INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
REANIMATION - URGENCES

Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique Accident des anticoagulants

I-11-175 **I-11-182**

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

Objectifs :

- **Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (P).**
- **Adopter l'attitude pratique appropriée en fonction des signes et de la gravité d'un accident hémorragique et d'un accident sous antivitamine K.**
- **Déduire les mesures préventives en fonction des pathologies et des malades traités par anticoagulants.**

INTRODUCTION

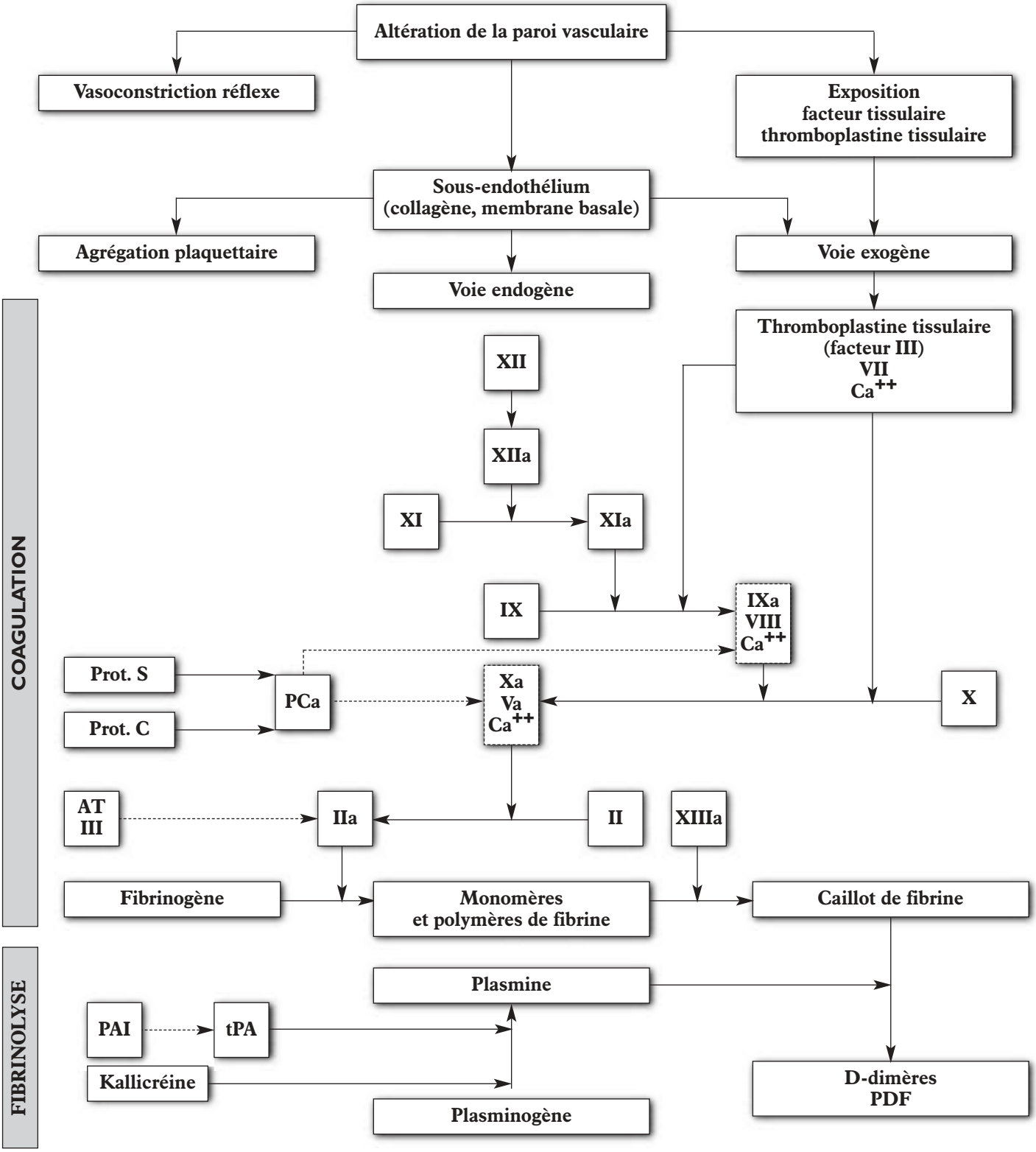
- Les médicaments antithrombotiques et anticoagulants sont d'un usage extrêmement fréquent dans un nombre sans cesse croissant de disciplines médicales et chirurgicales.
- Dans ce chapitre, nous étudierons successivement :
  - le schéma général de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse ;
  - les héparines ;
  - les antivitamines K ;
  - les fibrinolytiques ;
  - les anticoagulants non hépariniques ;
  - les thérapeutiques antiplaquettaires.
- Les modes d'action de ces différents antithrombotiques doivent être connus pour comprendre les modalités de leur surveillance, le dépistage et le traitement de leurs complications (hémorragiques, en particulier).
- De plus, ces médicaments sont souvent associés pour un maximum d'efficacité, mais au prix d'une complexité accrue concernant leur pharmacocinétique et leur surveillance et d'une fréquence également majorée d'effets secondaires.
- Enfin, les accidents de ces différents traitements seront exposés au sein de chaque chapitre. Le pronostic vital du patient est souvent engagé lors de la survenue d'une de ces complications (en particulier hémorragique). L'arrêt immédiat des médicaments antithrombotiques s'impose en cas de syndrome hémorragique.

LES HÉPARINES

A/ Généralités

- Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III (AT III).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier



LÉGENDES

XII : facteur XII.
XIIa : facteur XII activé.
Ca^{++} : calcium.
Prot. C : protéine C.
Prot. S : protéine S.
PCa : protéine C activée.

AT III : antithrombine III.
PDF : produits de dégradation de la fibrine.

PAI : inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène.
tPA : activateur tissulaire de plasminogène.
→ activation. ⇢ inhibition.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation qui provoque l'inactivation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate.
- L'action du complexe AT III-héparine est dirigée contre la thrombine et contre le facteur Xa (facteur Stuart activé).
- L'activité antithrombine (IIa) empêche l'extension de la thrombose en agissant contre la thrombine formée au voisinage du caillot.
- L'activité anti-Xa prévient l'apparition de la thrombose en empêchant l'apparition de thrombine circulante.
- Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.
- Les héparines non fractionnées possèdent une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa, tandis que les héparines de bas poids moléculaire ont une activité anti-Xa prédominante.

B/ Les héparines non fractionnées

1. Pharmacocinétique de l'héparine

a) Résorption
– L'héparine n'est pas résorbée après administration digestive, perlinguale. Elle ne peut être administrée que par voie sous-cutanée ou intraveineuse.
– L'héparine ne doit pas être associée à d'autres substances dans les flacons de perfusion ou dans les seringues d'injection (risque de formation de complexes insolubles).

b) Diffusion
– L'héparine ne franchit ni le péritoine, ni la plèvre, ni les méninges, ni le placenta.

c) Élimination
– L'héparine est dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes.

2. Formes pharmaceutiques, présentation
– Il existe des sels d'héparinate de sodium, de calcium et de magnésium.

a) Sels de sodium : héparine sodique
– Réservés à la voie intraveineuse.
– Titrés à 5 000 UI/ml.

b) Sels de calcium : héparine calcique, Calciparine
– Réservés à la voie sous-cutanée.
– Titrés à 25 000 UI/ml.

3. Modes d'administration, posologies

a) Traitement curatif
– L'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'héparine circulante efficace.
– L'héparine peut être administrée selon trois modalités.
– Perfusion intraveineuse continue (héparine sodique) :
  * elle assure une héparinémie constante et représente la meilleure méthode ;
  * la dose de charge initiale est de 50 UI/kg, suivie d'une perfusion de 15 à 25 UI/kg/h, adaptée en fonction des résultats biologiques, soit environ 500 UI/kg/24 h ;
  * le premier contrôle est fait 4 à 6 heures après le début de la perfusion, puis à n'importe quel moment.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Injections sous-cutanées (héparine calcique) :
  * elles sont faites toutes les huit heures ou toutes les 12 heures, soit 0,4 ml trois fois par jour pour un adulte de 70 kg, équilibrées selon les examens.

b) Traitement préventif

– L'héparine calcique est administrée par voie sous-cutanée toutes les huit heures ou douze heures à raison de 5 000 UI par injection, soit 0,2 ml trois fois par jour.

4. Surveillance biologique

● Elle ne s'effectue que lorsque l'héparine est utilisée à doses curatives. Elle repose sur deux types de tests.

a) Temps de céphaline + activateur (TCA)

– Très utilisé, sensible et reproductible.
– Explore l'ensemble de la coagulation à partir de la voie endogène.
– Doit être 1,5 à trois fois le temps du témoin.
– Si l'activateur est le kaolin, on parle de TCK.

b) Héparinémie

– Reflète la sensibilité in vivo d'un individu à l'héparine.
– Doit se situer entre 0,3 et 0,6 UI/ml de plasma.

5. Indications

● Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :
  – traitement préventif : administration de 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les huit heures (actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont préférées dans cette indication) ;
  – traitement curatif : héparinothérapie intraveineuse initialement, puis sous-cutanée avec relais par les antivitamines K (les HBPM sont préférées pour le traitement curatif des thromboses veineuses).
● Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
● Oblitération artérielle aiguë des membres.
● Accident vasculaire cérébral d'origine embolique.
● Substitution aux AVK lors de la grossesse.

6. Contre-indications

a) Contre-indications absolues

– Péricardite, dissection aortique.
– Endocardite.
– AVC hémorragique.
– Ulcère gastro-duodénal récent.
– Rétinopathie diabétique.
– Syndrome hémorragique majeur.
– Antécédents de thrombopénie à l'héparine.

b) Contre-indications relatives (imposant une adaptation des doses)

– Insuffisance hépatique ou rénale modérée.
– Grand âge.
– HTA sévère.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

C/ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

1. Caractéristiques biologiques

- Les héparines de bas poids moléculaire (PM) se caractérisent par :
  - une forte activité antifacteur Xa ;
  - une faible activité antifacteur IIa.
- Ces caractéristiques expliquent :
  - leur activité antithrombotique ;
  - leur faible activité anticoagulante.
- Elles ont également une activité antithrombolytique indirecte.
- Ces héparines ne modifient pas les tests de coagulation globaux. Leur activité biologique est mesurée par l'activité anti-Xa circulante :
  - 0,2 à 0,3 UI anti-Xa/ml en cas de traitement prophylactique ;
  - 0,5 à 1 UI anti-Xa/ml en cas de traitement curatif.
- La mesure de l'activité anti-Xa n'est en fait réalisée que dans certains cas particuliers :
  - insuffisance rénale modérée ;
  - obésité ;
  - patient à risque hémorragique ou utilisation de doses très élevées d'HBPM.
- La durée de vie de l'activité biologique anti-Xa permet une seule injection par 24 heures.

2. Caractéristiques – présentation

- Cinq produits sont actuellement sur le marché.
- Injection sous-cutanée.

a) Nadroparine = Fraxiparine, Fraxodi

– Pour Fraxiparine :

* 2 850 UI/jour en traitement préventif.
* 85 UI/kg 3 2 par jour en traitement curatif.

– Pour Fraxodi :

* 170 UI/kg/24 h, en une injection sous-cutanée, uniquement en traitement curatif.

b) Daltéparine = Fragmine

– Traitement préventif : 2 500 à 5 000 UI/j en une injection.
– Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

c) Énoxaparine : Lovenox

– Traitement préventif : 2 000 à 4 000 UI/j en une injection.
– Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

d) Reviparine = Clivarine

– Traitement préventif : 1 432 à 3 436 UI/j en une injection.
– Traitement curatif : 71 UI/kg, 3 2 par jour.

e) Tinzaparine = Innohep

– Traitement préventif : 2 500 à 4 500 UI/j en une injection.
– Traitement curatif : 175 UI/kg/24 h en une injection.

3. Indications

- Prophylaxie de la maladie thromboembolique.
- Traitement curatif des thromboses veineuses.
- Embolies pulmonaires de faible ou moyenne gravité.
- Angor instable et infarctus sans ondes Q.
- Prévention de la coagulation du circuit d'hémodialyse.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Contre-indications

- Idem héparines non fractionnées, plus clairance de la créatinine < 30 ml/minute.

D/ Accidents des traitements par héparine

1. Thrombopénie à l'héparine de type 2

- Mécanisme immunoallergique (anticorps sérique antiplaquette héparine-dépendant reconnaissant les complexes héparine-facteur 4 plaquettaire, de type IgG), non dose-dépendant. Cet IgG induit la synthèse de thromboxane A2 et la libération de sérotonine responsable de l'agrégation plaquettaire.
- Plus rare avec les HBPM.
- Thrombopénie parfois profonde, très grave par la menace thrombotique (par formation d'agrégats plaquettaires) plus qu'hémorragique. Les thromboses artérielles proximales sont particulièrement fréquentes et engagent le pronostic vital.
- Survient classiquement au cours de la deuxième semaine de traitement.
- À différencier de la thrombopénie bénigne (et plus fréquente) survenant plus précocement (avant le cinquième jour). (TIH de type I).

a) Conduite à tenir en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type 2

- Arrêter immédiatement l'héparine ; le relais par les HBPM est contre-indiqué.
- Prélèvement pour la mise en évidence dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine utilisée et pour le dosage par ELISA des anticorps anti-PF4.
- L'introduction (ou la poursuite) d'un traitement par AVK est formellement contre-indiquée, car peut-être responsable d'aggravation des phénomènes thrombotiques avec en particulier des nécroses cutanées extensives. Il faut attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000 pour introduire les AVK.
- Si le patient doit être anticoagulé, il faut introduire soit un héparinoïde (Danaparoïde : ORGARAN) ou un antithrombine direct (hirudine).
- La prévention de cet accident est la surveillance bi- ou trihebdomadaire du taux de plaquettes, avec arrêt immédiat de l'héparine en cas de thrombopénie et le relais héparine-AVK très précoce (introduction des AVK en même temps que l'héparine).

b) La survenue d'une thrombose sous héparine peut être due à :

– une thrombopénie à l'héparine ;
– un sous-dosage héparinique ;
– un déficit congénital en antithrombine III.

2. Accidents hémorragiques

- Généralement liés à un surdosage (mais une cause locale de saignement est à rechercher).
- Si l'accident est mineur : contrôle biologique immédiat et réajustement de la dose d'héparine.
- Si l'accident est majeur (hémorragie cérébro-méningée, digestive, syndrome hémorragique diffus) :
  – arrêt de l'héparine ;
  – contrôle biologique immédiat (hémostase + NFS-plaquettes) ;
  – parfois nécessité de transfuser des concentrés globulaires.
- On peut aussi utiliser un antidote : le sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 unités d'héparine) en injection intraveineuse lente.
- À utiliser dose pour dose, en tenant compte de l'heure et de la dernière injection d'héparine ; en cas d'héparinothérapie sous-cutanée, on peut être amené à répéter les injections.

3. Autres complications (surtout avec les héparines non fractionnées)

- Allergie : éruption prurigineuse, hyperéosinophilie.
- Ostéoporose avec un traitement héparinique de plusieurs mois.
- Alopécie si traitement prolongé.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Cytolyse hépatique (rare).
- Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie (très rare).

ANTIVITAMINES K

- Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants « indirects » parce qu'ils interviennent dans la synthèse hépatique de plusieurs protéines plasmatiques responsables de la coagulation.

A/ Modes d'action

- Les antivitamines K agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K- dépendants :
  - la prothrombine (II) ;
  - la proconvertine (VII) ;
  - le facteur antihémophilique B (IX) ;
  - le facteur Stuart (X).
- Ce mode d'action explique :
  - le temps de latence entre la première administration et l'apparition de l'effet thérapeutique ;
  - le temps de latence entre l'arrêt du traitement et la disparition de l'effet anticoagulant.
- Les AVK induisent de plus l'apparition dans le sérum des précurseurs inactifs des facteurs vitamino-K-dépendants, dénommés PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K).
- La protéine C et la protéine S, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, sont également vitamine-K-dépendantes.

B/ Formes pharmaceutiques

- Deux familles d'antivitamines K sont commercialisées :
- Les dérivés de l'indanédione
  - phénindione (Pindione) ;
  - fluindione (Préviscan).
- Les coumariniques
  - acénocoumarol (Sintrom) ;
  - warfarine (Coumadine) ;
  - tioclomarol (Apegmone).
- Ces différentes substances ont des délais et des durées d'action variables, courte, moyenne ou longue. La durée d'action indique le mode d'administration en 1 ou 2 prises quotidiennes selon le médicament utilisé (tableau I).

C/ Pharmacocinétique des antivitamines K

1. Résorption

- Résorption digestive presque complète et rapide.

2. Diffusion

- Forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique ; seule la forme libre est active.

3. Élimination

- Métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique.
- Demi-vie variable selon l'antivitamine K utilisée.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Tableau I. Principales antivitamines K utilisées					
Action	**Dénomination commune**	**Nom de spécialité**	**Début d'action (h)**	**Durée d'action (h)**	**Nbre de prises/24 h**
Courte	Phénindione	Pindione	18-24	48-96	1 à 2
Moyenne	Acénocoumarol Fluindione Tioclomalol	Sintrom Préviscan Apegmone	24-48	48-96 48-72 48-96	1
Longue	Warfarine	Coumadine	36	96-120	1

N.B. : La préférence va actuellement aux AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine) qui permettent d'obtenir des concentrations plus stables sur le nycthémère et une seule prise quotidienne.

D/ Surveillance biologique d'un traitement par les AVK

1. Temps de Quick (TP)

- Explore les facteurs II, VII, X mais aussi le facteur V, non sensible aux antivitamines K ; n'explore pas le facteur IX (antihémophilique B).
- Exprimé en pourcentage du temps normal de coagulation (11 à 13 s).
- Doit être compris entre 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace.
- Ne doit plus être utilisé aujourd'hui, l'INR devant être la référence.

2. INR *(International Normalized Ratio)*

- Les thromboplastines utilisées comme réactifs pour déterminer le TP sont différentes d'un laboratoire à l'autre, ce qui conduit parfois à des résultats très différents pour un même sérum entre deux laboratoires.

$$\text{INR} = \frac{(\text{Temps de Quick du malade})}{(\text{Temps de Quick du témoin})}^{\text{ISI}}$$

ISI : *International Standardized Index*

- L'INR est défini comme le rapport du TP du malade sur le TP du témoin, élevé à la puissance ISI.
- ISI est par définition égal à 1 pour la thromboplastine officielle, référence internationale.
- Chaque laboratoire fournit l'ISI correspondant à sa propre thromboplastine.
- L'INR permet donc de standardiser les résultats du TP et de supprimer les variations dues aux différents réactifs.
- Zones thérapeutiques :
  - INR entre 2 et 3 : prévention des embolies artérielles en cas de AC/FA, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires ;
  - INR entre 3 et 4,5 : prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.
- L'INR, permettant un contrôle plus rigoureux du traitement hypocoagulant, doit être utilisé de préférence au TP.

3. Autres tests (peu utilisés en pratique)

- Thrombotest d'Owren :
  - explore tous les facteurs vitamine K-dépendants ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– valeurs thérapeutiques entre 6 et 13 %.
- Le TCA est allongé par la prise d'AVK.

E/ Interactions médicamenteuses

- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Les principales sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

1. Potentialisateurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  – en diminuant la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ou en diminuant sa résorption intestinale (huile de paraffine) ;
  – en déplaçant l'antivitamine K liée à sa protéine vectrice (albumine), donc en augmentant la fraction libre active (clofibrate-sulfamide-AINS) ;
  – en inhibant le métabolisme hépatique des antivitamines K (azolés) ;
  – en agissant à un autre niveau de la coagulation, par exemple en inhibant l'agrégation plaquettaire, induisant un trouble de l'hémostase primaire qui s'ajoute à celui de la coagulation (aspirine).

2. Inhibiteurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  – en diminuant leur résorption intestinale (antiacides, laxatifs, Questran) ;
  – en augmentant leur métabolisme hépatique, par induction enzymatique (barbituriques, Tégrétol, carbamates, griséofulvine, rifampicine) ;
  – une alimentation riche en vitamine K (foie, choux, épinards…) diminue l'efficacité des AVK.

F/ Indications

N.B. : En pratique, il convient de vérifier dans le dictionnaire Vidal s'il n'existe pas d'interférence lors de tout traitement concomitant aux AVK.

- Le traitement par les antivitamines K est préventif ; les indications sont extrêmement débattues et affaire d'école.

1. Principale indication

- C'est la prévention de la maladie thromboembolique ; thromboses veineuses et embolies pulmonaires.

2. Autres indications

- Cardiopathies valvulaires (rétrécissement mitral).
- Troubles du rythme auriculaire.
- Certaines prothèses valvulaires.
- Déficit acquis en antithrombine III, en protéine C.

G/ Contre-indications

- Tous les troubles de l'hémostase.
- Toute lésion hémorragique : ulcère évolutif, tumeurs digestives ou rénales, angiomes, anévrisme intracérébral.
- Accident vasculaire cérébral récent hémorragique.
- Péricardite liquidienne.
- Femme enceinte ou allaitante (effet tératogène).
- Les autres contre-indications sont relatives (sujet âgé, antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, etc.) et doivent être discutées en fonction du rapport risque/bénéfice potentiel.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (liste non exhaustive)	
Potentialisation	**Inhibition**
Antifungiques azolés (Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole…)	Colestyramine (Questran)
	Sucralfate
Amiodarone (Cordarone)	Barbituriques
Allopurinol (Zyloric)	Rifampicine
Fluoroquinolones	Carbamazépine (Tégrétol)
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Griséofulvine
Aspirine	Phénytoïne
Sulfamides hypoglycémiants	Aliments riches en vitamine K
Sulfamides antibactériens	
Fibrate (Lipanthyl…)	
Statines	

H/ Accidents des AVK

- Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents (5 à 10 % des sujets traités).

1. Complications hémorragiques

- Elles peuvent être dues à une hypocoagulabilité excessive, mais aussi à une lésion locale qu'il faut chercher en dehors de toute hypocoagulabilité excessive.

a) Accidents mineurs

– Ils ont une valeur d'alarme :
  * gingivorragies ;
  * épistaxis ;
  * ecchymoses spontanées.

b) Accidents majeurs

– Leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance.
– Hémorragies du système nerveux central :
  * ce sont essentiellement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, les hématomes intracérébraux ou sous-duraux. Ce sont les localisations les plus graves.
– Hémorragies oculaires :
  * elles sont graves également, car elles compromettent le pronostic fonctionnel.
– Hémorragies digestives :
  * elles sont surtout gastro-duodénales ; elles doivent faire rechercher une cause locale et la prise de médicaments associés (aspirine et corticoïdes).
– Hématomes :
  * ils peuvent être de siège varié : gaine du psoas ou des droits, périrénaux, sous-cutanés.
– Autres accidents majeurs :
  * hémorragies surrénaliennes gravissimes, hémarthrose, hémorragies du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngées, rétropéritoine, hémopéricarde, épistaxis grave.

2. Complications non hémorragiques des AVK

- Peu fréquentes, surtout liées aux dérivés de l'indanédione : rashs cutanés, diarrhées, réactions fébriles ; surtout manifestations immuno-allergiques avec insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique et/ou médullaire.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

3. En cas de surdosage en antivitamines K

- On utilise la fraction PPSB (Kaskadil) à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente.
- On utilise la vitamine K en injection intraveineuse (1 à 2 mg IV), en cas d'accidents mineurs.

I/ Relais du traitement héparinique par les AVK

- Il est fondamental de maintenir l'hypocoagulabilité pendant le relais héparine-AVK.
- L'héparine ne peut être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques.
- Exemple :
  - J1 :
    * mise en route Préviscan, 1 cp/j ;
    * héparine pleine dose.
  - J2 ou J3 : INR
- INR trop bas (< 2) :
  - poursuivre héparine même dose ;
  - Préviscan, 1 cp 1/4 ;
  - nouveau test à J5.
- INR trop haut (> 4 ou 5) :
  - arrêt héparine ;
  - arrêt de Préviscan 24 h, puis reprise à 1/2 ou 3/4 cp ;
  - Nouveau test à J5.
- INR dans la zone voulue :
  - arrêt de l'héparine ;
  - continuer Préviscan, 1 cp/j ;
  - nouvel INR dans trois semaines.
- Un carnet de surveillance du traitement par AVK est remis au malade ; on insiste particulièrement sur la surveillance régulière de l'INR (toutes les deux à trois semaines tout au long du traitement).

FIBRINOLYTIQUES

A/ Mécanisme d'action des agents thrombolytiques

- Ce sont des enzymes activatrices du plasminogène qui convertissent le plasminogène en plasmine.
- La plasmine a une action protéolytique à la fois sur la fibrine et le fibrinogène.
- La lyse de la fibrine et du fibrinogène entraîne un effondrement progressif du fibrinogène sérique, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF), ainsi qu'une chute partielle des facteurs V et VIII.

B/ Indications

- Infarctus du myocarde à la phase aiguë (*QS*).
- Embolie pulmonaire massive (*QS*).
- Ischémie aiguë des membres inférieurs.

C/ Les différents produits disponibles

- Il existe deux familles de thrombolytiques (première et deuxième génération). Cependant, le thrombolytique idéal n'existe pas, et les produits disponibles obtiennent une efficacité et des effets secondaires très voisins dans les différentes études pratiquées.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1. Thrombolytiques de première génération

- Streptokinase : streptase, kabikinase.
- Urokinase (moins utilisée).

2. Thrombolytiques de deuxième génération

- rt-PA : Actilyse (produit « recombinant » activateur du plasminogène).
- tPa-TNK : Métalyse (s'administre en bolus unique).
- Rapilysin : rétéplase.
- Les produits sont employés par voie intra-veineuse.
- La streptase est obtenue à partir d'enzymes d'origine streptococcique et est donc immunogène.

D/ Contre-indications à l'utilisation des thrombolytiques

1. Contre-indications absolues

- Pathologie intracrânienne : néoplasie, anévrisme, chirurgie ou traumatisme récent, AVC < 2 mois.
- Péricardite.
- Endocardite.
- HTA non contrôlée.
- Rétinopathie proliférante, chirurgie oculaire récente.
- Intervention chirurgicale < 10 jours (chirurgie cérébro-médullaire < 2 mois).
- Ulcère gastro-duodénal évolutif.
- Ponction récente (< 24 à 48 h) d'une artère ou d'un organe sans possibilité de compression.
- Présence d'une hémorragie extériorisée.
- Tumeur maligne.
- Dissection aortique.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Troubles importants de la crase sanguine.
- Post-partum immédiat, grossesse.
- Spécifiques à la streptokinase :
  - traitement par la même molécule , 6 mois ;
  - infection streptococcique , 6 mois ;
  - allergie connue.

2. Contre-indications relatives

- Âge > 75 à 80 ans : en fait, on juge surtout le terrain et l'état physique du patient.
- Chirurgie assez récente (15 jours).
- Ponction assez récente (< 24 à 48 h) dans un territoire compressible.
- Antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastro-duodénal.
- Massage cardiaque externe vigoureux.
- Prothèse vasculaire en Dacron.
- Dysfonction hépatique.

E/ Complications

- Le risque est essentiellement hémorragique avec saignements aux points de ponction (parfois hématomes très importants), hématémèse, hémorragies intracrâniennes.
- En cas d'hémorragie grave, le traitement fibrinolytique peut être neutralisé en utilisant les antifibrinolytiques :
  - Aprotinine (106 U/10 kg de poids).
  - Acide tranexamique (10 mg/kg en IV).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

ANTICOAGULANTS NON HÉPARINIQUES

A/ Hirudine

1. Mécanisme d'action – pharmacologie

- Anticoagulant inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.
- Demi-vie courte, administration IV uniquement.
- Métabolisme rénal.

2. Les produits

- Lepirudine : Refludan.
- Desirudine : Revasc.

3. Indications

- Anticoagulation des malades avec thrombopénie de type II à l'héparine.

4. Surveillance du traitement

Par le TCA : cible 1,5 à 3 fois le temps du témoin.

5. Contre-indications

- Situations à risque hémorragique majeur.
- Endocardite, péricardite.
- Insuffisance rénale sévère.

6. Accidents

- Ce sont les hémorragies, parfois gravissimes (cérébrales).
- Il n'existe pas d'antidote. En cas d'hémorragie grave : arrêter la perfusion, traitement symptomatique.
- Autres complications : fièvre, allergies (dont choc anaphylactique), insuffisance rénale.

B/ Danaparoïde (Orgaran)

1. Mécanisme d'action

- C'est un héparinoïde de faible poids moléculaire à forte activité anti-Xa.

2. Indications

- Traitement préventif et curatif des patients ayant des antécédents ou atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II.

3. Surveillance du traitement

- Activité anti-Xa (entre 0,5 et 1 unité anti-Xa/ml en traitement curatif).

4. Contre-indications

- Situations à haut risque hémorragique.
- Péricardite, endocardite.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère (sauf si pas d'alternative thérapeutique).
- Test d'agrégation plaquettaire positif en présence de danaparoïde (5 à 10 % des cas de TIH de type II).

5. Accidents

- Hémorragies parfois gravissimes.
- Arrêter le traitement en cas d'hémorragie importante. Discuter des transfusions (plaquettes, globules rouges, PFC).
- Allergie.
- Thrombopénies (rares).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

C/ Pentasaccharide

- Fondaparinus : ARIXTRA®.
- Analogue structural du site actif de l'héparine sur la thrombine.
- Administration sous cutanée.
- Indications : traitement préventif des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.

INHIBITEURS DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

A/ Aspirine et AINS

- Voir question spécifique.

B/ Clopidogrel : Plavix

1. Antagoniste spécifique de l'adénosine diphosphate, antiagrégeant plaquettaire

2. Indications

- Artériopathie des membres inférieurs sévère.
- AVC ischémique de plus de sept jours.
- Angor instable, infarctus.
- Mise en place d'un stent coronaire (traitement de trois à quatre semaines).

3. Effets secondaires

- Hémorragies.
- Thrombopénie, neutropénies (rares).
- Troubles digestifs, diarrhée.
- Céphalées, vertiges.
- Allergie.

4. Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Hémorragie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse, allaitement.

N.B. : la ticlopidine (Ticlid) est remplacée par le Plavix dans toutes ses indications (nombreux effets secondaires avec le Ticlid).

C/ Dipyridamole : Cléridium, Persantine

1. Antiagrégeant plaquettaire, inhibant la recapture de l'adénosine

2. Indications

- Prévention de l'AVC.
- Adjuvant du traitement de la maladie coronaire.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

3. Effets secondaires
- Vasodilatation, flush.
- Allergie cutanée.
- Calculs biliaires.
- Crises angineuses par « vol coronaire ».
- Céphalées, troubles digestifs.

4. Contre-indications
- Hypersensibilité.
- Antécédent de lithiase biliaire due au produit.

D/ Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

1. Les produits
- Abciximab : RéoPro.
- Eptifibatide : Integrelin.
- Tirofiban : Agrastat.

2. Mécanisme d'action
- Antiagrégeants plaquettaires, en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand aux récepteurs IIb/IIIa des plaquettes.

3. Indications
- Infarctus du myocarde (RéoPro).
- Syndrome coronarien aigu, dont infarctus non Q (Integrelin, Réopro).
- Angioplasties coronaires.

4. Effets secondaires
- Hémorragies graves.
- Thrombopénies sévères.
- Allergie.

N.B. : Une hémorragie ou une thrombopénie sévères doivent faire arrêter le traitement immédiatement. Le traitement est symptomatique.

5. Contre-indications
- Hypersensibilité connue.
- Syndrome hémorragique.
- Tumeur.
- Processus expansif intracrânien.
- Thrombopénie.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère. ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier