

Héparine

P. Niclot, Service de neurologie, hôpital Lariboisière, Paris

I. 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 faible biodisponibilité par voie sous-cutanée lorsqu'elle est administrée à faible dose en traitement préventif. Par voie intraveineuse continue, son action est immédiate. 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, il est

recommandé de se fier à l'activité anti-Xa qui doit être de 0,3 à 0,6 UI/ml (méthode amydotylique).

Risque hémorragique : Il est fonction de plusieurs facteurs. **1)** Les modalités d'administration : le risque est accru en cas d'injection intraveineuse discontinuée qui doit donc être évitée. **2)** 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. **3)** L'association à l'aspirine. **4)** L'existence de lésions associées (postopératoires, traumatiques...). **5)** 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, par une chute de l'hémoglobine supérieure à 2 points, par la nécessité d'effectuer une transfusion, par son siège intracrânien ou rétro-péritonéal. Si l'hémorragie est menaçante sur le 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. Celui-ci expose à deux complications : **1)** Un risque allergique, plus élevé en cas d'allergie au poisson ou de

diabète traité par insuline NPH® ; **2)** Une HTAP aiguë avec bronchospasme, rare mais imprévisible, dont la survenue impose le transfert en unité de soins intensifs cardiologique.

Thrombopénie : Une thrombopénie modérée et bénigne peut survenir dans les 3 premiers jours de traitement, spontanément résolutive. Une thrombopénie immunologique survient du 5^e 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 anti-héparine-facteur 4 plaquettaire avec les membranes plaquettaires. L'activation plaquettaire et la génération de thrombine qui en résulte 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 l'hirudine (Refludan®).

Héparine non fractionnée intraveineuse : schéma traditionnel

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

Nomogramme de Raschke (1993)

Posologie initiale

TCA ≤ 1,2 x T (35 s)

1,2 x T (36 s) < TCA ≤ 1,5 x T (45 s)

1,5 x T (46 s) < TCA ≤ 2,3 x T (70 s)

2,3 x T (71 s) < TCA ≤ 3 x T (90 s)

TCA > 3 x T (90 s)

bolus 80 U/kg puis 18 U/kg/h

bolus 80 U/kg puis augmenter de 4 U/kg/h

bolus 40 U/kg puis augmenter de 2 U/kg/h

pas de changement

diminuer de 2 U/kg/h

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/mm³
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...).

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® : 750 U/2 h (< 75 kg), 750 U/8 h (75-90 kg), 1 500 U/12 h (> 90 kg) en sous-cutané
◆ Thrombopénie survenant sous héparinothérapie curative ou compliquée de thrombose :
Soit Refludan® 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 1 500 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

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

II. Héparine de bas poids moléculaire

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.

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 et une surveillance biologique simplifiée. L'incidence des thrombopénies induites par l'héparine est plus faible.

Posologie : En prévention des thromboses veineuses, seule l'enoxaparine 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-cutané). Les affections neurologiques qui confèrent un risque de thrombose au moins aussi élevé (paralysie au membre inférieur) devraient donc être traitées de manière 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.

Risque hémorragique : Il est équivalent de 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 et 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 et la surveillance de la numération plaquettaire doit être identique.

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

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