

FORMATION CONTINUE (DV n°945 du 26/05/07)

## Héparine : un médicament utile sous conditions

*Bien documentée en médecine humaine mais très peu en médecine vétérinaire, l'héparine est fréquemment utilisée pour ses effets anticoagulants et antithrombotiques. Or les états d'hypercoagulation sont associés à de nombreuses affections. Lors du dernier congrès du Collège européen d'anesthésie vétérinaire et de l'Association des vétérinaires anesthésistes, organisé en France, du 7 au 10 mars, Colin C. Schwarzwald, (clinique équine de la faculté vétérinaire de Zurich) a précisé les réels intérêts de l'héparine en médecine vétérinaire en citant ses limites.*



Notre confrère Colin Schwarzwald a souligné des différences majeures entre les propriétés pharmacocinétiques des deux formes d'héparine, UFH et LMWH.

**A** l'occasion du congrès organisé conjointement par le Collège européen d'anesthésie vétérinaire et l'Association des vétérinaires anesthésistes, du 7 au 10 mars, à Roissy, notre confrère Colin C. Schwarzwald, de la clinique équine de la faculté vétérinaire de Zurich, a détaillé les modalités d'utilisation de l'héparine en médecine vétérinaire.

Avant d'aborder les indications et limites de ce produit, fréquemment utilisé comme traitement anticoagulant et antithrombotique mais objet d'un faible nombre de publications vétérinaires, il est revenu sur ses propriétés pharmacologiques et sur le concept de l'hémostase.

L'héparine existe sous deux formes : UFH (*unfractionated heparin*), la plus utilisée en clinique, et LMWH (*low molecular weight heparin*), de plus petit poids moléculaire obtenue par dépolymérisation enzymatique ou chimique puis filtration de la première. Notre confrère a appelé à ne pas considérer comme bioéquivalentes des préparations de UFH et LMWH. La principale différence concerne les propriétés pharmacocinétiques différentes des deux molécules.

### MONITORING SYSTÉMATIQUE AVEC L'UFH

L'héparine influence à la fois la voie de la coagulation interne et externe, en accélérant la formation de complexe entre l'antithrombine III et divers facteurs l'activant parmi lesquels les facteurs Xa et IIa de la coagulation. Le complexe héparine-antithrombine III inhibe également d'autres facteurs de la coagulation (IX, XI, XII) et a des effets sur l'endothélium cellulaire et affecte l'agrégation des plaquettes. Même si les deux versions de l'héparine dépendent de l'antithrombine III, l'UFH agit de façon similaire sur les facteurs IIa et Xa alors que la LMWH agit surtout sur le facteur Xa.

Au niveau pharmacocinétique, alors que l'UFH possède des effets non linéaires, très complexes et imprévisibles et se fixe aux endothéliums cellulaires, macrophages et protéines, la LMWH ne se liant pas aux épithéliums, macrophages et protéines, a des effets pharmacocinétiques beaucoup plus prévisibles. Son utilisation ne nécessite donc pas, de ce fait, un monitoring systématique alors qu'il est requis avec l'UFH dont une dose fixe ne produit pas d'effets uniformes. Des ajustements individuels de la dose sont donc nécessaires avec cette forme d'héparine.

Le conférencier a souligné les effets indésirables possibles liés à l'utilisation de l'héparine avec, en priorité, les saignements qui surviennent aussi bien avec une forme qu'avec l'autre. La thrombocytopénie est par contre inexistant avec la LMWH. Bien que peu sérieuses, quelques réactions locales au point d'injection sous-cutanée sont possibles chez les chevaux. L'incidence est moindre avec la LMWH. L'intervenant a également cité la baisse de l'hématocrite chez les chevaux, due à l'agglutination, qui là encore peut survenir avec l'UFH mais pas avec la LMWH.

La dose recommandée varie en fonction de l'espèce de destination et les indications. Les données sont extrapolées de la médecine humaine. Le principal problème lié à l'utilisation de l'héparine en médecine vétérinaire vient de ces données empiriques et de l'imprévisibilité qui entoure son action.

### TROIS TYPES DE DOSAGE

On distingue trois types de doses en fonction de l'indication : les faibles doses de UFH ou LMWH, plutôt réservées aux traitements prophylactiques et à la gestion de la CIVD, pour lesquelles le monitoring n'est pas nécessaire ; les doses élevées, qui doivent faire l'objet de réajustement et d'un contrôle, en vue de traiter les thromboses ou maladies-thrombo-emboliques ; et enfin les doses très élevées, généralement d'UFH, plutôt réservées aux interventions cardiaques, pour lesquelles le monitoring et le réajustement sont indispensables.

Le Dr Schwarzwald a souligné la difficulté du monitoring et distingué le contrôle qui entoure l'utilisation de l'UFH et celle de la LMWH, les tests mis en œuvre étant différents.

Pour contrôler les effets secondaires de l'héparine, un antidote existe : le protamine sulfate, administré en IV à raison de 1 à 1,5

mg pour chaque 100 UI de UFH ou LMWH. Ce produit neutralise les effets de l'héparine sur le facteur IIa de l'héparine et, de façon incomplète, son action sur le facteur Xa. Le conférencier a recommandé d'administrer cette substance lentement pour éviter toute interaction avec l'héparine qui pourrait se traduire par une vasoconstriction, hypertension ou œdème pulmonaires. L'injection de protamine se raisonne en fonction du surdosage éventuel de l'héparine et des effets observés. Elle est recommandée en cas de saignement.

« L'héparine constitue un bon médicament aux nombreuses indications potentielles mais fait encore l'objet de peu d'études », a conclu le Dr Schwarzwald. Il a ajouté que, dans tous les cas, il fallait être conscient des limites et problèmes éventuels associés à l'utilisation de ce produit et mettre en œuvre un monitoring.

Maud LAFON

## COMPARAISON ENTRE LES DEUX FORMES D'HÉPARINE : UFH ET LMWH

	UFH <i>Unfractionated heparin</i>	LMWH <i>Low molecular weight heparin</i>
Poids moléculaire	12 000 à 15 000 D	4 000 à 6 000 D
Pharmacocinétique	-liaison avec l'épithélium cellulaire, les macrophages, les protéines. -sujet à de grandes variations individuelles, effets imprévisibles -faible biodisponibilité -demi-vie courte	-pas de liaison avec les épithéliums cellulaires, les macrophages, les protéines. -effets plus constants et prévisibles -forte biodisponibilité -demi-vie prolongée
Effets secondaires	-saignements -thrombocytopénie -réactions locales au point d'injection chez les chevaux -baisse de l'hématocrite chez les chevaux	-saignements -de façon plus modérée : thrombocytopénie, réactions locales, baisse de l'hématocrite.
Doses possibles	-faibles doses -hautes doses -très hautes doses	-faibles doses -hautes doses
Monitoring	-obligatoire -test disponibles : aPTT ; ACT	-pas toujours nécessaire -test disponibles : anti-Xa activity

Globalement, l'utilisation de la LMWH se révèle plus sûre que celle de l'UFH mais ses indications sont plus limitées.

## Des indications encore floues

Notre confrère Colin C. Schwarzwald, de la clinique équine de la faculté vétérinaire de Zurich, est revenu, lors du congrès organisé conjointement par le Collège européen d'anesthésie vétérinaire et l'Association des vétérinaires anesthésistes, du 7 au 10 mars, à Roissy, sur les principales indications de l'héparine en médecine vétérinaire. Elles varient en fonction des espèces.

Les indications se divisent en deux catégories : la gestion des complications inhérentes à l'emploi d'un cathéter et la prévention et le traitement des thromboses veineuses et artérielles, thrombo-embolie pulmonaire, CIVD, septicémie et endotoxémie.

Pour gérer les complications potentielles après utilisation d'un cathéter, l'héparine s'utilise à faible dose (1 UI/ml), préférable à une administration par flashes intermittents, à forte concentration, qui risquerait d'induire des effets secondaires. Fréquent en médecine humaine, ce type d'utilisation reste tou-

jours anecdotique chez les animaux et fait l'objet de très peu de publications.

Plus courante, l'utilisation de l'héparine pour contrer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut toutefois générer des résistances en raison d'une déficience en facteur antithrombine III (AT III).

### RISQUE DE THROMBO-EMBOLE

Des essais cliniques ont étudié l'intérêt de l'héparine en cas de septicémie ou endotoxémie et semblent pencher en faveur d'une certaine efficacité mais cet usage reste controversé.

Enfin, le rôle de cette molécule peut être important lors de chirurgie cardiovasculaire ou d'intervention cardiologique vu que ces interventions génèrent des risques de thrombo-embolie non négligeables.

Dans tous les cas, les résultats varient en fonction de l'espèce de destination, des objectifs, du statut de la coagulation, de

la concentration en facteur AT III et de l'usage concomitant d'autres médicaments.

Les indications de l'héparine se raisonnent également en fonction des espèces. Ainsi, chez les petits animaux, le conférencier a cité la CIVD, le traitement et la prophylaxie de maladies thromboemboliques, la gestion d'états potentiellement hypercoagulants (syndrome de Cushing, syndrome néphrotique, cardiopathie), les pancréatites sévères, la péritonite septique, le coup de chaleur. Chez les chevaux, l'héparine peut s'envisager chez les individus atteints de sévères troubles gastro-intestinaux, de péritonite, endotoxémie, septicémie, thrombose veineuse, CIVD ou encore pour réduire les adhésions après une chirurgie abdominale. L'héparine est également préconisée chez les chevaux atteints d'hyperlipidémie. Chez les ruminants et les porcs, les indications de l'héparine sont encore peu précises.

M.L.