

Héparines

Définition / Généralités

- Les héparines sont des anticoagulants naturels administrés par voie parentérale (Intraveineuse et Sous-Cutanée).
- Les héparines sont de nature polysaccharidique dont les préparations commerciales sont extraites de la muqueuse intestinale du porc et autrefois du parenchyme pulmonaire du bœuf.
- Les héparines sont essentiellement utilisées dans le traitement curatif des affections thromboemboliques veineuses et artérielles.
- Les héparines exposent à des accidents hémorragiques rares, mais peuvent être graves.

Mode d'action

- L'héparine exerce son action anticoagulante en catalysant l'activité inhibitrice de l'antithrombine à l'égard des facteurs $X_{\text{activé}}$ et $II_{\text{activé}}$
- L'héparine possède une haute affinité pour l'antithrombine → inhibiteur physiologique majeur de la coagulation.
- L'héparine se fixe à l'antithrombine grâce à une séquence penta-saccharidique distribuée au hasard sur environ 1/3 des chaînes d'héparine.
- En se liant à l'antithrombine circulante, l'héparine agit en accélérant de façon considérable l'action inhibitrice de ce dernier (environ 1000 fois) sur les facteurs de la coagulation : $II_{\text{activé}}$ +++ , $X_{\text{activé}}$ +++ , $XII_{\text{activé}}$, $IX_{\text{activé}}$.
- L'héparine prolonge ainsi le temps de coagulation et empêche l'extension du thrombus favorisant sa lyse par la fibrinolyse réactionnelle de l'organisme.

Types d'héparines

- **Héparines Non-Fractionnées (HNF) :**
 - Les HNF sont constituées d'un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de Poids Moléculaire qui varie de 5000 à 30000 daltons → Poids Moléculaire moyen 15000 daltons
 - Les HNF combinent une activité anti- $II_{\text{activé}}$ et anti- $X_{\text{activé}}$ équivalente (rapport anti- $X_{\text{activé}}$ /anti- $II_{\text{activé}}$ = 1)
 - La demi-vie d'élimination des HNF après injection intraveineuse est de 60 mn à 90 mn → d'autant plus courte que la dose est faible.
 - Le rein joue un rôle négligeable dans l'élimination des HNF → peuvent être prescrits chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
 - Il existe 2 molécules :
 - Héparinate de sodium (héparine sodique) : administrée par voie intraveineuse
 - Héparinate de calcium (calciparine) : administrée par voie sous-cutanée
- **Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) :**
 - Les HBPM sont obtenus par fragmentation enzymatique ou chimique des longues chaînes de l'HNF.
 - Les HBPM constitués de chaînes polysaccharidiques de Poids Moléculaire qui varie de 2000 à 10000 daltons → Poids Moléculaire moyen : 5000 daltons.
 - Les HBPM ont action inhibitrice prédominante sur le facteur $X_{\text{activé}}$ → rapport anti- $X_{\text{activé}}$ /anti- $II_{\text{activé}}$ > 1 (1,5 à 4) selon les molécules : plus les chaînes sont courtes, moins elles fixent le facteur $II_{\text{activé}}$
 - La biodisponibilité des HBPM est bien meilleure que celle des HNF (demi-vie 2 fois plus longue que celle des HNF).

- Les HBPM sont éliminés en grande partie par le rein et sont contre-indiqués à dose curative en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/mn).
- Il existe 4 principales molécules :
 - Enoxaparine sodique (Lovenox®) administrée par voie sous-cutanée 2 fois/j.
 - Nadroparine calcique (Fraxiparine®) administrée par voie sous-cutanée 2 fois/j.
 - Daltéparine sodique (Fragmine®) administrée par voie sous-cutanée 2 fois/j.
 - Tinzaparine (Innohep®) administrée en une seule injection /j.
- **Fondaparinux (Arixtra®) :**
 - Polysaccharide de synthèse constitué de la structure penta-saccharidique qui permet la liaison à l'antithrombine.
 - Le Fondaparinux inhibe sélectivement le facteur X_{activé} → héparine anti-X_{activé} pure.
 - Le Fondaparinux a une demi-vie beaucoup plus longue que celle des HBPM (12h à 18h) → une meilleure biodisponibilité.
 - Le Fondaparinux est exclusivement éliminé par le rein → contre-indiqué à dose curative en cas d'insuffisance rénale sévères (clairance < 30 ml/mn).

Modalités pratiques d'administration des héparines

- **Héparines Non-Fractionnées (HNF) :**
 - Les HNF sont prescrites uniquement dans un but curatif.
 - **Posologie :**
 - **Héparine sodique** : bolus intraveineux initial : 50 à 100 UI/Kg suivi d'une perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique à la dose de 15 à 25 UI/Kg/h.
 - **Calciparine** : 0,20 ml/10 Kg/j en sous-cutané en 2 prises toutes les 12h ou en 3 prises toutes les 8h si la dose totale par jour est supérieure à 1,2 ml.
 - **Surveillance biologique du traitement :**
 - **Surveillance de l'efficacité du traitement :**
 - ✓ Vérifier l'hypocoagulabilité efficace permettant d'empêcher l'extension du thrombus
 - ✓ L'effet anticoagulant des HNF par voie intraveineuse ou sous-cutanée doit être surveillé par mesure du TCA (temps de céphaline activée) ou de l'activité anti-X_{activé} (héparinémie).
 - ✓ La posologie est adaptée au résultat du TCA ou de l'activité anti-X_{activé} (héparinémie).
 - ✓ La détermination du TCA et de l'héparinémie se fait à mi-chemin entre 2 injections en sous-cutané ou 6h après le début de la perfusion intraveineuse continue, puis 4h à 6h après chaque changement posologique.
 - **Objectif thérapeutique :**
 - ✓ L'héparinémie exprimée en unité anti-X_{activé}/ml → valeur thérapeutique curative : 0,3 à 0,6 UI/ml.
 - ✓ Le TCA doit être compris entre 1,5 et 3 fois la valeur du témoin.
 - ✓ Les ajustements posologiques se font par paliers de 100 UI en moyenne en plus ou en moins en cas d'héparine sodique ou par paliers de 0,05 ml en plus ou en moins par injection en cas de calciparine.
 - **Surveillance de la tolérance :**
 - ✓ La surveillance régulière du taux de plaquettes est nécessaire en cas de traitement par les HNF → risque non-négligeable de Thrombopénie Induite par Héparine.
 - ✓ La surveillance du taux plaquettes se fait 2 fois par semaine.

- **Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) :**

Traitement curatif :

➤ **Posologie :**

- Enoxaparine (Lovenox®) : 100 UI anti-X_{activé} (1 mg) /Kg, 2 fois/j, toutes les 12h en sous-cutané.
- Nadroparine (Fraxiparine®) : 86 UI anti-X_{activé}/Kg, 2 fois/j, toutes les 12h en sous-cutané
- Tinzaprine (Innohep®) : 175 UI anti-X_{activé}/Kg/j en seule injection en sous-cutané.

➤ **Surveillance biologique du traitement :**

▪ **Surveillance de l'efficacité du traitement :**

- ✓ N'est pas systématique en cas de traitement par les HBPM et par Fondaparinux → régularité de la relation dose-réponse.
- ✓ La surveillance est recommandée dans les situations à risque de surdosage afin de minimiser le risque hémorragique :
 - ❖ Âge avancé (> 75 ans)
 - ❖ Insuffisance rénale légère à modérée (clairance : 60 à 30 ml/mn)
 - ❖ Faible poids corporel : maigre voire cachexie (<50 Kg)
 - ❖ Survenue d'hémorragie sous traitement anticoagulant.
- ✓ La surveillance fait appel à l'héparinémie exprimée en unité anti-X_{activé}/ml → valeur thérapeutique curative : 0,3 à 0,6 UI/ml.

▪ **Surveillance de la tolérance :**

- ✓ La surveillance régulière du taux de plaquettes n'est pas nécessaire en cas de traitement par les HBPM et Fondaparinux → risque de Thrombopénie Induite par Héparine négligeable.

Traitement préventif :

➤ En cas de risque modéré de Thrombose Veineuse Profonde on prescrit :

- **Enoxaparine** (Lovenox®) : 2000 UI anti-X_{activé}/j
- **Tinzaparine** (Innohep®) : 2500 UI anti-X_{activé}/j

➤ En cas de risque élevé de Thrombose Veineuse Profonde on prescrit :

- **Enoxaparine** (Lovenox®) : 4000 UI anti-X_{activé}/j
- **Tinzaparine** (Innohep®) : 4500 UI anti-X_{activé}/j

➤ Risque modéré de Thrombose Veineuse Profonde :

- **Pathologie médicale** : Accident Vasculaire Cérébral, Cancer, insuffisance cardiaque congestive, polyradiculonévrite...
- **Chirurgie légère** : appendicectomie, cholécystectomie...

➤ Risque élevé de Thrombose Veineuse Profonde :

- Chirurgie orthopédique, neurochirurgie, toute chirurgie chez un patient aux antécédents d'accident thromboembolique.

- **Fondaparinux :**

➤ **Traitement curatif** : la posologie est fonction du poids :

- Poids < 50 kg : 5 mg une fois/j en sous-cutané
- Poids > 50 kg : 7,5 mg une fois/j en sous-cutané
- Poids > 100 kg : 10 mg une fois/j en sous-cutané

➤ **Traitement préventif** : 2,5 mg une fois /j en sous-cutané

Incidents et accidents des anticoagulants

- Les accidents hémorragiques sont la complication plus fréquente et la plus redoutée des traitements anticoagulants
- La fréquence des accidents hémorragiques sévères sous HNF bien conduit est de 2 % à 5 %.
- Le risque hémorragique des HNF est plus important à doses curatives (5 %) qu'à doses préventives (1 % à 2 %)
- Le risque hémorragique des HBPM est presque aussi important que les HNF à doses curatives.

- **Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) :**
 - Complication propre aux héparines, rare mais grave (20 % des décès), plus fréquente sous traitement par HNF : 3 % avec HNF vs 0,1 % avec HBPM
 - **Thrombopénie immuno-allergique :** anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire entraîne :
 - Activation plaquettaire → activation de la coagulation → thromboses veineuses ++++ et artérielles ++.
 - Agrégation des plaquettes → thrombopénie

Traitement par les héparines et grossesse

Les héparines ne traversent pas la barrière placentaire → peuvent prescrits en toute sécurité chez la femme enceinte.

Traitement par les héparines et allaitement

Les héparines ne passent pas dans le lait maternel → l'allaitement est autorisé chez la femme traitée par les héparines.

Indications des héparines

- Traitement préventif de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse en milieu chirurgical et médical (HBPM, Fondaparinux)
- Traitement curatif de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (HBPM, Fondaparinux)
- Traitement curatif des syndromes coronariens aigus (angor stable, IDM)
- Traitement préventif de la récurrence de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse au cours de la grossesse en remplacement des AVK au 1^{er} trimestre et au 3^e trimestre.
- Héparinisation des circuits de la circulation extracorporelle en cas de chirurgie cardiovasculaire et lors des séances d'hémodialyse pour prévenir la formation de thromboses (HBPM)

Principales contre-indications des héparines

- **Contre-indications absolues :**
 - Allergie connue à ces médicaments.
 - Affections hématologiques comportant un risque de saignement (hémophilie, thrombopénie...)
 - HTA maligne non ou mal contrôlée par le traitement (Tension Artérielle Systolique ≥ 20 cmHg et/ou Tension Artérielle Diastolique ≥ 12 cmHg)
 - Insuffisance Rénale Chronique sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/mn)
 - Insuffisance hépatique sévère
- **Contre-indications relatives :**
 - Neurochirurgie ou chirurgie ophtalmologique récente
 - Ulcère Gastro-Duodéal évolutif
 - Accident Vasculaire Cérébral hémorragique récent
 - Varices œsophagiennes
 - Endocardite infectieuse
 - Péricardite liquidienne
 - Dissection aortique
 - Traumatisme crânien récent

Conduite à tenir devant une hémorragie sous héparine

- Arrêt momentané du traitement par l'héparine
- En cas d'accident hémorragique mineur : geste d'hémostase locale (compression externe) puis reprendre le traitement à une dose inférieure
- En cas d'accident hémorragique majeur : neutraliser l'effet de l'héparine par un antidote : sulfate de protamine (1 ml de sulfate de protamine neutralise 1000 UI HNF)