre-2012.html>.

- [31] S. Shin et E. F. Harthan, « Safety and efficacy of the use of institutional unfractionated heparin protocols for therapeutic anticoagulation in obese patients: a retrospective chart review », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 26, n° 6, p. 655-660, sept. 2015.
- [32] C. Chu et L. Arnold, « Unfractionated heparin dosing in obese patients with venous thromboembolism. », *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 34, n° 10, oct. 2014.
- [33] M. J. Hanley, D. R. Abernethy, et D. J. Greenblatt, « Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 49, n° 2, p. 71-87, 2010.
- [34] B. Beermann et G. Lahnborg, « Pharmacokinetics of heparin in healthy and obese subjects and in combination with dihydroergotamine », *Thromb. Haemost.*, vol. 45, n° 1, p. 24-26, févr. 1981.
- [35] G. Hébert, J. Agnetti, F. Stéphan, et K. Toth, « Développement d'un algorithme pour l'adaptation de posologie chez l'obèse morbide en réanimation », *Pharm. Hosp. Clin.*, vol. 51, n° 1, p. 82-83, mars 2016.
- [36] T. K. Rosborough et M. F. Shepherd, « Achieving target antifactor Xa activity with a heparin protocol based on sex, age, height, and weight », *Pharmacotherapy*, vol. 24, n° 6, p. 713-719, juin 2004.
- [37] M. Safani *et al.*, « The use of average body weight in dosing unfractionated heparin », *Chest*, vol. 143, n° 6, p. 1840-1841, juin 2013.
- [38] R. D. Hull *et al.*, « Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 315, n° 18, p. 1109-1114, oct. 1986.
- [39] S. B. Smith, J. B. Geske, J. M. Maguire, N. A. Zane, R. E. Carter, et T. I. Morgenthaler, « Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism », *Chest*, vol. 137, n° 6, p. 1382-1390, juin 2010.

- [40] R. D. Hull, G. E. Raskob, R. F. Brant, G. F. Pineo, et K. A. Valentine, « Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 157, n° 22, p. 2562-2568, déc. 1997.
- [41] C. Kearon *et al.*, « Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism », *JAMA*, vol. 296, n° 8, p. 935-942, août 2006.
- [42] P. Prandoni, M. Carnovali, A. Marchiori, et Galilei Investigators, « Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism », *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, n° 10, p. 1077-1083, mai 2004.
- [43] R. A. Raschke, B. M. Reilly, J. R. Guidry, J. R. Fontana, et S. Srinivas, « The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 119, n° 9, p. 874-881, nov. 1993.
- [44] J. D. Olson *et al.*, « College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 122, n° 9, p. 782-798, sept. 1998.
- [45] « Prevention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine, AFSSAPS 2009 ». .
- [46] J. W. Vandiver et T. G. Vondracek, « Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin », *Pharmacotherapy*, vol. 32, n° 6, p. 546-558, juin 2012.
- [47] C. Hammerstingl, « Monitoring therapeutic anticoagulation with low molecular weight heparins: is it useful or misleading? », *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, vol. 6, n° 4, p. 282-286, oct. 2008.
- [48] P. Brill-Edwards, J. S. Ginsberg, M. Johnston, et J. Hirsh, « Establishing a therapeutic range for heparin therapy », *Ann. Intern. Med.*, vol. 119, n° 2, p. 104-109, juill. 1993.

- [49] D. F. Volles, C. J. Ancell, K. A. Michael, D. M. Mullins, et J. E. Humphries, « Establishing an institution-specific therapeutic range for heparin », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 55, n° 19, p. 2002-2006, oct. 1998.
- [50] S. Kitchen, I. Jennings, T. A. Woods, et F. E. Preston, « Wide variability in the sensitivity of APTT reagents for monitoring of heparin dosage », *J. Clin. Pathol.*, vol. 49, n° 1, p. 10-14, janv. 1996.
- [51] M. N. Levine *et al.*, « A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin », *Arch. Intern. Med.*, vol. 154, n° 1, p. 49-56, janv. 1994.
- [52] D. J. Guervil, A. F. Rosenberg, A. G. Winterstein, N. S. Harris, T. E. Johns, et M. S. Zumberg, « Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion », *Ann. Pharmacother.*, vol. 45, n° 7-8, p. 861-868, juill. 2011.
- [53] T. K. Rosborough, « Monitoring unfractionated heparin therapy with antifactor Xa activity results in fewer monitoring tests and dosage changes than monitoring with the activated partial thromboplastin time », *Pharmacotherapy*, vol. 19, n° 6, p. 760-766, juin 1999.
- [54] G. F. Handeland, U. Abildgaard, H. A. Holm, et K. E. Arnesen, « Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 39, n° 2, p. 107-112, 1990.
- [55] B. Boneu *et al.*, « Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 14, n° 1, p. 18-27, janv. 1988.
- [56] C. Goudable *et al.*, « Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure », *Nephron*, vol. 59, n° 4, p. 543-545, 1991.

- [57] S. L. Chow, K. Zammit, K. West, M. Dannenhoffer, et A. Lopez-Candales, « Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 43, n° 6, p. 586-590, juin 2003.
- [58] W. Lim, F. Dentali, J. W. Eikelboom, et M. A. Crowther, « Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency », *Ann. Intern. Med.*, vol. 144, n° 9, p. 673-684, mai 2006.
- [59] A. T. Gerlach, K. K. Pickworth, S. K. Seth, S. B. Tanna, et J. F. Barnes, « Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency », *Pharmacotherapy*, vol. 20, n° 7, p. 771-775, juill. 2000.
- [60] S. A. Spinler *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.*, vol. 146, n° 1, p. 33-41, juill. 2003.
- [61] J. Nagge, M. Crowther, et J. Hirsh, « Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? », *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, n° 22, p. 2605-2609, déc. 2002.
- [62] R. C. Becker *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.*, vol. 143, n° 5, p. 753-759, mai 2002.
- [63] G.-J. Sanderink *et al.*, « The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 72, n° 3, p. 308-318, sept. 2002.
- [64] S. G. Frederiksen, J. L. Hedenbro, et L. Norgren, « Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients », *Br. J. Surg.*, vol. 90, n° 5, p. 547-548, mai 2003.
- [65] R. Abbate, A. M. Gori, A. Farsi, M. Attanasio, et G. Pepe, « Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease », *Am. J. Cardiol.*, vol. 82, n° 5B, p. 33L-36L, sept. 1998.

- [66] P. A. Routledge, P. H. Chapman, D. M. Davies, et M. D. Rawlins, « Factors affecting warfarin requirements. A prospective population study », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 15, n° 5, p. 319-322, juin 1979.
- [67] J. L. Wallace *et al.*, « Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 36, n° 1, p. 96-101, juill. 2013.
- [68] J. Domienik-Karłowicz et P. Pruszczyk, « The use of anticoagulants in morbidly obese patients », *Cardiol. J.*, vol. 23, n° 1, p. 12-16, 2016.
- [69] Netgen, « Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique », *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Nouveaux-anticoagulants-oraux-donnees-pharmacologiques-a-connaître-pour-la-pratique-clinique>.
- [70] C. S. King, A. B. Holley, J. L. Jackson, A. F. Shorr, et L. K. Moores, « Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis », *Chest*, vol. 131, n° 2, p. 507-516, févr. 2007.
- [71] O. J. Phung, S. R. Kahn, D. J. Cook, et M. H. Murad, « Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis », *Chest*, vol. 140, n° 2, p. 374-381, août 2011.

AUTEUR : Nom : VAN CEUNEBROEK **Prénom :** Marine

Date de Soutenance : 12 juin 2018

Titre de la Thèse : Posologie de l'héparine sous cutanée à dose curative chez les patients obèses en insuffisance rénale : étude comparative, monocentrique

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie- Réanimation

Mots-clés : anticoagulation, héparine, obèse, insuffisance rénale

Résumé :

Contexte : L'héparine non fractionnée sous-cutanée (HSC) est un anticoagulant couramment utilisé chez les obèses (IMC>30 kg/m²) en insuffisance rénale. Pourtant, il existe peu de données concernant les posologies à utiliser et l'efficacité de l'HSC dans cette population. Notre étude avait pour but de comparer les posologies en UI/kg/j, l'efficacité et les complications de l'HSC lors de son initiation à dose curative chez les patients insuffisants rénaux (Cl<60 ml/min) obèses (OB) et non obèses (NO).

Méthode : Nous avons réalisé une étude comparative, rétrospective et monocentrique afin de comparer les posologies d'HSC à 1, 2 et 3 jours de l'initiation du traitement (J1, J2, J3) et leur efficacité. Les patients obèses, en insuffisance rénale hospitalisés dans notre hôpital entre novembre 2015 et novembre 2016, présentant une indication d'anticoagulation curative par HSC (FA, TVP, EP, valves cardiaques mécaniques) ont été inclus. Un échantillon de patients NO de taille équivalente a été créé de manière chronologique sur la même période. L'analyse statistique a constitué en une description des données au sein de chaque groupe. Des tests de comparaison de moyennes et de proportions ont été réalisés avec un seuil de significativité de 5%.

Résultats : 126 patients ont été inclus dont 56 OB et 70 NO. Les doses d'HSC curatives étaient significativement inférieures chez les patients OB vs NO puisque les doses relevées étaient à J1 de 306.1 ± 97.7 UI/kg/j pour les OB vs 370.9 ± 108.9 UI/kg/j pour les NO (p<0.001), à J2 de 277.1 ± 97 UI/kg/j pour les OB vs 365.2 ± 111.5 UI/kg/j pour les NO (p<0.001) et à J3 de 271.2 ± 109.2 UI/kg/j pour les OB vs 347.2 ± 120.1 UI/kg/j pour les NO (p<0.001). Les valeurs de TCA n'étaient pas différentes à J1 et J2. A J3, les patients OB présentaient des valeurs de TCA inférieures à celles des NO (63.6 ± 39.8 vs 82 ± 48.3), mais cette différence n'était pas significative (p=0.071). A J3, le TCA était en zone thérapeutique (entre 60 et 90 secondes) chez 30% des OB et 29.1% des NO (p=0.39). Il n'existait pas de différence en termes de complications thrombotiques ou hémorragiques.

Conclusion : Notre étude a montré que les doses d'HSC utilisées chez les OB et les NO en insuffisance rénale sont inférieures aux doses recommandées, à savoir 500UI/kg/j. Chez les OB, les doses d'HSC en UI/kg/j sont significativement inférieures à celles des NO. Le schéma utilisé permet d'obtenir des TCA en zone thérapeutique de façon insuffisante dans les deux groupes, ce qui pose la question de la place de ce traitement et de sa surveillance.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Madame le Professeur Sophie SUSEN, Monsieur le Professeur Jean-Marc TRIVIER, Monsieur le Docteur Serge DALMAS, Monsieur le Docteur Vincent COLAS.