

E03 - Héparines non fractionnées (HNF)

Les héparines sont des anticoagulants agissant par voie parentérale.

1. Modalités d'utilisation

Mode d'action : l'héparine est un cofacteur de l'antithrombine ce qui explique son action principale anti IIa principale et antiXa plus modeste.

Principales caractéristiques pharmacocinétiques

- L'HNF ne traverse ni le placenta ni les barrières séreuses.
- Après injection IV, la demi-vie d'élimination est de 90 minutes: l'héparinémie disparaît 4 h après l'injection IV et 12 h après l'injection sous-cutanée. L'élimination rénale est nulle.

ATTENTION ! *L'héparine s'exprime en unités internationales UI et jamais en milligrammes.*

Présentation

- Voie IV : héparinate de sodium (Héparine Choay[®], Léo[®], Roche[®] ...) ou héparinate de calcium (Calciparine[®] Intraveineuse) sous forme d'ampoules de 1 à 2 ml ou de flacon de 5 ml (1 ml = 5 000 UI) à diluer dans un soluté isotonique G 5% ou NaCl 0,9 %.
- Voie sous-cutanée : héparinate de calcium (Calciparine[®] s/c, Héparine Calcique Léo[®]).

Il existe deux schémas d'utilisation de l'HNF.

- Soit en traitement curatif :
 - de la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë,
 - de l'oblitération artérielle aiguë par embolie,
 - de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- Soit en traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse et des thromboses artérielles (CEC, circuits d'hémodialyse).

2. Indications à titre curatif

Prévenir l'extension et la migration embolique du thrombus veineux et l'extension du thrombus artériel. L'héparine ne dissout pas le thrombus mais empêche son extension. La lyse du thrombus est le fait de la fibrinolyse.

1. Mode d'administration et posologie

Celle-ci est fonction du poids.

Administration IV continue à la seringue électrique

Bolus d'héparine (Héparine[®]) de 50 à 100 UI/kg IVD puis perfusion IV continue à la seringue électrique de 500 UI/kg/j (20 UI/kg/h). À partir de cette dose, la posologie est adaptée en fonction du résultat du TCA réalisé à la 4^e heure. En raison d'une grande variabilité interindividuelle, la dose d'héparine peut ainsi varier de 400 à 800 UI/kg/j. La surveillance du traitement est faite par le TCA. Premier contrôle dès la 4^e heure après la mise en place du traitement. La zone thérapeutique est un TCA entre 1,5 et 2,5 fois le témoin. La cible optimale est un TCA à 2. Par la suite, l'horaire du contrôle est indifférent, si l'héparine est administrée à la seringue électrique.

Si le TCA est dans la zone thérapeutique, contrôler toutes les 24 h. Si le TCA n'est pas dans la zone thérapeutique, contrôler toutes les 6 h jusqu'à l'équilibre thérapeutique puis 1 fois par 24 h. Les adaptations de posologie se font par paliers de 100 U/h en moyenne.

Exemple de prescription et d'adaptation de posologie chez une femme de 60 kg

Dosage du TCA avant traitement puis :

- dose de charge de 3 000 UI en IVD en 2 min,
- perfusion IV seringue électrique 1 200 UI/h,
- mesure du TCA 4 h plus tard et ajustement en fonction du rapport TCA du malade sur TCA du témoin (TCA m /TCA t),

TCA m /TCA t Modification de la dose

> 4	Arrêt perfusion 1 h puis diminuer la dose de 200 UI/kg/24 h.
3,1-4	Diminuer de 100 UI/kg/24 h.
1,5-3	Pas de changement.
1,2-1,4	Augmenter de 100 UI/kg/24 h.
< 1,2	3 000 UI IVD puis augmenter de 200 UI/h.

Administration IV discontinuée toutes les 2 h (12 IVD/24 h) :

à PROSCRIRE car moins efficace. De même que l'héparine en perfusion.

Administration sous-cutanée

L'injection se fait dans le tissu sous-cutané de la ceinture abdominale tantôt à droite tantôt à gauche.

La posologie est en moyenne de 10 % supérieure à la posologie utilisée par voie veineuse pour un même niveau d'anticoagulation (TCA). Cette posologie de 500 à 600 UI/kg/j de Calciparine[®], est répartie en 2 injections espacées de 12 h ou en 3 injections espacées de 8 h sans dépasser la dose totale de 15000 UI par injection.

Lors d'injections toutes les 8 h, le premier contrôle se fait 4 heures après la première injection. La zone thérapeutique est un TCA entre 1,5 et 3 fois le témoin. Si le TCA est dans la zone thérapeutique, contrôler 1 fois toutes les 24 h. Si le TCA n'est pas dans la zone thérapeutique, ajuster la dose et contrôler 4 h après l'injection jusqu'à l'équilibre thérapeutique puis toutes les 24 h.

2. Efficacité

Critères d'efficacité clinique

Les critères de jugement dépendent de l'étiologie, par exemple dans la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, absence d'extension clinique ou de migration embolique.

Critères d'efficacité thérapeutique *in vitro*

La zone d'efficacité thérapeutique est définie par un allongement du TCA entre 1,5 et 3 fois le témoin. Cette efficacité thérapeutique *in vitro* peut être surveillée par l'héparinémie (activité anti-Xa) notamment en raison de la non-spécificité de l'allongement du TCA.

Ainsi, chez un patient présentant un anticoagulant circulant de type antiprotrombinase ou lupique ou un déficit en facteur XII, l'allongement du TCA ne reflète ni un risque hémorragique particulier ni l'efficacité de l'héparine. Il est donc nécessaire de dépister ces cas par la mesure systématique du TCA en même temps que la numération des plaquettes avant le début du traitement par l'héparine et de les surveiller par l'héparinémie.

La mesure de l'activité antifacteur Xa par une technique chromogénique ou chronométrique est également susceptible d'apprécier l'efficacité de l'héparinothérapie et peut constituer une solution au problème précité.

La détermination de l'héparinémie dont la zone d'efficacité thérapeutique est située entre 0,3 et 0,6 UI/ml, peut également être réalisée en mesurant l'activité antithrombine du plasma. Les techniques les plus courantes sont dérivées du temps de thrombine. Elles ont l'avantage d'être simples à réaliser mais leur précision est moins grande que celles qui permettent de déterminer l'activité antifacteur Xa.

La mesure de l'héparinémie est inutile lorsque la mesure du TCA est fiable. Elle est indispensable lorsqu'il existe un allongement du TCA avant le traitement. À l'inverse, on peut constater l'absence d'allongement du TCA malgré une augmentation de la posologie. Il faut suspecter un déficit en antithrombine (inefficacité clinique associée) ou plus souvent l'association à un syndrome inflammatoire majeur.

En cas de discordance entre TCA et héparinémie, l'avis d'un spécialiste est nécessaire.

<u>T1 - Adaptation posologique des héparines</u>			
	Horaire de prélèvement	Héparinémie (UI/ml)	TCA (malade/témoin)
HNF IV continue Sc discontinue HBPM	6 h après début perf	0,3-0,6	1,5-3
	milieu de 2 injections	0,3-0,6	1,5-3
HBPM	4 h après l'injection	0,5-1	

3. Traitement préventif

Définition de l'objectif thérapeutique :

- HNF par voie veineuse : prévention des accidents thromboemboliques veineux et artériels ;
- HNF par voie sous-cutanée : prévention et traitement de la maladie thromboembolique.

4. Contre-indications de l'HNF

Absolues

- Hypersensibilité à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH), sous-héparine non fractionnée ou sous-héparine de bas poids moléculaire (cf Précautions d'emploi, TIH).
- Maladies hémorragiques constitutionnelles.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase : les coagulopathies peuvent être une exception à cette règle (cf Indications) à condition qu'elles ne compliquent pas une TIH.
- Hémorragie intracérébrale.
- Chez les enfants de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique dans le flacon de 5 ml.

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.

Relatives

- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai est de 72 heures. La preuve de l'efficacité de l'héparine à dose curative n'a pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique).

Les médicaments suivants sont généralement déconseillés en association avec l'héparine (cf Interactions) :

- l'acide acétylsalicylique (en tant qu'analgésique et antipyrétique), - les AINS,
- le dextran.

5. Complications de l'héparinothérapie

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une coagulopathie thrombogène. Elle peut survenir sous HNF quels que soient la posologie et le mode d'administration et aussi lors d'un traitement par une HBPM. C'est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel.

Quand y penser et que faire ?

1. Critères du diagnostic de TIH

Une TIH doit être évoquée devant une diminution typiquement brutale et importante, mais parfois progressive de la numération plaquettaire survenant généralement à partir du 5^e jour de traitement. La thrombopénie est souvent franche, inférieure à 100

000/mm³. Plus rarement il s'agit d'une diminution relative de leur nombre d'au moins 50 % par rapport à une valeur préalable en début de traitement. La thrombopénie peut survenir plus tôt si le malade a précédemment et récemment été exposé à une héparine ou à un héparinoïde. Le diagnostic de TIH est moins vraisemblable au-delà de trois semaines de traitement.

La TIH est associée à des manifestations thrombotiques. Les thromboses artérielles sont particulièrement graves, mais aujourd'hui assez rares du fait d'une meilleure utilisation des anticoagulants. Les thromboses veineuses sont plus fréquentes, souvent sévères et compliquées d'embolies pulmonaires. Elles sont parfois cliniquement latentes, et doivent être recherchées systématiquement en cas de TIH.

Les anticorps anti héparine ou plus exactement anti-complexe héparine-facteur 4 plaquettaire sont recherchés par la technique ELISA. Les tests fonctionnels sont les tests d'agrégation plaquettaire. Ils sont longs, non standardisés et peu sensibles.

2. Conduite à tenir et traitement d'une TIH

Dès la suspicion clinique du diagnostic de TIH, l'arrêt de l'héparine est impératif sans attendre les résultats des tests biologiques.

Même chez les malades ayant une TIH certaine ou probable avec thrombocytopénie isolée asymptomatique, il est préférable de prescrire un traitement antithrombotique de substitution car le risque de thrombose ultérieure est très élevé dans cette situation médicale particulière. Les antivitamines K sont à éviter dans l'immédiat devant une TIH car ils majorent initialement le risque thrombotique en diminuant rapidement le taux de protéine C, un inhibiteur physiologique de la coagulation dont la demi-vie est courte (< 6 h). Leur utilisation exclusive peut favoriser la survenue d'une gangrène veineuse des membres inférieurs. Les antiagrégants plaquettaires conventionnels

comme l'aspirine sont inefficaces. Les HBPM sont dans plus de 90 % des cas reconnues par les anticorps associés à la TIH et ne peuvent donc pas être utilisées sans risque.

Deux thérapeutiques peuvent être choisies préférentiellement : le danaparoïde sodique (Orgaran[®]) et la lépirudine (Refludan[®]). Leur maniement est une affaire d'équipe clinicobiologique. La TIH n'est pas une indication pour la mise en place d'un filtre cave.

3. Prévention des TIH

La surveillance régulière de la numération plaquettaire deux fois par semaine est nécessaire chez tous les malades traités par une héparine quels qu'en soient le type (HNF ou HBPM) et l'indication (traitements curatifs et préventifs).

Il est préférable lorsque cela est possible de réduire la durée des traitements par les héparines avec un relais précoce de l'héparine par les antivitamines K.

Chez un malade ayant un antécédent récent de TIH, la prescription d'héparine est contre-indiquée. Si un traitement anticoagulant est nécessaire, le danaparoïde est un choix possible mais avec une surveillance rigoureuse de la numération des plaquettes, en raison du risque faible mais réel d'allergie croisée. La lépirudine peut également être utilisée en cas de manifestation thrombotique associée. Il n'y a pas d'allergie croisée entre lépirudine et héparine.

6. Tolérance

Les deux complications majeures du traitement par l'HNF à dose curative sont l'hémorragie et la thrombopénie à l'héparine (TIH).

En cas de surdosage en héparine, on peut utiliser la protamine comme antidote, dose pour dose (1 ml neutralise 1000 U d'héparine).

Le dépistage de ces deux complications est basé sur la surveillance clinique et la réalisation d'une NFS-plaquettes deux fois par semaine pendant trois semaines.

D'autres effets indésirables sont secondaires par rapport aux précédents : ostéoporose dépendante de la dose et de la durée de l'héparinothérapie, réactions cutanées (hématome au point d'injection, nécrose cutanée ou réaction urticarienne).

7. Précautions d'emploi

En cas de syndrome inflammatoire (hypercoagulabilité), il sera souvent nécessaire d'employer des doses d'héparine plus élevées.

Il existe un risque hémorragique accru chez le sujet âgé de plus de 80 ans, l'insuffisant rénal ou hépatique, l'hypertendu, le patient avec ulcère gastroduodéal, ou en association aux AINS ou à l'aspirine.

Dans ces cas, il est nécessaire de bien évaluer le rapport bénéfice/risque individuel et de renforcer la surveillance clinique et biologique.

L'héparine non fractionnée IV ou sous-cutanée peut être utilisée au cours du premier trimestre et du dernier trimestre de la grossesse (cf chap C04).

Acte chirurgical ou manœuvre instrumentale (ponction pleurale, lombaire ou osseuse) : interrompre l'héparinothérapie IV 4 h avant, sous-cutanée 12 h avant ou neutraliser l'héparine par la protamine en cas d'urgence. Dans ces situations d'intervention chirurgicale ou instrumentale, il faut préférer l'héparinothérapie IV du fait de sa plus grande maniabilité.