

3. LES HEPARINES

PLAN

On verra successivement

- La pharmacologie des héparines
- L'utilisation des héparines
- Une autoévaluation

3.a. la pharmacologie.

Obtention des héparines et poids moléculaire.

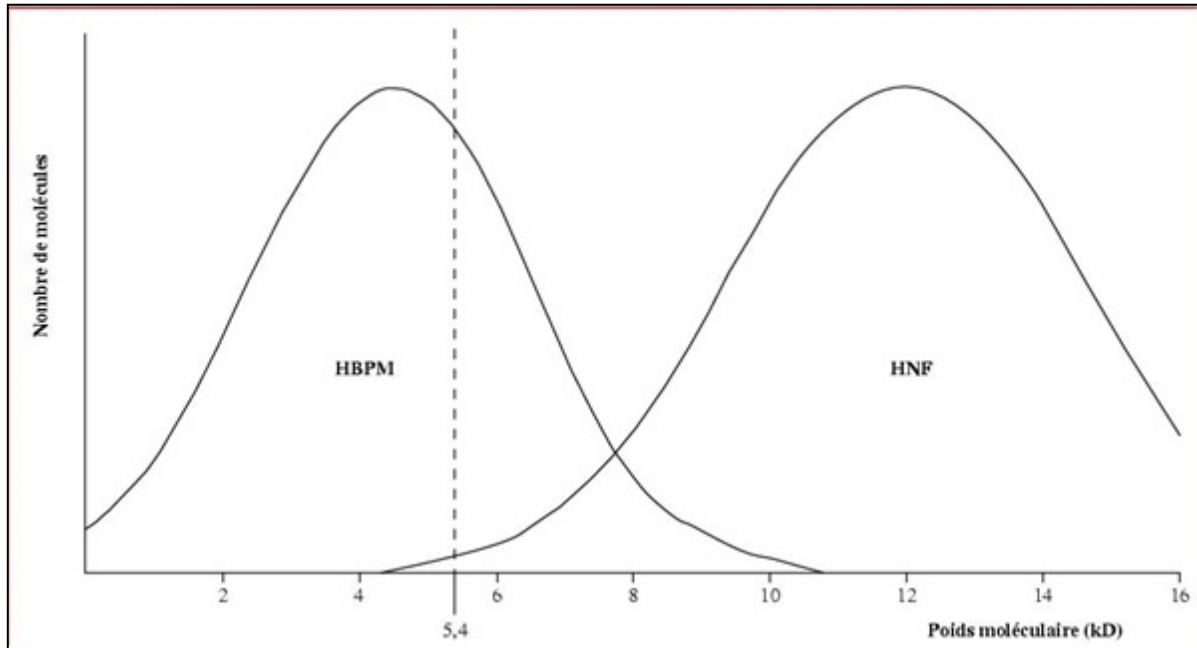
En fonction de leur structure on distingue 2 catégories d'héparines :

- les HNF = héparines non fractionnées
- les HBPM = les Héparines de Bas Poids Moléculaire

	HNF	HBPM
Origine	Une HNF est un polysaccharide sulfaté naturel, extrait industriellement de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf.	Une HBPM est préparée à partir de l'HNF, par dépolymérisation des fragments de haut poids moléculaire.
Poids moléculaire moyen	Environ 15000 daltons (3000 – 30000 d.).	Environ 5000 daltons (2000 – 10000 d.).

Le graphique ci-dessous montre l'hétérogénéité des poids moléculaire des héparines en fonction de leur catégorie, HBPM et HNF. Le poids moyen des

- HBPM est de 5400 daltons
- HNF est de 15000 daltons



Schémas tirés de <http://www.jle.com/en/revues/medecine/mtp/e-docs/00/04/25/EA/article.md?fichier=images.htm>

On voit bien les chevauchements de poids moléculaire en fonction de la catégorie.

Caractéristiques.

Les principales caractéristiques de HNF et HBPM, sont dans le tableau joint.

	HNF	HBPM
Bio disponibilité	Elle est de 30%	Elle est de 90%
Demi vie	La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ ⇒ 1 h 30 min après injection intraveineuse ⇒ 2 h après injection sous-cutanée. Celle-ci peut être <ul style="list-style-type: none"> • allongée en cas d'augmentation de posologie • ou diminuée en cas de phénomène thrombotique par consommation. 	Elle est dose dépendante
Dégradation	L'élimination se fait par dégradation hépatique et l'inactivation est réalisée par le système réticulo-endothélial, le facteur 4 plaquettaire et le fibrinogène.	L'élimination se fait principalement par voie rénale
Excrétion	L'excrétion se fait par voie urinaire sous forme inactivée. Il n'y a donc pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale	L'excrétion est rénale, que l'héparine soit encore activée, ou non, avec un risque d'accumulation en cas d'insuffisance

Structure moléculaire et activité.

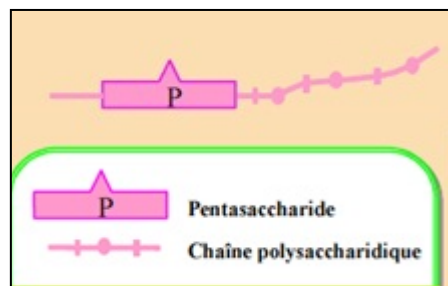
La structure des héparines explique leurs différents modes d'action. Les schémas sont tirés de http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1860.html

Structure générale.

Les HNF et les HBPM ont des structures différentes.

Mais elles ont en commun d'être constituées

- ⇒ d'une chaîne polysaccharidique de longueur variable,
- ⇒ au sein de laquelle existe un site de 5 saccharides (pentasaccharide = P) qui a la propriété de se lier à l'antithrombine.



Mode d'action des héparines :

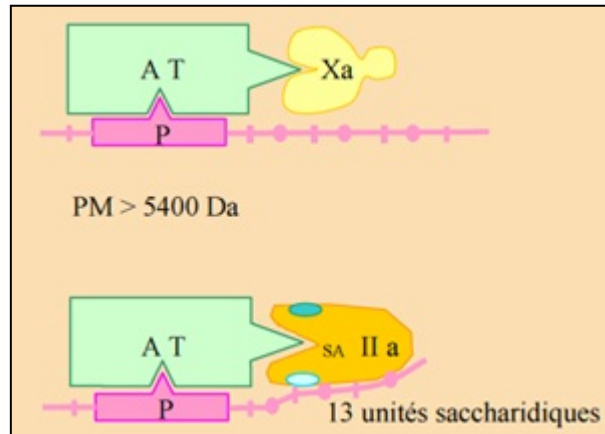
Le pouvoir anticoagulant de l'héparine s'exerce par le biais de l'antithrombine (AT). L'AT, physiologiquement inhibe l'action des facteurs de la coagulation, et notamment Xa et IIa. En présence d'héparine, cette action est multipliée par 1.000.

Les HNF.

Les HNF ont un poids moléculaire très supérieur à 5400 D (en moyenne = 15000D), car elles possèdent, une chaîne polysaccharidique longue qui permet d'inhiber aussi bien (cf. schéma)

- en plus du facteur Xa,
- le facteur IIa (thrombine)

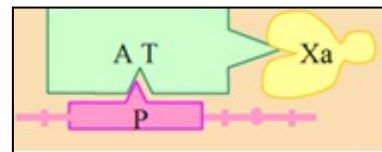
Ainsi, les HNF ont une activité équivalente anti Xa et anti IIa.



Les HBPM.

Les HBPM ont un poids moléculaire inférieur à 5 400D, (poids moyen 5000D), car tout ou partie de la chaîne longue a été fractionnée.

Elles inhibent presque exclusivement le facteur Xa, mais elles peuvent avoir une faible activité anti IIa, dépendant du raccourcissement (variable selon les molécules) de leur chaîne polysaccharidique.



Conclusion.

Ainsi,

- les HBPM ont une activité anti Xa équivalente aux HNF (mais pas équivalente entre elles) et une l'activité anti IIa moindre
- l'aptitude d'une HBPM à prolonger le temps de céphaline activée, moindre dans tous les cas que pour l'HNF, est fonction de son activité anti-IIa : cette variabilité explique le mode de surveillance biologique.

Remarque : Cette différence de mode d'action était très en faveur de l'utilisation des HBPM dans la prévention de la thrombose puisque l'activité anti Xa était considérée comme responsable de l'effet antithrombotique alors que l'activité anti IIa aurait plus un effet anticoagulant (responsable du risque hémorragique).

3. b. Utilisation des héparines.

Le bilan préalable à leur utilisation.

Avant d'entreprendre un traitement anticoagulant par l'HNF ou l'HBPM, il est indispensable de s'assurer

- ⇒ 1. De l'intégrité de l'hémostase par la réalisation
 - d'un TCA,
 - d'un TQ
 - d'une numération plaquettaire
- ⇒ 2. De la fonction rénale (clairance créatinine calculée):
Elle sera estimée selon la formule MDRD, à partir d'un poids récent du patient et d'un dosage de la créatinine plasmatique récent, particulièrement au-delà de 75 ans et avant d'initier un traitement à dose curative.

L'utilisation des HBPM est

- ♦ contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (limite définie par Clairance de créatinine de l'ordre de 30mL/min)
- ♦ déconseillée à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (Cl créat de l'ordre de 30 à 60 mL/min).
- ♦ déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère,

⇒ 3. Des contrindications :

Ce sont essentiellement les antécédents d'allergie à l'héparine.

⇒ 4 Il faut prendre garde aux associations médicamenteuses.

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue, toutefois :

- ♦ certaines associations, qui augmentent le risque hémorragique, sont "déconseillées »
 - Aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires,
 - A.I.N.S. par voie générale,
 - Dextran 40,
- ♦ certaines associations, qui augmentent le risque hémorragique, nécessitent des " précautions d'emploi " particulières :
 - AVK,
 - antiagrégants plaquettaires

Il convient de les connaître afin de les éviter ou de renforcer la surveillance quand il est nécessaire de les prescrire.

Les risques d'interaction sont d'autant plus à craindre qu'il s'agit d'un traitement curatif (quel que soit l'âge du patient), et/ou d'un sujet âgé (quelle que soit la dose d'HBPM utilisée).

En toutes circonstances, ces associations médicamenteuses, si elles sont réalisées, nécessitent un suivi clinique (et biologique si nécessaire) particulièrement rigoureux.

Molécules et posologies.

Tableau des molécules et de leur posologie en fonction des indications.

Noter que certaines n'ont pas l'AMM pour les traitements préventifs.

Produit	Prophylaxie risque modéré outre la contention élastique par BAT	Prophylaxie Risque élevé outre la contention élastique par BAT	Curatif
Héparine Calcique (Calciparine®)	5000 UI (0,2 ml) toutes les 12 heures, commencées 2 h avant la chirurgie	5000 UI toutes les 8 heures	500 UI/kg répartis en 2 ou 3 injections en fonction du volume qui doit rester < 0,6 ml (15 000 UI)
Nadroparine calcique (Fraxiparine®) (Fraxodi®)	2850 UI anti-Xa (0,3 ml) une fois par jour, commencé 2h avant la chirurgie	⇒ 38 UI anti-Xa /kg commencées + soit 12h avant + soit 12 après la chirurgie, ⇒ puis 57 UI anti-Xa /kg à partir du 4 ^{ème} jour	85 UI anti-Xa /kg toutes les 12 heures (contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/mn) 171 UI anti-Xa /kg une fois par jour (contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/mn)
Enoxaparine (Lovenox®)	2000 UI anti-Xa une fois par jour, commencé 2h avant la chirurgie	4000 UI anti-Xa commencé 12h avant la chirurgie ou début par 2000 UI anti-Xa 2h avant la chirurgie	100 UI anti-Xa /kg toutes les 12 heures (contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/mn)
Daltéparine Sodique (Fragmine®)	2500 UI anti-Xa une fois par jour, commencé 2h avant la chirurgie	5000 UI anti-Xa commencé 12h avant la chirurgie ou début par 2500 UI anti-Xa 2h avant la chirurgie	100 UI anti-Xa /kg toutes les 12 heures (contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/mn)
Tinzaparine (Innohep®)			175 UI anti-Xa /kg une fois par jour

Surveillance des traitements par HBPM.

Ce sont les plus prescrites des héparines.

Les objectifs :

La surveillance de ces traitements a 2 objectifs

- éviter un surdosage, et donc un risque hémorragique
- repérer une TIH (thrombopénie induite par l'héparine)

Les moyens :

1. Pour éviter une complication hémorragique liée à un surdosage

⇒ Pour les HNF,

La surveillance utilise le TCA, ou, en post opératoire, l'héparinémie (puisque le TCA n'est alors pas très fiable en raison du syndrome inflammatoire postopératoire).

⇒ Pour les HBPM,

La surveillance utilise le dosage de l'activité anti Xa (puisque l'activité anti IIa varie avec chaque HBPM).

Mais il faut savoir que cette mesure de l'activité anti-Xa est inutile aux doses **préventives** lorsque les durées de traitement sont respectées.

En revanche, à dose **curative**, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile pour détecter une accumulation dans les situations fréquemment associées à ce risque : insuffisance rénale légère à modérée (Cl créat de l'ordre de 30 à 60 mL/min), cachexie, hémorragie inexpliquée.

2. Repérer une thrombopénie induite par l'héparine.

La TIH est une thrombopénie potentiellement grave, susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses.

Pour dépister une thrombopénie induite par héparine (TIH) il faut impérativement contrôler la numération plaquettaire :

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

Thrombopénie induite par l'héparine : conduite à tenir.

C'est pourquoi devant un patient traité par HBPM qui présente un nouvel accident thrombotique ou une aggravation

- ♦ il faut évoquer le diagnostic TIH et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) ou un nombre inférieur à 100 000 plaquettes/mm³ doit donner l'alerte.
- ♦ Si cette chute des plaquettes est confirmée par un contrôle immédiat,
 - le traitement par HBPM doit être immédiatement suspendu en l'absence d'une autre étiologie évidente.
 - L'apparition d'une TIH constitue une urgence et nécessite un avis spécialisé.