

ACTIVITE ANTI-XA

DEFINITION

La mesure de l'activité anti-Xa improprement appelée héparinémie est utilisée pour la surveillance biologique des traitements par les héparines et leurs dérivés : héparine non fractionnée ou HNF, héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, danaparoïde, pentasaccharide ou fondaparinux.

Le dosage de l'activité anti Xa permet la mesure de l'activité anti-coagulante de l'HNF, des HBPM et du danaparoïde. Elle permet également d'évaluer l'activité anti-Xa des différents agents antithrombotiques actifs sur ce paramètre: agents indirects à activité antithrombine (AT) dépendante comme le fondaparinux ou potentiellement, d'agents directs comme le rivaroxaban (test à adapter).

L'HNF est un polysaccharide sulfaté naturel extrait du poumon de bœuf ou de l'intestin de porc. Elle est constituée d'un mélange hétérogène de molécules dont le poids moléculaire varie de 3000 à 30000 daltons. Sa demi-vie est d'environ 90 minutes. Elle est catabolisée par une héparinase hépatique et éliminée en partie sous forme inactivée par le rein, ce qui explique le risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique essentiellement.

Les HBPM, obtenues par fractionnement enzymatique ou chimique de l'HNF, sont constituées d'un mélange de fragments polysaccharidiques, de poids moléculaire compris entre 1000 et 10000 daltons. Leur demi-vie est de l'ordre de 4 heures.

Elles possèdent une excellente biodisponibilité (> 90 %) et se lient peu ou pas aux protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales ou aux macrophages. Leur élimination est rénale d'où le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Elles sont contre indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Les héparines agissent en accélérant la vitesse d'action de l'antithrombine (AT), avec laquelle elles se lient par l'intermédiaire d'une structure de 5 sucres dite pentasaccharidique. Cette liaison entraîne une modification conformationnelle de l'AT qui devient capable d'inactiver environ 1000 fois plus rapidement les enzymes générées au cours de la coagulation et sensibles à son action (IIa, Xa...).

Les plus longues chaînes d'héparine inhibent à la fois la thrombine et le facteur Xa (FXa), tandis que les chaînes plus courtes (< 5 400 daltons) inhibent seulement le FXa. L'HNF est constituée pour l'essentiel de chaînes inhibant aussi bien le facteur IIa (thrombine) que le Xa (rapport Xa/IIa = 1) tandis que les HBPM contiennent

une quantité variable de molécules qui vont inhiber la thrombine et une plus grande proportion de chaînes qui inhiberont uniquement le FXa (rapport Xa/IIa toujours > 1, variant de 1,5 à 4 selon la molécule considérée).

Le fondaparinux a une demi-vie de 17-18 heures, son activité est exclusivement anti-Xa. Son élimination est uniquement rénale d'où sa contre-indication chez les patients insuffisants rénaux.

BIOPATHOLOGIE ET INDICATIONS DU DOSAGE

Les héparines sont indiquées en prophylaxie et traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse. Ce sont les anticoagulants de choix lorsqu'une anticoagulation rapide est souhaitée, car leur effet par voie intra-veineuse est immédiat. Par voie sous-cutanée, le pic de l'activité est obtenu en 3 à 6 heures.

Il n'existe pas de possibilité de mesurer facilement par une méthode chimique leur concentration circulante. La seule méthode utilisable est donc une mesure de leur activité biologique. La méthode la plus sensible est la mesure de la vitesse d'inhibition du facteur Xa par le plasma du malade ou activité anti-Xa. Le dosage de l'activité anti-Xa utilise une gamme de calibration spécifique et les résultats sont exprimés en UI anti-Xa/ml pour HNF, HBPM et danaparoïde et en µg/ml pour les médicaments de synthèse (fondaparinux, rivaroxaban).

Ce dosage permet d'ajuster la posologie afin d'assurer une anti-coagulation efficace (posologie suffisante), tout en contrôlant le risque hémorragique (surdosage).

■ INDICATIONS DES MESURES D'ACTIVITE ANTI-XA

■ Traitements prophylactiques

En prophylaxie, la surveillance biologique des HBPM est inutile, sauf chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux, les sujets de poids écartés des normes et les femmes enceintes, afin de prévenir le risque d'accumulation (risque hémorragique).

La surveillance de l'HNF n'est pas non plus recommandée, hormis dans les situations à risque élevé (chirurgie orthopédique) où elle est habituellement fondée sur la mesure du TCA et non sur la mesure de l'activité anti-Xa (TCA recommandé 1,2 à 1,3 fois le temps du témoin pour un prélèvement réalisé à mi-distance entre deux injections séparées de 8 heures ou de 12 heures). L'allongement du TCA doit être interprété avec réserve, compte tenu de toutes les circonstances susceptibles de modifier le TCA indépendamment de l'héparine (augmentation du facteur VIII liée à un syndrome inflammatoire, présence d'un ACC...).

■ Traitements curatifs

La surveillance des traitements par l'héparine standard

repose sur le TCA ou sur la mesure de l'activité anti-Xa. En pratique, la posologie est plus souvent adaptée sur le TCA ; toutefois, l'activité anti-Xa se révèle indispensable pour le suivi thérapeutique des patients traités par HNF ayant une autre cause de modification du TCA (déficit en facteur de la voie intrinsèque de la coagulation ou présence d'un anticoagulant circulant lupique, syndrome inflammatoire...).

La mesure de l'activité anti-Xa dans la surveillance des traitements curatifs par HBPM n'est pas obligatoire car, d'une part, la posologie est adaptée au poids du malade, et, d'autre part, il existe une faible variabilité interindividuelle dans la réponse à ces traitements. Elle est toutefois indiquée chez l'insuffisant rénal chronique (clairance de la créatinine < 60 ml/min), chez les sujets de poids extrêmes, lorsque surviennent des accidents, qu'ils soient hémorragiques ou correspondent à une extension de la thrombose, ou lorsque le traitement est prolongé au-delà de 5 à 8 jours, durée moyenne de traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Il est important de noter que les valeurs de l'activité anti-Xa, 4 heures environ après l'injection d'une HBPM, varient d'une préparation pharmaceutique à une autre (cf. *tableau*).

Elles ont été précisément définies et leur respect strict conditionne l'interprétation des résultats.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

NB : le moment du prélèvement est particulièrement important :

Héparine non fractionnée :

- Injection IV continue d'HNF : moment du prélèvement après la 4^e heure de traitement.

- Injections sous-cutanées (SC) : prélèvement «au pic» à mi-chemin entre 2 injections (NB : dans certains cas, il peut être utile de disposer d'un dosage en «résiduel» juste avant l'injection SC suivante).

HBPM :

Le prélèvement pour mesure de l'activité anti-Xa est effectué au pic, soit 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée si la molécule est administrée en deux injections quotidiennes ou 4 à 6 heures après l'injection si la molécule est administrée en une injection/24 heures. Il doit être fait après la 2^e ou la 3^e injection, puis au bout d'une semaine et, si le traitement est prolongé, au-delà de 10 jours.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Nom et dose du médicament administré ? Heure et voie d'administration ?

METHODES DE DOSAGE

Activité anti-Xa par méthode chromogénique amidolytique : la plus utilisée (étalonnages effectués avec le produit considéré : HNF, HBPM, danaparoiide, pentasaccharide). Il existe des trousses utilisant une calibration unique pour HNF et HBPM.

Méthodes chronométriques : Heptest® – Pict®, peu utilisées.

VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs attendues dépendent de l'indication du traitement préventif (risque faible, modéré ou élevé) ou curatif, de l'héparine utilisée (héparine standard ou de bas poids moléculaire, dérivés de l'héparine) et de son mode d'administration (nombre d'injections/jour, voie intraveineuse ou sous-cutanée).

Les zones thérapeutiques recommandées font l'objet de mises à jour régulières par des experts internationaux.

HNF

Héparinémie (anti-Xa) : zone thérapeutique en traitement curatif par héparine non fractionnée (HNF).

Héparine (activité anti-Xa en UI/mL)	Modes d'administration et de prélèvement
0,3 à 0,6 UI/mL	à mi-distance entre deux injections en S.C. à n'importe quel moment, dès l'obtention du plateau, si perfusion IV
0,15 UI/mL	en taux résiduel juste avant l'injection suivante en S.C.

HBPM

- Traitement préventif : les valeurs attendues pour les différentes HBPM sont de l'ordre de 0,1 à 0,3 UI anti-Xa/mL de plasma pour la prophylaxie d'un risque modéré ou moyen, et de 0,3 à 0,6 UI anti-Xa/mL de plasma pour la prophylaxie d'un risque élevé ou très élevé.

- Traitement curatif : cf. *tableau ci-après*.

Fondaparinux :

Les valeurs attendues 4 heures après l'injection sont de l'ordre de 0,10 à 0,40 µg/ml de plasma pour les traitements préventifs et voisines de 1,4 µg/ml de plasma pour les traitements d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire.

INTERPRETATION

Il importe en premier lieu de s'assurer que le prélèvement a été effectué au bon moment et que les conditions pré-analytiques ont été respectées. En outre, il convient de s'assurer que la mesure de l'activité anti-Xa a bien été effectuée dans la zone de linéarité de la calibration (sinon, redoser en diluant le plasma à tester en pool de plasma normal).

D'une manière générale, une activité anti-Xa inférieure à

la zone recommandée signifie que la posologie administrée est insuffisante et qu'il convient d'augmenter les doses en poursuivant la surveillance ; une activité anti-Xa supérieure à la limite haute de la zone thérapeutique peut traduire une accumulation du produit ou une posologie trop élevée et indique une majoration très probable du risque hémorragique.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Boutières-Albanèse B. *Mesure de l'héparinémie par activité anti-Xa*. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.
- Samama MM, Desnoyers PC. *Héparines*. Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-912-A-10, Hématologie, 13-022-D-10, 1996, 8p.
- *Logiciel d'autoformation des biologistes en hémostase*, CDRom Bioforma 2004.

Valeurs habituelles d'activité anti-Xa observées 3 à 4 heures après injection sous-cutanée d'énoxaparine, dalteparine ou nadroparine (en préventif ou en curatif à 2 injections quotidiennes), ou 4 à 6 heures après injection sous-cutanée de nadroparine ou de tinzaparine en curatif à 1 injection/24h

INDICATION		DOSE	ACTIVITE ANTI-XA ATTENDUE (UI anti Xa / mL)
(Enoxaparine DCI)	Prévention risque modéré en chirurgie	2000 UI/24 heures (20 mg/24 heures) (1 injection/24 heures)	0,18 ± 0,04
LOVENOX® (Enoxaparine DCI)	Prévention risque élevé en chirurgie ou prévention en médecine	4000 UI/24 heures (40 mg/24 heures) (1 injection/24 heures)	0,43 ± 0,11
LOVENOX® (Enoxaparine DCI)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q	100 UI/kg/12 heures (1 mg/kg/12 heures) (2 injections/24 heures)	1,20 ± 0,17 Après la 7 ^{ème} injection
FRAGMINE® (Dalteparine DCI)	Prévention risque modéré en chirurgie	2500 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,15 à 0,25
FRAGMINE® (Dalteparine DCI)	Prévention risque élevé en chirurgie	5000 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,30 à 0,45
FRAGMINE® (Dalteparine DCI)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	100 UI/kg/12 heures (2 injections/24 heures)	de 0,59 à 0,69 ± 0,25 valeurs moyennes de J2 à J10 de traitement
FRAGMINE® (Dalteparine DCI)	Angor instable, Infarctus du myocarde sans onde Q	120 UI/kg/12 heures (dose maximale: 10 000 UI/injection)	0,6 à 1,2
FRAXIPARINE® (Nadroparine DCI)	Prévention risque modéré en chirurgie	2850 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,25 à 0,35
FRAXIPARINE® (Nadroparine DCI)	Prévention risque élevé en chirurgie	38 UI/kg/24 heures pendant 3 jours puis 57 UI/kg/24 heures (1 injection/24 heures)	0,25 à 0,35
FRAXIPARINE® (Nadroparine DCI)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	83 UI/kg/12 heures (2 injections/24 heures)	1,01 ± 0,18
FRAXIPARINE® (Nadroparine DCI)	Angor instable, Infarctus du myocarde sans onde Q	86 UI/kg/12 heures (2 injections/24 heures)	1,01 ± 0,18
INNOHEP® (Tinzaparine DCI)	Prévention risque modéré en chirurgie	2500 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,10 à 0,15
INNOHEP® (Tinzaparine DCI)	Prévention risque modéré majoré en chirurgie	3500 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,15 à 0,20
INNOHEP® (Tinzaparine DCI)	Prévention risque élevé en chirurgie	4500 UI/24 heures (1 injection/24 heures)	0,35 à 0,45
INNOHEP® (Tinzaparine DCI)	Traitement curatif des thromboses veineuses constituées Traitement de l'embolie pulmonaire	175 UI/kg/24 heures (1 injection/24 heures)	0,87 ± 0,15
FRAXODI® (Nadroparine DCI)	Traitement curatif des thromboses veineuses constituées	171 UI/kg/24 heures (1 injection/24 heures)	1,34 ± 0,15

*En général, la valeur d'activité anti-Xa obtenue au pic en traitement curatif des thromboses veineuses constituées doit être inférieure à 1,5 UI anti-Xa/mL, mais varie selon l'HBPM utilisée.

Le contrôle de l'activité anti-Xa est réservé à certains patients : insuffisants rénaux, sujets âgés > 75 ans ou dont le poids est écarté des normes, et en cas de saignement, dans le but de vérifier l'absence d'accumulation.

La surveillance biologique comprend aussi impérativement une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement. Une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 100 000/mm³ et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 %.

Danaparoi de
Valeurs habituelles d'activité anti-Xa observées lors du traitement par danaparoi de

INDICATION*			POSOLOGIE	ACTIVITE ANTI-Xa ATTENDUE	
Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique (patients sans antécédents de TIH**)			750 unités anti-Xa 2 fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué	<p>0,2 unité/mL le 1^{er} jour (pour un prélèvement effectué à mi-distance entre 2 injections).</p> <p>0,2 à 0,4 unité/mL le 5^{ème} jour (pour un prélèvement effectué à mi-distance entre 2 injections).</p> <p>Les taux plasmatiques ne doivent pas dépasser 0,4 unité/mL.</p> <p>L'état d'équilibre est habituellement atteint après 4 à 5 jours de traitement.</p>	
Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques (patients atteints de TIH aiguë, sans thrombose, ou ayant des antécédents de TIH)	Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose	Poids ≤ 90 kg	750 unités anti-Xa, 3 fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué		
		Poids > 90 kg	1250 unités anti-Xa, 3 fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué		
	Patients ayant des antécédents de TIH	Poids ≤ 90 kg	750 unités anti-Xa, 2 fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué		
		Poids > 90 kg	1250 unités anti-Xa, 2 fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué		
Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques (chez des patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH)		Poids ≤ 55 kg	1250 unités anti-Xa en bolus intra-veineux suivi de	<p>Schéma i.v. : ▪ 0,5 à 0,7 unité/mL lorsqu'elle est mesurée 5 à 10 minutes après le bolus</p> <p>▪ elle ne doit pas dépasser 1 unité/mL pendant la phase d'ajustement et doit être comprise entre 0,54 et 0,8 unité/mL pendant le traitement d'entretien (soit 3 à 5 jours après le début du traitement)</p>	
		55 < Poids ≤ 90 kg	2500 unités anti-Xa en bolus intra-veineux suivi de		<p>Schéma s.c. : ▪ 1500 unités anti-Xa deux fois par jour pour les patients avec un poids ≤ 55 kg ▪ 2000 unités anti-Xa 2 fois par jour pour les patients avec un poids > 55 kg et ≤ 90 kg ▪ 1750 unités anti-Xa 3 fois par jour pour les patients avec un poids > 90 kg en cas d'impossibilité à utiliser la voie i.v. à administrer pendant 5 à 7 jours.</p>
		Poids > 90 kg	3750 unités anti-Xa en bolus intra-veineux suivi de		

Chez le patient  g , la dose doit être adaptée en fonction, le cas échéant, du degré d'insuffisance rénale.

Chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance de l'activité anti-Xa spécifique devra être instaurée. Si l'activité anti-Xa augmente et/ou si la créatinémie s'élève au-dessus de 220  mol/L, la dose journalière de danaparoi de sera diminuée afin de maintenir la valeur d'activité anti-Xa désirée.

En traitement prophylactique, en dehors de cas particuliers, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

En traitement curatif, en général, la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH et recevant du danaparoi de pour le traitement des manifestations thromboemboliques n'est pas nécessaire. Une surveillance peut être envisagée dans certaines situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé.

Un test d'agrégation plaquettaire avec le danaparoi de devra si possible être pratiqué avant l'instauration du traitement (le traitement pourra cependant être entrepris sans attendre le résultat de ce test, mais il devra être remplacé par un autre anticoagulant si le test s'avère positif).

L'administration du danaparoi de se fera sous surveillance plaquettaire quotidienne.

*Pour les autres indications, se référer au dictionnaire Vidal[ ].

**TIH: thrombopénie induite par l'héparine de type 2.