

## 1 - LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES.

### 1.1 LES CIBLES POSSIBLES POUR LES ANTIAGREGANTS.

### 1.2 LES MEDICAMENTS UTILISES.

- L'aspirine
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Le dipyridamole
- La ticlopidine
- Le Clopidogrel
- Les Anti GPIIb-IIIa : abciximab, eptifibatide, tirofiban

### 1.3 INDICATIONS DES ANTIAGREGANTS.

#### 1.3.1 Prévention d'accidents ischémiques artériels.

##### 1.3.1.1 - prévention primaire d'accidents ischémiques artériels.

##### 1.3.1.2 -traitement d'un accident aigu et prévention des rechutes après un premier accident ischémique artériel.

- Pathologie ischémique myocardique
- Pathologie ischémique cérébrale
- Artériopathie chronique des membres inférieurs

#### 1.3.2 Situations chirurgicales

#### 1.3.3 Cas particulier : Thrombocytémie essentielle.

## 2 - ANTIVITAMINES K.

### 2.1 PHARMACOLOGIE DES ANTIVITAMINES K.

#### 2.1.1 Rôle de la vitamine K dans la synthèse des facteurs de la coagulation

#### 2.1.2 Facteurs qui influencent l'efficacité d'une même dose d'anti-vitamine K

##### 2.1.2.1 - Variations dans la disponibilité de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte.

##### 2.1.2.2 - Variations dans la pharmacocinétique.

#### 2.1.3 Les différents types d'antivitamines K et leur posologie

### 2.2 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR LES ANTIVITAMINES K.

#### 2.2.1 Le temps de Quick exprimé en INR

#### 2.2.2 Quand réaliser les tests de surveillance ?

### 2.3 LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DES ANTIVITAMINES K. CONTRE-INDICATIONS

### 2.4 LES INDICATIONS DES ANTIVITAMINES K.

### 2.5 EDUCATION DU PATIENT ET CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS

### 2.6 LES MODALITES DU RELAIS HEPARINE – AVK

### 2.7 AUTRES PROBLEMES

## 3 - HEPARINES.

### 3.1 PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE STANDARD (HS)

#### 3.1.1 Mécanisme d'action

#### 3.1.2 Pharmacocinétique ; facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'héparine

#### 3.1.3 Les différents modes d'administration de l'héparine standard et posologie habituelle

##### 3.1.3.1 - Héparine intraveineuse.

##### 3.1.3.2 - Héparine sous-cutanée.

##### 3.1.3.3 - Dosage de l'héparine et équivalences.

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

##### 3.1.3.5 - Posologie de l'héparine dans les traitements curatifs.

### 3.2 LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

#### 3.2.1 Les tests utilisés

#### 3.2.2 Quand réaliser les tests de surveillance ?

#### 3.2.3 Interprétation des résultats au cours du traitement curatif

#### 3.2.4 Cas particuliers des traitements mixtes : héparine + antivitamine K

### 3.3 LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DE L'HEPARINOTHERAPIE.

#### 3.3.1 Accidents hémorragiques

#### 3.3.2 Thrombopénies

### 3.4 LES GRANDES INDICATIONS DU TRAITEMENT A L'HEPARINE STANDARD.

#### 3.4.1 Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

#### 3.4.2 Place de l'héparine dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

#### 3.4.3 Ischémies artérielles et indications cardiologiques

#### 3.4.4 Circulations extracorporelles

### 3.5 HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (HBPM).

#### 3.5.1 Origine des HBPM

#### 3.5.2 Propriétés originales des HBPM

#### 3.5.3 Effets indésirables

#### 3.5.4 Indications et règles d'utilisation des HBPM

#### 3.5.5 Surveillance biologique d'un traitement par HBPM

#### 3.5.6 HBPM et grossesse

#### 4 - THROMBOLYTIQUES.

##### 4.1 PHARMACOLOGIE DES THROMBOLYTIQUES.

4.1.1 Mécanisme d'action

4.1.2 Les médicaments

La streptokinase

L'urokinase

L'alteplase r-tPA

La Reteplase r-PA et la tenecteplase TNK-tPA

4.1.3 Facteurs influençant la thrombolyse

##### 4.2 INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES.

##### 4.3 LES INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE.

4.3.1 Infarctus du myocarde

4.3.2 Embolie pulmonaire

4.3.3 Phlébites des membres inférieurs et thromboses artérielles périphériques

o o o o o

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

# 175 - PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTITHROMBOTIQUES

B. Boneu et JM Fauvel 2001

Prérequis : physiologie de l'hémostase, physiopathologie de la thrombose, artérielle et veineuse.

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.

## 1 - LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES.

### 1.1 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 A<sub>2</sub> 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.

### 1.2 LES MEDICAMENTS UTILISES.

- L'aspirine ( ASPIRINE UPSA<sup>®</sup> 325, SOLUPSAN<sup>®</sup> 160mg , KARDEGIC<sup>®</sup> 300mg, 160mg, 75 mg.): inhibe la cyclo-oxygénase plaquettaire (à l'origine de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> 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. 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 l'effet antiagrégant survient en moins d'une heure. L'aspirine présente aussi un effet antiinflammatoire, qui joue probablement un rôle dans son action préventive et curative des accidents ischémiques artériels.

- 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 seul AINS utilisé en France comme antiagrégant est l'

ibuprofen ( CEBUTID<sup>®</sup> ) à la dose de 1 comprimé de 50 mg toutes les 12 heures. Le CEBUTID peut être utilisé à la place de l'aspirine ou du TICLID<sup>®</sup> ou du PLAVIX<sup>®</sup>, avant une intervention chirurgicale afin d'éviter l'effet rémanent de ces médicaments, par exemple avant une intervention chirurgicale programmée.

Les anti-COX-2 ne sont pas crédités du même effet antiplaquettaire, et la prescription simultanée d'aspirine reste pour le moment nécessaire.

- Le dipyridamole ( PERSANTINE<sup>®</sup> cp à 75mg, 4 à 6 /j ) : a un mécanisme d'action complexe ; son effet antiagrégant est peu puissant. ASASANTINE<sup>®</sup> LP : association 200 mg dipyridamole + aspirine 20 mg : 1 gélule 2 fois / j

- La ticlopidine (TICLID<sup>®</sup> cp à 250 mg ) : est un inhibiteur de l'agrégation à l'ADP. De façon ultime, il diminue la fixation du fibrinogène à son récepteur membranaire, la GPIIb-IIIa. 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. 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 cp) 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<sup>®</sup> cp à 75 mg, 1 / j) : est un dérivé de la ticlopidine qui a le même effet anti-agrégant pour une dose 7 fois plus faible. Sa tolérance digestive et hématologique est meilleure que celle du TICLID. Son effet peut être observé quelques heures après la prise d'une dose de charge de 300mg.

- Les Anti GPIIb-IIIa : ils sont utilisables par voie IV et présentent un risque de thrombopénie

- L' abciximab ( RéoPro<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal qui bloque irréversiblement la fixation du fibrinogène sur son récepteur. Coûteux. Bolus 0,25 mg/kg puis 10 µg / min si > 80 kg, et 0,125 µg/kg/min si < 80 kg, pendant 12h . L'effet antiagrégant persiste 24 à 48 h après arrêt de la perfusion

- L' eptifibatide (INTEGRELINE<sup>®</sup>), (180 µg/kg en bolus puis 2,0 mg/kg/min pendant 72 h)

- et le tirofiban ( AGRASTAT<sup>®</sup> ),( 0,4 µg/kg/min 30', puis 0,1 µg/kg/min 48 h ) , sont des anti-IIb-IIIa de synthèse. Leur effet antiagrégant est un peu moins marqué et immédiatement réversible après arrêt de la perfusion en raison de leur courte demi-vie.

### 1.3 INDICATIONS DES ANTIAGREGANTS.

#### 1.3.1 Prévention d'accidents ischémiques artériels.

Les accidents ischémiques artériels (vasculaires périphériques, cérébraux ou coronariens) ont presque tous comme origine la constitution de thromboses plaquettaires chez des sujets athéroscléreux. L'administration

d'antiagrégants plaquettaires a pour but de diminuer l'ensemble des complications thrombotiques de l'athérosclérose.

#### 1.3.1.1 - prévention primaire d'accidents ischémiques artériels.

L'aspirine à la dose de 325 mg un jour sur deux peut être proposée à des sujets de plus de 50 ans porteurs d'un nombre important de facteurs de risque vasculaire (hypercholestérolémie, diabète...). Dans cette indication, bien qu'elle ne diminue pas l'incidence de mortalité cardio-vasculaire, elle réduit le risque de survenue d'un infarctus du myocarde d'environ 45%. L'administration d'aspirine à des sujets porteurs d'une hypertension artérielle mal contrôlée doit cependant être évitée car elle pourrait s'accompagner d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique.

#### 1.3.1.2 - traitement d'un accident aigu et prévention des rechutes après un premier accident ischémique artériel.

##### - Pathologie ischémique myocardique

Dans ce type de pathologie l'aspirine représente l'antiagrégant de choix. L'aspirine est extrêmement efficace dans la prévention de l'infarctus au cours de l'angor instable en association avec l'héparine. Elle réduit d'environ 20% la mortalité cardiovasculaire lors de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, que celui-ci soit ou non traité par agents fibrinolytiques. L'aspirine semble par ailleurs potentialiser l'effet bénéfique du traitement fibrinolytique.

Les anti GpIIb/IIIa sont utilisés en cardiologie dans les syndromes coronariens aigus, avant ou pendant les procédures d'angioplasties, pour éviter la thrombose, en association avec l'aspirine et l'héparine.

Dans les suites d'infarctus du myocarde l'administration d'aspirine ou de clopidogrel ( PLAVIX ) au long cours est indiquée car elle diminue de 20 à 30% la récurrence d'accidents thrombotiques artériels et de 10% la mortalité cardio-vasculaire.

##### - Pathologie ischémique cérébrale

L'aspirine est efficace dans la prévention de récurrences d'accidents ischémiques transitoires ou permanents. Elle réduit de 20 à 30% la mortalité et la fréquence des récurrences d'ischémies cérébrales. Le TICLID, le PLAVIX et l'ASASANTINE sont un peu plus efficaces que l'aspirine dans cette indication.

##### - Artériopathie chronique des membres inférieurs

Les antiagrégants plaquettaires, aspirine, TICLID, PLAVIX sont indiqués chez des sujets porteurs d'artériopathie chronique des membres inférieurs. Le TICLID semble améliorer la symptomatologie clinique de l'artérite. Chez ces patients à haut risque d'accidents thrombotiques, les antiagrégants réduisent le risque de survenue d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral.

#### 1.3.2 Situations chirurgicales

\* L'aspirine est :

- recommandée dans les suites d'angioplastie (coronaire ou périphérique) ou d'endartériectomie, moins pour limiter la sténose secondaire que pour réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire.

- indiquée chez les sujets porteurs de greffons vasculaires de faible diamètre ( $\leq 6$  mm) implantés dans la circulation artérielle périphérique.
- indiquée chez les porteurs de bioprothèses cardiaques, (l'anticoagulation est justifiée dans les 3 premiers mois, puis peut être cessée en l'absence d'autre menace telle une fibrillation auriculaire )
- parfois associée au dipyridamole, en particulier dans la prévention d'occlusion des pontages aorto-coronariens.

\* L'association du dipyridamole à forte dose (450 mg/j) à un antivitamine K est utile pour réduire significativement la fréquence des embolies sur prothèse valvulaire.

\* Quoique certains essais thérapeutiques aient démontré l'efficacité de l'aspirine ou de l'association aspirine-dipyridamole dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires dans cette indication doit rester l'exception. L'héparine demeure le médicament de choix.

### 1.3.3 Cas particulier : Thrombocytémie essentielle.

Au cours de l'hyperthrombocytose des syndromes myéloprolifératifs, il n'est pas rare d'observer des douleurs diffuses des membres inférieurs et des extrémités. L'aspirine, administrée tous les 2 ou 3 jours, supprime cette symptomatologie qui est la conséquence d'un trouble de la perfusion microcirculatoire secondaire à une agrégation intracapillaire.

## **2 - ANTIVITAMINES K.**

### 2.1 PHARMACOLOGIE DES ANTIVITAMINES K.

#### 2.1.1 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, la vitesse de la coagulation est ralentie. Ces médicaments ont une action indirecte, préventive, retardée et prolongée.

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)

#### 2.1.2 Facteurs qui influencent l'efficacité d'une même dose d'anti-vitamine K

##### 2.1.2.1 - Variations dans la disponibilité de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte.

L'importance de la diminution de l'activité biologique des facteurs vitamine K dépendants résulte d'un équilibre entre la vitamine K et l'antivitamine K au niveau de l'hépatocyte. Pour une même dose de médicament, tout facteur susceptible de modifier le cycle normal de la vitamine K et d'en diminuer la quantité absorbée devient un facteur de surdosage.

2.1.2.2 - Variations dans la pharmacocinétique.

Un grand nombre de médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des antivitamines K. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les principales classes de médicaments concernés sont indiquées dans le tableau 1.

**TABLEAU 1 PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES AVK**

<b>POTENTIALISATION</b>	<b>INHIBITION</b>
Tétracycline Céphalosporine Pénicilline Néomycine Métronidazole Kétoconazole Miconazole Sulfamides Anti-inflammatoires non stéroïdiens Aspirine Sulfinpyrazone Sulfamides hypoglycémiants Acide tiénilique Clofibrate Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Tolbutamine Allopurinol Chloramphénicol Hormones thyroïdiens (Thyroxine) Amiodarone	Barbiturique Antiépileptiques Rifampicine Griséofulvine Phénytoïne cholestyramine Ethinyloestradiol

Plus de 95 % des antivitamines K circulent liés à l'albumine plasmatique. Seule la fraction libre (5 %) est active sur le plan pharmacologique. Tout médicament qui se lie à l'albumine plasmatique peut déplacer l'antivitamine K et provoquer un surdosage. Le nombre des interactions médicamenteuses est très important. En pratique, contrôler l'INR 3 jours après toute introduction ou suppression d'un médicament chez un patient traité par AVK.

### 2.1.3 Les différents types d'antivitamines K et leur posologie

Il existe plusieurs catégories d'antivitamines K qui diffèrent par leur nature chimique et le délai au bout duquel elles provoquent une diminution des facteurs de la coagulation. **Le tableau 2** donne les caractéristiques des principales préparations commercialisées en France. Le temps au bout duquel se manifeste l'effet thérapeutique représente la résultante des effets respectifs sur les différents facteurs de la coagulation. La proconvertine (VII) dont la demi-vie est courte dans le plasma ( $t_{1/2} = 6$  heures) est le premier facteur dont l'activité diminue ; la prothrombine (II) dont la demi-vie est de l'ordre de 72 heures est le dernier facteur à diminuer. Il existe des anticoagulants à demi-vie courte et à demi-vie et longue.

**Tableau 2 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES AVK**

MEDICAMENTS	Demi-vie (heures)	Durée d'action (heures)	Posologie moyenne (mg/l)	Dose/ comprimé (mg)
<i>Demi-vie courte</i>				

Acénocoumarol (SINTROM®)	8-9	24-48	1-8	4 ou 1
Phénindione (PINDIONE®)	5-10	24-48	50-100	50
<i>Demi-vie longue</i>				
Ticloamarol (APEGMONE®)	24	48-72	4-8	4
Fluindione (PREVISCAN®)	30	48	5-40	20
Warfarine (COUMADINE®)	35-45	96-120	2-15	2 ou 10

Avec les anticoagulants à demi-vie courte, certains préfèrent administrer le médicament en deux prises quotidiennes. L'intérêt d'une telle attitude n'est pas prouvée. Ces différences pharmacologiques incitent à conseiller au médecin d'utiliser toujours la même molécule afin qu'il en connaisse parfaitement les caractéristiques.

La posologie conseillée pour les antivitamines K dépend des drogues utilisées et de la sensibilité du malade au médicament. Cette sensibilité est imprévisible et la posologie est étroitement ajustée en fonction des résultats biologiques de surveillance propres à chaque malade. Il existe grossièrement une équivalence thérapeutique entre les comprimés d'antivitamines K. Les doses de charges au début du traitement sont à proscrire. Il est recommandé d'administrer 1 cp par jour, le soir de préférence, et de faire le premier contrôle biologique au matin du 2ème ou du 3ème jour selon la molécule utilisée. En fonction du résultat, la dose du soir peut être augmentée ou diminuée de 1/4 à 1/2 cp. Toute modification de posologie doit être contrôlée 2 à 3 jours après. Equilibrer un traitement par antivitamine K demande au minimum 1 semaine.

## 2.2 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR LES ANTIVITAMINES K.

### 2.2.1 Le temps de Quick exprimé en 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. Le tableau 3 illustre l'intérêt de l'INR par rapport au TP.

**Tableau 3 : SURVEILLANCE DU TRAITEMENT AVK EXPRIMEE EN TP ET EN INR. L'EXPRESSION EN INR REDUIT LA VARIABILITE INTERLABORATOIRE**

	Laboratoire n°1	Laboratoire n°2
Malades		

	TP	INR	TP	INR
-				
1	30	2	50	2,1
2	20	3,1	40	3,2
3	15	4,3	25	4,1

### 2.2.2 Quand réaliser les tests de surveillance ?

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

Pendant la phase d'équilibration, il faut demander un INR tous les 2 jours (AVK à durée de vie courte) à 3 jours (AVK à durée de vie longue) afin d'adapter la posologie; par la suite, il faut demander un contrôle biologique toutes les semaines, pendant le premier mois, puis deux fois par mois pendant le mois suivant, puis tous les mois.

Devant le moindre signe clinique hémorragique évoquant un surdosage, devant tout épisode susceptible de modifier l'équilibre vitamine K - antivitamine K, un malade correctement informé doit demander un contrôle anticipé de son traitement.

### 2.3 LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DES ANTIVITAMINES K. CONTRE-INDICATIONS

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 des antivitamines K sont par contre fréquents et s'observent dans trois circonstances :

- survenue d'un traumatisme ;
- 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 > 4) ou d'une potentialisation.

La fréquence des accidents 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). 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 4)

**Tableau 4 : CONDUITE A TENIR DEVANT UN SURDOSAGE EN AVK**

Circonstances	Conduite à tenir
---------------	------------------

INR <5 , pas de saignement, pas de chirurgie prévue	Sauter la prochaine prise puis réduire la dose
INR 5-9, pas de saignement ou minime	Sauter la prochaine prise, 1 à 2 mg de vitamine K per os, INR quotidien, et lorsque revenu dans la zone thérapeutique, reprendre en réduisant la dose
INR > 9, pas de saignement Selon le niveau de compréhension des consignes, l'hospitalisation sera discutée	Sauter la prochaine prise, 3 à 5 mg de vitamine K per os ( ou 1 à 1,5 mg IV en perfusion lente ) , INR 6 h après ( renouveler vitamine K si l'INR n'a pas suffisamment diminué ) et lorsque revenu dans la zone thérapeutique, reprendre en réduisant la dose
INR >20, et/ou saignement majeur Hospitalisation	Vitamine K 10 mg en IV lente et KASKADIL® (30 U/kg). Vitamine K selon l'INR 12h après.

*La réversion de l'effet anticoagulant est immédiate après perfusion de KASKADIL®, survient en 12h 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.*

La gravité potentielle des accidents hémorragiques par les antivitamines K oblige à respecter strictement les contre-indications du traitement : existence d'un trouble de la coagulation acquis ou congénital, hypertension sévère, insuffisance hépatocellulaire et rénale, chirurgie récente, accident vasculaire cérébral, ulcère gastro-duodéal, 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<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> 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.

#### 2.4 LES INDICATIONS DES ANTIVITAMINES K.

Le caractère retardé de l'effet anticoagulant des antivitamines 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 5 (extrait du VIDAL) liste les indications des AVK avec le niveau d'INR requis.

**Tableau 5 : INDICATIONS DES AVK**

INDICATIONS	Recommandations INR – Durée du traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</b></li> </ul> <p><u>Fibrillation auriculaire (FA)</u> selon les conditions suivantes :</p> <p><u>Age</u></p> <p style="padding-left: 20px;">&lt; 65 ans avec facteurs de risque*</p> <p style="padding-left: 20px;">65 à 75 ans</p>	<p>INR 2 à 3 ;Cible <b>2.5</b></p> <p>A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p>

> 75 ans**	
*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	
<u>Valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le rétrécissement mitral) 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.	INR 3 à 4.5 ; Cible <b>3.7</b> ; à vie
<u>Prothèses valvulaires</u> *Prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u>	INR 3 à 4.5 ; Cible <b>3.7</b> ; à vie
*Prothèse mécaniques en position <u>aortique</u> - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1 <sup>ère</sup> génération.	INR 3 à 4.5 ; Cible <b>3.7</b> ; à vie
- Sans autre facteur de risque ou de 2 <sup>ème</sup> génération	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> ; à vie
*Prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u>	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> ; à vie
* Prothèses <u>biologiques</u>	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> , arrêt à 3 mois
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infarctus du myocarde :</b> 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</li> </ul>	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> ; 1 – 3 mois INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> ; à vie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.</b> *Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</li> </ul>	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> ; 3-6 mois*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</b></li> </ul>	INR 2 à 3 ; Cible <b>2.5</b> Durée en fonction du risque thromboembolique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)</b></li> </ul>	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf J8 pour éliminer une hypersensibilité

## 2.5 EDUCATION DU PATIENT ET CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS (CAC)

Il faut enseigner au patient les règles du traitement et lui faire tenir à jour un carnet de traitement contenant les différentes consignes, l'indication du traitement, l'INR cible, le groupe sanguin, et les coordonnées des différents médecins traitants. Il notera les résultats des surveillances et les médicaments éventuellement associés. Il doit connaître les signes d'alerte (gingivorragies, ecchymoses, hématurie). Un patient correctement éduqué adhère mieux à son traitement. Il faut contrôler l'INR après introduction, ou suppression, de tout médicament associé susceptible d'interférer.

Les CAC constituent des structures sanitaires qui éduquent le patient et conseille le médecin généraliste dans la conduite du traitement AVK (prescription assistée par ordinateur). Les CAC sont très développées à

l'étranger. Une seule existe à titre expérimental à Toulouse Rangueil. Il est démontré que ces structures réduisent d'un facteur 3 à 4 les hémorragies et les échecs thrombotiques des AVK.

## 2.6 LES MODALITES DU RELAIS HEPARINE – AVK

Chaque fois que possible, les AVK sont introduits dès que possible après le début de l'héparinothérapie (entre 1 et 3 jours). Les deux médicaments doivent être administrés simultanément jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2$ . La durée totale du traitement héparinique ne doit en aucun cas être inférieure à 5 jours, même si l'INR est entre 2 et 3 à partir du 3<sup>ème</sup> jour de traitement. Un exemple est donné à la fin de ce cours.

## 3 - HEPARINES.

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

### 3.1 PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE STANDARD (HS)

#### 3.1.1 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 III circulante et accélère ainsi l'inhibition des facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa par l'ATIII; c'est ainsi que l'héparine prolonge le temps de coagulation. C'est une action globale, rapide et brève, et elle s'oppose en cela à celle des AVK. Les doses d'héparine standard s'expriment en unités internationales, par référence à un étalon international.

#### 3.1.2 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. 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 III (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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> 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.

#### 3.1.3 Les différents modes d'administration de l'héparine standard et posologie habituelle

##### 3.1.3.1 - 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. Dans ces conditions l'hypocoagulabilité est stable dans le temps.

### 3.1.3.2 - 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.

### 3.1.3.3 - 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 internationales.

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.

### 3.1.3.4 - 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<sup>®</sup>) 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.

### 3.1.3.5 - 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. 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. La voie sous cutanée est cependant possible.

## 3.2 LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

### 3.2.1 Les tests utilisés

La surveillance biologique du traitement à l'héparine associe un test qui mesure l'hypocoagulabilité, le temps de céphaline activée (TCA) et un test qui mesure l'héparinémie. En fait de plus en plus on abandonne l'héparinémie pour surveiller un traitement par l'héparine standard.

La mesure de l'hypocoagulabilité se fait en réalisant un TCA. La sensibilité des réactifs à une même dose d'héparine varie. 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. La mise en évidence d'une thrombopénie qui apparaît pendant le traitement impose son arrêt sous peine de complications qui peuvent être très graves (voir plus loin).

### 3.2.2 Quand réaliser les tests de surveillance ?

Au cours des traitements préventifs par les minidoses d'héparine, la surveillance biologique est inutile (excepté pour 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, il vaut mieux mesurer l'héparinémie résiduelle, ce qui renseigne forcément sur l'état antérieur de la coagulation. On peut aussi prélever le contrôle à mi-chemin entre deux injections, mais 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 soit déterminée.

### 3.2.3 Interprétation des résultats au cours du traitement curatif

Il faut distinguer :

- héparine intraveineuse continue : l'hypocoagulabilité mesurée par le TCA doit correspondre à un allongement de 2 à 3 fois le temps du témoin. L'héparinémie est généralement comprise entre 0,4 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 0,4 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.

### 3.2.4 Cas particuliers des traitements mixtes : héparine + antivitamine K

Nous avons vu plus haut qu'il est nécessaire de maintenir la dose d'héparine inchangée jusqu'à ce que l'INR soit égal au moins 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.

### 3.3 LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DE L'HEPARINOTHERAPIE.

#### 3.3.1 Accidents hémorragiques

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<sup>®</sup> 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.

#### 3.3.2 Thrombopénies :

On doit insister sur la gravité des thrombopénies acquises et induites par le traitement héparinique. Cette complication survient chez 0.5 à 1 % des malades traités. Cette thrombopénie apparaît le plus souvent à la fin de la première semaine du traitement, 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 : danaparoiïde ORGARAN<sup>®</sup> ou lépirudine REFLUDAN<sup>®</sup>.

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 quinze premiers jours du traitement.

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 plaquettaire 4/héparine signe également la responsabilité de l'héparine dans l'origine de la thrombopénie. Ces tests ne sont pas réalisés en urgence, ne sont faits que dans des laboratoires spécialisés et ils 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.

### 3.4 LES GRANDES INDICATIONS DU TRAITEMENT A L'HEPARINE STANDARD.

#### 3.4.1 Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

La fréquence de survenue des thromboses veineuses est comprise entre 25 et 50%, en post-opératoire, après un accident vasculaire cérébral ou chez l'insuffisant cardiaque alité.

L'héparine sous-cutanée à mini-doses (5 000 UI, 2 fois par jour) réduit très significativement la fréquence des manifestations thromboemboliques (réduction relative de risque de 75 %). Chez l'opéré, il faut commencer le traitement deux heures avant l'acte opératoire. Avec cette dose le risque hémorragique est négligeable, et il n'est pas nécessaire de surveiller l'efficacité biologique du traitement.

Dans cette indication, les HBPM ont maintenant remplacé l'héparine standard.

#### 3.4.2 Place de l'héparine dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

L'héparine est le médicament d'urgence. Les doses seront adaptées de façon à obtenir une hypocoagulabilité efficace. Le traitement a pour but : de prévenir la survenue d'embolie pulmonaire, d'obtenir la sédation clinique rapidement, de diminuer les séquelles veineuses source de complications tardives (maladie post-phlébitique). Un traitement bien conduit va s'opposer à l'extension du processus de thrombose et permettre au système fibrinolytique de reperméabiliser le lit vasculaire.

La durée moyenne du traitement initial par l'héparine est généralement de moins de 1 semaine jusqu'à ce que l'AVK introduite dès le 1<sup>er</sup> ou le 2<sup>ème</sup> jour du traitement ait manifesté son effet anticoagulant (INR compris entre 2 et 3). La durée totale du traitement anticoagulant est de 3 mois (TVP distales) à 6 mois (TVP proximales).

Après la fin de ce traitement de consolidation le risque de récurrence est de l'ordre de 5% ; en cas de récurrences multiples le traitement AVK est poursuivi indéfiniment sauf cas particulier. Dans cette indication, les HBPM ont largement supplanté l'héparine standard.

Les embolies pulmonaires sont toujours traitées par l'héparine standard. Lorsqu'il s'agit d'une embolie peu importante, distale et sans retentissement hémodynamique, elle est prescrite seule ; s'il s'agit d'une embolie plus importante avec retentissement hémodynamique, il peut être important d'accélérer le processus de reperméabilisation en associant un thrombolytique. Le relais par l'antivitamine K est systématique et le traitement est prolongé au moins 6 mois. Une seule HBPM a obtenu une AMM pour le traitement des embolies pulmonaires de moyenne gravité, sans retentissement hémodynamique (INNOHEP<sup>®</sup>).

#### 3.4.3 Ischémies artérielles et indications cardiologiques

L'héparine est utilisée pour consolider les résultats immédiats de la chirurgie de désobstruction ; l'anticoagulant peut aider à passer un cap critique, mais la notion de débit sanguin correct dans le vaisseau demeure la principale condition du succès chirurgical.

L'héparine est un traitement adjuvant de l'angor instable, de l'infarctus du myocarde et au cours des manœuvres d'angioplastie.

#### 3.4.4 Circulations extracorporelles

L'héparine a permis le développement des techniques de circulation extra-corporelle. Les protocoles d'héparinisation et de neutralisation par le sulfate de protamine sont parfaitement au point et il est exceptionnel d'observer des troubles graves de la coagulation chez ces malades.

### 3.5 HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (HBPM).

#### 3.5.1 Origine des 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.

#### 3.5.2 Propriétés originales des HBPM

Pour une HBPM, l'effet inhibiteur sur le 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<sup>ème</sup> 4<sup>ème</sup> heure après l'injection et le temps de demi-disparition est d'environ 4 heures. Ainsi on peut délivrer les HBPM en une seule injection 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.

#### 3.5.3 Effets indésirables

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. La surveillance biologique est dans ces cas particulièrement indiquée. Les sujets âgés sont plus menacés de ce point de vue.

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'HS s'imposent pendant les premières semaines de traitement.

#### 3.5.4 Indications et règles d'utilisation des HBPM

Cinq HBPM sont actuellement commercialisées en France :

nadroparine - FRAXIPARINE<sup>®</sup>,  
enoxaparine - LOVENOX<sup>®</sup>,  
dalteparine - FRAGMINE<sup>®</sup>,  
reviparine - CLIVARINE<sup>®</sup>  
et tinzaparine -INNOHEP<sup>®</sup>.

Les doses d'HBPM s'expriment en unités 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<sup>®</sup> 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, comme pour INNOHEP (voir tableau ci-dessous).

Les HBPM sont le traitement de choix pour la prophylaxie des thromboses veineuses post-opératoires, le traitement des thromboses veineuses constituées, le traitement de l'angor instable (en association avec l'aspirine).

Les HBPM n'ont pas d'AMM pour le traitement de l'embolie pulmonaire sauf INNOHEP.

A ce jour, seul LOVENOX (40 mg une fois par jour) a une AMM pour la prévention des TVP en milieu médical.

Chaque HBPM possédant des propriétés pharmacologiques distinctes, il est recommandé de suivre les instructions du fabricant. Le tableau 6 résume les doses recommandées pour les 5 HBPM disponibles actuellement.

**TABLEAU 6**

**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**

<b>HBPM</b>	<b>Dose (U anti-Xa)</b>	<b>Héparinémie (U anti-Xa/mL)</b>	<b>Allongement du TCA</b>
<b><u>Prévention risque modéré</u></b>			
FRAXIPARINE <sup>®</sup>	3000/24h		
LOVENOX <sup>®</sup>	2000/24h <sup>(1)</sup>		
FRAGMINE <sup>®</sup>	2500/24h		
CLIVARINE <sup>®</sup>	1750/24h		
INNOHEP <sup>®</sup>	2500/24h <sup>(2)</sup>		
<b><u>Prévention risque élevé</u></b>			
FRAXIPARINE <sup>®</sup>	40 U/kg puis 60 U/kg/24h		
LOVENOX <sup>®</sup>	4000/24h <sup>(1)</sup>		
FRAGMINE <sup>®</sup>	5000/24h		
CLIVARINE <sup>®</sup>	4200/24h		
INNOHEP <sup>®</sup>	4500/24h <sup>(2)</sup>		
<b><u>Traitement curatif</u></b>			
FRAXIPARINE <sup>®</sup>	90 U/kg/12h	0.9	+ <sup>(4)</sup>
LOVENOX <sup>®</sup>	100 U/kg/12h <sup>(1)</sup>	1	+
FRAGMINE <sup>®</sup>	100 U/kg/12h	0.6	++
INNOHEP <sup>®</sup>	175 U/kg/24h	0.8	+++
FRAXODI <sup>®</sup>	180 U/kg/24h <sup>(3)</sup>	1.3	++

- (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) 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.
- (4) 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.

### 3.5.5 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 différente (tableau 6). La surveillance biologique peut se faire par exemple à la 48<sup>ème</sup> heure puis tous les 2 à 3 jours afin de dépister des signes d'accumulation.

### 3.5.6 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.

En conclusion, parce qu'elles sont aussi efficaces (sinon plus) que l'héparine standard, plus commodes dans leur utilisation (moins de surveillance biologique), probablement plus sûres (risque de thrombopénies plus faible) les HBPM sont en train de remplacer l'héparine standard dans la plupart de ses indications.

L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) constitue cependant une contre-indication formelle à l'utilisation des HBPM à dose curative. Dans ce cas, l'héparine standard (non éliminée par le rein) doit être utilisée.

D'autres produits sont en développement :

- fondaparinux, un pentasaccharide synthétique qui inhibe sélectivement le facteur Xa, par voie IV, s'est montré supérieur à l'enoxaparine dans la chirurgie orthopédique
- ximelagatran : prodrogue du mélagatran, inhibiteur direct de la thrombine, actif par voie orale, s'est montré aussi efficace que l'enoxaparine en chirurgie orthopédique

## **4 - THROMBOLYTIQUES.**

### 4.1 PHARMACOLOGIE DES THROMBOLYTIQUES.

#### 4.1.1 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

#### 4.1.2 Les médicaments

La streptokinase (STREPTASE<sup>®</sup>)

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 immune 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

L'urokinase (ACTOSOLV<sup>®</sup> urokinase, UROKINASE<sup>®</sup> Choay)

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de tissu rénal. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se pose pas.

c – L'alteplase, le r-tPA (ACTILYSE<sup>®</sup>).

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène est actuellement produit par des techniques de biologie moléculaire. Il n'y a pas de problème d'antigénicité. La fibrine catalyse l'interaction t-PA – 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.

d – La Reteplase, r-PA (RAPILYSIN<sup>®</sup>) et la tenecteplase, TNK-tPA (METALYSE<sup>®</sup>)

sont des dérivés modifiés de 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.

#### 4.1.3 Facteurs influençant la thrombolyse

Contrairement à ce qui est observé généralement pour les traitements anticoagulants où l'effet clinique est souvent proportionnel au degré d'hypocoagulabilité, la qualité de la thrombolyse in vivo n'est pas proportionnelle à l'intensité 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 le début d'organisation cellulaire, accessibilité du thrombus pour la drogue injectée et enfin sa richesse en plasminogène. Il est classique de dire que plus le thrombus veineux 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 3 heures qui suivent l'installation 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). La récurrence de thrombose témoigne de la persistance de la lésion coronaire qui a focalisé l'accident initial. Le thrombus plaquettaire développé au contact de la plaque ulcérée,

après disparition de sa composante fibrineuse, se retrouve en contact avec le courant sanguin et redémarre un thrombus rouge ; la thrombolyse génère la re-thrombose. Cela justifie des traitements complémentaires associés : aspirine (dès le diagnostic), héparine à dose curative sitôt que la fibrinémie est restaurée.

#### 4.2 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 ou à un clou 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, néoplasie 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.

Ces incidents sont plus fréquents dans les premières heures du traitement par la streptokinase, pendant la phase d'hyperplasminémie, mais ils peuvent survenir même en l'absence d'hyperactivité fibrinolytique circulante, parce que la thrombolyse est avant tout un phénomène localisé à la surface de la fibrine (cas du r-tPA et de ses dérivés).

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 antifibrinolytiques (aprotinine à la dose de 1 million d'unités par 10 kg de poids et acide epsilon amino caproïque à la dose de 2 à 4 grammes) dont l'effet est immédiat et corriger si nécessaire le taux du fibrinogène.

#### 4.3 LES INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE.

##### 4.3.1 Infarctus du myocarde

Les médicaments thrombolytiques améliorent le pronostic immédiat de l'infarctus. Lorsque la thrombolyse est réalisée moins de 3 heures après le début des symptômes, il est possible 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 % à 90 %. Le fibrinogène plasmatique s'effondre rapidement après le début de la perfusion, ce qui traduit l'existence d'une activité fibrinolytique circulante. Une absence de réponse biologique à la streptokinase, qui traduirait un titre très élevé d'anti-streptokinase (dû à une infection streptococcique ou à un traitement antérieur) s'observe très

rarement avec ces doses élevées. Simultanément, un traitement anti-agrégant (aspirine) et anticoagulant à dose curative (héparine) sont entrepris.

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 RAPILYSIN s'administre en deux bolus à 30 min d'intervalle (10 u par bolus) et la METALYSE en un seul bolus à une dose ajustée au poids.

Ces trois derniers produits sont les plus efficaces, ont une efficacité équivalente et ne se distinguent que par la commodité de leur mode d'administration dans un contexte d'urgence et de mise en œuvre préhospitalière par le SAMU. L'objectif dans l'infarctus en phase aigue, un flux TIMI 3 à 60', n'est obtenu que dans environ 65 % des cas, et les autres 35% sont donc des échecs

#### 4.3.2 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).

#### 4.3.3 Phlébites des membres inférieurs et thromboses artérielles périphériques

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

o o o o o

### **EXEMPLE TYPE DE LA CONDUITE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR UNE PHLEBITE PROFONDE DES MEMBRES INFÉRIEURS.**

#### OBSERVATION.

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	RESULTAT
J.1 9h	- demander bilan d'hémostase pour vérifier l'absence de contre-indication au traitement ; la numération des plaquettes permettra d'évaluer l'éventuelle apparition d'une thrombopénie sous héparine. Si antécédent de phlébite et si un déficit en AT III doit être recherché, le dosage d'AT III doit être demandé avant le début de l'héparinothérapie. La prescription du dosage n'est pas bien sûr systématique.	INR 1,2 TCA39" 38") Pq 285000/m3 (AT III 95%)
	* 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  
 en 2 seringues contenant 15 000 U chacune.  
 La perfusion est commencée après un bolus de 50 U/kg  
 (3000 U) pour atteindre immédiatement un plateau d'activité

J.1 13 h	- Contrôle biologique 4h après le début de la perfusion - Résultat insuffisant, passer à 600U/kg/jour soit 36 000 U	TCA 38" (31") Hép. 0.1 UI/ml
J.1 18h	- 4 h après la modification de posologie, contrôle biologique Le traitement est équilibré, maintenir la dose	TCA 80" (31") (Hép. 0,45 U/ml)
J.2 8h	- contrôle biologique Le traitement est équilibré, maintenir la dose	TCA 75" (31") (Hép. 0,4 U/ml)
J.2 20h	Prise d'un cp d'AVK à durée d'action longue : PREVISCAN	
J.3 8h	Contrôle biologique Traitement équilibré	TCA 85" (31") (Hép. 0,5 U/ml)
20h	Maintenir la dose : PREVISCAN 1cp	
J.4	idem à J.3	
J.5 8h	Surveillance du traitement héparinique, de la tolérance (plaquettes) et du traitement AVK Maintenir la dose d'héparine	INR 1.7 TCA 90" (31") (Hép. 0,4 U/ml) Pq : 290000/mm <sup>3</sup>
J.5 20h	PREVISCAN : 1 cp	
J.6 8h	comme J5	INR 2.8 TCA 110 "(31") (Hép. 0,4 U/ml)
J.6 20h	Stop héparine PREVISCAN : 1 cp	
J.7 8h	Surveillance AVK Surdosage : réduire la dose du soir	INR 4 TCA 60" (31")
J.7 20h	PREVISCAN : 3/4 cp	
J.9 8h	Surveillance AVK	INR 2.8

J. 11 8h

Surveillance AVK

INR 2.7

Le traitement AVK est équilibré  
espacer progressivement les contrôles  
2 fois par semaine pendant 15 jours,  
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.

***NB** - Bien que cela soit discuté par certains, 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 (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 d'une HBPM :

- à la dose de 80 à 100 U/kg 2 fois/jour (6000 U 2 fois par jour) par voie sous cutanée. Les modalités du relais par les AVK demeurent inchangées en cas de traitement par HBPM.
- INNOHEP ou FRAXODI auraient également pu être utilisés à raison de 175-180 U/kg, 1 fois par jour (voir tableau 6).

En l'absence de risque hémorragique identifié et d'insuffisance rénale (possibilité d'accumulation) la surveillance biologique n'est alors pas nécessaire, à l'exception dans tous les cas de la numération des plaquettes.