

ITEM 330 : HÉPARINE

Héparine = polysaccharide sulfaté de taille variable : activité anticoagulante **indirecte** par **fixation à l'antithrombine** via une **liaison penta-saccharidique**, accélérateur (x1000) **l'inactivation des facteurs de coagulation IIa (thrombine) et Xa**
 Selon la longueur de la chaîne d'héparine :

- Importante (> 18 monosaccharides) : inactivation équivalente des facteurs II et X (HNF)
- Plus courte : inactivation principalement du **facteur X** (HBPM et Fondaparinux)

HEPARINE NON FRACTIONNÉE	= Glycosaminoglycane de haut poids moléculaire , extrait de muqueuses animales (porc, bœuf) :									
	- Action anti-IIa et anti-Xa équivalentes									
	- Autres : mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique, action anti-inflammatoire, pro-agrégant plaquettaire , active le tPA, inhibe la prolifération endothéliale , anti-aldostérone , active la lipoprotéine lipase et la lyse du collagène									
	Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Inactivé <i>per os</i> : administration seulement en IV ou sous-cutanée - Forte fixation protéique et tissulaire : nécessité d'une dose de charge (bolus) - Demi-vie : IV = 60-120 minutes, SC = 4 h - Élimination réticulo-macrophagique (indépendant de la fonction rénale) : ↗ par un état inflammatoire - Ne traverse pas la barrière placentaire (haut PM) - Non contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale 								
	Molécule	<ul style="list-style-type: none"> - HNF IV = héparinate de sodium = 1 mL = 5000 UI - HNF SC = héparinate de calcium (Calciparine®) : 1 mL = 25 000 UI 								
	A but préventif	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention thromboembolique à risque modéré ou élevé - Calciparine® SC : 5000 UI/0,2 mL x 2 fois/jour → Ne nécessite pas de surveillance anti-Xa ou du TCA 								
	A but curatif	<ul style="list-style-type: none"> - TVP, EP - Embolie artérielle - Prothèse valvulaire mécanique - FA - En cas de contre-indication aux HBPM et fondaparinux : SCA - HNF IVSE : bolus de 80 UI/kg puis 18 UI/kg/h ou 500 UI/kg/j - Calciparine SC : 400 à 800 UI/kg/j en 3 injections 								
CI absolue	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II sous HNF ou HBPM - Risque hémorragique : - Lésion organique à risque de saignement - Hémorragie intracérébrale - Saignement évolutif cliniquement significatif - Trouble de l'hémostase - Dissection aortique - Anesthésie péridurale ou rachianesthésie : contre-indiqué pendant un traitement curatif par héparine 									
CI relative	<ul style="list-style-type: none"> - Injection IM ou intra-articulaire récente - HTA sévère non contrôlée - Ulcère gastroduodénal évolutif - Endocardite infectieuse (sauf sur prothèse valvulaire mécanique, FA) - Péricardite - AVC ischémique étendu à la phase aiguë 									
HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE	= Fragmentation de polymères d'HNF et sélection des chaînes courtes : perte partielle de l'effet anti-IIa avec conservation de l'effet anti-Xa									
	Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Élimination rénale : contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (dose curative) - Demi-vie : IV = 4h, SC = 12-20h - Variabilité interindividuelle très faible : surveillance de l'activité Xa seulement si terrain à risque - Pas d'antidote spécifique 								
	Molécules	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Enoxaparine</td> <td style="text-align: center;">Lovenox®</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Tinzaparine</td> <td style="text-align: center;">Innohep®</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Daltéparine</td> <td style="text-align: center;">Fragmine®</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Nadroparine</td> <td style="text-align: center;">Fraxiparine®</td> </tr> </table>	Enoxaparine	Lovenox®	Tinzaparine	Innohep®	Daltéparine	Fragmine®	Nadroparine	Fraxiparine®
	Enoxaparine	Lovenox®								
	Tinzaparine	Innohep®								
	Daltéparine	Fragmine®								
	Nadroparine	Fraxiparine®								
A but préventif	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de MTEV à risque modéré ou élevé - Risque modéré : enoxaparine 2000 UI/0,2 mL/j, jusqu'à 2h avant chirurgie - Risque élevé : enoxaparine 4000 UI/0,4 mL/j, jusqu'à 12h avant chirurgie 									
A but curatif	<ul style="list-style-type: none"> - TVP - EP (sauf haut risque et risque intermédiaire haut) - SCA (STEMI ou NSTEMI) - FA (hors AMM) - Enoxaparine : 100 UI ou 0,01 mL/kg x 2/jour - Tinzaparine : 175 UI/kg x 1/jour - Daltéparine : 100 UI/kg x 2/jour → Sans surveillance anti-Xa sauf cas particulier : cible = 0,5 à 0,8 UI/mL 									
CI	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère : DFG < 30 mL/min - Identique HNF : risque hémorragique, hémorragie active, atcd de TIH de type 2, dissection aortique 									
HBPM/HNF	Effets indésirables	<p>Hémorragie</p> <ul style="list-style-type: none"> = De 1 à 4% sous dose curative et 1 à 2% sous dose préventive - Asymptomatique : TCA > 3 ou activité anti-Xa élevée - Mineure : - Traitement symptomatique (hémostatique local...) - Contrôle TCA ou anti-Xa : arrêt de l'héparine rarement nécessaire - Majeure : - Traitement symptomatique - Contrôle TCA et activité anti-Xa : arrêt systématique de l'héparine 								

HBPM/HNF	Effets indésirables	Hémorragie	Antagonisation	<ul style="list-style-type: none"> = Sulfate de protamine : 1 mg IVL = 100 UI d'HNF - Indiqué si surdosage avec hémorragie grave - Efficace surtout sur l'HNF (sur l'effet en rapport avec le facteur IIa) - Peu efficace sur l'HBPM
		<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie induite par l'héparine - Traitement prolongé à dose élevée : ostéoporose, hyperkaliémie - Autres : éruptions cutanées, ↑ transaminases, alopecie, priapisme, insuffisance surrénalienne aiguë 		
Modalités de prescription	Surveillance de l'efficacité	Avant le traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Dépister une anomalie de la coagulation : NFS, plaquette, bilan de coagulation - Recherche d'insuffisance rénale (HBPM) ou syndrome inflammatoire (HNF) : adaptation de dose 	
		Pendant le traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance clinique : signes hémorragiques... - Numération plaquettaire systématique sous HBPM ou HNF (sauf traitement par HBPM en contexte médical ou lors d'une grossesse) : 2 fois/semaine pendant 3 semaines puis 1/semaine 	
		Sous HNF curatif	<ul style="list-style-type: none"> = Dosage du TCA et/ou de l'activité anti-Xa (héparinémie) sous traitement curatif → En cas de déficit en facteur XII, antithrombine ou anticoagulant circulant : suivi de l'héparinémie 	
			<ul style="list-style-type: none"> = Surveillance systématique 1 fois/jour : TCA ou activité anti-Xa (héparinémie) - Cible : <ul style="list-style-type: none"> . TCA = 2 à 3 . Activité anti-Xa = 0,5 à 0,8 UI/ml - Dosage 5h après instauration/changement de dose, puis à n'importe quel moment (si IV) ou à moitié du temps séparant 2 injections (si SC) → Absence d'élévation du TCA : évoquer un déficit en antithrombine 	
			<ul style="list-style-type: none"> = Surveillance non systématique : activité anti-Xa ☐ objectif = 0,5 à 0,8 UI/ml - Indiqué en cas de situation à risque : <ul style="list-style-type: none"> . IR modérée : DFG = 30 à 60 ml/min . Poids extrême : obèse ou < 50 kg . Sujet âgé, enfant ou grossesse . Risque ou manifestation hémorragique - Dosage : <ul style="list-style-type: none"> . Si 1 injection/j : après 2 injections, à 3-4h . Si 2 injections/j : après 3 injections, à 4-6h 	
Relai AVK	<ul style="list-style-type: none"> - Début des AVK entre le 1^{er} et le 3^e jour (en l'absence de contre-indication) : éviter une héparinothérapie prolongée > 8-10 jours (limite le risque de TIH) 			
FONDAPARINUX	= Penta-saccharide de synthèse : fixe l'antithrombine III → activité anti-Xa exclusive indirecte			
	Modalités	<ul style="list-style-type: none"> - Administration sous-cutanée uniquement - Ne nécessite aucune surveillance systématique de la numération plaquettaire et de l'activité anti-Xa - Anti-Xa cible = 0,5 à 1 UI/mL → suivi surtout en cas d'insuffisance rénale modérée - Pas d'antidote spécifique 		
	Indication	Préventif	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de MTEV : 1 injection/j (2,5 mg/j) à partir de 6h après l'intervention 	
		Curatif	<ul style="list-style-type: none"> - TVP aiguë - EP non grave, bien tolérée : 7,5 mg/j - SCA sans sus-décalage ST : 2,5 mg en 1 injection/j 	
	CI	- Insuffisance rénal sévère : DFG < 30 mL/min		
EI	- Risque hémorragique , sans antidote disponible → Aucun risque de TIH			
Autr	<ul style="list-style-type: none"> = Antithrombine direct (anti-IIa) par voie parentérale : utilisé en cas de TIH de type 2 - Héparinoïde (molécule synthétique) : danaparoiide (Orgaran®) - Dérivé de l'hirudine (extrait de liquide produit par des sangsues) : lépirudine (Refludan®) 			

THROMBOPÉNIE INDUITE À L'HÉPARINE

- HNF (3%) et HBPM (0,1%)
 - **TIH de type 1** : bénigne, origine non immune (effet pro-agrégant plaquettaire de l'héparine), apparition précoce < 5 jours, modérée > 100 G/L, sans complication, régresse malgré la poursuite du traitement
 - **TIH de type 2** = origine immune, potentiellement grave, d'apparition plus tardive vers J7-J10 : **IgG anti-facteur 4 plaquettaire** modifié par l'héparine → activation plaquettaire intense + activation de la coagulation → thrombose veineuse et/ou artérielle
- Evolution fatale dans 30% des cas

Diagnostic	C	Accident thrombotique veineux et/ou artériels : <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse (plus fréquente) : TVP dans 50% des cas, EP dans 10-25% des cas - Thrombose artérielle : de tout territoire (aorte abdominale et ses branches), avec aspect de thrombus blanc - Complication neurologique dans 9,5% des cas : AVC, thrombophlébite cérébrale - Résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial - Chronologie : <ul style="list-style-type: none"> . 5 à 8 jours après début de l'héparine . Parfois plus court en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois : dès le 1^{er} jour de traitement . Plus long en cas de traitement par HBPM : dans les 3 semaines - Autres : <ul style="list-style-type: none"> - Plus rare : . Nécrose cutanée au point d'injection . Nécrose hémorragique des surrénales - CIVD associé (10 à 20% des cas, n'exclut pas le diagnostic de TIH) : hémorragie 			
		Score des 4T <ul style="list-style-type: none"> - Score intermédiaire/faible (≤ 5) et Ac anti-PF4 négatifs → TIH peu probable - Score élevé (≥ 6) et/ou Ac anti-PF4 positifs → TIH possible ou probable 			
		Thrombopénie	Délai	Thrombose	Autre cause
	+2	Chute > 50% < 100 g/L	5 à 10 jours	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique aiguë	Aucune autre cause évidente
	+1	Chute 30 de 50% ou 10 à 20 G/L	> 10 jours	Récidive/extension de la thrombose Erythème	Autre cause possible
+0	Chute < 30% < 10 G/L	< 5 jours sans traitement récent (< 100 jours)	Aucune	Aucune autre certaine	
PC	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie : plaquettes < 100 G/L ou diminution > 30-50% - Mise en évidence des Ac associés aux TIH (prélèvement après arrêt de l'héparine de préférence) - Recherche d'Ac anti-PF4 et test fonctionnel : - Ac anti-PF4 en présence d'héparine : d'emblée <ul style="list-style-type: none"> - Test d'activation plaquettaire : si TIH possible ou probable - Test de libération de sérotonine radio-marqué - Normalisation des plaquettes à l'arrêt de l'héparine : réascension après 48h d'arrêt, correction en 4 à 7 jours 				
	<ul style="list-style-type: none"> → Hospitalisation en USI et contact avec un laboratoire d'hémostase spécialisé - Arrêt immédiat de toute héparine dès la suspicion diagnostique (y compris purge de cathéter) et contre-indication à vie - Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine - Déclaration au centre régionale de pharmacovigilance de toute suspicion de TIH - Contre-indication formelle : HBPM, transfusion de plaquette (sauf urgence vitale) - Suivi : NFS 1/jour jusqu'à normalisation (en quelques jours → meilleur argument diagnostique) 				
TTT	Anti-coagulation curative	<ul style="list-style-type: none"> - Danaparoiide sodique SC ou IVSE : adapté à la fonction rénale, surveillance anti-Xa → Si inefficace : évoquer une réactivité croisée (5 à 10% dans cas) et passer sous lépirudine - Lépirudine IVSE uniquement : surveillance TCA, temps d'écarine → risque majeur d'hémorragie - Argatroban : utilisable si réaction croisée héparine/danaparoiide sodique - Autres : <ul style="list-style-type: none"> . Pronostic fonctionnel d'un membre/pronostic vital : thrombolyse IV, chirurgie . AVK : non utilisé seul à la phase aiguë, introduit au plus tôt dès réascension plaquettaire > 100 . Fondaparinux : non utilisé à la phase aiguë, possible en cas de récurrence . AOD 			
Prévention	Surveillance des plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> - Avant le début d'héparine, puis à partir de J5, au moins 2 fois/semaine le 1^{er} mois - Surveillance dès la 1^{ère} heure après introduction d'héparine si administration d'héparine dans les 3 mois précédant → Surveillance peu efficace, discutée pour les HBPM 			
	Prévention primaire	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'utilisation des héparines la plus courte possible - Relais précoce par AOD ou AVK lorsque possible - Utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées 			
	Prévention 2 ^{ndre}	<ul style="list-style-type: none"> - Certificat médical attestant le diagnostic de TIH pour chaque patient 			