

Activité anti-Xa

La mesure de l'activité anti-Xa est généralement utilisée dans la surveillance du risque hémorragique lié au traitement par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et, plus accessoirement, par l'héparine standard.

Activité anti-Xa des héparines

L'héparine standard (ou héparine non fractionnée [HNF]) est une substance naturelle d'origine animale, principalement extraite de la muqueuse intestinale du porc. C'est un mélange hétérogène et complexe de mucopolysaccharides sulfatés dont le poids moléculaire (PM) varie de 4 000 à 30 000 Da. Son activité anticoagulante est due à sa fixation spécifique à l'antithrombine dont elle potentialise (environ 1 000 fois) l'activité inhibitrice dirigée contre les facteurs IIa, Xa, IXa, XIa et XIIa. Les chaînes de PM inférieur à 5 400 Da ont une activité essentiellement anti-Xa, tandis que les chaînes de PM supérieur ont également une activité anti-IIa et anti-IXa.

Les HBPM sont constituées de fragments d'HNF obtenus par dépolymérisation chimique ou enzymatique et dont les PM moyens se situent aux alentours de 5 000 Da. Aussi efficaces que l'HNF, leurs propriétés pharmacocinétiques leur ont permis de supplanter dans de nombreuses indications.

L'HNF a un rapport activité anti-Xa/anti-IIa de l'ordre de 1 tandis que les HBPM sont caractérisées selon la pharmacopée européenne par un rapport supérieur à 1,5.

En effet, l'inhibition du FIIa requiert la liaison de la chaîne d'héparine à la fois à l'antithrombine et au FIIa (chaînes d'une longueur suffisante, > 5 400 Da), tandis que l'inhibition du FXa ne requiert que la liaison de la chaîne d'héparine à l'antithrombine.

On ne connaît pas précisément le rôle respectif des activités anti-IIa et anti-Xa dans l'effet antithrombotique de l'héparine. L'activité anti-Xa est surtout le reflet de la quantité d'héparine présente dans le prélèvement.

Méthodes de dosage

Le plasma citraté doit être centrifugé rapidement car le facteur 4 (FP4) libéré par les plaquettes activées neutralise l'héparine *in vitro*. Ce phénomène est plus particulièrement marqué pour l'HNF.

Deux types de technique peuvent être utilisés : les techniques chromogéniques (les plus utilisées) et les techniques chromométriques.

L'étalonnage est différent selon que l'on mesure l'activité anti-Xa de l'HNF ou d'une HBPM. Il est effectué à l'aide de plasmas calibrés qui peuvent avoir deux origines : plasmas provenant de patients traités ou plasmas normaux additionnés d'héparine. Les plasmas enrichis commercialisés sont les plus utilisés : ils ont recours au 4^e étalon international pour l'HNF ou au 1^{er} étalon international pour les HBPM. En théorie, il est préférable d'utiliser des plasmas provenant de malades traités, qui sont un meilleur reflet de l'activité des HBPM *in vivo*.

— Méthodes chromogéniques

Elles consistent à mesurer l'activité des enzymes de coagulation sur des substrats chromogènes par des techniques colorimétriques en cinétique ou en point final. Une partie du FXa fonctionnel, directement proportionnelle à la quantité d'héparine présente dans le milieu, est neutralisée par le complexe héparine-antithrombine. C'est la méthode la plus utilisée. Dans quelques rares situations (plasma ictérique ou lactescent), elle ne peut être utilisée et il est nécessaire d'avoir recours à la méthode chromométrique.

— Méthodes chromométriques

Le dosage est réalisé en deux temps :

- 1^{er} temps : inhibition d'un FXa bovin par le plasma du patient ;
- 2^e temps : après incubation, mesure du FXa résiduel en présence de céphaline et de calcium.

L'expression des résultats en rapport temps de coagulation malade/témoin est préférable à l'activité anti-Xa car cette activité, bien que prépondérante, n'est pas la seule activité mesurée.

Surveillance biologique des traitements par HBPM

— Prévention des complications hémorragiques

L'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min). L'insuffisance rénale sévère

constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM à doses curatives ;

- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexplicquée.

À l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée quand l'HBPM est utilisée à doses prophylactiques si le traitement est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours des séances d'hémodialyse.

Afin de détecter une éventuelle accumulation après plusieurs administrations, il est recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité, soit :

- environ 4 heures après la 3^e administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections sous-cutanées par jour ;
- environ 4 heures après la 2^e administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection sous-cutanée par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa sera discutée au cas par cas en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la posologie sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

La valeur moyenne (tableau 31) a été observée au cours d'essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

— Dépistage de la thrombopénie induite par héparine (TIH) de type II

Il faut impérativement contrôler la numération plaquettaire :

- avant le traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures ;
- 2 fois par semaine pendant la durée du traitement ;
- 1 fois par semaine au-delà de 1 mois de traitement.

Tableau 31. Valeurs moyennes d'activité anti-Xa observées pour des doses curatives d'HBPM au cours des essais cliniques (données : Vidal 2005)

2 injections par jour	Dose	Activité anti-Xa (UI/ml) mesurée à la 4 ^e heure après injection
Fragmine®	100 UI/kg	J2 : 0,59 ± 0,25 J4 : 0,6 ± 0,21 J6 : 0,62 ± 0,22 J8 : 0,67 ± 0,21 J10 : 0,69 ± 0,26
Fraxiparine®	83 UI/kg	1,01 ± 0,18
Lovenox®	100 UI/kg	1,2 ± 0,17
1 injection par jour	Dose	Activité anti-Xa (UI/ml) mesurée à la 4 ^e heure après injection
Fraxodi®	166 UI/kg	1,34 ± 0,15
Innohep®	175 UI/kg	0,87 ± 0,15

In : Afssaps. – Activité anti-Xa. – Annales du Contrôle National de qualité des Analyses de Biologie Médicale – Hématologie 04HEM2 ; édition mars 2006 : p. 11.


Surveillance biologique des traitements par HNF

La surveillance biologique d'un traitement par HNF repose sur :

- la surveillance du chiffre de plaquettes (avant le début du traitement, puis 2 fois par semaine) afin de dépister une TIH de type II ;
- la mesure du TCA (la zone thérapeutique varie en fonction du réactif utilisé).

Dans de rares situations, le TCA n'est pas le reflet fidèle de l'anticoagulation (déficit en facteurs de la coagulation, présence d'un anticoagulant circulant, syndrome inflammatoire majeur). Dans ce cas, la mesure de l'activité anti-Xa est un bon témoin de la concentration d'héparine dans le sang, mais il ne rend pas compte de l'activité anti-IIa.

Facteur X

 Afssaps.
Héparines de bas poids moléculaire. Mise à jour : 10 avril 2002.
Disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/hpbm/sommaire.htm>
Samama MM, Emile C.
Hémostase et thrombose : surveillance des traitements anti-thrombotiques.
Bioforma – Cahiers de Formation Biologie Médicale 2000 ; N° 20 : 161-173.