

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

P. Niclot,

service de neurologie, CH du Havre.

Héparine
non fractionnée

Mécanisme d'action

L'héparine non fractionnée (HNF) se lie à l'antithrombine, anticoagulant naturel dont elle accélère l'interaction avec la thrombine, enzyme clé de la coagulation qui clive le fibrinogène en fibrine et permet la croissance du thrombus. L'antithrombine inactive la thrombine libre, mais elle est moins efficace sur la thrombine liée au thrombus.

Pharmacocinétique

L'HNF a une mauvaise biodisponibilité par voie sous-cutanée lorsqu'elle est administrée à faible dose dans les traitements préventifs. Par voie intraveineuse continue, son délai d'action est immédiat. L'équilibration du traitement est plus rapide si un bolus initial est réalisé et si la posologie est ajustée selon le poids corporel au moyen d'un nomogramme (Raschke et al. 1993). La variabilité des réactifs utilisés pour mesurer le TCA devrait conduire à valider le nomogramme dans chaque laboratoire d'hémostase. Les contrôles de l'activité anticoagulante sont effectués toutes les 6 heures. Compte tenu de l'existence d'une corrélation entre l'activité antithrombotique et l'allongement du TCA, le traitement est équilibré quand le TCA est compris deux fois de suite entre 1,5 et 2,5 fois le témoin. Ultérieurement, une surveillance quotidienne suffit pour dépister d'éventuelles fluctuations de l'activité anticoagulante. En l'absence d'allongement du TCA, malgré l'utilisation de fortes doses d'héparine (syndrome inflammatoire), il est recommandé de se fier à l'activité anti-Xa qui doit être de 0,3 à 0,6 UI/ml (méthode amydo lytique).

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

Héparine non fractionnée intraveineuse : schéma traditionnel

bolus 5 000 U puis 30 000 U/24h ; adaptation toutes les 6 h selon le TCA

Nomogramme de Raschke (1993)

Dose initiale	Bolus 80 U/kg puis 18 U/kg/h
TCA $\leq 1,2 \times T$ (35 s)	Bolus 80 U/kg puis augmenter de 4 U/kg/h
$1,2 \times T$ (36 s) $< TCA \leq 1,5 \times T$ (45 s)	Bolus 40 U/kg puis augmenter de 2 U/kg/h
$1,5 \times T$ (46 s) $< TCA \leq 2,3 \times T$ (70 s)	Pas de changement
$2,3 \times T$ (71 s) $< TCA \leq 3 \times T$ (90 s)	Diminuer de 2 U/kg/h
TCA $> 3 \times T$ (90 s)	Stopper la perfusion 1h et reprendre en baissant de 3 U/kg/h

Prévention des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine

- Utilisation de l'héparine pendant la durée la plus courte possible.
- Utilisation préférentielle ou relais précoce par les HBPM.
- Numération plaquettaire deux fois par semaine du 5^e au 21^e jour de traitement.
- Éviction de l'héparine en cas d'antécédent identique datant de < 3 mois.

Diagnostic des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine

- En urgence : chute de 40 % de la numération plaquettaire de référence ou thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Confirmation : **1.** Tests d'agrégation plaquettaire in vitro positifs ; détection par méthode ELISA d'anticorps antihéparine-F4P. **2.** Normalisation des plaquettes à l'arrêt du traitement. **3.** Exclusion d'une autre cause de thrombopénie (CIVD, sepsis, etc.).

Traitement des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine

- Arrêt immédiat de l'héparine
- Instauration d'un traitement antithrombotique contrôlant la génération de thrombine :
 - Thrombopénie survenant au cours d'une héparinothérapie préventive : Orgaran® (danaparoiide sodique) : 750 U/12 h (< 75 kg), 750 U/8 h (75-90 kg), 1 500 U/12h (> 90 kg) en sous-cutané.
 - Thrombopénie survenant sous héparinothérapie curative ou compliquée de thrombose :
 - soit Refludan® (lépirudine) bolus intraveineux 0,4 mg/kg, puis 0,15 mg/kg/h en maintenant le TCA entre 1,5-2,5 x T (contrôle toutes les 4 heures) ; en cas d'insuffisance rénale, les doses sont diminuées de moitié.
 - soit Orgaran®: perfusion intraveineuse continue, bolus 1500 U (< 60 kg), 2 250 U (60-75 kg), 3 000 U (75-90 kg), 3 750 U (> 90 kg) puis 150-200 U/h pour maintenir une activité anti-Xa entre 0,5-0,8 U/ml.

Ce qu'il ne faut pas faire devant une thrombopénie sous héparine

- Demander une numération plaquettaire le lendemain sans arrêter l'héparine
- Remplacer l'héparine non fractionnée par une HBPM
- Faire un relais précoce par AVK sans traitement conjoint inhibiteur de la génération de thrombine
- Débuter un traitement par antiplaquettaire seul

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

Traitement d'une hémorragie grave sous héparine

Arrêter le traitement, mesurer TCA et héparinémie

Traitement symptomatique (O₂, remplissage, transfusion)

Traitement d'hémostase

- Neutralisation : 1 mg de sulfate de protamine = 100 U d'héparine.
- En perfusion i.v. continue : neutraliser 100 % de l'héparine reçue dans l'heure précédente + 50 % de la dose d'héparine donnée entre 1-2 heures avant + 25 % de la dose donnée entre 2-3 heures avant.
- Administration en IVL (10 min), surveillance PA, FC.

Risque hémorragique

Le risque hémorragique de l'HNF est fonction de plusieurs facteurs :

- les modalités d'administration : il est accru en cas d'injection intraveineuse discontinue qui doit donc être évitée au profit d'une perfusion continue à la seringue électrique ;
- la dose administrée et l'allongement excessif du TCA. Cependant, la corrélation entre une anticoagulation excessive et le risque de saignement est imparfaite, un saignement pouvant survenir avec un TCA normal ;
- un traitement associé par aspirine ;
- l'existence de lésions associées (postopératoires, traumatiques, etc.) ;
- un âge supérieur à 70 ans et une insuffisance rénale.

En cas d'hémorragie, le traitement dépend de la sévérité du saignement et de la possibilité d'effectuer un traitement local hémostatique. Une hémorragie grave est définie par l'existence d'un état de choc, une chute de l'hémoglobine supérieure à 2 points, la nécessité d'effectuer une transfusion, son siège intracrânien ou rétro-péritonéal. Si l'hémorragie est menaçante au plan vital, qu'aucun traitement d'hémostase n'est disponible et que l'exposition résiduelle à l'héparine est importante (héparinémie élevée, administration sous-cutanée), il est possible de neutraliser l'héparine par le sulfate de protamine. Le sulfate de protamine expose à deux complications : un risque allergique, plus élevé en cas d'allergie au poisson ou de diabète traité par insuline NPHi ; une HTAP aiguë avec bronchospasme, rare mais imprévisible, dont

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

la survenue impose le transfert en unité de soins intensifs cardiologique.

Héparine
de bas poids
moléculaire

Thrombopénie

Une thrombopénie modérée et bénigne peut survenir dans les 3 premiers jours de traitement, spontanément résolutive. Une thrombopénie immunologique survient du 5^e jour au 20^e jour de traitement, chez 1 à 2,7 % des patients recevant de l'HNF. Elle est plus précoce en cas d'exposition préalable à l'héparine. Elle est compliquée dans 50 à 90 % des cas de thromboses veineuses ou artérielles qui peuvent engager le pronostic vital. Ces thromboses peuvent survenir alors que la numération plaquettaire est encore normale : tout événement thrombotique survenant sous héparine doit donc faire contrôler le TCA mais aussi la numération plaquettaire et ce de manière répétée. La thrombopénie est due le plus souvent à l'interaction d'anticorps antihéparine-facteur 4 plaquettaire avec les membranes plaquettaires. L'activation plaquettaire et la génération de thrombine qui en résultent expliquent le risque thrombotique. La thrombopénie résulte de la formation de thromboses occlusives et de l'élimination des plaquettes sensibilisées par le système réticulo-endothélial. Le traitement nécessite impérativement de contrôler la génération de thrombine par le danaparoiide sodique (Orgaran®) ou la lépirudine (Refludan®).

Mécanisme d'action

Les chaînes d'oligosaccharides des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont plus courtes que celles de l'HNF. Cette différence de structure diminue leur aptitude à inhiber la thrombine, sans modifier leur activité anti-Xa. Les HBPM ont donc un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa > 1, contre 1 pour l'HNF. Chaque HBPM a un rapport anti-IIa/anti-Xa et une capacité à allonger le TCA qui lui sont propres.

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

Pharmacocinétique

Les HBPM ont une meilleure biodisponibilité, une demi-vie plus longue et une moindre liaison aux protéines plasmatiques que l'HNF. Ces différences pharmacocinétiques permettent une administration sous-cutanée une ou deux fois par jour, un effet anticoagulant plus stable, une surveillance biologique simplifiée. L'incidence des thrombopénies induites par l'héparine est plus faible.

Posologie

En prévention des thromboses veineuses, seule l'énoxaparine a une efficacité démontrée dans les pathologies médicales, à une dose analogue à celle utilisée en chirurgie orthopédique (40 mg ou 4 000 U/j sous-cutanée). Les affections neurologiques qui confèrent un risque de thrombose au moins aussi élevé (paralyse au membre inférieur) devraient donc être traitées de manière

Héparinémies anti-Xa cibles observées au cours des traitements par HBPM administrés à doses curatives

Héparine	Posologie	Héparinémie cible
Dalteparine (Fragmine®)	100 U/kg/12 h	0,6 U anti-Xa/ml
Nadroparine (Fraxiparine®)	80 U/kg/12 h	0,9 U anti-Xa/ml
Énoxaparine (Lovenox®)	100 U/kg/12 h	1 U anti-Xa/ml
Tinzaparine (Innohep®)	175 U/kg/24 h	0,8 U anti-Xa/ml
Nadroparine (Fraxodi®)	180 U/kg/24 h	1,3 U anti-Xa/ml

Anticoagulants oraux

re équivalente. Aucune HBPM n'a d'efficacité démontrée à dose curative dans les infarctus cérébraux et les thromboses veineuses cérébrales. En cas d'utilisation, chacune doit être prescrite à la posologie établie dans les essais thérapeutiques réalisés en pathologie veineuse. Il est conseillé d'effectuer un contrôle d'activité anti-Xa, 4 heures après la seconde injection. L'héparinémie cible varie selon les HBPM et le schéma thérapeutique. Un risque de surdosage existe en cas d'insuffisance rénale ou d'obésité, pouvant justifier une adaptation posologique.

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

Risque hémorragique

Il est équivalent à celui de l'HNF. Théoriquement, les conséquences du saignement peuvent être plus sévères car la demi-vie d'élimination des HBPM par voie sous-cutanée est de 4 heures ; de plus, la neutralisation par le sulfate de protamine est moins efficace qu'avec l'HNF.

Thrombopénie

Bien que le risque soit plus faible qu'avec l'HNF, des thrombopénies immunologiques ont été décrites avec les HBPM et la surveillance de la numération plaquettaire doit être identique.

Mécanisme d'action

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) empêchent la gamma-carboxylation vitamine K-dépendante des sérines protéases de la coagulation : facteur II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S. Les enzymes synthétisés sont alors incapables de se lier aux phospholipides membranaires, réaction nécessaire au déroulement de la coagulation. L'action antithrombotique des AVK résulte essentiellement de la diminution de la synthèse de prothrombine et donc de la baisse de la génération de thrombine (IIa).

Pharmacocinétique

Les AVK agissant lors de la synthèse des enzymes au niveau hépatique, il existe un délai d'action dû à la chute progressive des différentes formes actives préalablement synthétisées. Les facteurs ayant la demi-vie la plus courte (protéine C, facteur VII) diminuent après 24 à 48 heures, le facteur X et la prothrombine après le quatrième jour. L'effet anticoagulant est donc plus précoce que l'effet antithrombotique.

Posologie

Aucune dose de charge n'est nécessaire. Les AVK à demi-vie longue (warfarine, fluindione) sont à privilégier car leur action

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

anticoagulante est plus stable. Des nomogrammes permettent une adaptation plus rapide du traitement. Celui-ci est équilibré lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique deux jours de suite. Lorsque le patient était antérieurement sous héparine, celle-ci peut alors être interrompue.

Risque thrombotique

Nomogramme d'équilibration d'un traitement par warfarine (Coumadine®)							
J0		J1 16 h après 1 ^{re} prise		J2 40 h après 1 ^{re} prise		J3 60 h après 1 ^{re} prise	
INR	Posologie	INR	Posologie	INR	Posologie	INR	Dose prévue à l'équilibre
< 1,4	10 mg	< 1,8 1,8 > 1,8	10 mg 1 mg 0,5 mg	< 2 2,0-2,1 2,2-2,3 2,4-2,5 2,6-2,7 2,8-2,9 3,0-3,1 3,2-3,3 3,4 3,5 3,6-4,0 > 4	10 mg 5 mg 4,5 mg 4 mg 3,5 mg 3 mg 2,5 mg 2 mg 1,5 mg 1 mg 0,5 mg rien	< 1,4	> 8 mg
						1,4	8 mg
						1,5	7,5 mg
						1,6-1,7	7 mg
						1,8	6,5 mg
						1,9	6 mg
						2,0-2,1	5,5 mg
						2,2-2,3	5 mg
						2,4-2,6	4,5 mg
						2,7-3,0	4 mg
						3,1-3,5	3,5 mg
						3,6-4,0	3 mg
4,1-4,5	sauter 1 prise puis 2 mg						
> 4,5	sauter 2 prises puis 1 mg						

Nomogramme d'équilibration d'un traitement par fluindione (Préviscan®)								
INR 40 h après la 1 ^{re} prise : dépistage d'une hypocoagulabilité excessive (INR > 2,5)								
INR à J3 : 14 h après la 3 ^e prise de 20 mg par jour								
INR	5-3,4	3,4-2,7	2,7-2,2	2,2-1,8	1,8-1,6	1,6-1,3	1,3-1,1	< 1,1
Posologie prévisible à l'équilibre	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	35 mg	40 mg

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

3 < INR < 5, pas d'hémorragie	Ne rien changer (INR légèrement > 3) Ou sauter 1 prise et ensuite baisser la dose
5 < INR < 9, pas d'hémorragie	Sauter 1 ou 2 prises, contrôler l'INR et reprendre à dose plus faible quand l'INR est < 3 Ou sauter 1 prise et donner 1-2,5 mg de vitamine K per os, contrôler l'INR et reprendre à dose inférieure quand l'INR est < 3 (risque hémorragique élevé)
INR > 9, pas d'hémorragie	Sauter 1 prise et donner 5 mg de vitamine K per os, contrôler l'INR et reprendre à dose inférieure quand l'INR est < 3
INR > 20, hémorragie grave	1. Arrêter l'AVK, donner 10 mg vitamine K IVL 2. Administrer du PPSB en IVL (1-2ml/min) pour obtenir un TP > 40 % (1 ml/kg PPSB augmente le TP de 1 %) 3. Contrôle INR à 12 h ; renouveler la vitamine K si besoin

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a « standard care » nomogram. *Ann Int Med* 1993 ; 119 : 874-81.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 688-98.
- Pohl C, Klockgether T, Greinacher A et al. Neurological complications in heparin-induced thrombocytopenia. *Lancet* 1999 ; 353 : 1678-9.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson D et al. Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998 ; 114 : 445S-469S.
- Fennerty A, Dolban J, Thomas P et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J* 1984 ; 188 : 1268-70.
- Cazaux V, Gauthier B, Elias A et al. Predicting daily maintenance of fluindione. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 731-3.
- Fredricksson K, Norrving B, Strömbald LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992 ; 23 : 972-7.