

Point sur les HBPM et rappel des règles d'utilisation des HBPM Message destiné aux professionnels de santé

Rappel du contexte

Des effets indésirables graves (notamment de nature allergique) ont été observés aux Etats-Unis et en Allemagne à la suite de l'administration intraveineuse d'héparine sodique, fabriquée à partir de matière première d'origine chinoise. Les analyses effectuées sur les lots ont montré la présence de chondroïtine persulfatée. Selon les informations disponibles, la responsabilité de la chondroïtine persulfatée dans la survenue des effets indésirables graves observés aux Etats-Unis et en Allemagne n'est cependant pas établie avec certitude à ce jour. Par mesure de précaution, l'Afssaps a fait procéder au retrait de deux lots d'héparine dont la matière première provenait d'un des fournisseurs chinois figurant dans l'alerte allemande.

Les HBPM sont également fabriquées à partir d'héparine sodique. En France, seules les HBPM fabriquées avec une matière première d'origine chinoise restent potentiellement concernées par une contamination par de la chondroïtine persulfatée. Il s'agit de l'enoxaparine (Lovenox) et la dalteparine (Fragmine). Les analyses effectuées ont permis d'identifier à ce jour la présence de chondroïtine persulfatée dans certains lots d'enoxaparine. Les différentes concentrations observées dans ces lots sont cependant très inférieures à celles qui ont été retrouvées aux Etats-Unis et en Allemagne sur les héparines dont l'administration a été suivie de ces effets indésirables.

Compte tenu de ces éléments, l'Afssaps s'efforce d'assurer la continuité de l'approvisionnement en HBPM, que ce soit en ville ou à l'hôpital, dans des conditions garantissant désormais que la chondroïtine persulfatée est absente des lots distribués ou n'y est présente qu'en très faible quantité. Dans une logique de bénéfice/risque et pour garantir la couverture des besoins thérapeutiques, les lots déjà distribués qui contiennent de la chondroïtine persulfatée, à des concentrations très inférieures à celles qui ont été relevées dans les cas américains et allemands, seront retirés à mesure que le relais pourra être assuré par des lots ne comportant aucune trace de chondroïtine persulfatée.

Recommandations aux prescripteurs et aux pharmaciens

Dans le contexte général évoqué ci dessus et devant la tension sur l'approvisionnement des HBPM qui en résulte, l'Afssaps recommande aux professionnels de santé :

1. **de limiter l'usage des HBPM à la voie sous cutanée**, cette voie n'étant pas associée à la survenue des effets indésirables graves cités ci-dessus,
2. en cas de nécessité d'utilisation d'une HBPM par voie intraveineuse dans le cadre de l'AMM, dans le respect de la posologie et de la durée de traitement, **de prévoir le remplacement de l'enoxaparine par une autre HBPM** (Fraxiparine, Innohep ou Fragmine).
3. **un usage mesuré des HBPM**, conformément aux conditions d'utilisation et de durée de traitement prévues dans les autorisations de mise sur le marché, à savoir :
 - limiter l'utilisation des HBPM aux indications telles que libellées dans les Autorisations de Mise sur le Marché des différentes spécialités actuellement commercialisées (voir Tableau 1 : Correspondance entre les indications des différentes HBPM actuellement commercialisées et la solution alternative)
 - respecter en fonction des indications, que ce soit en traitement préventif (avec un risque modéré ou élevé de thromboses) ou en traitement curatif, les posologies usuelles ainsi que la durée de traitement préconisées en fonction de chaque indication dans les AMM (voir Tableau 2 : Posologies usuelles des HBPM).

Les informations relatives aux difficultés d'approvisionnement seront précisées sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr, rubrique "ruptures de stock et arrêts de commercialisation").

Tableau 1. Correspondance entre les indications des différentes HBPM (actuellement commercialisées) et autre alternative SPECIALITES (DCI)/FIRME/PRESENTATIONS						
HBPM					AUTRE ALTERNATIVE	
LOVENOX (enoxaparine) Sanofi		FRAGMINE (dalteparine) Pfizer	FRAXIPARINE (nadroparine) GSK	FRAXODI (nadroparine) GSK	INNOHEP (tinzaparine) Leo	ARIXTRA (fondaparinux) GSK
INDICATIONS	PRESENTATIONS					
TRAITEMENT PREVENTIF						
<p>Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en CHIRURGIE, dans les situations</p> <p>- à risque MODERE ou</p> <p>- à risque ELEVE</p>	<p>LOVENOX 20mg ou 2000 UI Anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en ampoule</p> <p>LOVENOX 20mg ou 2000 UI Anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 40mg ou 4000 UI Anti-Xa/0,4ml, solution injectable en ampoule</p> <p>LOVENOX 40mg ou 4000 UI Anti-Xa/0,4ml, solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>FRAGMINE 2500 UI anti-Xa/0,2ml solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>FRAGMINE 5000 UI anti-Xa/0,2ml solution injectable en seringue pré remplie</p> <p><u>Libellé exact :</u> Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en CHIRURGIE, dans les situations à risque MODERE ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique</p>	<p>FRAXIPARINE ou NADROPARINE CALCIQUE GSK 1900 UI Axa/0,2 ml 2850 UI Axa/0,3 ml 3800 UI Axa/0,4 ml</p> <p>solution injectable (sc) en seringue pré remplie</p>	NA	<p>INNOHEP 2500 UI anti-Xa/0,25 ml</p> <p>INNOHEP 3500 UI anti-Xa/0,35 ml</p> <p>INNOHEP 4500 UI anti-Xa/0,45 ml</p> <p>solution injectable (sc) en seringue préremplie (pour les trois présentations)</p>	<p>ARIXTRA 2,5mg/0,5ml solution pour injection en seringue pré remplie</p> <p><u>libellé exact</u> <u>Risque élevé:</u> - Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur tel que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer</p>

TRAITEMENT PREVENTIF (suite)

<p>Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une AFFECTION MEDICALE AIGUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, - une insuffisance respiratoire aigue - ou un épisode d'infection aigue ou d'affection rhumatologique aigue, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux. 	<p>LOVENOX 40 mg ou 4000 UI Anti-Xa/0,4ml, solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>FRAGMINE 5000 UI anti-Xa/0,2ml solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>ARIXTRA 2,5mg/0,5ml</p> <p>solution pour injection en seringue pré remplie</p> <p><u>Libellé exact:</u> Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient à HAUT RISQUE alité pour une AFFECTION MEDICALE AIGUE telle qu'insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës</p>
<p>Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'HEMODIALYSE (séance en général d'une durée de =< 4 heures)</p>	<p>LOVENOX 20mg ou 2000 UI Anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en ampoule LOVENOX 20mg ou 2000 UI Anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie LOVENOX 40mg ou 4000 UI Anti-Xa/0,4ml, solution inj en ampoule LOVENOX 40mg ou 4000 UI Anti-Xa/0,4ml, solution injectable en seringue pré remplie LOVENOX 300mg ou 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose</p>	<p>FRAGMINE 2500 UI anti-Xa/0,2ml solution injectable seringue pré remplie</p> <p>FRAGMINE 5000 UI anti-Xa/0,2ml solution injectable seringue pré remplie</p> <p>FRAGMINE 7500 UI anti-Xa/0,75ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>FRAGMINE 10000 UI anti Xa/1ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p>	<p>FRAXIPARINE, 1900 UI Axa/0,2 ml 2850 UI Axa/0,3 ml 3800 UI Axa/0,4 ml 5700 UI Axa/0,6 ml 7600 UI Axa/0,8 ml 9500 UI Axa/1 ml</p> <p>solution injectable (iv) en seringue pré remplie</p>	<p>NA</p>	<p>INNOHEP 2500 UI anti-Xa/0,25 ml</p> <p>INNOHEP 3500 UI anti-Xa/0,35 ml</p> <p>INNOHEP 4500 UI anti-Xa/0,45 ml</p> <p>solution injectable (sc) en seringue pré remplie (pour les trois présentations)</p>	<p>NA</p>

TRAITEMENT CURATIF

<p>Traitement CURATIF des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical</p>	<p>LOVENOX 60mg ou 6000 UI Anti-Xa/0,6ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 80mg ou 8000 UI Anti-Xa/0,8ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 100mg ou 10 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 300mg ou 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose</p>	<p>FRAGMINE 10000 UI anti Xa/1ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>FRAGMINE 7500 UI anti-Xa/0,75ml, solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>FRAXIPARINE, 1900 UI Axa/0,2 ml 2850 UI Axa/0,3 ml 3800 UI Axa/0,4 ml 5700 UI Axa/0,6 ml 7600 UI Axa/0,8 ml 9500 UI Axa/1 ml</p> <p>solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>FRAXODI, 11400 UI Axa/0,6 ml</p> <p>FRAXODI, 15200 UI Axa/0,8 ml,</p> <p>FRAXODI, 19000 UI Axa/1 ml</p> <p>solution injectable (sc) en seringue pré remplie (pour les trois présentations)</p>	<p>INNOHEP 10000 UI anti-Xa/0,5 ml,</p> <p>INNOHEP 14000 UI anti-Xa/0,7 ml,</p> <p>INNOHEP 18000 UI anti-Xa/0,9 ml,</p> <p>solution injectable (sc) en seringue pré remplie (pour les trois présentations)</p>	<p>ARIXTRA 5mg/0,4ml</p> <p>ARIXTRA 7,5mg/0,6ml</p> <p>ARIXTRA 10mg/0,8ml</p> <p>solution pour injection en seringue pré remplie</p> <p><u>Libellé exact:</u> Traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire</p>
---	---	--	--	---	--	---

TRAITEMENT CURATIF (suite)

<p>Traitement de l'ANGOR INSTABLE et de l'infarctus du myocarde SANS ONDE Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine</p>	<p>LOVENOX 60mg ou 6000 UI Anti-Xa/0,6ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 80mg ou 8000 UI Anti-Xa/0,8ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 100mg ou 10 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <p>LOVENOX 300mg ou 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose</p>	<p>FRAGMINE 7500 UI anti-Xa/0,75ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>FRAGMINE 10000 UI anti Xa/1ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p>	<p>FRAXIPARINE, 1900 UI Axa/0,2 ml 2850 UI Axa/0,3 ml 3800 UI Axa/0,4 ml 5700 UI Axa/0,6 ml 7600 UI Axa/0,8 ml 9500 UI Axa/1 ml</p> <p>solution injectable en seringue pré remplie</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>ARIXTRA 2,5mg/0,5ml solution pour injection seringue pré remplie</p> <p><u>Libelle exact :</u> Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans sus décalage du segment ST chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive en urgence n'est pas indiqué</p>
<p>Traitement de l'INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU avec SUS-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire</p>	<p>LOVENOX 60mg ou 6000 UI Anti-Xa/0,6ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 80mg ou 8000 UI Anti-Xa/0,8ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 100mg ou 10 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré remplie</p> <p>LOVENOX 300mg ou 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>ARIXTRA 2,5mg/0,5ml solution pour injection seringue pré remplie</p> <p><u>Libellé exact:</u> Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion</p>

Tableau 2

POSOLOGIES USUELLES DES HBPM

Molécule	Traitement préventif des thromboses veineuses				Traitement Curatif (Thromboses veineuses et/ou artérielles)
	Risque modéré		Risque élevé		
	Posologie	Durée du traitement	Posologie	Durée du traitement	
LOVENOX (enoxaparine) Sanofi	20 mg / jour ou 2000 UI (SC)	Chirurgie générale : < 10 jours	40 mg / jour ou 4000 UI (SC)	Chirurgie orthopédique de hanche : 4 à 5 semaines après l'intervention (SC) Chez patients alités pour une affection médicale aiguë : 6 à 14 jours (SC)	Thromboses veineuses profondes : 100 UI/kg x 2/ jour ou 1 mg/kg x 2/jour au maximum pendant 10 jours, délai d'équilibration par AVK inclus (SC) Thromboses artérielles : - angor instable ou IDM SANS onde Q : 100 UI/kg x 2/ jour ou 1 mg/kg x 2/jour pendant 2 à 8 jours environ jusqu'à stabilisation clinique (SC) - en cas d'IDM aigu avec SUS-décalage ST, en association au traitement thrombolytique : bolus IV initial de 3000 UI suivi d'1 injection SC de 100UI/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures en SC pendant au maximum 8 jours
FRAGMINE (dalteparine) Pfizer	2500 UI/jour (SC)	Chirurgie générale : < 10 jours	5000 UI/ jour (SC)	Chirurgie orthopédique de hanche : 35 jours après l'intervention (SC) Chez patients alités pour une affection médicale aiguë : 12 à 14 jours (SC)	Thromboses veineuses profondes : 100 UI/kg x 2/ jour au maximum pendant 10 jours, délai d'équilibration par AVK inclus (SC) Thromboses artérielles : 120 UI/kg x 2 / jour pendant environ 6 jours jusqu'à stabilisation clinique (SC)

FRAXIPARINE (nadroparine)	2850 UI/jour (SC)	Chirurgie générale : < 10 jours	40 - 60 UI/kg/jour (SC)	--	<p>Thromboses veineuses profondes : 85 UI/kg x 2/ jour ((0,1ml/10 kg x 2/jour) au maximum pendant 10 jours, délai d'équilibration par AVK inclus (SC) ;</p> <p>Thromboses artérielles (angor instable/ IDM sans onde Q) : 85 UI/kg x 2/ jour ((0,1ml/10 kg x 2/jour) pendant environ 6 jours jusqu'à stabilisation clinique (dose initiale : 1 injection en bolus IV suivie d'1 injection SC/ puis dose entretien par voie SC uniquement)</p>
FRAXODI (nadroparine)	--	--	--	--	<p>Thromboses veineuses profondes : 171 UI/kg/jour (0,1 ml/10kg par jour) équilibration par AVK inclus (SC)</p>
INNOHEP (tinzaparine)	2500 UI/jour (SC)	Chirurgie générale : < 10 jours	3500-4500 UI/jour (SC)	<p>En cas de risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) <u>et/ou</u> si patients à risque élevé (antécédents de thrombose) : 3500 UI/ jour</p> <p>Chirurgie de la hanche et du genou : 4500 UI/jour</p>	<p>Thromboses veineuses profondes : 175 UI/kg/jour au maximum pendant 10 jours, délai d'équilibration par AVK inclus (SC)</p>

POSOLOGIES ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE aux HBPM

<p>ARIXTRA (fondaparinux GSK</p>			<p>2,5 mg/jour (SC)</p>	<p>Chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur ou chirurgie abdominale : au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention (SC)</p> <p>Cas particulier de la chirurgie pour fracture de hanche : pendant au moins 29 à 33 jours (SC)</p> <p>Chez patients à haut risque, alités pour affection médicale aiguë : pendant 6 à 14 jours (SC)</p>	<p>Thromboses veineuses profondes : Poids < 50kg : 5mg x 1/jour (SC) 50kg < Poids < 100kg : 7,5mg x 1/jour (SC) Poids > 100 kg : 10mg x 1/jour (SC) Pendant au moins 5 jours et jusqu'à équilibration du traitement anticoagulant oral instauré en relais.</p> <p>Thromboses artérielles : - en cas d'angor instable/IDM SANS sus décalage de ST : 2,5mg 1 fois par jour au maximum pendant 8 jours (SC) - en cas d'IDM avec sus décalage de ST : 2,5mg 1 fois par jour au maximum pendant 8 jours en IV pour la première dose et en SC pour les doses suivantes</p>
---	--	--	------------------------------------	---	--