

175 - Prescription et surveillance des antithrombotiques

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES. TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES.

Dr. J.P. CAMBUS, Pr. B. BONEU

Ce chapitre s'insère dans le module 9 athérosclérose, hypertension, thrombose (items 131, 132, 133, 135). Il permet de répondre également aux items 175 et 182 (prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique, Accidents des anticoagulants).

Ce document contient 4 dossiers type ECN qui sont à préparer pour l'enseignement dirigé.

Edition 2008-2009

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES ARTERIELLES

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES VEINEUSES

TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES – RESUME

I. LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES

II. HEPARINES

L'HEPARINE STANDARD

LES HBPM

LE FONDAPARINUX

III. LES ANTIVITAMINES K

IV. LES AUTRE ANTI-COAGULANTS

V. LES THROMBOLYTIQUES

EXEMPLE TYPE DE LA CONDUITE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT ANTI-COAGULANT

DOSSIERS 1, 2, 3, 4

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES ARTERIELLES

- RESUME -

- La physiopathologie des thromboses artérielles implique des mécanismes similaires à ceux intervenant dans l'hémostasie primaire (adhésion et agrégation plaquettaire). L'activation de la coagulation est également mise en jeu pour consolider le thrombus plaquettaire en voie de formation.
- La thrombose artérielle se forme dans un système vasculaire à débit rapide et sur une plaque d'athérome lésée. Elle est typiquement riche en plaquettes et pauvre en fibrine.

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES ARTERIELLES

Les thromboses artérielles constituent la première cause de mortalité dans les pays développés ; elles résultent le plus souvent d'une aberration des mécanismes normaux de l'hémostase qui sont activés dans la lumière du vaisseau, généralement au niveau d'une plaque d'athérome qui se rompt.

I - ROLE DE LA PAROI ARTERIELLE.

La lumière des vaisseaux est tapissée d'une monocouche de cellules endothéliales qui recouvre le sous-endothélium. Une lésion de cette monocouche déclenche l'interaction des plaquettes avec le sous-endothélium et active la génération de thrombine.

A. L'ENDOTHELIUM, UNE SURFACE HEMOCOMPATIBLE.

L'endothélium normal n'active ni les plaquettes ni la coagulation : il est hémocompatible. Les facteurs responsables de cette propriété sont nombreux et incomplètement connus ; parmi ceux-ci, on peut citer les suivants :

- La prostacycline, PGI₂ et le monoxyde d'azote (NO), synthétisés par la cellule endothéliale, sont de puissants vasodilatateurs inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes. La synthèse de PGI₂ est inhibée au cours des traitements par l'aspirine.
- La cellule endothéliale est riche en glycosaminoglycanes (composés de la surface endothéliale, proches des héparines), qui jouent un rôle d'anticoagulants immobilisés.
- L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est synthétisé, puis libéré par la cellule endothéliale.

B. LE SOUS-ENDOTHELIUM, UNE SURFACE THROMBOGENE.

Le sous-endothélium est composé notamment de fibres de collagène. Il permet l'adhésion des plaquettes en présence de facteur Willebrand et il active la coagulation par l'intermédiaire du facteur tissulaire. Le sous-endothélium repose sur une tunique musculaire qui peut se contracter ou se relaxer sous l'influence du thromboxane A₂ et de la PGI₂ et proliférer sous l'influence d'un facteur de croissance sécrété par les plaquettes.

C. LA LESION ENDOTHELIALE.

L'intégrité de l'endothélium peut être menacée par plusieurs agressions : le tabac, le cholestérol, des auto-anticorps, des endotoxines et les virus. Les facteurs hémodynamiques, hypertension et turbulences sanguines, expliquent en partie la localisation préférentielle des lésions d'athérome et des thromboses au niveau des bifurcations vasculaires.

II - INTERACTIONS PLAQUETTES - SOUS-ENDOTHELIUM.

Les lésions de l'endothélium et l'exposition du sous-endothélium ou de la plaque d'athérome rompue, vont déclencher plusieurs phénomènes :

A. L'ADHESION DES PLAQUETTES AU SOUS-ENDOTHELIUM.

Ce phénomène fait intervenir le facteur Willebrand, un récepteur spécifique de la membrane des plaquettes (glycoprotéine Ib), et le collagène du sous-endothélium.

B. L'ACTIVATION DES PLAQUETTES.

Les plaquettes qui adhèrent au sous-endothélium perdent leur forme discocytaire lisse et émettent des pseudopodes. Ces modifications sont le reflet visible de mécanismes biochimiques complexes. Au cours de ce phénomène d'activation, la plaquette libère de l'ADP et du thromboxane A₂ ; ces composés hautement diffusibles activent les plaquettes et sont responsables de leur agrégation. D'autres substances stockées dans les granules sont également libérées ; parmi celles-ci, on peut citer le facteur de prolifération des muscles lisses qui agit sur les cellules musculaires de la paroi et contribue ainsi à la formation d'une sténose athéromateuse.

C. L'AGREGATION DES PLAQUETTES.

Les activateurs libérés au cours de la phase précédente provoquent l'agrégation des plaquettes. L'agrégation nécessite du fibrinogène et un récepteur membranaire, la glycoprotéine IIb-IIIa, démasquée au cours de l'activation.

Ainsi se forme un agrégat de plaquettes adhérant à la paroi, amorce de la thrombose

artérielle.

III - GENERATION DE THROMBINE.

Le contact du plasma avec le sous-endothélium et la libération de facteur tissulaire activent les deux voies de la coagulation. Dans la plaque d'athérome, le facteur tissulaire est exprimé par les cellules musculaires lisses et les macrophages. La thrombine modifie la structure phospholipidique de la membrane plaquettaire, ce qui accélère les interactions enzymatiques des facteurs de la coagulation. La thrombine a de multiples fonctions : formation de la fibrine à partir du fibrinogène, activation des plaquettes, des facteurs V et VIII, des cellules endothéliales qui peuvent exprimer du facteur tissulaire, des cellules musculaires lisses de la paroi qui prolifèrent.

IV - FACTEURS HEMODYNAMIQUES - EVOLUTION DU THROMBUS MURAL.

Les facteurs hémodynamiques jouent un rôle important dans les artères où le sang circule avec un débit élevé. Le flux sanguin s'oppose à l'accumulation locale de la thrombine et des médiateurs de l'agrégation des plaquettes : le thrombus qui se développe au niveau de la lésion endothéliale a toutes les chances de rester à l'état de thrombus mural non occlusif qui sera incorporé dans la paroi par le processus de ré-endothélialisation. Il persistera une cicatrice sous forme d'un épaississement de la paroi, lié à la prolifération musculaire, qui se chargera ultérieurement de lipides et de calcium.

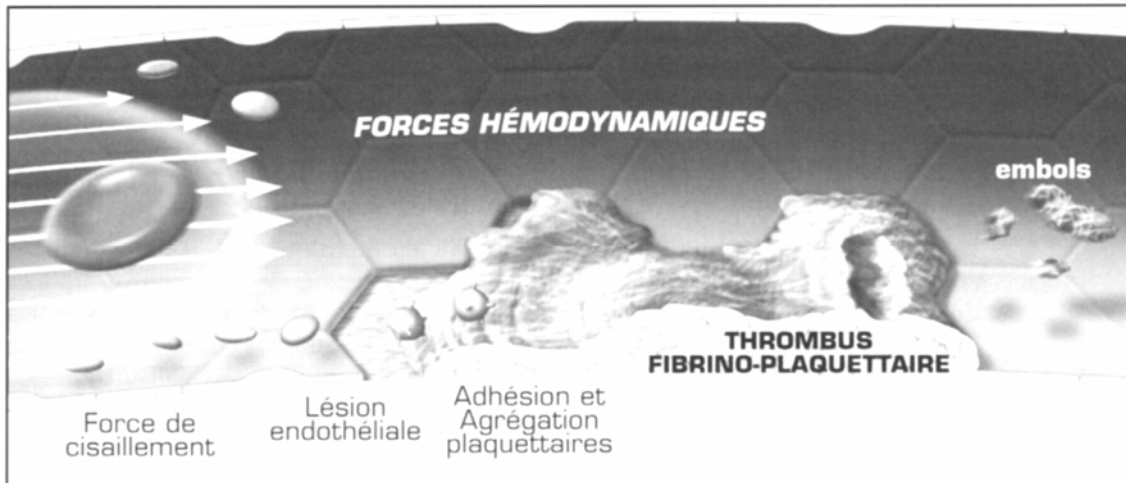
La répétition des agressions endothéliales conduit à la formation d'une plaque athéromateuse, fragile, qui peut être le siège de nouveaux processus thrombotiques. Le thrombus mural peut émettre des embolies fibrino-plaquettaires à distance ou évoluer vers l'occlusion totale. Un thrombus occlusif entraîne une stase en aval et il y a possibilité de développement secondaire d'un thrombus fibrineux comparable à celui que l'on observe dans les thromboses veineuses.

V - CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES.

Le rôle prépondérant que les plaquettes jouent dans la physiopathologie des thromboses artérielles explique que les anti-agrégants peuvent être utiles dans certaines indications de prévention de récurrence. Compte tenu de ce qui précède, les antiagrégants plaquettaires inhibent la synthèse de thromboxane A₂ (Aspirine), la liaison de l'ADP à son récepteur (Ticlopidine, Plavix) ou la liaison du fibrinogène à son récepteur (antiGPIIa-IIIa).

Les moyens thérapeutiques mis en oeuvre à la phase aiguë de la thrombose artérielle sont extrêmement divers et ils varient selon le territoire touché. Parmi ces moyens, on peut citer :

- la chirurgie de désobstruction ;
- la chirurgie des pontages ;
- les thrombolytiques ;
- l'héparine et les antivitamines K luttent contre les récurrences précoces et l'extension en aval du thrombus de stase.



Thrombose artérielle

Typiquement, la thrombose artérielle se forme dans un vaisseau à débit élevé et se compose essentiellement d'agrégats plaquettaires stabilisés par un réseau de fibrine. C'est un thrombus blanc plaquettaire, qui est souvent mural et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la microcirculation des organes en aval.

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES VEINEUSES

- RESUME -

- Les thromboses veineuses résultent de l'association stase-hypercoagulabilité. Elles siègent essentiellement dans le membre inférieur. Plus de 50 % des thromboses veineuses profondes se compliquent de migrations emboliques généralement infra-clinique. Seulement 20 % des thromboses proximales sont lysées avec reperméabilisation de la lumière vasculaire.
- Un taux normal en produit de dégradation de fibrine (D-Dimères) permet d'éliminer de manière quasi-formelle la suspicion de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire.
- La survenue de thrombose veineuse est le plus souvent la conséquence de facteurs de risque reconnus (chirurgie, cancer, grossesse). En revanche, lorsque ces thromboses surviennent de manière récurrente, chez des sujets jeunes (<40 ans) sans facteur de risque clinique évident, un bilan à la recherche d'un facteur de risque biologique doit être entrepris. Ce bilan s'impose d'autant plus qu'il existe des antécédents familiaux d'accidents thrombotiques.
- Un déficit congénital en antithrombine ou en protéine C ou S est ainsi retrouvé dans environ 10% des thromboses veineuses idiopathiques. Une résistance à la protéine C activée due à une mutation du Facteur V (Facteur V Leiden) est retrouvée dans 20% des cas. Un tel diagnostic conditionnera la stratégie ultérieure du traitement anticoagulant et permettra d'envisager la mise en route de mesure prophylactique chez les autres membres de la famille atteints du même déficit.
- Un anticoagulant circulant de type lupus est une anomalie acquise fréquemment retrouvée, notamment dans le cadre des maladies auto-immunes.
- La présence d'une mutation du gène de la prothrombine, un taux élevé de facteurs VIII ou IX, une hyperhomocystéiémie, sont des facteurs de risque de thrombose.

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOSES VEINEUSES

Les thromboses veineuses constituent une cause importante de morbidité et de mortalité en raison du risque d'embolie pulmonaire auquel elles exposent. Elles résultent fondamentalement de l'association d'un facteur de stase et d'un facteur d'hypercoagulabilité souvent difficile à caractériser.

I - HISTOIRE NATURELLE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES (TVP).

A. PATHOGENIE.

On admet que le point de départ des TVP est situé au niveau des valvules du système veineux. La stase sanguine dans les poches valvulaires favorise la génération de thrombine, la formation d'agrégats plaquettaires et la formation de fibrine. Le thrombus primitif finit par occlure la lumière veineuse, augmente la stase et la coagulation du sang veineux se propage de proche en proche.

B. EXPRESSION CLINIQUE DES TVP.

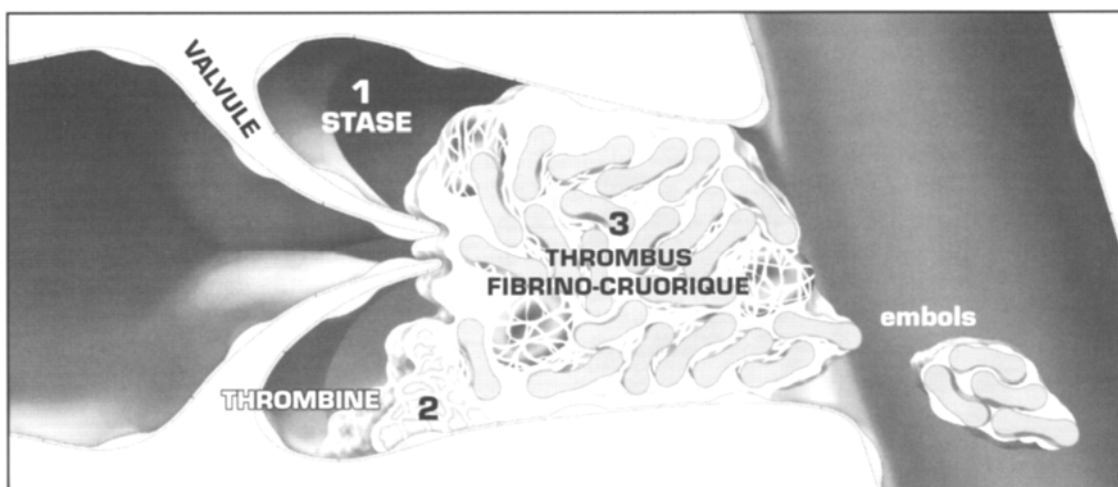
Les signes classiques des TVP, douleurs, fièvre, oedème, sont inconstants et trompeurs. Bien souvent c'est l'embolie pulmonaire qui révèle la TVP. Ceci justifie les méthodes de prévention qui sont largement utilisées.

C. LE RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE.

Ce risque est considérable puisque plus de 50 % des TVP sont associées à des migrations emboliques, le plus souvent infracliniques. Inversement, l'exploration du système veineux profond dans le cadre d'une embolie pulmonaire retrouve la TVP qui en est à l'origine. Le risque d'embolisation est rare pour les TVP distales sous poplitées et augmente considérablement pour les TVP proximales.

D. EVOLUTION D'UNE TVP.

La disparition du thrombus et la reperméabilisation de la lumière vasculaire est fréquente, même en l'absence de traitement, pour les TVP distales ; mais elle ne survient que dans 20% des cas des TVP proximales. Cette reperméabilisation fait intervenir le mécanisme de la fibrinolyse et la digestion de la fibrine par les enzymes leucocytaires. Même en cas de désobstruction, les valvules veineuses sont généralement détruites. En conséquence, que la veine soit occluse ou désobstruée, il persiste une hyperpression dans le membre atteint et le sang est dérivé vers le système veineux superficiel. La pompe musculaire qui assure le retour veineux fonctionne mal et cinq à dix ans après l'épisode aiguë se développe la maladie post-phlébitique : douleurs, pigmentation et ulcération de la peau. Cette maladie post-phlébitique est d'autant plus fréquente et grave que la thrombose est proximale. On admet que 1 à 2% de la population souffre de maladie post-phlébitique. Ce chiffre est considérable.



Thrombose veineuse

La thrombose veineuse se forme dans des zones de stase complète, souvent au niveau d'une valvule altérée (1) et se compose essentiellement de globules rouges pris dans un réseau abondant de fibrine. C'est le thrombus fibrino-cruorique (3) qui est souvent obstructif et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la circulation pulmonaire. Le rôle de la lésion endothéliale et du dépôt du thrombus fibrino-plaquettaire (2) semble moins important que dans la thrombose artérielle.

II - LES FACTEURS DE RISQUES DES TVP.

A. CHIRURGIE.

En l'absence de prophylaxie, 20 à 30% des patients de plus de 40 ans qui subissent une intervention de chirurgie générale développent une TVP, le plus souvent sous poplitée.

Ce pourcentage atteint 50-60% en chirurgie orthopédique, en particulier dans les prothèses totales de la hanche où il existe un traumatisme veineux surajouté pendant l'intervention chirurgicale.

La plupart de ces TVP sont infracliniques et découvertes à l'occasion d'une phlébographie systématique mais elles peuvent être à l'origine d'embolies pulmonaires post-opératoires.

B. LA GROSSESSE.

Le risque de TVP est augmenté au cours de la grossesse. Les périodes les plus thrombogènes sont le dernier trimestre et le post-partum (1 mois).

C. INFARCTUS DU MYOCARDE, INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Le risque est estimé à 30-40%.

D. ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX.

Le risque de TVP est estimé à 50-60%. Le plus souvent la thrombose siège au niveau du membre paralysé, mais elle peut toucher le membre sain.

E. CANCER.

En l'absence de chirurgie, les TVP peuvent révéler une néoplasie profonde. Au cours de la chirurgie viscérale du cancer, on admet que le risque de thrombose veineuse est 2 à 3 fois plus important que celui qui est connu pour la chirurgie viscérale non cancéreuse.

F. AUTRES FACTEURS DE RISQUES.

Parmi les autres facteurs de risque de TVP on peut retenir l'âge, l'obésité, le groupe sanguin A. La contraception orale à base d'oestrogène et le traitement hormonal substitutif de la ménopause sont des facteurs de risque documentés. Ces oestrogènes diminuent le taux d'antithrombine et de Protéine S d'environ 15 à 20% ; ainsi les patientes soumises à une contraception orale et devant être opérées, doivent être considérées à haut risque.

A l'occasion d'une intervention chirurgicale ou d'un alitement les malades qui ont eu dans leurs antécédents une thrombose veineuse, ont un risque de récurrence 3 fois plus important que ceux qui n'ont jamais présenté de thrombose veineuse.

III - EXPLORATION BIOLOGIQUE DES THROMBOSES VEINEUSES IDIOPATHIQUES.

Aucun test biologique ne peut aider au diagnostic positif de TVP. En cas de suspicion clinique, seuls les examens paracliniques qui étudient directement le réseau veineux (phlébographie, échoDoppler...etc) permettent de faire le diagnostic de thrombose.

La mesure des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères) sont souvent élevés même en l'absence de thrombose (faux positifs). Par contre, le taux des D-Dimères reste toujours augmenté en présence d'une thrombose (très peu de faux négatifs). Plusieurs études ont montré que un taux normal de D-Dimère peut permettre d'exclure le diagnostic de TVP à condition d'utiliser une méthode de mesure sensible (valeur prédictive négative > 95 %).

L'exploration biologique des thromboses est donc surtout une exploration d'ordre étiologique. Si dans une majorité des cas, une thrombose veineuse est la conséquence de facteurs de risque reconnus (alitement, stase sanguine, cancer, infection), il existe des thromboses veineuses particulières :

- Survenue chez un sujet jeune
- Caractère récidivant
- Antécédents familiaux
- Localisation inhabituelle : intra-abdominale, sinus cérébral, membre supérieur
- Survenue dans les mois suivant l'instauration d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause

C'est chez ces patients qu'un bilan de thrombophilie est indiqué.

A. DEFICIT EN ANTITHROMBINE.

L'antithrombine est un inhibiteur non seulement de la thrombine mais aussi de nombreux autres facteurs de la coagulation (XII, XI, IX, X, VII). Le taux plasmatique normal d'antithrombine est de 80% à 120%. Dans les déficits constitutionnels, le taux d'antithrombine est généralement compris entre 60 et 40%. Il s'agit de déficit hétérozygote de transmission autosomale dominante. Un tel déficit constitue un risque de thrombose reconnu : ce risque est considérable, puisque plus de la moitié des déficits congénitaux présente des manifestations thromboemboliques graves avant l'âge de 50 ans. Les déficits homozygotes sont létaux. Cette anomalie est retrouvée chez environ 2% des sujets ayant une "thrombose idiopathique".

Le dosage d'antithrombine III doit se faire avant la mise en traitement par l'héparine ou après son arrêt, car l'héparine standard ou, à moindre titre, les héparines de bas poids moléculaire, peut diminuer de façon importante le taux d'antithrombine et il est dès lors difficile de savoir s'il s'agit d'un déficit pré-existant à la thérapeutique.

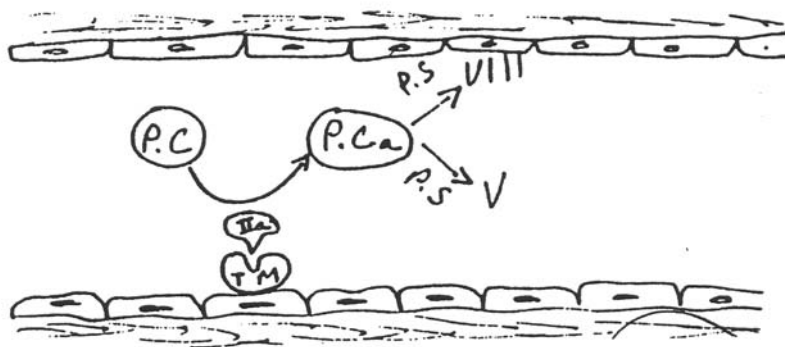
Avant de conclure à un déficit constitutionnel en antithrombine, il faut écarter les causes de déficit acquis. Les oestrogénostatifs contenant de l'éthinyl-oestradiol diminuent de 10 à 15% le taux d'antithrombine. Les traitements chimiothérapeutiques à base de L-asparaginase entraînent aussi une baisse du taux d'antithrombine : ces traitements peuvent nécessiter la perfusion d'antithrombine purifiée pour prévenir les complications thrombotiques.

Le taux d'antithrombine est également diminué chez les patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire ou une coagulopathie de consommation, mais cette diminution s'intègre dans un tableau clinico-biologique évocateur. Dans le syndrome néphrotique, l'antithrombine filtre à travers le glomérule lésé et des taux très bas (<30%) peuvent s'observer. Les thromboses veineuses peuvent ainsi émailler l'évolution de syndromes néphrotiques.

B. DEFICIT EN PROTEINE C.

La protéine C, activée par le complexe thrombine/thrombomoduline inhibe les facteurs Va et VIIIa de la coagulation en présence de protéine S. Les taux normaux de protéine C sont compris entre 70 et 130%. Les déficits constitutionnels en protéine C sont de transmission autosomale dominante. On décrit des déficits hétérozygotes dont le taux de protéine C est compris entre 30 et 70%. Cette anomalie est retrouvée chez environ 2-3% des sujets présentant une thrombose idiopathique. Les déficits homozygotes (taux de protéine C <5%) sont exceptionnels et ont une expression clinique précoce et sévère à type de purpura fulminans du nouveau-né.

Le dosage de la protéine C (facteur de coagulation vitamine K-dépendant) doit être réalisé à distance d'un traitement par antivitamine K (10 à 15 jours de suspension du traitement AVK). La protéine C est également diminuée au cours de l'insuffisance hépato-cellulaire.



C. DEFICIT EN PROTEINE S.

L'hérédité de ces déficits est autosomale dominant, les formes hétérozygotes sont les plus fréquentes et le taux de protéine S est compris entre 30 et 50% de la normale (65-130%). L'expression clinique de ce déficit est comparable à celle de la protéine C. Un déficit en protéine S est retrouvé chez environ 2-3% des sujets présentant une thrombose idiopathique.

Comme la protéine C, la protéine S (facteur de coagulation vitamine K dépendant) doit être dosée à distance d'un traitement par antivitamine K. Les pilules oestroprogestatives et la grossesse entraînent une diminution de la protéine S. Les résultats sont difficiles à interpréter, voir ininterprétables dans ces conditions. Des taux bas sont également retrouvés au cours des insuffisances hépato-cellulaires.

D. RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE (PCa).

La résistance à la PCa est une anomalie due à une mutation d'un acide aminé du Facteur V (alors appelé Facteur V Leiden), le rendant résistant à l'action protéolytique de la PCa. Sa prévalence dans la population caucasienne est de 3 à 5%. La prévalence de cette anomalie chez les sujets ayant présenté une thrombose idiopathique est de 20% environ. Elle constitue donc et de loin la cause la plus fréquente de thrombophilie familiale. Compte tenu de sa fréquence, il n'est pas rare d'observer des patients atteints de deux anomalies génétiques thrombogènes comme déficit en protéine C ou S et facteur V Leiden ou des sujets porteurs de la mutation à l'état homozygote. Le risque de thrombose est alors majoré.

Le diagnostic de cette anomalie fait appel à des tests de coagulation (test de résistance à la PCa) et à la mise en évidence par biologie moléculaire de la mutation caractéristique du Facteur V Leiden.

E. ANTICOAGULANT CIRCULANT ET ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Au cours de certaines maladies auto-immunes, le lupus érythémateux en particulier, on peut observer un allongement très significatif du temps de céphaline activée. Contrairement à ce qui est observé dans un déficit en facteur de coagulation, cet allongement n'est pas corrigé in vitro par addition de plasma-témoin. Cette anomalie est due à une immunoglobuline qui interfère avec l'interaction des facteurs de coagulation sur les phospholipides. Ces anticoagulants circulants de type lupus détectés par des techniques de coagulation peuvent être associés à des anticorps antiphospholipides (aussi appelés anticorps anticardiolipines) détectés par des techniques immunologiques de type ELISA.

Ces anticoagulants n'entraînent pas de risque hémorragique, mais au contraire, dans le cadre de maladies auto-immunes, favorisent les thromboses.

Pour détecter un anticoagulant circulant de titre faible, Il est nécessaire d'utiliser des tests sensibilisés. Il faut donc que le médecin traitant demande spécifiquement au laboratoire de rechercher un anticoagulant circulant car il peut exister même si le test de dépistage (TCA) est normal ou subnormal.

F. AUTRES ANOMALIES DE L'HEMOSTASE AUGMENTANT LE RISQUE DE THROMBOSE

Les techniques de biologie moléculaire montrent de plus en plus clairement que la maladie thrombotique est une maladie multigénique faisant intervenir toute une série d'anomalies génétiques. Ainsi, une variation du gène de la prothrombine présente chez 1-2% de la population s'accompagne d'une augmentation modérée du taux de facteur II et du risque de thrombose. Plus le sujet présentera d'anomalie (Facteur V Leiden + mutation de la prothrombine par exemple), plus le risque qu'il développe de thrombose sera important.

Diverses études ont permis de mettre en évidence qu'une élévation du taux de facteur VIII ou de facteur IX augmente également le risque relatif de thrombose d'un facteur 2 à 3.

Enfin, l'hyperhomocystéinémie est une anomalie fréquente qui associée à d'autres facteurs de risque constitue un facteur de risque de thrombose. L'homocystéine est un métabolite de la méthionine.

Au total, les causes ou facteurs favorisants de survenue des thromboses veineuses sont nombreuses et parfois associées. Ce bilan biologique complexe et coûteux doit être réservé aux patients dont les caractéristiques ont été énoncées plus haut. Il est préférable de le réaliser à distance de l'épisode aigu de thrombose puisque la découverte d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase prédisposant aux thromboses ne modifie généralement pas la stratégie initiale du traitement mais seulement la prévention au long cours.

Enfin, la découverte d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase implique parfois une enquête familiale afin de confirmer le diagnostic et d'informer les autres membres atteints de la famille du risque qu'ils encourent (contraception, traitement hormonal de la ménopause, prévention au cours de la grossesse et en post-opératoire).

IV - ORIENTATIONS THERAPEUTIQUES.

Les notions de physiopathologie de la thrombose veineuse indiquent que l'hypergénération de thrombine dans les veines à bas débit circulatoire est à l'origine de la maladie.

La grande fréquence et la gravité potentielle des thromboses veineuses justifient la prophylaxie par l'héparine standard ou les héparines de bas poids moléculaire.

L'héparine, suivie par les antivitamines K, constituent le traitement de choix des thromboses veineuses déclarées. Ces médicaments s'opposent à l'extension du thrombus et favorise les mécanismes de fibrinolyse physiologique.

Les règles d'utilisation de ces médicaments sont étudiées dans un chapitre spécifique.

175 - TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

- RESUME -

- Les anti-agrégants sont essentiellement représentés par l'aspirine qui à la dose de 75 à 330 mg/jour inhibe la synthèse plaquettaire de thromboxane A2 et par la ticlopidine (Ticlid[®]) et le clopidogrel (Plavix[®]) qui diminuent l'agrégation plaquettaire en altérant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes. Il faut aussi citer l'Asasantine[®] qui associe aspirine et dipyridamole et les anti GpIIb-IIIa (Reopro[®]) qui inhibent puissamment l'agrégation plaquettaire. L'administration au long cours d'aspirine et, dans des situations plus spécifiques, de ticlopidine ou de clopidogrel diminuent d'environ 20 à 30 % le risque de récurrence d'accidents thrombotiques artériels et de 15% la mortalité après un premier accident ischémique artériel (cérébral, myocardique...). Leur prescription ne nécessite pas de surveillance biologique particulière si ce n'est celle de l'hémogramme au début d'un traitement par la ticlopidine afin de dépister une éventuelle agranulocytose.
- Les anticoagulants sont représentés par les héparines et les antivitamines K. En présence d'antivitamine K, les hépatocytes libèrent des facteurs de coagulation vitamine K dépendants inactifs. Du point de vue pharmacologique, les antivitamines K diffèrent quant à leur rapidité d'action (24h à 72h). La posologie moyenne est de 1 comprimé/jour mais il existe une très grande variabilité inter-individuelle. De nombreux médicaments peuvent potentialiser ou inhiber les antivitamines K. Les indications sont essentiellement réservées au traitement au long cours de la maladie veineuse thrombo-embolique en relais du traitement héparinique. La durée du traitement varie selon la gravité de la maladie embolique (de 3 mois au traitement à vie). Les antivitamines K sont aussi utilisées chez les sujets porteurs de valves cardiaques mécaniques ou présentant des troubles du rythme cardiaque à risque emboligène. La surveillance biologique est effectuée par l'INR. La zone thérapeutique d'INR se situe généralement entre 2 et 3. Chez les porteurs de prothèse mécaniques, elle peut être de 3 à 4,5. En cas d'accidents hémorragiques par surdosage, l'administration de vitamine K (effet retardé sur 12-24h) ou de PPSB Kaskadil[®] (effet immédiat) corrigera l'hypocoagulabilité.
- L'héparine standard (non fractionnée) agit en accélérant l'inhibition de facteurs activés de coagulation par l'Antithrombine. Sa voie d'administration est uniquement parentérale, par voie sous-cutanée (toutes les 8 ou 12 h) ou intraveineuse (perfusion continue). L'indication principale est représentée par la prophylaxie et le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique. En prophylaxie, la posologie est de 200 UI/Kg/24h et la surveillance biologique comporte seulement un contrôle de la numération plaquettaire. Dans les traitements curatifs, la posologie varie entre 400 et 800 UI/Kg/24h pour une période de 5 à 10 jours avant le relais par les antivitamines K. La surveillance biologique est basée sur la mesure du temps de céphaline activée. Les valeurs cibles recommandées diffèrent selon la voie d'administration et le moment du prélèvement par rapport à l'heure d'injection. Lors d'accidents hémorragiques de surdosage, le sulfate de protamine est utilisé pour neutraliser l'héparine circulante.
- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des héparines fractionnées qui présentent notamment l'avantage de posséder un meilleur comportement pharmacocinétique permettant de faciliter le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique. Un traitement prophylactique est réalisé avec une injection sous-cutanée/jour et un traitement curatif nécessite seulement 1 ou 2 injections selon l'HBPM utilisée. Outre la numération plaquettaire, la surveillance biologique peut faire appel pour les traitements curatifs à la mesure de l'héparinémie exprimée en unité anti-Xa/ml. L'héparinémie au pic (3 à 4h après l'injection sous-cutanée) se situe entre 0,7 et 1,3 U/ml selon l'origine commerciale de l'HBPM utilisée et le nombre d'administrations quotidiennes de l'héparine (1 ou 2).

- Le traitement thrombolytique a pour but de lyser un thrombus artériel (infarctus du myocarde) ou veineux (embolie pulmonaire). Il peut faire appel à la streptokinase, à l'urokinase ou à l'activateur tissulaire de plasminogène (Actilyse®). Ce traitement est souvent associé à un traitement antiagrégant et anticoagulant. Le risque majeur est le risque hémorragique. Aucun test biologique ne permet de le prédire.

Les traitements antithrombotiques comprennent plusieurs classes de médicaments qui interfèrent avec les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase : les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les fibrinolytiques ou thrombolytiques. Certains de ces médicaments sont particulièrement actifs et exposent en cas d'erreur de prescription à des accidents hémorragiques qui peuvent être mortels.

I - LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES.

A. LES CIBLES POSSIBLES POUR LES ANTIAGREGANTS.

L'activation plaquettaire, quelle qu'en soit l'origine, aboutit à une série de réactions métaboliques complexes parmi lesquelles on peut individualiser certaines étapes, cibles des antiagrégants actuellement utilisés :

- synthèse des prostaglandines pro-agrégantes à partir de l'acide arachidonique constitutif des phospholipides de la membrane ; cette synthèse qui aboutit au thromboxane A2 fait intervenir plusieurs enzymes dont la cyclo-oxygénase ;
- sécrétion de l'adénosine diphosphate (ADP) qui est l'un des agents inducteurs de l'agrégation ;
- fixation du fibrinogène sur son récepteur spécifique membranaire, la GPIIb-IIIa qui permet finalement l'agrégation de plusieurs plaquettes entre elles.

B. LES MEDICAMENTS UTILISES

- L'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase plaquettaire (à l'origine de la synthèse de thromboxane A2 pro-agrégant) et endothéliale (à l'origine de la synthèse de prostacycline, antiagrégant). L'effet sur les plaquettes est irréversible. Il faut attendre 8 à 10 jours, ce qui est la durée de vie normale des plaquettes, pour que l'effet antiagrégant de l'aspirine ne soit plus détectable. En pratique cependant, le patient récupère une compétence hémostatique 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement. Cette notion est importante à connaître pour les anesthésistes et les chirurgiens qui ont à opérer des patients soumis à un traitement par l'aspirine au long cours. L'aspirine prolonge modérément le temps de saignement.

Il y a eu beaucoup de discussions sur la "bonne dose" d'aspirine à administrer. On s'accorde actuellement à considérer que cette dose est comprise entre 75 et 330 mg par jour. Des doses plus élevées ne sont pas plus efficaces, mais sont plus mal tolérées sur le plan gastrique. Deux à 3 doses cumulées sont nécessaires pour obtenir le plein effet antiagrégant quand la posologie est inférieure à 125 mg. A la dose de 330 mg per os l'effet antiagrégant survient en moins d'une heure.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont le même effet que l'aspirine, sauf que leur action sur les plaquettes est réversible en moins de 24 heures.

- Le dipyridamole (Persantine®) a un mécanisme d'action complexe ; son effet antiagrégant est peu puissant. Il se prescrit à la dose de 400 mg/jour en association à l'aspirine à la dose de 50 mg/jour. Cette association porte le nom d'Asasantine®, médicament plus efficace que l'aspirine seule et qui n'est utilisée que dans la prévention des ischémies cérébrales.

- La ticlopidine (Ticlid®) est un inhibiteur de l'agrégation à l'ADP. C'est un antiagrégant plaquettaire puissant qui peut être responsable d'allongements importants du temps de saignement. La ticlopidine manifeste ses effets après un retard de 2-3 jours. En effet, le Ticlid n'a pas d'effet antiagrégant direct. C'est un métabolite produit par le foie qui exerce l'effet antiagrégant. Comme pour l'aspirine, l'effet antiagrégant est irréversible, mais le patient récupère une compétence hémostatique acceptable en 3 à 4 jours. La posologie est de 500 mg (2 comprimé) par jour.

L'administration de ticlopidine peut s'accompagner des signes d'intolérance intestinale sous forme de diarrhée en début de traitement et peut entraîner des neutropénies et des aplasies médullaires réversibles à l'arrêt du traitement. Il est recommandé de surveiller l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement.

- Le Clopidogrel (Plavix®) est un dérivé du Ticlid qui a le même effet anti-agrégant pour une dose 7 fois plus faible (75 mg). Sa tolérance digestive et hématologique est meilleure que celle du Ticlid. Dans certaines indications cardiologiques (angioplasties, pose d'un stent), le Plavix est utilisé avec une dose de charge (300 mg) afin de raccourcir le délai d'action, et en association avec l'aspirine afin d'augmenter l'effet antiagrégant et antithrombotique.

- Les Anti GPIIb-IIIa - Le Réopro® est un anticorps monoclonal qui bloque irréversiblement la fixation du fibrinogène sur son récepteur. L'effet antiagrégant persiste 24 à 48 h après arrêt de la perfusion. Il est utilisé en cardiologie au décours des procédures d'angioplasties pour éviter la rethrombose. Plus récemment l'Integrelino® et l'Aggrastat®, anti-IIb-IIIa de synthèse ont reçu leur AMM pour le traitement en urgence des syndromes coronariens aigus. Leur effet antiagrégant est immédiatement réversible après arrêt de la perfusion en raison de leur demi-vie courte.

C. INDICATIONS DES ANTIAGREGANTS

Les antiagrégants sont largement utilisés pour prévenir les récurrences de thromboses artérielles (cerveau, cœur, membres inférieurs). Le bénéfice attendu est une réduction du risque relatif de récurrence de l'ordre de 25 à 35 % et de la mortalité de l'ordre de 15 %. Les indications des antiagrégants seront précisées dans les différents chapitres de pathologie cardiovasculaire. Sont seulement énumérées ici les principales indications :

1. Pathologie cérébrovasculaire
 - Traitement de l'accident vasculaire ischémique
 - Prévention des récurrences d'AVC (aspirine, Plavix, Asasantine)

2. Pathologie cardiovasculaire
 - Traitement des syndromes coronariens aigus avec ou sans procédure endoluminale (aspirine + Plavix, aspirine + anti GPIIb-IIIa)
 - Traitement de l'infarctus du myocarde (aspirine en association avec thrombolytique et héparine)
 - Prévention des récurrences d'infarctus (aspirine ou Plavix)

3. Artériopathie des membres inférieurs
 - Prévention au long cours des risques d'accidents coronariens et cérébraux (aspirine, Ticlid, Plavix)
 - Prévention des accidents thrombotiques au décours d'une chirurgie vasculaire artérielle (pontages, endartériectomie)

4. Prévention des thromboses au cours de la thrombocytémie essentielle

Pour la majorité des indications de prévention au long cours, l'aspirine reste l'antiagrégant de choix en raison de son faible coût et de sa bonne tolérance aux doses utilisées (125-300 mg). Les antiagrégants (aspirine) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le domaine de la prévention primaire des accidents ischémiques artériels. Ils ne sont que très modérément efficace dans le domaine de la prévention des thromboses veineuses, domaine privilégié des héparines.

II – HEPARINES

Les HBPM ont remplacé l'héparine standard ou héparine non fractionnée dans beaucoup d'indications. Il est néanmoins nécessaire de connaître le maniement de l'héparine standard.

A. PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE STANDARD (HS)

1) Mécanisme d'action

L'héparine est un polysaccharide sulfaté extrait de l'intestin de porc. Le poids moléculaire des chaînes polysaccharidiques varie de 3 000 à 30 000 avec un poids moléculaire moyen d'environ 15 000. L'héparine se lie à

l'antithrombine circulante et accélère ainsi l'inhibition des facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa par l'antithrombine. C'est ainsi que l'héparine prolonge le temps de coagulation. Les doses d'héparine standard s'expriment en unités internationales, par référence à un étalon international.

2) Pharmacocinétique; facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'héparine

Après injection intraveineuse le temps de demi-disparition varie de 30 à 90 minutes, soit en moyenne 60 minutes et il s'allonge quand la dose injectée augmente, ce qui explique les difficultés d'équilibration souvent rencontrées.

Pour une même dose injectée, l'efficacité anticoagulante dépend de nombreux facteurs mal connus ; on peut citer l'état de la fonction hépatique et rénale, le taux circulant d'antithrombine (cofacteur plasmatique de l'héparine), le chiffre des plaquettes, le taux de facteur VIII (antihémophilique A). Les plaquettes, neutralisent l'héparine par l'intermédiaire du facteur 4 plaquettaire anti-héparinique.

Après injection sous-cutanée, le pic d'activité est atteint entre la 2^{ème} et 4^{ème} heure environ et le temps de demi-disparition est de 2 à 4 heures.

L'héparine ne traverse pas la barrière fœto-placentaire chez la femme enceinte.

L'héparine n'est pas absorbée par voie digestive.

3) Les différents modes d'administration de l'héparine standard et posologie habituelle

a - Héparine intraveineuse.

L'idéal est d'administrer l'héparine en perfusion continue à l'aide d'un perfuseur automatique, après une dose de charge de l'ordre de 50 UI/kg de façon à obtenir rapidement (< 1 heure) un état d'équilibre anticoagulant. Dans ces conditions l'hypocoagulabilité est stable dans le temps.

b - Héparine sous-cutanée.

L'héparine sous-cutanée a les mêmes effets que l'héparine intraveineuse sur la coagulation. La différence essentielle est liée à sa résorption plus lente à partir du tissu cellulaire sous-cutané, ce qui permet de ne pratiquer des injections que toutes les 8 ou 12 heures.

c - Dosage de l'héparine et équivalences.

L'unité de mesure de l'héparine est l'unité internationale : UI. Une habitude ancienne fait parfois à tort exprimer la dose d'héparine administrée en milligramme et un milligramme équivalait à 100 UI. Actuellement, compte tenu des degrés de purification variable de l'héparine, selon les fabricants, un milligramme d'héparine contient entre 100 et 200 UI, voire davantage. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'exprimer la dose d'héparine en unités et non plus en milligrammes.

Les solutions d'héparine du commerce sont présentées avec deux concentrations différentes : un millilitre de solution injectable peut contenir 5 000 ou 25 000 UI. La solution d'héparine la plus concentrée n'est utilisée que pour l'administration sous-cutanée, ce qui permet de délivrer des doses importantes sous un faible volume.

d - Posologie de l'héparine dans les traitements préventifs : les minidoses.

L'héparine est un médicament remarquablement efficace dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Les doses administrées sont de l'ordre de 200 UI/kg/24 h ; généralement, c'est l'héparine calcique sous-cutanée (calciparine) qui est utilisée à la dose de 5 000 UI (0,2 ml) toutes les 8 ou 12 heures selon les cas. A cette dose, l'héparine n'entraîne pas d'hypocoagulabilité significative.

e - Posologie de l'héparine dans les traitements curatifs.

Le but du traitement est d'obtenir une hypocoagulabilité. La susceptibilité des malades à une même dose d'héparine est très variable ; c'est la raison pour laquelle la surveillance biologique est fondamentale afin d'adapter la dose qui est généralement comprise entre 400 et 800 UI/kg/24 h. La dose standard est 500 u/kg/24 h. Un adulte de 70 kg peut donc recevoir une dose comprise entre 28 000 et 56 000 UI par jour. Le mode d'administration intraveineux en perfusion continue est préféré. Dans ce cas on réalise une dose de charge de 50 u/kg. La voie sous-cutanée (sc) est cependant possible.

4). La surveillance biologique



a- Les tests utilisés

La surveillance biologique du traitement à l'héparine associe un test qui mesure l'hypocoagulabilité (TCA) et un test qui mesure l'héparinémie. En fait, de plus en plus, on abandonne le dosage de l'héparinémie et on mesure l'hypocoagulabilité en réalisant un TCA. La sensibilité des réactifs TCA à une même dose d'héparine est variable. Il est nécessaire que le clinicien soit informé par le biologiste de sa zone thérapeutique usuelle compte tenu du réactif utilisé.

En raison de l'effet thrombopéniant imprévisible de l'héparine chez certains malades, il est obligatoire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine ultérieurement. La mise en évidence d'une thrombopénie qui apparaît pendant le traitement impose son arrêt sous peine de complications qui peuvent être très graves (confer paragraphe incidents et accidents de l'héparinothérapie).

b- Quand réaliser les tests de surveillance ?

Au cours des traitements préventifs par les minidoses d'héparine, la surveillance biologique est inutile (excepté les plaquettes).

Au cours des traitements curatifs, compte tenu de la demi-vie très courte de l'héparine, il se pose le problème important du moment du prélèvement par rapport au moment de l'injection :

- S'il s'agit d'une perfusion continue, le moment du prélèvement est sans importance, sous réserve que le débit du perfuseur soit constant, puisque dans ce cas l'héparinémie est stable dans le temps. Il faut cependant attendre 3 à 4h après la dose de charge et le début de la perfusion pour avoir atteint le plateau d'hypocoagulabilité.
- S'il s'agit d'héparine sous-cutanée, on a le choix entre mesurer l'héparinémie résiduelle ou prélever le contrôle à mi-chemin entre deux injections, mais ici l'héparinémie attendue sera alors supérieure à l'héparinémie résiduelle.

La fréquence des contrôles est dictée par l'évolution clinique et biologique. En cas d'héparine intraveineuse, deux contrôles sont parfois nécessaires le premier jour afin de tester la sensibilité du malade et d'adapter la dose administrée. Ultérieurement, un contrôle tous les jours ou tous les deux jours sera nécessaire. En cas d'héparine sous-cutanée, un contrôle deux fois par semaine est suffisant, après que la dose d'équilibre ait été déterminée.

c- Interprétation des résultats au cours du traitement curatif (tableau 1)

Il faut distinguer :

- héparine intraveineuse continue : l'hypocoagulabilité mesurée par le temps de céphaline activée doit correspondre à un allongement de 2 à 3 fois le temps du témoin. L'héparinémie est généralement comprise entre 0,3 et 0,6 UI/ml ;
- héparine sous-cutanée : l'hypocoagulabilité résiduelle doit correspondre à un allongement du temps de céphaline activée d'environ 1,5 fois par rapport au témoin et à une héparinémie de 0,15 à 0,25 UI/ml. Si le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections, il faut atteindre une héparinémie de 0,3 à 0,6 UI/ml et une prolongation du temps de céphaline activée comprise entre 2 et 3 fois la valeur du témoin.

Il existe une relation entre l'héparinémie circulante et le degré d'hypocoagulabilité, mais cette relation n'est pas étroite. Pour une même héparinémie, on peut observer des hypocoagulabilités très variables. Les raisons de cette variation ne sont pas bien connues.

Tableau 1 : Héparine non fractionnée et traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse : mode d'administration et surveillance biologique par le temps de céphaline activé (TCA) et l'héparinémie

Mode d'administration	Moment du prélèvement	Héparinémie (UI/mL)	TCA Malade/témoin
Perfusion IV continue	Indifférent	0.3-0.6	2-3
	Mi-chemin entre 2 injections	0.3-0.6	2-3
Sous-cutanée	Avant injection suivante	0.15	1.5

Bien noter que le niveau d'anticoagulation (héparinémie et rapport du TCA malade/témoïn) dépend du moment du prélèvement par rapport au moment de l'injection.

b- Cas particuliers des traitements mixtes : héparine + antivitamine K

Confer chapitre sur les AVK. Il est nécessaire de maintenir la dose d'héparine inchangée jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2 pendant 2 jours consécutifs. Pendant cette courte période, il faudra à la fois effectuer un INR et un TCA pour juger de l'effet des deux thérapeutiques.

5) Les incidents et accidents de l'héparinothérapie

Les accidents hémorragiques liés à l'héparinothérapie surviennent dans 5 % des traitements même bien conduits. Ils sont favorisés par les surdosages, l'âge avancé, les actes vulnérants.

En cas d'incident hémorragique modéré, il suffit de suspendre transitoirement le traitement et de le reprendre à dose plus faible. En cas d'incident hémorragique grave, le sulfate de protamine (Protamine Choay[®]) par voie intraveineuse lente permet de neutraliser instantanément le traitement. La dose à utiliser est calculée à partir de celle de la dernière injection d'héparine en sachant qu'un ml neutralise 1000 UI d'héparine. S'il s'agit d'un surdosage au cours du traitement par l'héparine sous-cutanée, il faut fractionner la dose de protamine en trois injections à quatre heures d'intervalle pour tenir compte de la résorption lente du médicament. La protamine peut entraîner un choc, une hypotension, une bradycardie. Un excès de protamine est hémorragique.

On doit insister sur la gravité des thrombopénies acquises et induites par le traitement héparinique. Cette complication survient chez 0.5 à 1 % des patients traités. Cette thrombopénie qui peut se rencontrer même au cours des traitements à dose préventive, s'accompagne souvent d'une aggravation de la maladie thromboembolique ou d'accidents d'ischémie artérielle aiguë pouvant entraîner la mort ou tout au moins des séquelles graves voire d'une CIVD. Une telle constatation impose l'arrêt immédiat du traitement par l'héparine et l'utilisation d'autres moyens thérapeutiques : Orgaran[®] ou Refludan[®]. Dans 95% des cas cette thrombopénie résulte d'une immunisation contre le complexe héparine-facteur 4 antihéparine fixé à la surface de la membrane des plaquettes. Le risque de cette complication impose la surveillance régulière, au minimum deux fois par semaine, de la numération des plaquettes pendant les trois premières semaines du traitement, puis une fois par semaine.

Le diagnostic de thrombopénie à l'héparine peut être aidé en réalisant un test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine. Le test est dit positif lorsque les plaquettes d'un sujet témoin agrègent en présence du plasma du patient et d'héparine. La présence d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (anti-HPF4) signe également la responsabilité de l'héparine dans l'origine de la thrombopénie. Ces tests peuvent être mis en défaut. Le meilleur moyen diagnostique de thrombopénie à l'héparine est de constater la remontée du chiffre des plaquettes dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement.

6) Les grandes indications du traitement à l'héparine standard.

La place de l'héparine standard a reculé depuis l'introduction des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Les indications et les durées de traitement seront étudiées dans les différents chapitres de pathologie cardiovasculaire. Sont seulement énumérées ci-dessous les principales indications.

a – Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu chirurgical et médical :

- Calciparine[®] sous-cutanée, 5000 ui (0.2 mL) 2 ou 3 fois par jour

b – Traitement curatif de la maladie thromboembolique, y compris l'embolie pulmonaire

- Héparine IV en perfusion continue ; dose probatoire 500 ui/kg/24 h après bolus de 50 u/kg. Relais AVK typiquement 1 à 3 jours après le début du traitement.
- Il est possible d'utiliser Calciparine[®] sous-cutanée 2 fois par jour (dose probatoire de 500 u/kg/24 h puis ajustement en fonction du TCA)

c – Indications en cardiologie : elles sont multiples

- Traitements de courte durée (bolus) au cours des manœuvres endoluminales (angioplastie, pose d'un stent) : 5000 u à 10 000 u en bolus.
- Traitement adjuvant à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde en plus de l'aspirine et du thrombotique. Les doses sont comparables au point b ci-dessus.
- Réduction des troubles du rythme, sevrage en AVK d'un valvulaire. Les doses sont comparables au point b ci-dessus.

d – Circulation extra-corporelle (CEC) pour chirurgie cardiaque

Ici l'héparine standard est toujours utilisée selon des protocoles permettant d'assurer une incoagulabilité du sang pendant toute la durée de la CEC. En fin de CEC, l'héparine est neutralisée par le sulfate de protamine.

B. PHARMACOLOGIE DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (HBPM).

Divers procédés permettent de sélectionner à partir de l'HS une population moléculaire dont le PM est compris entre 3 000 et 10 000 et dont le PM moyen est d'environ 5000.

1) Propriétés originales des HBPM par rapport à l'héparine standard

Pour une HBPM, l'effet inhibiteur sur la thrombine (facteur IIa) est inférieur à l'effet inhibiteur sur le facteur Xa. Cette réalité s'exprime en disant que l'effet anti Xa/effet anti IIa est > 1 . Selon l'origine et les méthodes de fabrication des HBPM ce rapport anti Xa/anti IIa peut varier de 1.5 à 4. Pour l'héparine standard, le rapport anti Xa/anti IIa = 1.

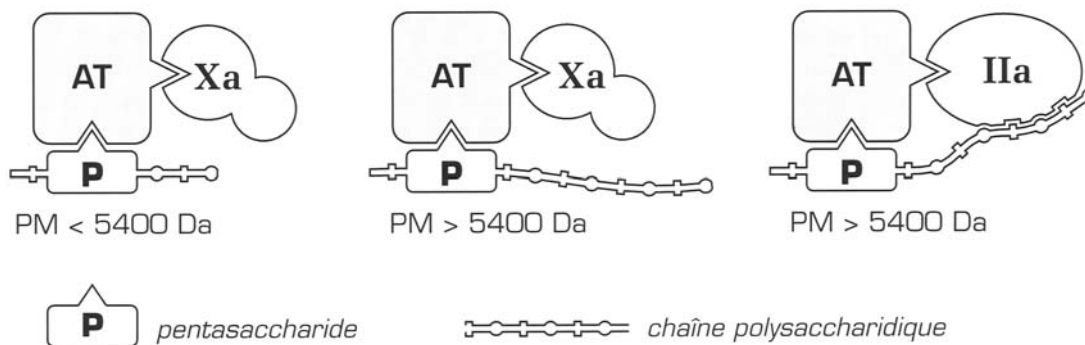
L'effet anticoagulant (allongement du TCA) de l'héparine étant lié à l'effet anti IIa, les HBPM ont en pratique un pouvoir anticoagulant 2 à 5 fois plus faible que celui de l'HS. Malgré cela, les résultats obtenus chez l'homme, démontrent que les HBPM ont des propriétés antithrombotiques équivalentes à celles de l'HS, même en l'absence de prolongation significative du TCA.

Le temps de demi-disparition après injection par voie IV de l'HBPM chez l'homme est deux fois plus long que celui de l'HS (2 h et 1 h respectivement). Cet avantage se retrouve après administration par voie sous-cutanée. Le pic d'héparinémie est atteint vers la 3^{ème} 4^{ème} heure après l'injection et le temps de demi-disparition est d'environ 4 heures. Ainsi on peut délivrer les HBPM en une seule sous-cutanée par 24 heures (au lieu de 2 ou 3 avec l'HS) en prévention. Les HBPM sont également utilisées dans le traitement curatif des thromboses veineuses en une ou deux injections sous-cutanées.

Tout surdosage en HBPM expose à un risque hémorragique, même en l'absence d'allongement important du TCA. Un surdosage est particulièrement à craindre en cas d'insuffisance rénale car le mécanisme prépondérant d'élimination des HBPM est la filtration rénale car la surveillance biologique est dans ces cas particulièrement indiquée. L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) constitue une contre-indication formelle à l'utilisation des HBPM à dose curative. Dans ce cas, l'héparine standard doit être utilisée.

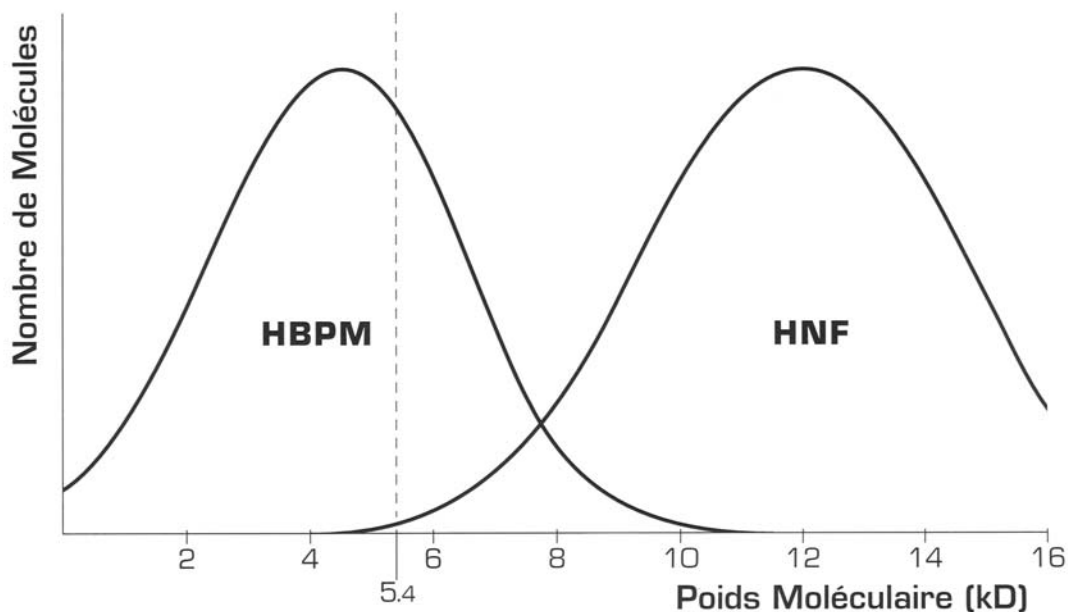
En cas d'hémorragie survenant au cours d'un traitement par HBPM, on peut utiliser du sulfate de protamine (voir héparine standard) en sachant que cet antidote ne neutralise qu'incomplètement l'HBPM.

Le risque de voir survenir une thrombopénie immunoallergique existe, même s'il est moins fréquent qu'avec l'héparine standard. Les mêmes règles de surveillance de la numération plaquettaire qu'avec l'héparine non fractionnée s'imposent.



Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa

Un poids moléculaire supérieur à 5.400 Da est nécessaire pour que l'héparine puisse se lier de façon non spécifique à la thrombine



Distribution du poids moléculaire de l'HNF et d'une HBPM

La quasi totalité des chaînes d'HNF a un poids moléculaire > 5.400 Da tandis qu'une proportion variable des chaînes d'HBPM ont un poids moléculaire >5.400 Da et < 5.400 Da. Au dessus de ce seuil critique, les chaînes d'héparine inhibent la thrombine et le facteur Xa tandis qu'au dessous de ce seuil, les chaînes d'héparine inhibent le facteur Xa exclusivement. Ainsi, le rapport anti-Xa/anti-IIa de l'HS est-il égal à 1 (conventionnellement) tandis que celui des HBPM est supérieur à 1.

2) Mode d'administration des HBPM et posologie habituelle

Les HBPM d'administrent par voie sc. Cinq HBPM sont actuellement commercialisées en France : Fraxiparine, Lovenox, Fragmine, Clivarine et Innohep. Les doses d'HBPM s'expriment en unité anti Xa sauf pour le Lovenox qui est parfois prescrit en mg. Un mg de Lovenox = 100 U anti Xa.

Une nouvelle présentation de Fraxiparine est également disponible, Fraxodi qui est de la Fraxiparine 2 fois concentrée permettant d'injecter la dose quotidienne nécessaire pour le traitement d'une thrombose veineuse constituée en une seule injection (voir tableau 2).

Parce qu'elles ont une demi vie 2 fois plus longue que l'héparine standard, les doses administrées sont 2 à 3 fois plus faibles que dans le cas de l'héparine standard. Le tableau 2 résume les indications et doses recommandées pour la prévention (milieu chirurgical) et le traitement des thromboses veineuses.

Tableau 2. Doses recommandées pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses par les différentes HBPM. Héparinémie moyenne anti-Xa générées au cours d'un traitement curatif au pic d'activité. Importance de l'allongement du TCA

HBPM	Dose (U anti-Xa)	Héparinémie (U anti-Xa/mL)	Allongement du TCA
<u>Prévention risque modéré</u>			
Fraxiparine®	3000/24h		
Lovenox®	2000/24h ⁽¹⁾		
Fragmine®	2500/24h		
Clivarine®	1750/24h		
Innohep®	2500/24h ⁽²⁾		
<u>Prévention risque élevé</u>			
Fraxiparine®	40 U/kg puis ⁽³⁾ 60 U/kg/24h		
Lovenox®	4000/24h ⁽¹⁾		
Fragmine®	5000/24h		

Clivarine [®]	4200/24h
Innohep [®]	4500/24h ⁽²⁾

Traitement curatif

Fraxiparine [®]	80 U/kg/12h	0,83 à 1,19	+ ⁽⁵⁾
Lovenox [®]	100 U/kg/12h	1,03 à 1,37	+
Fragmine [®]	100 U/kg/12h	0,43 à 0,95	++
Innohep [®]	175 U/kg/24h	0,72 à 1,02	+++
Fraxodi [®]	160 U/kg/24h ⁽⁴⁾	1,19 à 1,49	++

La définition du niveau de risque tient compte du terrain (existence d'une thrombophilie antécédents de thrombose, prise d'un oestroprogestatif....) de la durée (plus de 24 h) et de la nature de la chirurgie (néoplasie, petit bassin, orthopédique).

(1) La dose de Lovenox s'exprime aussi en mg, 1 mg = 100 U.

(2) Lorsque le risque est jugé intermédiaire, la dose recommandée est 3500 U.

(3) 60 u/kg à partir du 3^{ème} jour post-opératoire, en chirurgie orthopédique

(4) Fraxodi correspond à de la Fraxiparine 2 fois concentrée. Noter que l'héparinémie générée est différente de celle de Innohep malgré une dose administrée comparable.

(5) L'allongement du TCA reste très modéré avec Fraxiparine et Lovenox (1.2 à 1.4 fois le témoin) mais devient très significatif pour Innohep (2 à 3 fois le témoin). Ce renseignement est donné pour information puisque la surveillance biologique repose sur l'héparinémie anti-Xa.

3) Surveillance biologique d'un traitement par HBPM

Elle se résume à la détermination de l'héparinémie anti Xa réalisée au pic d'activité, c'est-à-dire 4 h après l'injection SC.

Il n'est pas nécessaire de surveiller au laboratoire les traitements préventifs, excepté la numération plaquettaire comme pour l'héparine standard.

Pour les traitements curatifs, dans la majorité des cas la surveillance est également inutile. Chez certains sujets à risque de saignement, en cas d'insuffisance rénale ou chez le veillard (risque d'accumulation par défaut d'élimination urinaire) une surveillance est souhaitable. Chaque HBPM, chaque schéma thérapeutique (1 ou 2 injections par 24h) génère une héparinémie cible qui est variable (tableau 2). La surveillance biologique peut se faire par exemple à la 48^{ème} heure puis tous les 2 à 3 jours afin de dépister des signes d'accumulation. En cas de risque hémorragique, il est recommandé de se rapprocher de cette héparinémie cible en réduisant la dose administrée par exemple de 20 à 30 %. Par contre, si l'on se trouve au dessous de la zone, contrairement à ce qu'on fait pour l'héparine non fractionnée, il ne faut pas augmenter la posologie.

4) HBPM et grossesse

Bien qu'il n'y ait pas de recommandations officielles, les HBPM sont de plus en plus prescrites chez la femme enceinte à la place de l'héparine standard en raison de la commodité de leur emploi. Le Lovenox possède une AMM pour la prévention des TVP au cours de la grossesse.

5) Les grandes indications du traitement par HBPM

Parce qu'elles sont aussi efficaces, sinon plus, que l'héparine standard, plus commode dans leur utilisation (moins de surveillance biologique) parce qu'elles entraînent probablement moins de thrombopénies allergiques, les HBPM ont remplacé l'héparine standard dans la plupart de ses indications.

a- Prévention de la maladie thromboembolique en milieu chirurgical et médical. Seul le Lovenox a une AMM pour la prévention des TVP en milieu médical (4 000 u/24 h). Voir tableau 2.

b- Traitement curatif de la maladie thromboembolique et de l'embolie pulmonaire. Seul l'Innohep a une AMM pour le traitement de l'embolie pulmonaire de gravité moyenne. Voir tableau 2.

c- Indications en cardiologie

Même si elles sont souvent utilisées, dans toutes les indications énumérées plus haut pour l'héparine standard, la seule indication officielle (AMM) est le traitement de l'angor instable (en association avec un antiagrégant, aspirine ± anti GPIIb/IIIa). La dose utilisée est celle d'un traitement curatif (paragraphe b). Ceci ne concerne aujourd'hui que le Lovenox, la Fraxiparine et la Fragmine.

d- Circulation extra-corporelle pour chirurgie cardiaque

Les HBPM ne sont pas utilisées car elles ne sont pas neutralisables complètement par le sulfate de protamine. Par contre, elles sont utilisées pour les CEC pour hémodialyse.

C. PHARMACOLOGIE DU FONDAPARINUX (Arixtra®)

Ce composé est obtenu par synthèse et non pas après extraction à partir d'intestin de porc. Il s'agit de la séquence la plus petite (pentasaccharide) qui permet la liaison de l'héparine à l'antithrombine (voir figure page 26).

1) Les propriétés originales de Arixtra®

Il s'agit d'une héparine de ultra BPM (PM 1750 daltons) parfaitement homogène. En raison du très petit PM, cette héparine a une activité antiXa exclusive et elle ne prolonge pas du tout le TCA, même en cas de surdosage. Elle expose pourtant le patient à un risque hémorragique comparable à celui de l'HS ou des autres HBPM en cas de surdosage. Son élimination est exclusivement rénale ce qui expose à un risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie du produit est de 12 à 17 heures (2 à 4 h pour les HBPM, 1 à 2 h pour l'HS). Il n'y a pas d'antidote. En raison du très petit PM, cette héparine ne devrait pas être immunogène (pas de risque de thrombopénie). Dans le dernier résumé des caractéristiques du produit (RCP), il n'y a plus de recommandation de surveillance de la numération des plaquettes.

Etant un produit parfaitement défini sur le plan chimique, les doses s'expriment en mg (1 mg = 700 u). La voie d'administration est toujours sous-cutanée.

2) Indications

Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) postopératoire après chirurgie orthopédique de la hanche et du genou (2,5 mg en sous-cutanée, 1 fois par jour, première injection 6 h après la fin de l'intervention, pendant 10 à 35 jours.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolie pulmonaire (EP) à la dose journalière en sous-cutanée de 7,5 mg pour un poids compris entre 50 et 100 kg, 10 mg au dessus, 5 mg en dessous.

3) Surveillance biologique

Aucune surveillance biologique de l'activité anti-Xa du fondaparinux n'est recommandée en prophylaxie. En curatif, il n'existe pas de zone thérapeutique. Attention cependant au risque de surdosage par accumulation en cas d'insuffisance rénale.

4) Futur

Une modification de structure du fondaparinux permet d'obtenir l'idraparinux. La demi-vie de cette molécule est de 120 à 140 heures. Un traitement pourra s'envisager avec une sous-cutanée par semaine. Le médicament est en développement pour des indications qui sont celles des AVK.

III - ANTIVITAMINES K (AVK)

A. PHARMACOLOGIE DES ANTIVITAMINES K.

1) Rôle de la vitamine K dans la synthèse des facteurs de la coagulation

La vitamine K intervient dans la synthèse de quatre facteurs de la coagulation : la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X) et le facteur antihémophilique B (IX). La vitamine K intervient également dans la synthèse de la protéine C et de la protéine S, deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle transforme les molécules d'acide glutamique de l'extrémité N terminale de la chaîne glycoprotéinique de chacun de ces facteurs en acides gamma carboxyglutamiques ce qui permet leur fixation sur les surfaces catalytiques phospholipidiques. En l'absence de vitamine K, les facteurs de la coagulation perdent leur activité et la vitesse de la coagulation est ralentie.

La vitamine K est d'une part fournie par l'alimentation et d'autre part synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes. C'est une vitamine liposoluble, absorbée en présence de bile, qui parvient au foie par le système porte. On peut observer une carence en vitamine K par défaut d'apport, de synthèse endogène (traitements antibiotiques oraux et troubles du transit) et d'absorption (ictères par rétention).

2) Les différents types d'antivitamines K et leur posologie

Il existe plusieurs catégories d'AVK qui diffèrent par leur nature chimique. Le délai et la durée d'action de ces molécules sont fonction de la rapidité de leur absorption, de leur degré de liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour le récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme. Il existe des anticoagulants à demi-vie courte et des anticoagulants à demi-vie et longue.

Le délai d'action des AVK résulte également de la demi-vie propre de chacun des facteurs dont la synthèse dépend de la vitamine K. Ainsi le facteur VII et la protéine C dont les demi-vies sont courtes, environ 6 heures, seront les deux premiers facteurs dont l'activité diminue, tandis que la prothrombine (facteur II) dont la demi-vie est beaucoup plus longue, 72 heures, est le dernier facteur dont le taux diminue. L'activité antithrombotique des AVK serait principalement liée à l'effet sur la prothrombine.

Le tableau 3 donne les caractéristiques des principales préparations commercialisées en France. Sous le terme de durée d'action, on entend le délai moyen d'obtention de l'hypocoagulabilité après la première prise et le délai de réversibilité après arrêt du traitement.

Tableau 3 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France.

MEDICAMENTS	Demi-Vie (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Couleur du comprimé	Comprimé sécable en	Durée 'action
<u>Demi-vie courte</u>						
Acénocoumarol : Sintrom® MiniSintrom®	8-9	2-10	4 1	blanche blanche	4 non	2-3
<u>Demi-vie longue</u>						
Fluindione : Préviscan®	30	5-40	20	blanche	4	3-4
Warfarine : Coumadine® 5 mg Coumadine® 2 mg	35-45	2-15	5 2	blanche rose	2 2	4

3) Facteurs qui influencent l'efficacité d'une même dose d'anti-vitamine K

L'importance de la diminution de l'activité biologique des facteurs vitamine K dépendants résulte d'un équilibre entre la vitamine K et l'AVK au niveau de l'hépatocyte. Pour une même dose d'AVK, tout facteur susceptible de modifier le cycle normal de la vitamine K et d'en diminuer la quantité absorbée devient un facteur de surdosage. Inversement, une alimentation riche en légumes verts, source importante de vitamine K, peut entraîner une résistance au traitement.

a- Importance de l'alimentation.

L'effet anticoagulant des AVK varie avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Certains aliments sont particulièrement riches en vitamine K (laitue, épinards, choux (choucroute), choux-fleurs, choux de Bruxelles, carottes, avocats, brocolis, foie, etc...). La consommation de ces aliments est certes autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps de manière à assurer un juste équilibre avec l'action de l'AVK. Il faut être conscient également de la teneur en vitamine K de certaines préparations de phytothérapie, des cocktails polyvitaminés, de certaines préparations utilisées pour la nutrition parentérale.

b- Hérité

Certains sujets présentent un polymorphisme au niveau du cytochrome P450CYP2C9 métabolisant la warfarine, qui les rend hypersensibles à cette molécule en raison d'une réduction de son catabolisme.

Inversement, il a été observé de rares cas de résistance héréditaire aux AVK.

c- Age

La dose d'AVK nécessaire chez le sujet de plus de 60 ans décroît avec l'âge, probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK.

d- Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active.

Le tableau 4 regroupe les principales classes de médicaments concernés. En pratique, cette liste est loin d'être exhaustive et elle est difficile à mettre à jour en raison de l'apparition de nouveaux médicaments. Ainsi, toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament ou d'une phytothérapie) doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jours après. Toute nouvelle prescription doit conduire le praticien à consulter le cahier des interactions médicamenteuses édité par le dictionnaire Vidal®. Pour les associations déconseillées, quand elles ne peuvent absolument pas être évitées, et pour celles nécessitant des précautions d'emploi, le rythme de contrôle de l'INR doit être plus rapproché pendant toute la durée de l'association et quelques jours après son arrêt, afin d'adapter les doses d'AVK en conséquence.

Une centaine de spécialités pharmaceutiques contiennent de l'aspirine sans que cette mention n'apparaisse clairement pour le patient. Ainsi pour toutes ces raisons, il faut expliquer au patient que toute automédication est fortement déconseillée.

TABLEAU 4: PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES AVK.

<i>POTENTIALISATION</i> Contre-indication absolue	<i>POTENTIALISATION</i> Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	<i>INHIBITION</i>
Aspirine à forte dose ($\geq 3g$ par jour) Miconazole (danger +++) Phénylbutazone par voie générale	<i>Aspirine</i> Tétracycline Céphalosporine <i>Pénicillines</i> Néomycine <i>Sulfamides hypoglycémiants</i> Métronidazole Kétoconazole Sulfamides Sulfinpyrazone Anti-inflammatoires non stéroïdiens Ticlopidine, Clopidogrel Acide tiénilique Clofibrate Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Tolbutamine Allopurinol Chloramphenicol Hormones thyroïdiennes (Thyroxine) Amiodarone Cimétidine Isoniazide Hormones thyroïdiennes Quinidine Simvastatine Alcoolisme aigu	Barbituriques Antiépileptiques Rifampicine Griséofulvine Phénytoïde Cholestyramine Ethinyloestradiol Nafcilline Oestrogènes <i>Vitamine K</i> Millepertuis Alcoolisme chronique

B. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR LES ANTIVITAMINES K = INR.

SURVEILLANCE D'UN
TRAITEMENT A.V.K. ?
INR !!



Le temps de Quick explore 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, X). Le TCA n'est utilisé qu'au cours des relais Héparine standard – AVK, ou au cours des accidents hémorragiques par surdosage. Afin de réduire la variabilité interlaboratoire liée à l'utilisation de réactifs différents, le temps de Quick doit être exprimé en INR (International Normalized Ratio) qui représente le rapport du TQ malade/TQ témoin élevé à la puissance ISI (Index de Sensibilité International du réactif considéré). L'expression en taux de prothrombine (TP) doit être abandonnée.

C- CONDUITE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINE K

La première obligation du prescripteur est d'informer et d'éduquer le patient. Ceci permet d'améliorer l'adhésion au traitement. Souvent ce que l'on croit être de la non-observance est en fait une non-adhésion au traitement par manque d'information. Ceci s'observe par exemple chez les patients qui ne savent pas pourquoi un traitement anticoagulant oral leur a été prescrit. Si le patient n'est pas en mesure de la comprendre, cette information doit être dispensée à un membre de sa famille qui le prendra en charge. Le contenu minimum de cette éducation est le suivant : but de l'anticoagulation, bénéfices et dangers, mécanisme d'action des AVK, choix de l'INR cible et surveillance du traitement, importance du carnet d'anticoagulation et des contrôles réguliers de l'INR, interactions médicamenteuses,

problèmes diététiques, attitude en cas de saignement, chirurgie, grossesse, maladie intercurrente, d'oubli de la prise d'anticoagulant, vacances et loisirs [8].

Un bilan d'hémostase pré-thérapeutique est nécessaire pour dépister un trouble de la coagulation qui pourrait contre-indiquer le traitement.

Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge au début du traitement parce que la sensibilité du malade aux AVK est imprévisible. Certains seront équilibrés avec 1/4 de comprimé tandis que d'autres nécessiteront 2 comprimés par jour. Il est recommandé d'administrer 1 comprimé par jour, le soir de préférence, et de faire le premier contrôle biologique au matin du 2^{ème} jour (soit 36 heures après) pour détecter suffisamment tôt une éventuelle hypersensibilité. Le contrôle suivant sera réalisé au matin du 3^{ème} ou du 4^{ème} jour selon la demi-vie de la molécule utilisée (3^{ème} jour pour les AVK à demi-vie courte, 4^{ème} jour pour les AVK à demi-vie longue). En fonction du résultat de cet INR, la dose du soir peut être augmentée ou diminuée de 1/4 à 1/2 comprimé. Pour la Coumadine®, on raisonne en milligrammes : le traitement est débuté à la dose de 5 mg puis augmenté ou diminué par paliers de 1 ou 2 mg en fonction des résultats de l'INR. Toute modification de posologie doit être contrôlée par un INR, 2 à 3 jours après. Equilibrer un traitement par AVK demande au minimum 7 à 10 jours.

Chez le sujet âgé, la dose initiale sera réduite de moitié. Au début du traitement, la recherche de la dose moyenne d'équilibre peut prendre plusieurs jours.

Ensuite, une fois le traitement équilibré, la surveillance biologique par l'INR sera réalisée tous les 8 jours, puis tous les 15 jours, puis tous les mois.

En cas de nécessité d'ajustement très précis des doses, la sécabilité des comprimés au delà d'une limite raisonnable qui est le quart de comprimé, peut être difficile. Ainsi, il n'est pas réaliste de prescrire par exemple 1/2 comprimé plus 1/8 soit 5/8 de comprimés. Avec les AVK à demi-vie longue, il est possible de prescrire des doses variables en alternance sur 2 jours dans la mesure où les doses ne diffèrent pas de plus de 1/4 de comprimé ou d'un milligramme d'un jour à l'autre. Le respect de la prescription peut être difficile avec ce mode d'administration discontinu en raison de l'effort de mémoire qu'il demande au patient et il est recommandé d'établir un calendrier avec la dose en clair pour chaque jour du mois ou d'utiliser un pilulier pour préparer à l'avance ces posologies variables. L'intérêt d'un pilulier est de pouvoir mettre en évidence les oublis ou au contraire les prises multiples le même jour. Par contre, il n'est pas souhaitable d'utiliser ce mode discontinu pour les AVK à demi-vie courte ce qui pourrait induire des oscillations de l'INR dans le temps, rendant aléatoire l'ajustement de posologie d'AVK en fonction du jour de contrôle biologique.

Devant tout signe clinique hémorragique évoquant un surdosage ou à l'occasion de tout épisode susceptible de modifier l'équilibre vitamine K - AVK, il est nécessaire de demander un contrôle anticipé de l'équilibre du traitement. Les doses de médicament, les résultats du contrôle biologique et les événements intercurrents seront notés soigneusement sur un carnet de surveillance qui facilite la prise en charge du malade par le médecin.

D. LES MODALITES DU RELAIS HEPARINE – AVK



Très souvent, les AVK sont prescrits en relais d'un traitement par l'héparine. Lorsqu'il s'agit d'héparine non fractionnée, la surveillance biologique associe le temps de céphaline activée et l'INR, lorsqu'il s'agit d'héparine de bas poids moléculaire, la surveillance se résume à l'INR. Le traitement AVK est commencé à raison de 1 comprimé par jour (ou 5 mg pour la Coumadine®) et l'héparine est maintenue à dose inchangée jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2 sur deux prélèvements consécutifs à 24 heures d'intervalle. En pratique, les deux traitements sont associés pendant quelques jours. En cas de thrombose récente, pour une meilleure efficacité clinique, l'héparine et les AVK doivent se chevaucher pendant 5 jours au minimum, quelque soit la valeur de l'INR. Les modalités pratiques du relais sont illustrées par un cas clinique à la fin de ce document.

E. LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DES ANTIVITAMINES K.

Des effets secondaires à type de rashes et de nécroses cutanés, diarrhée, neutropénie, hépatite ont été rapportés au cours des traitements par les antivitamines K. Ces accidents d'intolérance sont exceptionnels et sont observés principalement avec les dérivés de l'indane-dione. Les accidents hémorragiques sont par contre fréquents.

Les accidents hémorragiques des antivitamines K s'observent dans deux circonstances : le traitement peut faire saigner une lésion méconnue, par exemple ulcère gastroduodénal, fibrome utérin, anévrisme cérébral, alors que le traitement est parfaitement équilibré ; mais le plus souvent, l'accident témoigne d'un surdosage (INR >5).



La fréquence des incidents hémorragiques mortels varie de 0.25 à 0.8 et celle des hémorragies graves de 1.1 à 4.9 pour 100 patients - année, selon les séries publiées. Plus de 1 % de la population bénéficie d'un traitement AVK (600.000 patients en France). En conséquence, le nombre absolu d'effets secondaires indésirables est très élevé. Le risque hémorragique augmente considérablement lorsque l'INR est supérieur à 5. Selon la gravité du surdosage et l'estimation du risque hémorragique, 3 mesures pourront être adoptées : la suspension transitoire du traitement, l'administration

de vitamine K, la perfusion d'un concentré de facteur vitamine K dépendant (Kaskadil®).

Tableau 5 : conduite a tenir devant un surdosage en avk

CIRCONSTANCES	CONDUITE A TENIR
INR <5 , pas de saignement	Sauter la prochaine prise d'AVK puis réduire la dose, sous contrôle des INR suivants et rechercher la cause éventuelle du déséquilibre.
INR 5 à 9, pas de saignement ou saignement minime	Arrêter les prises d'AVK, administrer 1 à 2 mg de vitamine K1 per os. INR quotidiens. Reprendre l'AVK à dose plus faible lorsque l'INR se rapproche de la zone thérapeutique et ajustement de cette dose sous contrôle des INR suivants. Rechercher la cause éventuelle du déséquilibre.
INR >9, pas de saignement, bonne compréhension des consignes par le patient ou l'entourage	Arrêter les prises d'AVK, administrer 3 à 5 mg de vitamine K1 per os ou 1 mg en IV lente (risque de choc anaphylactique). INR six heures après (renouveler la vitamine K1 si l'INR n'a pas suffisamment diminué). Reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR se rapproche de la zone thérapeutique et ajustement de cette dose sous contrôle des INR suivants. Rechercher la cause éventuelle du déséquilibre.
INR>9, hémorragies même minimes ou doute sur la capacité à suivre les consignes	idem ci-dessus + hospitalisation
INR >20, et/ou saignement majeur	Hospitalisation. Vitamine K 10 mg en perfusion IV lente (risque de choc anaphylactique) et Kaskadil® (30 U/kg en équivalent facteur IX). Vitamine K1 selon l'INR 6 heures après. Réduire la dose d'AVK sous contrôle des INR suivants et rechercher la cause éventuelle du déséquilibre.

La réversion de l'effet anticoagulant est immédiate après perfusion de Kaskadil®, survient en 6h à 24h après administration de vitamine K. L'administration de fortes doses de vitamine K entraîne une résistance aux AVK pendant une dizaine de jours. Dans les cas de risque de thrombose, il faudra utiliser de l'héparine en attendant que les AVK soient de nouveau efficaces.

F. CONTRE-INDICATIONS

La gravité potentielle des accidents hémorragiques par les antivitamines K oblige à respecter strictement les contre-indications du traitement : existence d'un déficit de la coagulation acquis ou congénital, hypertension sévère, insuffisance hépatocellulaire et rénale, chirurgie récente, accident vasculaire cérébral, ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, fibrome utérin hémorragique. Etant donné qu'ils passent la barrière placentaire il ne faut pas les prescrire chez la femme enceinte à cause des risques tératogènes (de la 6^{ème} à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée) et hémorragiques pour l'enfant. Par contre l'héparine n'est pas contre-indiquée. La coumadine est le seul AVK qui puisse être administré à la

femme allaitante (pas de données pour les autres AVK). Il existe aussi des contre-indications liées à l'indiscipline du malade qui n'accepte pas la surveillance biologique du traitement ou qui n'en comprend pas les dangers potentiels.

G. LES INDICATIONS DES ANTIVITAMINES K.

Le caractère retardé de l'effet anticoagulant des antivitaminés K par la voie orale explique que ce sont des médicaments utilisés dans la prévention au long cours des thromboses ou pour la consolidation de l'effet curatif immédiat de l'héparine. Le tableau 6 (extrait du VIDAL) liste les indications des AVK avec le niveau d'INR requis.

Tableau 6 : INDICATIONS DES AVK (extrait du dictionnaire VIDAL)

INDICATIONS	Recommandations INR – Durée du traitement
<p>• Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes : <u>Fibrillation auriculaire</u> (FA) selon les conditions suivantes :</p> <p>Age < 65 ans avec facteurs de risque* 65 à 75 ans > 75 ans**</p> <p>*Antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral. En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée. **Après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p> <p><u>Valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le <u>rétrécissement mitral</u> si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p>Prothèses valvulaires *Prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u> *Prothèse mécanique en position <u>aortique</u> - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1^{ère} génération. - Sans autre facteur de risque ou de 2^{ème} génération *Prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u> * Prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; À vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à 3 mois</p>
<p>• Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine</p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1 – 3 mois</p> <p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>• Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine. *Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</p>
<p>• Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 Durée en fonction du risque thromboembolique</p>
<p>• Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)</p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf J8 pour éliminer une hypersensibilité</p>

IV – LES AUTRES AGENTS ANTICOAGULANTS

A. LE DANAPAROÏDE (ORGARAN®)

L'Orgaran® est un mélange d'héparan, de dermatan et de chondroïtine sulfate. Il est dépourvu d'héparine. Il a une faible activité spécifique anti Xa (10 u/mg environ) lié à son contenu en héparan sulfate. Cet héparinoïde active l'antithrombine et le second cofacteur de l'héparine. Aux doses thérapeutiques, l'allongement du temps de céphaline est modéré (10 à 15 s). La demi-vie de l'activité anti-Xa générée par l'Orgaran® est très longue (24 à 28h). Malgré cela le médicament est administré deux fois par 24h par voie sous-cutanée.

Les indications de l'Orgaran® sont la prévention des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique et oncologique, la prévention et le traitement des thromboses veineuses chez les malades suspects de présenter une thrombocytopénie immunoallergique à l'héparine puisque dans plus de 90% des cas il n'y a pas de réactivité croisée entre héparine et Orgaran® (obtention d'AMM pour cette indication en 1999).

Dans les indications de prévention, la dose administrée est de 750 U anti-Xa, 2 fois par 24h par voie sous-cutanée.

Dans les indications de traitement curatif, plusieurs protocoles ont été proposés : soit perfusion continue, soit voie sous-cutanée. En cas de voie sous-cutanée la dose moyenne est de 2000 U anti-Xa, 2 fois par 24h pour un poids compris entre 55 et 90 kg. Il est conseillé de faire précéder la première injection par un bolus IV de 2500 U. En cas de risque hémorragique, chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, il est recommandé d'effectuer une surveillance biologique : l'activité anti-Xa orgaran (étalonnage spécifique différent de celui des HBPM) doit être comprise pour les traitements curatifs entre 0.5 et 0.8 U anti-Xa/mL. Les modalités de passage de l'Orgaran® aux antivitamines K sont analogues à celle de l'héparine.

B. LES HIRUDINES RECOMBINANTES

L'hirudine est un polypeptide extrait de la salive de la sangsue médicinale préparé par génie génétique. Ce polypeptide se lie directement à la thrombine pour l'inhiber. Deux nouvelles spécialités pharmaceutiques sont désormais disponibles : le Recludan® et le Revasc®.

1) Le Recludan® s'utilise dans le traitement des thromboses artérielles et veineuses survenant dans un contexte de thrombopénie immunoallergique à l'héparine. Ce médicament ne doit être utilisé qu'en milieu hospitalier par des équipes entraînées.

2) Le Revasc®, une autre hirudine recombinante, est utilisé pour la prévention des thromboses veineuses après chirurgie de la hanche et du genou. La dose conseillée est de 15 mg 2 fois par jour par voie sous-cutanée. Des essais cliniques ont montré que ce schéma thérapeutique était plus efficace qu'une héparine de bas poids moléculaire pour prévenir les thromboses veineuses proximales. Compte tenu du prix élevé de ce médicament, il doit être réservé aux malades présentant un terrain personnel à haut risque de thrombose.

3) La bivalirudine (Angiox®) est un peptide de 20 acides aminés, analogue de l'hirudine ayant, selon son AMM, une indication restreinte : l'obtention d'un effet anticoagulant chez les patients subissant une angioplastie coronaire transluminale percutanée. Dans cette indication, elle donne des résultats globalement similaires à ceux de l'association héparine et abciximab (Réopro®). On peut l'utiliser chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie à l'héparine. Elle s'administre par voie intraveineuse en bolus. Elle est commercialisée en France sous le nom d'Angiox®, réservé à l'usage hospitalier.

C-LES AUTRES INHIBITEURS DE LA THROMBINE

1) L'Argatroban® est un inhibiteur synthétique direct de la thrombine, dérivé de la L-arginine. Il est capable d'inhiber à la fois la thrombine libre et la thrombine liée au caillot. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Par contre la posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatique. L'argatroban est indiqué dans la prophylaxie ou le traitement de la TVP chez patients atteints de TIH de type II. Le suivi biologique repose sur le TCA. Ce médicament allonge aussi le temps de Quick (et donc perturbe l'INR) et le temps de thrombine.

*2) Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur non peptidique de la thrombine, destiné au traitement et à la prévention des troubles thrombo-emboliques. Sous la forme de dabigatran etexilate, prodrogue, il est actif par voie orale après hydrolyse dans l'organisme en dabigatran. Il est aussi efficace et bien toléré dans la prévention des accidents thrombo-emboliques après prothèse totale de la hanche, que l'énoxaparine (Lovenox®). Le traitement commence une à quatre heures

après la fin de l'intervention chirurgicale par la prise d'une gélule et les jours suivants par la prise de 2 gélules par jour, gélule à 110 mg sauf chez les personnes de plus de 75 ans chez lesquelles on utilise des gélules à 75 mg. La durée du traitement est de 10 jours après prothèse du genou et de 1 mois après prothèse de la hanche. Chez les malades traités par l'amiodarone la biodisponibilité du dabigatran est augmentée et il faut réduire la posologie de ce dernier.

D- LES INHIBITEURS DIRECTS DU FACTEUR Xa

Il existe plusieurs inhibiteurs directs qui se lient au niveau du site actif du facteur Xa, sans nécessiter la présence d'un cofacteur. Leur intérêt est de prévenir la formation de thrombine.

1) L'apixaban est un nouvel agent anticoagulant oral anti-Xa. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans un essai de phase II, en traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP). Il peut être administré en monothérapie à dose fixe. Il semble pouvoir représenter une alternative très intéressante au traitement standard chez les patients ayant une TVP. Des résultats additionnels sont attendus.

2) Le rivaroxaban (Xarelto[®]) est un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, actif par voie orale. Au cours des essais cliniques lors de prothèses totales de hanche ou de genou, il a donné des résultats équivalents à ceux de l'énoxaparine (Lovenox[®]). Le rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique (AMM obtenue fin 2008).

V - THROMBOLYTIQUES.

A. PHARMACOLOGIE DES THROMBOLYTIQUES.

1) Mécanisme d'action

Les thrombolytiques convertissent le plasminogène en plasmine. Il en résulte une lyse de thrombus fibrineux et une reperméabilisation plus précoce du vaisseau. La plasmine protéolyse également les facteurs V, VIII et le fibrinogène dont le taux s'effondre au-dessous de 0.5 g/litre

2) Les médicaments

a - La streptokinase (Streptase[®], Kabikinase[®])

Cet enzyme est extrait des cultures de streptocoque hémolytique. La streptokinase est une protéine étrangère qui détermine l'apparition d'anticorps spécifiques. Les mêmes anticorps peuvent apparaître après une infection streptococcique. La réponse immunitaire après le traitement atteint son maximum en trois semaines et dure environ six mois. On ne peut donc recommencer un nouveau traitement chez un malade pendant cet intervalle. La dose de streptokinase s'exprime en unités.

b - L'urokinase (Actosolv urokinase[®], Urokinase Choay[®])

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de cellules rénales humaines. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se pose pas. La dose d'urokinase s'exprime en unités.

c - L'activateur tissulaire du plasminogène - (Actilyse[®]).

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène (tPA) est actuellement produit par des techniques de biologie moléculaire : r-tPA (r pour recombinant). Il n'y a pas de problème d'antigénicité. La fibrine catalyse l'interaction tPA-plasminogène. Le t-PA est donc un thrombolytique relativement spécifique du thrombus fibrineux qui épargne le fibrinogène circulant, contrairement à la streptokinase et à l'urokinase. Le tPA s'administre en perfusion continue. La dose de tPA s'exprime en mg.

d - Le Reteplase (Rapilysin[®]) et le tenecteplase (Metalyse[®]) sont des dérivés modifiés du t-PA dont l'élimination est plus lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perfusion continue. Cela simplifie le traitement en

urgence de l'infarctus du myocarde. La dose de Rapilysin s'exprime en unités ainsi que celle de Métalyse, mais les posologies sont différentes en fonction du produit utilisé.

3) Facteurs influençant la thrombolyse

Contrairement à ce qui est observé pour les traitements anticoagulants où l'effet clinique est proportionnel au degré d'hypocoagulabilité, la qualité de la thrombolyse in vivo n'est pas proportionnelle à l'intensité mesurée in vitro de la fibrinolyse. Un certain nombre de facteurs dont certains sont difficiles à prévoir influencent la thrombolyse : degré de stabilisation de la fibrine par le facteur XIII, proportion relative des plaquettes et de la fibrine dans la constitution du thrombus, ancienneté du thrombus avec début d'organisation cellulaire, accessibilité du thrombus pour la drogue injectée et enfin sa richesse en plasminogène. Plus le thrombus est récent, plus il est sensible à la thrombolyse. En pratique, on retiendra que 8 jours semblent une limite au-delà de laquelle l'indication de la thrombolyse doit être exceptionnelle.

En pathologie coronarienne, une lyse rapide et précoce (dans les 6 heures qui suivent la survenue de l'infarctus du myocarde) est indispensable. Le risque de récurrence immédiate de la thrombose coronaire après thrombolyse est très élevé (10 à 25 % des cas) et justifie des traitements complémentaires associés : aspirine (dès le diagnostic), héparine à dose curative sitôt que le taux de fibrinogène est restaurée. La récurrence de thrombose témoigne de la persistance de la lésion coronaire qui a focalisé l'accident initial.

B. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE



Les traitements thrombolytiques ne sont pas adaptés en fonction des résultats des tests biologiques.

Le traitement par la streptokinase entraîne un effondrement du taux de fibrinogène (effet de la plasmine) avec pour conséquence un effondrement du TP et une incoagulabilité du TCA. Le taux de fibrinogène remonte à partir de la 6^{ème} heure et le TCA revient à des valeurs normales entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure. Le traitement par héparine est institué lorsque le TCA est compris entre 2 et 3 fois le témoin. Les modifications du taux de fibrinogène (et du TCA) sont moins importantes avec les nouveaux thrombolytiques (Actilyse[®], Rapilysin[®], Métalyse[®]) parce que ces médicaments ont une plus grande spécificité pour la fibrine que pour le fibrinogène. Le traitement héparinique associé est introduit ici beaucoup plus précocement, en même temps ou à la fin de la perfusion du thrombolytique.

En conséquence, la surveillance biologique d'un traitement thrombolytique se résume au TCA, au dosage du fibrinogène et à la surveillance du traitement héparinique associé.

C. INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES

Le danger des médicaments thrombolytiques est le risque hémorragique qui est plus important que celui des anticoagulants. Tous les dépôts de fibrine sont en effet appelés à être lysés, qu'ils participent à un thrombus pathologique ou à un thrombus hémostatique. Pour réduire ce risque, il convient de respecter impérativement les contre-indications suivantes : chirurgie majeure, post-partum, massage cardiaque externe, biopsie profonde de moins de 10 jours, hémorragie gastroduodénale, hémorragie intracrânienne, antécédents d'accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle maligne.

La petite chirurgie, les biopsies d'un organe accessible à la compression, les artériotomies fémorales constituent des contre-indications relatives. Pendant toute la durée de la thrombolyse, il faut éviter les injections intramusculaires. Lorsque les ponctions veineuses et artérielles sont nécessaires, il faut comprimer localement pour éviter la constitution d'un hématome.

On estime à 0.5 % à 1 % la fréquence des hémorragies cérébrales mortelles au cours d'un traitement thrombolytique.

La conduite à tenir dépend de la gravité de l'incident. En cas de saignement modéré en un endroit accessible, cas le plus fréquent, la compression manuelle peut suffire. En cas d'hémorragie grave, il faut neutraliser le traitement en

administrant (par voie intraveineuse) des anti-fibrinolytiques (aprotinine Trasylol[®], Antagosan[®] à la dose de 1 million d'unités par 10 kg de poids) dont l'effet est immédiat et corriger si nécessaire le taux du fibrinogène.

D. LES INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE.

Les détails d'utilisation de ces médicaments seront vus dans les chapitres spécifiques.

1) Infarctus du myocarde

Les médicaments thrombolytiques améliorent le pronostic immédiat de l'infarctus. Lorsque la thrombolyse est réalisée moins de 3-4 heures après le début des symptômes, il est possible d'éviter ou de limiter la nécrose du myocarde.

La thrombolyse par voie systémique IV est la plus utilisée. La streptokinase est généralement administrée pendant une période courte (60-90 min) en perfusion à dose élevée (1.5 Million d'unités). Le pourcentage de désobstruction coronaire est de l'ordre de 60 %. Simultanément, un traitement anti-agrégant (aspirine) est entrepris. L'héparine à dose curative est introduite dès que le TCA est inférieur à 100 s.

L'Actilyse s'administre à la dose de 15 mg suivi d'une perfusion de 50 mg pendant 30 minutes puis 35 mg pendant 60 min. Le bilan d'hémostase est moins perturbé qu'avec la streptokinase Une héparinothérapie est entreprise à doses curatives immédiatement après l'arrêt de la perfusion.

La Rapily sine s'administre en deux bolus à 30 min d'intervalle (10 u par bolus) et la Métalyse en un seul bolus à une dose ajustée au poids. (1000 u pour 10 kg de poids).

2) Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire grave avec instabilité hémodynamique constitue l'indication de choix à ce traitement. Les embolies graves avec troubles hémodynamiques majeurs relèvent de la chirurgie, tandis que les embolies moins importantes seront traitées seulement par l'héparine. On utilise volontiers l'actilyse avec un bolus IV de 10 mg suivi de 90 mg en perfusion sur 2h. La thrombolyse est suivie par un traitement par l'héparine standard conventionnel (dose curative).

3) Phlébites des membres inférieurs et thromboses artérielles périphériques

Ce sont des indications discutées et rares des fibrinolytiques en raison du risque hémorragique.

EXEMPLE TYPE DE LA CONDUITE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR UNE PHLEBITE PROFONDE DES MEMBRES INFERIEURS

Un homme de 50 ans (poids = 60 kg) est immobilisé par une fracture du bassin et développe, 8 jours après l'accident initial, une phlébite proximale avec oedème du mollet. Il est décidé d'entreprendre un traitement anticoagulant par héparine standard.

JOUR – HEURE	PRESCRIPTIONS - COMMENTAIRE	RESULTATS
J1 - 9h	<p>Demander un bilan d'hémostase pour vérifier l'absence de contre-indication au traitement. La numération des plaquettes permettra de détecter une éventuelle thrombopénie sous héparine.</p> <p>Un traitement à l'héparine intraveineuse en perfusion continue est décidé. Calcul prévisionnel de la dose probatoire: 500 U/kg soit 30 000 U pour 24 h.</p> <p>La perfusion est commencée après un bolus de 50 U/kg (3000 U) pour obtenir immédiatement une hypocoagulabilité.</p>	<p>TP : 80 %</p> <p>TCA : 39" (témoin 31")</p> <p>Pq : 285 Giga/L</p>
J1 - 13h	<p>Contrôle biologique 4 h après le début de la perfusion. Résultat obtenu à 14h30</p> <p>Résultat insuffisant. Augmenter le débit de la seringue électrique pour passer à 600 U/kg/jour soit 36 000 U/24h</p>	<p>TCA 38" (témoin 31")</p> <p>Héparinémie: 0,15 u/mL</p>
J1 - 18h30	<p>Contrôle biologique 4 heures après la modification de posologie.</p> <p>Le traitement est équilibré, maintenir le débit de la seringue électrique.</p>	<p>TCA 80" (témoin 31")</p> <p>Héparinémie: 0,40 u/mL</p>
J2 - 8h	<p>Contrôle biologique</p> <p>Le traitement est équilibré, maintenir le débit de la seringue électrique.</p>	<p>TCA 75" (témoin 31")</p> <p>Héparinémie: 0,45 u/mL</p>
J2 - 20h	<p>Prise d'un comprimé d'AVK à demi-vie longue: Préviscan®</p> <p>Début du relais héparine-AVK.</p>	
J3 - 8h	<p>Contrôle biologique TCA</p>	<p>TCA 85" (témoin 31")</p>
J3 - 20h	<p>Traitement équilibré. Maintenir le débit de la seringue électrique.</p> <p>Préviscan 1 comprimé</p>	<p>Héparinémie: 0,40 u/mL</p>
JOUR – HEURE	PRESCRIPTIONS - COMMENTAIRE	RESULTAT
J4	<p>Idem J3</p>	
J5 - 8h	<p>Surveillance du traitement héparinique, de la tolérance (plaquettes) et du traitement AVK</p> <p>Maintenir le débit de la seringue électrique.</p>	<p>INR 2</p> <p>TCA 90" (témoin 31")</p> <p>Pq : 290 Giga/L</p>

20h	Préviscan® : 1 comprimé	
J6 - 8h	Contrôle biologique TCA+INR Stop héparine	INR 2,8 TCA 110" (témoin 31")
20h	Préviscan® : 1 comprimé	
J7 - 8h	Surveillance AVK Surdosage : réduire la dose du soir	INR 3,6 TCA 60" (témoin 31")
20h	Préviscan® : ¾ comprimé	
J9 - 8h	Surveillance AVK	INR 2,8
20h	Préviscan® : ¾ comprimé	
J12 - 8h	Surveillance AVK Le traitement AVK est équilibré. Maintenir cette posologie d'AVK. Espacer progressivement les contrôles d'INR : 2 fois la semaine suivante puis 1 fois par semaine pendant les 15 jours suivants, puis une à deux fois par mois ultérieurement, pour au moins 6 mois de traitement	INR 2,7

NB - *L'héparine standard aurait pu être administrée par voie sous cutanée à la dose de 0,6 ml 2 fois par jour (15 000Ux2) et ajustée ultérieurement à 0,7 ml 2 fois par jour (17 500 U x2). L'héparinémie est donnée à titre indicatif mais n'est pas obligatoire.*

Actuellement, l'héparine standard tend à être abandonnée au profit des HBPM à la dose de 80 à 100 U/kg (selon la marque commerciale) 2 fois/jour (Ex Lovenox 6000 U 2 fois par jour) par voie sous-cutanée.

INNOHEP ou FRAXODI auraient également pu être utilisés à raison de 175-180 U/kg, 1 fois par jour (voir tableau 2).

En l'absence de risque hémorragique identifié et d'insuffisance rénale (possibilité d'accumulation) la surveillance biologique de l'héparinémie par effet anti-Xa n'est alors pas nécessaire. La numération des plaquettes reste nécessaire.

Les modalités du relais AVK demeurent inchangées en cas de traitement par HBPM.

DOSSIER 1

Un homme âgé de 70 ans, obèse, hypertendu et ancien fumeur a présenté un accident vasculaire cérébral transitoire dont il a totalement récupéré. Les examens d'imagerie confirment la nature ischémique de l'accident et montrent une sténose athéromateuse de la carotide à 60 %. Il n'y a pas de trouble du rythme cardiaque.

QUESTION 1

En dehors des conseils hygiéno-diététiques et du traitement de fond de l'hypertension artérielle, quel est le traitement antithrombotique le plus adapté chez ce patient ? Pour chacun des médicaments potentiellement utilisable, précisez le mécanisme d'action, la dose, la surveillance biologique et la réduction relative de risque de récurrence que l'on peut attendre de ces traitements.

QUESTION 2

Vous avez choisi Kardégic 300 mg. Quatre mois après l'épisode neurologique, ce patient va être opéré d'une cataracte bilatérale. L'anesthésiste et l'ophtalmologue ne veulent pas opérer ce patient sous aspirine. Quelle solution thérapeutique proposez-vous pour le traitement antiagrégant ? Argumentez votre réponse.

QUESTION 3

L'intervention s'est bien passée et le patient a repris son traitement par Kardégic. Dans le mois qui suit, il fait une récurrence dans le même territoire. Kardégic est alors remplacé par Plavix. Malheureusement, le patient est victime d'un accident de la voie publique 15 jours après le début du Plavix. Il doit être opéré en urgence : plusieurs plaies des parties molles et fracture de la diaphyse fémorale. Quelle solution thérapeutique proposez-vous pour diminuer le risque hémorragique dû au traitement antiagrégant ? Argumentez votre réponse.

QUESTION 4

Quelle(s) mesure(s) thérapeutique(s) convient-il d'adopter afin de réduire le risque de survenue d'une thrombose veineuse des membres inférieurs ? Pour chacun des médicaments potentiellement utilisables, précisez la dose et la surveillance biologique.

DOSSIER 2

Une patiente de 80 ans (poids : 60 kg) est immobilisée en raison de la mise en place d'une prothèse totale de hanche. 15 jours après l'intervention, malgré une prophylaxie par Lovenox 4000 u 1 fois par jour, elle présente soudainement un volumineux œdème du membre inférieur. L'examen échodoppler montre une thrombose de la veine fémorale commune remontant jusqu'à la veine iliaque. Cette patiente est connue pour présenter une insuffisance rénale chronique. La clairance de la créatinine calculée selon Cockcroft est à 28 mL/min. Le bilan d'hémostase et l'hémogramme sont normaux (250 000 plaquettes/mm³). Vous planifiez le traitement de cette thrombose veineuse proximale.

QUESTION 1

Quel médicament antithrombotique allez-vous choisir ? Discutez les raisons de votre choix.

QUESTION 2

Écrivez la fiche d'ordre thérapeutique : médicament, dose, mode d'administration, surveillance biologique.

QUESTION 3

Le résultat du premier TCA demandé est le suivant : Malade 43 s pour un Témoin à 34 s. Interprétez ce résultat et quelle conséquence thérapeutique en déduisez-vous ?

QUESTION 4

Trente six heures après le début du traitement, la patiente présente un malaise et une chute tensionnelle. Vous craignez un saignement interne, ce qui est confirmé par une perte de 4 g d'hémoglobine pour 100 mL. Le TCA est à 135 s pour un témoin à 33 s. Quelles sont les mesures thérapeutiques à prendre immédiatement ?

QUESTION 5

Un hémogramme réalisé le lendemain de cet épisode montre une stabilité de l'hématocrite suggérant que le saignement s'est arrêté. Mais les plaquettes sont à 200.000/mm³ Comment interprétez-vous cette diminution du chiffre des plaquettes par rapport à la numération réalisée 48 h auparavant ?

QUESTION 6

En raison de l'incident hémorragique, le passage sous antivitamine K a été retardé. Huit jours après le début du traitement anticoagulant, la décision est prise. Écrivez très précisément les modalités du passage aux antivitamines K ainsi que la surveillance au long cours de ce nouveau traitement.

DOSSIER 3

Une femme de 34 ans, 60 kg a été opérée il y a 4 ans pour mise en place d'une prothèse mécanique valvulaire en raison d'une insuffisance mitrale sévère. Depuis cette époque, elle est traitée par des anticoagulants oraux (10 milligrammes de Coumadine/jour) afin de prévenir la survenue d'une thrombose artérielle à point de départ valvulaire.

Après avoir consommé des coquillages, cette patiente présente pendant 2 jours une diarrhée aiguë et fébrile.

Elle adopte elle-même des mesures thérapeutiques simples : diète, aspirine, antibiotiques intestinaux.

Effectivement, trois jours après le début de son automédication, les symptômes digestifs ont cessé. Le lendemain cependant elle vous appelle, affolée, car ses urines sont rouges. Vous demandez un INR en urgence : le résultat est à 9,4.

QUESTION 1

Quelle est la zone thérapeutique souhaitée chez cette malade ?

QUESTION 2

Expliquez le ou les mécanismes du déséquilibre du traitement anticoagulant.

QUESTION 3

Quelles solutions thérapeutiques préconisez-vous ? Pour chacune d'entre elles, précisez les avantages et les inconvénients.

QUESTION 4

Cette patiente vous parle d'un projet de grossesse. Que lui répondez-vous à propos du traitement AVK ?

QUESTION 5

La grossesse et l'accouchement se sont bien passés. Cette patiente souhaiterait allaiter. Que lui répondez-vous à propos du traitement AVK ?

DOSSIER 4

Une adolescente de seize ans, jusque là en parfaite santé, s'est fait une entorse bénigne de la cheville qui a été immobilisée par une attelle pendant une dizaine de jours. Après cinq jours d'immobilisation, elle présente des signes cliniques évoquant une thrombose veineuse du membre inférieur controlatéral. L'examen échodoppler confirme une thrombose veineuse fémorale et poplitée. Son bilan d'hémostase est le suivant : TP 100 %, TCA 34 s pour un témoin à 33 s, fibrinogène 2,5 g/l, plaquettes 195 000/mm³

QUESTION 1

Vous décidez de traiter cette phlébite par une HBPM.
Rédigez le plan du traitement en précisant la dose, la voie d'administration, le rythme des injections et la surveillance biologique du traitement s'il y a lieu.

QUESTION 2

Vous interrogez les parents de la patiente. Ils vous apprennent que la grand-mère maternelle est décédée d'une embolie pulmonaire après une intervention pour hallux valgus et qu'un des oncles maternels âgé de 30 ans a subi une interruption chirurgicale de la veine cave inférieure il y a quatre ans en raison d'une maladie thromboembolique veineuse grave d'apparition spontanée. Vous pensez à la possibilité d'une thrombophilie familiale. Quelles anomalies constitutionnelles prédisposant aux thromboses devez-vous rechercher ?

QUESTION 3

L'ensemble du bilan demandé donne des résultats normaux sauf le résultat de l'antithrombine qui est à 65%.
Comment interprétez-vous ce résultat ?

QUESTION 4

Le traitement AVK (Coumadine®) a été entrepris 48 heures après le début du traitement par HBPM. Décrivez précisément les modalités de passage du traitement par HBPM au traitement par la Coumadine®, ainsi que la surveillance biologique du traitement.

QUESTION 5

La patiente remarque un matin des saignements de gencive au brossage des dents. Le contrôle d'INR est à 8.
Quelle est la conduite à tenir chez cette patiente ?