

## ANTI-COAGULANTS : PRINCIPES ET REGLES D'UTILISATION DES HEPARINES

Docteur François SCHIELE  
Révision 11/2001

### MENU

[INTRODUCTION](#)

[PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE STANDARD NON FRACTIONNEE \(HNF\)](#)

[PHARMACOLOGIE DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES \(HBPM\)](#)

[PRINCIPALES INDICATIONS DES HEPARINES](#)


[EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES](#)


[AUTRES TRAITEMENTS ANTITHROMBIQUES](#)

[CONCLUSIONS](#)


### Documentation multimédia


 [Différents sites d'action de l'ATIII dans l'inhibition de la coagulation.](#)

 [Action de la séquence pentasaccharidique \(ORG31540/sr90107a\) sur l'antithrombine III et inhibition de l'activité anti Xa](#)

 [Distribution du poids moléculaires des héparines non fractionnées \(moyenne de 15 000 Da\) comparée à celle des héparines de bas poids moléculaires](#)

 [Mode d'action du TFPI \(Tissue Factor Pathway Inhibitor\)](#)

 [Sites d'action sur la cascade de la coagulation des " nouveaux anticoagulants "](#)

 [Interactions entre la séquence pentasaccharidique, l'antithrombine III, la chaîne mucopolysaccharidique et l'activité anti Xa ou anti IIa](#)

## INTRODUCTION




Les héparines sont des molécules mucopolysaccharidiques d'origine naturelle, dont l'activité biologique repose sur une séquence commune (pentasaccharide), mais dont la structure est très variable. On les classe en "Héparines non fractionnées" (HNF) et "Héparine de Bas Poids Moléculaire" (HBPM) en fonction de leur structure. Leur action biologique, posologie, voie d'injection, et mode de surveillance différent. Les indications des HBPM, initialement limitées, tendent à rejoindre celles des HNF avec l'avantage d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi.

## PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE STANDARD NON FRACTIONNEE (HNF)

### 1 - Structure et hétérogénéité des HNF

L'HNF est un mucopolysaccharide sulfaté extrait de l'intestin de porc ou du poumon du boeuf. Les chaînes d'héparine ont un poids moléculaire variable entre 4 000 et 30 000 Da, avec un pic entre 12 000 et 15 000 Da. Une structure de 5 sucres (pentasaccharide) est nécessaire à l'action biologique de l'HNF, par liaison à l'antithrombine III (ATIII). La fraction non liée à l'ATIII n'a pas d'action anticoagulante.

### 2 - Mécanismes de l'effet anticoagulant

2.1 - Par la séquence pentasaccharidique, l'HNF se fixe à l'ATIII, modifie sa conformation et accélère (d'environ 1000 fois) la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation . L'activité anti Xa ou anti IIa dépend de la longueur des chaînes mucopolysaccharidiques . Dans la coagulation, les premières traces de thrombine catalysent sa propre formation, l'activation plaquettaire et celle des facteurs V, VIII et XII . L'inactivation des premières traces de thrombine retarde ou empêche toute génération ultérieure de thrombine.

2.2 - D'autres mécanismes interviennent dans l'action antithrombique de l'HNF : les plaquettes libèrent un facteur anti héparine (Facteur 4 plaquettaire ou FP4) et l'action de l'héparine est donc moins importante quand le plasma est riche en plaquettes.

2.3 - Enfin, l'héparine mobilise l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (le TFPI), ce qui contribue à l'effet anticoagulant, indépendamment de l'inhibition de la thrombine.

### 3 - Propriétés pharmacocinétiques et conséquences pour l'utilisation pratique

En injection IV, la demi-vie de l'héparine est de  $90 \pm 30$  minutes, d'autant plus courte que la dose administrée est faible. Cette caractéristique explique l'absence de proportionnalité entre la dose et l'effet biologique ; Cette propriété explique aussi pourquoi après injection sous cutanée de faibles doses de 5000 U, la bio-disponibilité est faible, alors qu'elle est de 100% pour des doses plus importantes. Il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse dose effet, résultant de plusieurs facteurs :

☒ Variation de la demi-vie (entre 30 et 90 minutes).

☒ Variation de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine en raison d'une liaison à d'autres protéines que l'ATIII.

### 4 - Modes d'administration et doses

4.1 - HNF intraveineuse (sodique) en perfusion continue après un bolus. Le bolus permet d'atteindre rapidement le niveau d'anticoagulation et la perfusion continue évite les pics d'hypocoagulabilité.

4.2 - HNF par voie sous cutanée (calcique) en 2 ou 3 injections par jour.

4.3 - La concentration habituelle est de 100 UI/mg, mais parfois de 150 ou 200 UI/mg. Pour

cette raison, les doses d'héparine doivent être exprimées en UI plutôt qu'en mg. Pour la voie sous cutanée, 1ml de solution injectable peut correspondre à 1000, 5000 ou 25000 UI.

## 5 - Conduite et surveillance biologique du traitement curatif

5.1 - Première injection après contrôle de la numération des plaquettes. Sous forme d'un bolus IV de 50 UI/kg. Doit être suivi d'une perfusion continue (mode d'administration supérieur aux bolus répétés) de l'ordre de 400 à 600 UI/kg/jour. L'état d'équilibre n'est atteint qu'au bout de 2 à 4 heures.


5.2 - Quand l'héparine est administrée par voie sous cutanée, la dose initiale est de 2500 UI/10 kg de poids par 12 heures (soit, 0.1 ml/10 kg/12 heures). La surveillance biologique doit se faire entre deux injections.

5.3 - Surveillance indispensable, compte tenu du caractère peu prévisible de l'effet en fonction de la dose injectée. Cette surveillance se fait sur le Temps de Céphaline Activée (TCA) qui doit être compris entre 1.5 et 2.5 fois le valeur du témoin. Dans la plupart des cas, la détermination de l'héparinémie n'est pas nécessaire, sauf quand préexiste un allongement du TCA (déficit en facteur XII ou présence d'un anticoagulant circulant). La mesure de l'héparinémie est soit chromogénique, soit passe par la mesure de l'activité anti Xa (pour HFN, activité anti Xa = activité IIa).


5.4 - La surveillance régulière de la numération de plaquettes est indispensable : une numération à la première semaine et toutes les semaines en cas de traitement prolongé.

## PHARMACOLOGIE DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (HBPM)

### 1 - Structure et hétérogénéité des HBPM

Les HBPM sont obtenues à partir d'HNF. Leur distribution de poids moléculaire va de 2 000 à 10 000 Da, avec un pic de fréquence à 5 000 Da . La fragmentation des chaînes peut intéresser la séquence qui permet la liaison à l'ATIII, raison pour laquelle l'activité spécifique des HBPM est plus faible que celle des HNF. Les chaînes qui ont un  $PM > 5\,400$  Da peuvent catalyser la thrombine (action anti IIa), alors que les chaînes plus légères n'ont qu'une action anti Xa, car il faut une chaîne d'au moins 5 400 Da pour l'action anti IIa. La proportion de chaînes  $> 5\,400$  Da est variable selon les différentes HBPM et conditionne les activités anti IIa et anti Xa. Ainsi l'Innohep a un rapport anti Xa/anti IIa entre 1.5 et 2, et la Fraxiparine a un rapport de 3.5. Le pentasaccharide n'a qu'une action anti Xa.

### 2 - Mécanismes de l'effet anticoagulant

L'action des HBPM sur le TCA dépend de l'activité anti IIa. Ainsi la Fragmine allonge moins le TCA que l'Innohep, mais plus que la Fraxiparine. Le pentasaccharide n'entraîne pas d'allongement du TCA .

En absence d'activité anti-thrombinique, les HBPM inhibent moins la rétroaction de la génération de thrombine, mais l'efficacité d'une HBPM n'est pas dépendante de son action sur le TCA, mais de son action de diminution de la quantité totale de thrombine. Le FPA plaquettaire n'a pas d'action sur le HBPM, d'où l'efficacité indépendante du nombre de plaquettes.

### 3 - Propriétés pharmacocinétiques et conséquences

Le temps de la demi-vie des HBPM est indépendant de la dose administrée, 2 fois plus longue que celui des HNF

Élimination rénale, leur efficacité tout à fait prévisible en fonction de la dose administrée car :

- ☒ 100% bio disponible après injection sous cutanée, quelle que soit la dose
- ☒ Effet biologique prévisible
- ☒ Accumulation en cas d'insuffisance rénale

Les doses sont exprimées en unités anti Xa. 1mg de Lovenox vaut 100 U anti Xa.

### 4 - Conduite et surveillance biologique du traitement

4.1 - Avant tout traitement par HBPM, un dosage des plaquettes doit être réalisé. La dose doit être calculée en fonction du poids corporel et adaptée à la fonction rénale.

4.2 - En raison de la prévisibilité de l'effet anti Xa en fonction de la dose et de la fonction rénale, la surveillance d'efficacité n'est pas nécessaire avec les HBPM. On peut néanmoins vérifier leur efficacité par la mesure de l'activité anti Xa circulante.

La possibilité de survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine justifie, comme pour les HNF, le contrôle régulier de la numération plaquettaire pendant un traitement par HBPM : une numération à la première semaine et toutes les semaines en cas de traitement prolongé.

## PRINCIPALES INDICATIONS DES HEPARINES

### 1 - Prévention de la maladie thromboembolique veineuse (TEV)

1.1 - Niveaux de risque : par risque élevé, on entend les situations cliniques comme la chirurgie orthopédique ou réalisée chez des patients ayant un autre facteur de risque (âge avancé, antécédent de maladie TEV, obésité, cancer, déficit de coagulation). Sans prophylaxie, le risque de maladie TEV est de 20 à 60%. Dans les autres circonstances cliniques, le risque est considéré comme faible, la probabilité d'un événement thromboembolique est comprise entre 15 et 30%.

1.2 - UNF : Calciparine 5000 UI x 2/jour, la première 2 heures avant l'intervention. A cette dose, les effets sur le TCA sont nuls. Une posologie plus importante peut être utilisée, avec valeur cible du TCA de 1.3 fois le témoin.

1.3 - HBPM : Deux méta analyses, regroupant l'une 8800 patients, l'autre 18500 patients ont montré que les HBPM sont au moins aussi efficaces que les HNF, avec même un niveau de prévention supérieur de 15%. Ce résultat est constant quel que soit le type de risque et de chirurgie (prothèse de hanche, chirurgie abdominale ou traumatologie). Deux doses sont utilisées en fonction du risque, en une seule injection par jour (voir tableau).

Produit	Indication	Dose	Héparinémie
---------	------------	------	-------------

		(UI anti Xa)	(UI anti Xa)
Fraxiparine	Prévention, risque bas	3000	0.25-0.35
Lovenox	Prévention, risque bas	20 mg	0.10-0.20
Fragmine	Prévention, risque modéré	2500 UI	0.15-0.25
Clivarine	Prévention, risque modéré	1750 UI	0.10-0.20
Fraxiparine	Prévention, risque élevé	40-60 mg	0.25-0.35
Lovenox	Prévention, risque élevé	40 mg	0.30-0.40
Fragmine	Prévention, risque élevé	5000 UI	0.35-0.45
Clivarine	Prévention, risque élevé	4200 UI	0.25-0.35
Fraxiparine	Traitement curatif	100 UI/kg/12h	0.50-1.00
Lovenox	Traitement curatif	1 mg/kg/12h	0.50-1.00
Fragmine	Traitement curatif	100 UI/kg/12h	0.50-1.00
Clivarine	Traitement curatif	175 UI/kg/12h	0.50-1.00

## 2 - Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

2.1 - Avec les HNF, la dose quotidienne est comprise entre 500 et 600 UI/kg/jour, à adapter en fonction du TCA (peut varier entre 400 et 800UI/kg/jour). Elle peut être administrée par voie sous cutanée ou IV continue avec des résultats équivalents. La surveillance du TCA se fait sans horaire particulier en cas de perfusion continue, à mi-chemin entre 2 injections en cas d'injections IV discontinues ou en cas de voie sous cutanée. Quand la voie IV continue est choisie, le premier test se fait 4 à 6 heures après le début du traitement, l'objectif est d'obtenir un TCA entre 2 et 3 fois celui du témoin. Habituellement, le TCA et l'héparinémie sont bien corrélés, sauf en cas de présence d'un allongement spontané du TCA (dysfibrinogénie, anticoagulant circulant, déficit en facteur XII...).

2.2 - Les HBPM sont de plus en plus utilisées car démontrées plus efficaces, plus sûres et plus simples d'emploi. La méta analyse de Leizorovicz (1994) a rassemblé 2050 patients, montrant une réduction du risque d'embolie pulmonaire de 50% et une diminution de 35% des accidents hémorragiques par rapport à la calciparine. Du plus, l'étude de Lensing (1995) a montré qu'aucune adaptation de posologie n'était nécessaire avec les HBPM.

2.3 - Les HBPM permettent également le traitement à domicile des TVP (énoxaparine 1 mg/kg/jour). L'utilisation des HBPM est également validée en cas d'embolie pulmonaire sans signe de gravité.

rapidement, entre le première et le 5ème jour, de façon à équilibrer le traitement AVK et pouvoir interrompre l'Héparine avant le 8ème ou 9ème jour. Ce traitement héparinique court permet d'éviter la survenue de thrombopénies induites par l'héparine.

### 3 - Syndromes coronariens aigus et angioplastie

3.1 - Dans l'angor instable, plusieurs essais thérapeutiques ont prouvé la supériorité des HBPM sur les HNF (Essence, FRIC, FRISC I et FRISC II). Le traitement doit être associé à un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine et anti GP IIb/IIIa en cas de signe de gravité) et éventuellement un geste de revascularisation précoce. La dose d'HBPM en cas d'angor instable est de 1 mg/kg/12 heures d'énoxaparine.

3.2 - Dans l'infarctus du myocarde, l'héparine permet de diminuer le risque de ré-occlusion coronaire après une stratégie de reperfusion (médicamenteuse ou instrumentale). Le traitement héparinique doit être limité à 2 jours, sa prolongation ultérieure n'est pas nécessaire. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt des HBPM en association avec les thrombolytiques et les anti GP IIb/IIIa.

3.3 - En angioplastie coronaire : l'HNF est utilisée au cours de l'angioplastie coronaire, généralement à une dose entre 50 et 150 UI/kg, en bolus. Très souvent, aucune reprise de l'héparine n'est nécessaire. Les HBPM pourraient bien remplacer les HNF dans l'avenir.

### 4 - Autres Indications

3.1 - Thromboses artérielles : le traitement anti thrombique est moins important que le traitement anti-agrégant plaquettaire dans la thrombose artérielle.

3.2 - Circulations extra corporelles : Protocoles d'utilisation des HNF et de neutralisation bien codifiés.

3.3 - Pendant la grossesse : l'HNF remplace les AVK pendant les premier et 3ème trimestres. Les HBPM n'ont pas d'AMM dans cette indication, bien qu'aucun effet tératogène n'ai été rapporté.

## EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES

### 1 - Hémorragies

1.1 - Le risque hémorragique est de l'ordre de 5% avec les HNF, dépendant de nombreux facteurs (surdosage, plaie vasculaire, âge avancé, perfusion discontinuée...). Les HBPM ont un risque hémorragique moindre que les HNF.


1.2 - En cas d'accident grave, il est possible de neutraliser l'effet des HNF par le sulfate de protamine. La dose à administrer est de 1mg de Protamine pour neutraliser 1000 UI d'héparine. Le sulfate de protamine ne peut neutraliser que les héparines dont le PM dépasse 5 400 Da ; ainsi, les HNF sont totalement neutralisés alors que pour les HBPM, seule l'activité anti IIa l'est.

### 2 - Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Complication redoutable par effet immuno-allergique. Deux types de TIH existent : TIH de type I, banale et bénigne, ne nécessite pas de traitement ni interruption de l'héparine. Le type II de fréquence 1.3% est la conséquence d'une réaction immuno-allergique entre le FP4, l'héparine et des anticorps spécifiques. Cette réaction entraîne une activation plaquettaire d'où thrombopénie de consommation et risque de thrombose artérielle ou veineuse. La TIH survient classiquement vers le 9-10ème jour de traitement, diagnostiquée par la chute des plaquettes (-50% de la valeur de base ou <100 000 G/l). La suspicion d'une TIH doit imposer l'arrêt de l'héparine, la réalisation des tests (test fonctionnel d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine et test ELISA de détection des Ac spécifiques). Un traitement substitutif antithrombotique est nécessaire tant qu'existe une génération de thrombine (pendant 10 jours) à base de Danaparoiide ou d'Hirudine. Le pronostic d'une TIH est grave, marqué par une mortalité entre 10 et 20% et des complications fréquentes à type de complication thromboembolique veineuse ou artérielle.


## AUTRES TRAITEMENTS ANTITHROMBIQUES

D'autres substances à actions anti thrombotiques sont en cours de développement 

☒ Héparines de très bas poids moléculaire : le pentasaccharide est la molécule "de base" des héparines, avec une action anti Xa pure. Il est en cours d'évaluation dans le traitement préventif et curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse ainsi que dans le traitement des syndromes coronariens aigus .

☒ Le Danaparoiide (Orgaran) est un héparinoïde de faible poids moléculaire constitué d'un mélange d'héparane, de dermatane et de chondroïtine sulfates et présente une activité antithrombotique (anti Xa) clairement démontrée. Il a une indication dans le traitement anticoagulant chez les patients porteurs d'une TIH, sans complication thrombo embolique et dans l'anticoagulation des patients ayant un antécédant de TIH.

☒ L'Hirudine (Lépidurine) est un inhibiteur direct de la thrombine (action anti IIa pure). Son efficacité a été largement démontrée dans les situation de thrombose artérielle (infarctus, angor instable) et veineuse (thrombose veineuse des membres inférieurs). Cette molécule a une indication dans le TIH avec complications thrombo emboliques.

☒ Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Ce facteur est circulant, associé aux lipoprotéines. Un de ses domaines peut se fixer sur le facteur Xa, un second sur le complexe VIIa-facteur tissulaire .

## CONCLUSIONS

Les héparines sont des médicaments d'usage très fréquents en cardiologie ; leur efficacité anticoagulante s'accompagne d'un risque de complication, hémorragique notamment, potentiellement grave. La sécurité d'emploi dépend largement du respect des modalités de prescription, posologie et surveillance, même si l'utilisation des HBPM dans beaucoup de situations cliniques en a simplifié l'utilisation.

Source <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php#05>