

Les héparines (HNF/HBPM/fondaparinux)

Nature : chaînes mucopolysaccharidiques sulfatées (HNF, HBPM), pentasaccharide de synthèse chimique (fondaparinux)

Cible pharmacologique : l'antithrombine, potentialise son action anticoagulante vis-à-vis des facteurs IIa et Xa. Action exclusivement anti-Xa pour le fondaparinux.

Mode d'administration : HNF (Héparine sodique) IV; HNF (Calciparine) SC
HBPM SC

Indications : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse

Surveillance biologique de l'efficacité thérapeutique :

- ✓ **HNF en curatif** nécessaire : mesure de l'**activité anti-Xa** (cible en curatif : 0,3 à 0,7UI/mL) ou TCA (cible 2 à 3, seulement si normal avant instauration de l'HNF). Adaptation de la posologie HNF selon résultat
- ✓ **HBPM** : pas de surveillance biologique sauf IR, poids extrêmes, >75 ans et **syndrome hémorragique** par **activité anti-Xa**. **On cherche un surdosage**.

Effets indésirables :

- ✓ **Risque hémorragique**. Attention si autres traitements pouvant majorer le risque (Aspirine, AINS...) Antidote possible si saignement et concentration très élevée : sulfate de protamine (HNF>>>HBPM)
- ✓ **Thrombopénie induite par l'héparine** (TIH) type 2 (Immuno-allergique)
HNF>>>HBPM. Risque de thromboses artérielles ou veineuses et de nécrose au point d'injection. Switch vers un anticoagulant non héparinique à dose curative si s

Les héparines (HNF/HBPM/fondaparinux)

| Anticoagulant | HNF Dose curative | HBPM Dose curative |
|----------------------------------|---|---|
| Objectif | Recherche de la posologie efficace | Exclure un surdosage |
| Patients concernés | Tous! | Insuffisants rénaux Patients > 75 ans Poids extrêmes Syndrome hémorragique |
| Modalités | IV : indifférent si >4h après début ou changement de posologie | 4 heures après l'injection |
| | SC : à mi-chemin entre deux injections | |
| Interprétation | Zone thérapeutique Anti-Xa : 0,3 – 0,7 UI/mL Ratio TCA M/T : 2-3 | Recherche d'un surdosage (seuil dépend de l'HBPM) |
| Surveillance plaquettaire | Tous! 2X/sem 1 ^{er} mois 1X/sem ensuite | Si contexte chirurgical ou post traumatique 2X/sem 1 ^{er} mois 1X/sem ensuite |

Les héparines (HNF/HBPM/fondaparinux)

Pharmacocinétique:

| | HBPM | HNF |
|----------------------------------|--|---|
| Mode d'administration | SC | IV (héparine sodique) SC (calciparine) |
| Biodisponibilité | >90% | Faible |
| Demi-vie | 3-5h | 30-90 min |
| Prédictibilité de l'effet | Bonne | Mauvaise |
| Élimination | Rénale (contre-indiquée chez l'IR < 30mL/min)* | Système réticulo-endothélial |

* Enoxaparine (Lovenox®) peut être utilisé avec ajustement de la posologie chez les patients ayant une clairance : 15-30 mL/min, non recommandé si Clairance <15mL/min.

Tinzaparine (Innohep®) : non recommandé mais utilisable sans adaptation de posologie jusqu'à 20 mL/min

Les antivitamines K (AVK)

Cible pharmacologique : inhibition de la vitamine K epoxyde reductase (VKORC1) → synthèse de facteurs hypo-γcarboxylés inactifs

Voie d'administration : orale

Indications : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse

Élimination : métabolisé au niveau hépatique puis éliminé sous forme de métabolite inactif dans les selles et les urines → Utilisables si insuffisance rénale

Surveillance biologique : **obligatoire pour tous les patients**, à l'aide de l'INR
A l'équilibre, au minimum 1x/mois, horaire de prélèvement indifférent

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ}_{\text{malade}}}{\text{TQ}_{\text{témoin}}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI : indice dépendant du type de réactif utilisé

INR cible : 2-3 pour la plupart des indications

Variabilité inter individuelle de la dose à l'équilibre +++ car polymorphismes de VKORC1 et CYP2C9

Relais héparine → AVK :

Administration des AVK dès le 1er jour du traitement anticoagulant

Suivi régulier de l'INR

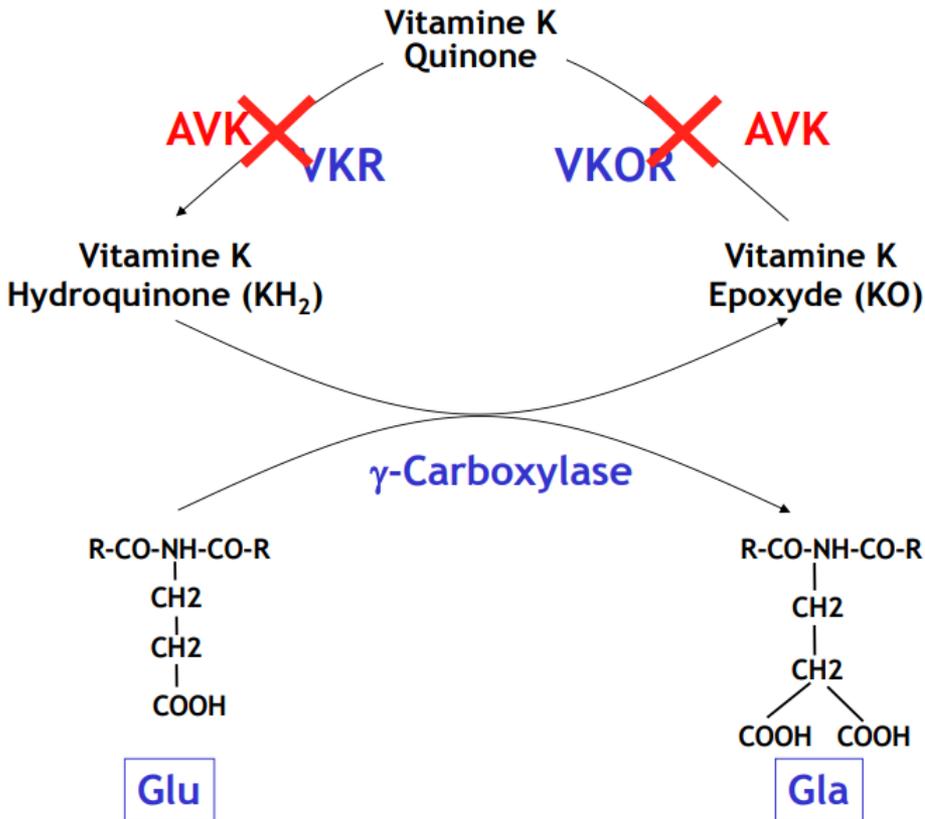
Arrêt de l'héparine lorsque **2 INR sont dans la zone thérapeutique à 24h d'intervalle**

Interactions avec le traitement par AVK : +++

- ✓ Médicaments : antibiotiques, antifongiques, anticonvulsivants, millepertuis... (*liste non exhaustive*)
- ✓ Changement de régime alimentaire majeur (pas d'influence si alimentation stable)
- ✓ Infections intercurrentes : diarrhées +++

Les antivitamines K (AVK)

Mécanisme d'action



VKOR = Vit K époxyde-réductase

VKR = Vit K réductase

→ Inhibiteurs compétitifs de VKR et VKOR

→ Bloquent le mécanisme de réduction de la vitamine K

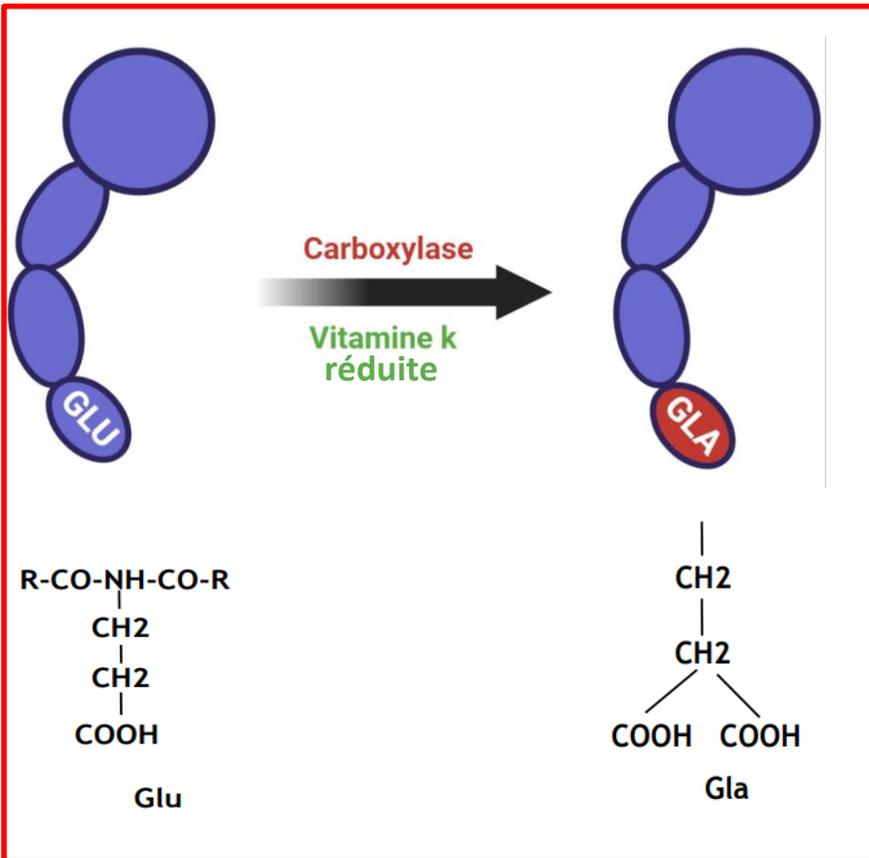
→ La vitamine K réduite est indispensable pour la carboxylation des facteurs vit K dépendants

→ Mauvaise gamma carboxylation des facteurs : facteurs incapables de se lier aux phospholipides anioniques en présence de calcium = défaut d'activité pro-coagulante

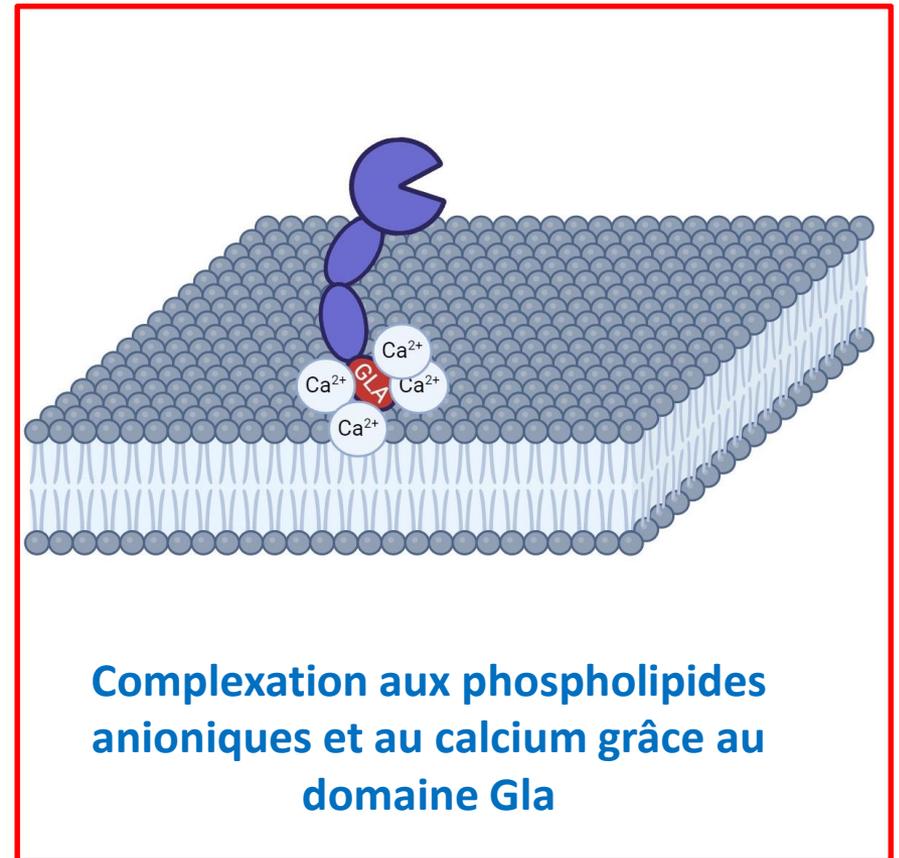
Effet différé : nécessité d'une période de relai héparine-AVK

Les antivitamines K (AVK)

Les facteurs vitamine K dépendants



Dans l'hépatocyte



Au niveau de la brèche vasculaire

Recommandations en cas de surdosage en AVK (HAS 2008)

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique :

Hospitalisation si facteurs de risque hémorragique (âge, antécédents hémorragiques, comorbidités) sinon prise en charge ambulatoire

| INR mesuré | Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible | |
|--------------------------|---|---|
| | INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) | INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5) |
| INR < 4 | <ul style="list-style-type: none">▸ Pas de saut de prise▸ Pas d'apport de vitamine K | |
| $4 \leq \text{INR} < 6$ | <ul style="list-style-type: none">▸ Saut d'une prise▸ Pas d'apport de vitamine K | <ul style="list-style-type: none">▸ Pas de saut de prise▸ Pas d'apport de vitamine K |
| $6 \leq \text{INR} < 10$ | <ul style="list-style-type: none">▸ Arrêt du traitement▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) | <ul style="list-style-type: none">▸ Saut d'une prise▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) |
| INR ≥ 10 | <ul style="list-style-type: none">▸ Arrêt du traitement▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) | <ul style="list-style-type: none">▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé |

Contrôle de l'INR le lendemain. Si l'INR reste supra-thérapeutique, appliquer de nouveau les recommandations décrites ci-dessus. (*Les posologies Vit K ne sont pas à connaître pour l'internat*)

En cas d'hémorragie grave :

Arrêt des AVK

Administration de concentré de complexe prothrombique (CCP) + 10mg vit K + contrôle de l'INR à 30 min (objectif : INR<1,5), si cible INR non atteinte nouvelle administration de CCP

Résumé AOD

| | Dabigatran (Pradaxa®) | Rivaroxaban (Xarelto®) | Apixaban (Eliquis®) | Edoxaban (Lixiana®) |
|------------------------------------|--|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Cible | Ila (direct, réversible) | Xa (direct, réversible) | | |
| Indications | Prévention de la thrombose en cas de fibrillation auriculaire Prévention de la thrombose en chirurgie orthopédique (sauf Edoxaban) Traitement de la thrombose veineuse | | | |
| Contre indications absolues | IH sévère IR sévère | Insuffisance hépatique (IH) sévère <i>Insuffisance rénale (IR) sévère (déconseillée)</i> | | |
| Biodisponibilité | 6% (prodrogue) | 80% | 60% | 60% |
| ½ vie | 16h | 12h | | |
| Fixation protéique | Faible | Forte | | |
| Élimination | Rénale (80%) | Rénale (66% dont 33% actif) Biliaire/intest(33%) | Rénale (30%) Biliaire/intest(70%) | Rénale (30%) Biliaire/intest (70%) |
| Surveillance biologique | Non | | | |
| TIH | Non | | | |
| Dialysable | Oui | Non | | |
| Antidote | Idarucizumab (Praxbind®) | Andexanet alpha (spécifique anti-Xa) ou CCP (non spécifique) | | |

Résumé anticoagulants

| | HNF | HBPM | AVK | AOD |
|----------------------------|---|--|--|---|
| Voie d'administration | Injectable SC ou IV | Injectable SC | Orale | Orale |
| Délai d'action | Immédiat | Immédiat | Différé | Rapide |
| Demi-vie d'élimination | 90 min | 3-5h | 31-45h (coumadine et fluindione) | 12-16h |
| Mode élimination | Réticulo-endothélial | Rénal | Hépto-biliaire | Rénal et hépatobiliaire |
| Insuffisance rénale sévère | Utilisable | Déconseillé mais potentiellement utilisable | Utilisable | Déconseillé |
| Suivi biologique | Obligatoire Anti-Xa et plaquettes | Cas particuliers IR, poids extrêmes, hémorragie | Obligatoire INR au moins 1X/mois | Cas particuliers Suspicion surdosage |
| Marge thérapeutique | Etroite | Large | Etroite | Large |