

Traitement anticoagulant au cours de la thrombose veineuse

D. Boutarene

Service de Médecine Interne

Hopital Bachir Mentouri

Kouba

Introduction

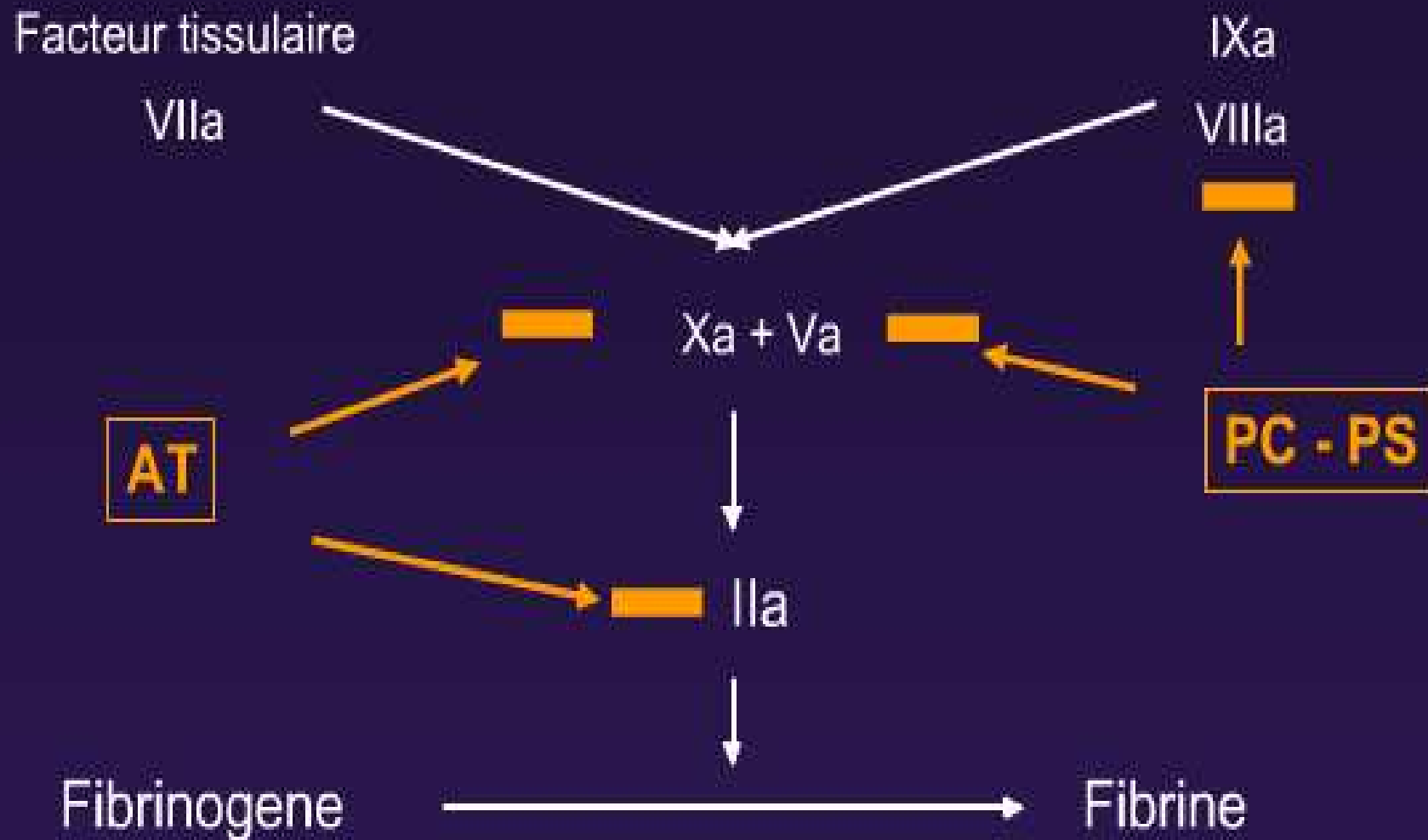
Depuis plus de 40 ans le trt anticoagulant est dominé par 2 classes :

les héparines et les AVK. Ces derniers constituent encore aujourd'hui l'Ac de référence pour les trt au long cours.

potentiellement dangereux : 1ere cause de iatrogénie médicamenteuse en France

17000 hospitalisations et 4000 morts par an

Systemes coagulant et anticoagulant physiologiques



Héparine non fractionnée: HNF

Mode d'action / pharmacocinétique :

- se lie à l'antithrombine III
- inactive + enzymes : thrombine (facteur IIa)
facteur Xa
- anti IIa > anti Xa
- durée de vie courte
- élimination rénale nulle
- ne traverse pas placenta

Caractéristiques : AC de l'urgence

et si interruption envisagée

HNF : Présentations

Voie IV : héparinate de Na ou de Ca

1 ml = 5000 ui

Voie S/C : héparinate de Ca

Indication : traitement curatif de la thrombose
à la phase aigue

HNF : Modes d'administration

- IV continue à la seringue électrique :

- . Bolus 50 à 100 ui /kg IVD puis
- . Perfusion continue : 500 ui/kg/j
- . TCA : 4ème heure puis /6 h \Rightarrow adapter dose
(grande variabilité individuelle)
- . Zone thérapeutique : TCA : 1,5 – 2,5 témoin
1 contrôle / 24 h

HNF : Modes d'administration

- Voie sous cutanée

- . 500 – 600 UI / kg/j en 2 ou 3 inj
- . TCA : 4 ème heure puis /4 h \Rightarrow adapter dose
- . Zone thérapeutique : TCA : 1,5 – 2,5 témoin
1 contrôle / 24 h

HNF : efficacité biologique

⇒ **zone d'efficacité Tc TCA 1,5 – 2.5 témoin**

. Héparinémie nécessaire :

TCA allongé avant Trt (Ac circulants)

absence d allongement malgré doses
élevées

(déficit antithrombine , syndrome
inflammatoire)

Complications de l'héparinothérapie

. Les Hgies en particulier majeures : les + fréquentes

(trt de 5 à 10 j : 0 à 4%)

fonction de intensité et durée du trt
et pathologies et trt associés)

Hémorragie sous héparine : CAT

- . Arrêt de l'héparine
- . Administrer l'antidote : sulfate de protamine
 - . 1 mg neutralise 100 UI d'HNF
 - . 1 mg neutralise 100 UI anti Xa d'HBPM
- . Réévaluer l'indication initiale (bénéfice/risque)

Complications de héparinothérapie

- . Ostéoporose : dépend de la dose et durée
- . Affections cutanées : hématome au point d'inj
nécrose cutanée
réaction urticarienne

Thrombopénie induite par l'héparine : TIH

- . Coagulopathie thrombogène
- . Qq soit dose, le mode d'adm, l'héparine
- . HNF 1/1000 > HBPM 1/100
- . Complication grave mettant en jeu le Pc vital et fonctionnel
- . 2 types I et II

Thrombopénie induite par l'héparine : TIH

- . **Type I** : précoce , dans les 48 heures diminution des plaquettes entre 100.000 150.000 : benin
 - . **Type II** : - entre **5 et 21 j** (+ tôt si réintroduction)
 - diminution franche et brutale **< 100.000**
 - rarement diminution de 50%
 - **associée à des thromboses**
 - artérielles : graves mais rares
 - veineuses : svt sévères et compliquées
- d'embolie pulm

Thrombopénie induite par l'héparine : TIH

thromboses px latentes : à rechercher
systématiquement

. **Mécanisme immuno-allergique** :

Ac anti-complexe héparine-facteur4 plaquettaire

Confirme le diagnostic.

CAT devant TIH

- . Dès suspicion clinique :
 - . Arrêt de l'héparine
 - . même sans thrombose adm trt de substitution car risque élevé de thrombose
 - .AVK : à éviter dans l'immédiat risque de thrombose par diminution de protéine C.
 - .Anti-agrégant plaq : inefficaces
 - . HBPM : + de 90 % reconnue par Ac associés
 - 2 trt : **Danaparoïde sodique**
Lépivudine

Prevention de TIH

- . Surveillance régulière des plaquettes 2 / sem
trt préventif ou curatif : **obligatoire**
- . Réduire si possible durée du trt
et relais précoce par AVK.

Contre-indications de l'HNF

. **Absolues :**

- . Atcd de TIH
- . Mdies hémorragiques constitutionnelles
- . Lésion organique susceptible de saigner
- . Hgie due à trouble d l'hémostase
- . Hgie intra-cérébrale
- . Anesthésie péridurale / rachi-anesthésie

Contre-indications de l'HNF

. **Relatives :**

- . AVC ischémique étendue à la phase aigue
si embolique : délai de 72 heures
- . HTA non contrôlée
- . Endocardite infectieuse aigue
- . Aspirine à dose antalgique, AINS, Dextran

Précautions et bilan minimum

- . Toujours s'assurer du Dc de thrombose
- . Rechercher les contre-indic
- . Bien peser le bénéfice/risque

- . Numération plaquettaire
- . Bilan sommaire de l'hémostase

TP

TCA

Situations particulières

- . Syndrome inflammatoire : doses + élevées
 - . Risque hémique ++ : > 80 ans
Insuf rénale / hépat
HTA . Ulcère GD
associé aux AINS
- ⇒ bien évaluer rapport bénéfice/risque
renforcer surveillance clinique et biologique

HBPM

- . Mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'héparine standard.
- . Ont simplifié le trt héparinique et sa surveillance

HBPM

- . Activité anti-Xa élevée,
anti-II faible
- . Elimination rénale sous forme active
- . Durée d'action : 12 à 20h après inj sous cut
- . 80 % des patients sont dans la zone
thérapeutique sans adaptation de poso
(biodisponibilité)

HBPM : Indications

Indications communes aux différentes HBPM

. **Traitement curatif thrombose aiguë :**

(clivarine, fragmine, fraxiparine, fraxodi, innohep, lovenox)

70 à 100 UI anti-Xa /kg/12h (2 inj)

175 UI anti-Xa/24h (1 inj)

. **Traitement préventif thrombose en chirurgie**

(clivarine, fragmine, fraxiparine, fraxodi, innohep, lovenox)

1 seule inj qq soit HBPM

Dose fonction du niveau de risque modéré ou élevé
et de HBPM

HBPM : Indications

Indications spécifiques : trt préventif en
médecine

Enoxaparine : 4000 UI

Insuf card III ou IV

Insuf Resp Aigue

Infect aigues ou affections rhumato

+ 1 FDR de MTEV

TVP + embol pulm

Tinzaparine : embol pulm sans signes de gravité

HBPM : surveillance

- . Plaquettes : 2/sem au moins 21 j
- . Pas de surveillance du TCA
- . Activité ant-Xa :
 - si poids extremes
 - IR modérée clairance 30 à 60 ml/minute
 - complication hgique

HBPM : contre-indications/complic

.Contre-indications : identiques à HNF

sauf insuffisance rénale :

CI absolues : curatif : IR sévère CI creat < 30

CI relatives : curatif : IR légère à modérée
30-60

préventif : IR sévère

.Complications : identiques à HNF

sauf TIH moins fréquentes.

Antivitamines K (AVK)

- . Actifs par voie orale
- . Mode d'action /pharmacocinétique :
 - inhibent la carboxylation hépatique des facteurs vitamine K dépendant (II, VII,IX,X) et aussi protéines C et S.
 - pas d'action sur les fact circulants, persistent selon leur demi-vie.
- ⇒ leur action est retardée (48 – 72) et persiste 2 à 5 j après arrêt.
- traversent placenta : contre-indic grossesse.
- passent dans le lait maternel : CI allaitement

Antivitamines K : spécialités

- Acénocoumarol= Sintrom®: 1/2 vie courte (8 h)
durée d'action 48-96 h
- Phénindione = Pindione®: 1/2 vie courte (5-10 h)
durée d'action 24-48 h
- Fluindione = Previscan®: 1/2 vie longue (30 h)
durée d'action 48 h
- Warfarine = Coumadine®: 1/2 vie longue (40 h)
durée d'action 96-120 h

Antivitamines K : surveillance biologique

- . INR : international normalized ratio
(TQ malade / TQ témoin)^{ISI}
- . le TQ : l'activité de 3 des 4 facteurs vit K dépendants (II, VII, X) et du V qui ne l'est pas.
- . ISI : international sensitivity index : sensibilité des thromboplastines.
- . INR : mode d'expression du TQ supprimant la variabilité des thromboplastines et des labo.

Antivitamines K : contre-indications

- . Potentiellement dangereux :
- . **Absolues** : insuf hépatique sévère
AAS forte dose, miconazole ,
phenylbutazone
allaitement, grossesse
intolérance au gluten
- .

Antivitamines K : contre-indications

. **Relatives :**

- . Lésion organique susceptible de saigner
- . Intervention récente (neuro-ch, ophtalmo)
- . Ulcère GD récent ou évolutif
- . V.O
- . HTA maligne : diast $>$ 120 mm Hg
- . AVC sauf embolie
- . IR sévère
- . AAS dose antalgiques, AINS

AVK: interactions médicamenteuses

- De nombreux médicaments interagissent avec le métabolisme des AVK (risque de sous mais surtout **surdosage +++**)
 - ains, miconazole, kétoconazole, aspirine, certains anti-dépr., chloramphénicol, latamoxef, nitroimidazolés, sulfamides anti-bactériens, sulfasalazine, allopurinol, amiodarone, cimetidine, fibrates, danazol, barbituriques, rifampicine, carbamazépine, phénitoïne, pansements gastriques etc.
 - bolus de solumédrol

AVK : mise en route d'un trt

. Relais Héparine – AVK :

- . ne pas modifier dose d'Héparine
- . dose initiale 1 cp
- . 1er contrôle INR : 48 h adapter dose
puis tous les 2 j
- . héparine interrompue après 2 INR corrects
à 24 h d' intervalle.
- . INR : 2/sem le 1 er mois
puis 1 à 2/mois selon stabilité

AVK : cas particuliers

- . **Sujet âgé** : > 75 ans le risque hémique double
tjrs tenir compte de :
 - altération de la fonction rénale,
 - chutes,
 - polymédications,
 - détérioration de la fonction mentale.

- . **Sujets non compliants**

AVK : cas particuliers

- . **Grossesse** : AVK traversent le placenta
Risque d'embryopathie max (6 – 12) sem
Risque d'hygie foetale au 3ème trimestre
⇒ AVK : contre-indic au 1 et 3 T, déconseillés au 2
- . **Allaitement** : à éviter
- . **Contraception** efficace car effet tératogène chez femme en âge de procréer.

AVK : gestion du surdosage / complications hémorragiques

Surdosage asymptomatique : INR cible 2-3

INR < 4	ne rien faire
4 < INR < 6	saut d'1 prise pas de vit K
6 < INR < 10	arrêt des AVK 1 à 2 mg vit K per os (grade A)
INR > 10	arrêt des AVK 5 mg de vit K per os (grade A)

AVK : gestion du surdosage / complications hémorragiques

Surdosage avec hémorragie : INR cible 2-3

- . Hémorragie mineure : CAT identique à sans. (1 à 2mg IV)
- . Hémorragie majeure : 'PPSB(pour arrêter Hémorragie)
vit K 10 mg per os ou IV (corriger INR)

AVK : education du patient

.Carnet : groupe sg

posologie

INR

Coordonnées du médecin

notion d'interaction médicamenteuse

risque d'hgies : spontanées ou non

éventualité de grossesse et contraception

signaler consult medic/chir/odonto

Durée du trt anticoagulant : ACCP 2008

- . 1er épisode de TVP secondaire à FDR transitoire
AVK 3 mois (grade IA)
- . 1er épisode de TVP idiopathique
AVK au moins 3 mois (grade IA)
après 3 mois évaluer bénéfice/risque
- . 1er épisode de TVP proximale idiopathique sans risque
hémique et trt bien équilibré
AVK au long cours (grade IA)

Durée du trt anticoagulant : ACCP 2008

- . 2eme épisode de TVP proximale idiopathique
AVK au long cours (grade IA)
- . TVP distale idiopathique
AVK 3 mois (grade 2B)
- . Cancers : 3 mois au minimum _ 6mois
HBPM tant que le cancer est évolutif (grade IA)

Pentasaccharides

- . Inhibiteurs synthétiques et spécifiques du facteur Xa :
fondaparinux
- . Efficacité et sécurité = HBPM
- . Avantage principal : pas TIH donc pas surveillance des plaquettes
- . Indications validées :
 - trt préventif : après PTH et PTG
 - fracture de hanche
 - chirurgie abdominale
 - patients médicaux à haut risque
 - trt curatif : thrombose veineuse / embol pulm

Pentasaccharides

- . posologie: : préventif : 2,5 mg 1 inj SC / j
curatif : 7,5 mg 1 inj SC / j
- . Contre-indications = HBPM
en particulier Insuf rénale
- . Surveillance : clearance creat avant trt
- . Dans la même classe : idraparinux biotinylé
action prolongée : 1 inj / sem

nouveaux anticoagulants

Anti-IIa directs

Anti-Xa directs

- Administration per os
- Efficacité immédiate
- Pas de contrôles INR

Anti-IIa directs

Dabigatran : seul à avoir AMM

- . Fixe thrombine libre et liée au caillot
- . Elimination : 80 % rénale

Contre-indic : Insuf rénale sévère

- . Efficacité = enoxaparine
- . Indic : 1 seule validée trt préventif / PTH et PTG
- . Pas de surveillance
- . Posologie : 110 mg per os 2 / j
- . Associations contre-indic : quinidine, amiodarone
vérapamil clarithro, rifampicine

Anti-Xa directs

Rivaroxaban : seul à avoir AMM

- . Fixe thrombine libre et liée au caillot
- . Elimination : 60 % rénale
- . Efficacité sup à enoxaparine
- . Indic : 1 validée trt préventif / PTH et PTG
- . Posologie : 1 prise /j cp à 10 mg

Conclusion

Un traitement anticoagulant est toujours potentiellement dangereux.

Seul un respect strict des règles de prescription et de surveillance et une évaluation renouvelée du rapport bénéfice risque peuvent mettre à l'abri de complications parfois graves.

Celà en attendant que les très prometteurs nouveaux anticoagulants fassent leurs preuves.