



Les anticoagulants : mise au point en 2009

Amandine Plaziat-Decourcelle

► To cite this version:

Amandine Plaziat-Decourcelle. Les anticoagulants : mise au point en 2009. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01898319

HAL Id: hal-01898319

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01898319>

Submitted on 18 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Les anticoagulants : mise au point en 2009

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
Le 2 juillet 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Amandine PLAZIAT-DECOURCELLE**
née le 27 août 1982 à Montauban (82)

Membres du Jury

Président : M. Gérard CATAU, Maître de conférences

Juges : M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier, CHU de Nancy
M. Nadine PETITPAIN, Praticien attaché, CHU de Nancy

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Les anticoagulants : mise au point en 2009

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
Le 2 juillet 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Amandine PLAZIAT-DECOURCELLE**
née le 27 août 1982 à Montauban (82)

Membres du Jury

Président : M. Gérard CATAU, Maître de conférences

Juges : M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier, CHU de Nancy
M. Nadine PETITPAIN, Praticien attaché, CHU de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

A notre président de thèse,

Monsieur le Docteur G.CATAU

Maître de Conférences en pharmacologie et Directeur des études à la faculté de pharmacie de Nancy

Université Henry Poincaré, Nancy I.

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Pour les connaissances en pharmacologie que vous nous avez apportées le long de notre cursus, en cours magistral ou en unité d'enseignement,

Nous vous exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur P.TRECHOT

Docteur en Pharmacie

Praticien hospitalier

CHU Nancy

Pour nous avoir confié ce sujet,

Pour les connaissances que vous nous avez apportées durant notre stage hospitalier,

Pour vos encouragements, votre disponibilité et vos précieux conseils,

Veillez trouver en cet ouvrage le témoignage de notre profonde admiration.

A notre juge,

Madame le Docteur N.PETITPAIN

Docteur en pharmacie

Praticien attaché

CHU Nancy

Pour nous avoir consacré beaucoup de votre temps aux corrections,

Pour avoir si gentiment accepté de juger notre travail,

Veillez recevoir mes sincères remerciements.

A Léane, ma fille,

Pour tous ces moments volés par mon travail et mes recherches,

Pour l'amour et le bonheur que tu m'apportes chaque jour depuis ta naissance,

Je suis fière de toi mon ange,

A Vincent, mon âme sœur,

Pour avoir su patienter et m'encourager depuis le début,

Pour avoir été toujours à mes côtés et avoir cru en moi,

Pour l'amour inconditionnel que tu me portes depuis toutes ces années,

A mes parents pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris,

Pour m'avoir aidée dans les différentes étapes de ma vie et pour m'avoir soutenue,

Pour l'amour que vous m'avez donné,

A mes grands parents, pour avoir toujours cru en moi,

Vous qui n'êtes plus de ce monde pour partager ce moment avec moi,

Je ne vous oublierai jamais et je suis sûre que les étoiles que vous êtes devenus continuent à veiller sur moi,

A mon frère, ma sœur, mon beau-frère et ma belle sœur,

Pour m'avoir supportée toutes ces années.

A mes beaux parents, Marinou et Patrick, pour m'avoir porté tout cet amour et toute cette confiance,

A ma tante Brigitte et mon oncle Titou,

Pour m'avoir recueillie au moment où j'en avais besoin,

Pour m'avoir encouragée comme votre propre fille,

A Sabi, Jérôme, Frédéric et Sandrine,

Pour m'avoir hébergée et soutenue,

A tous mes beaux-frères et belles sœurs,

A mes neveux et nièces, Alexandre, Maëva, Florian, Lorens, Mickaël, Océane, Shirley, Tiphanie, Clément, Nolan, Océane et Noéline,

A mes tantes, oncles, cousins et cousines,

A toute ma famille,

A toute l'équipe de la pharmacie Paulus, Mr et Mme Paulus, Sylvie C, Ghislaine, Sylvie W, Lydia et Francine,

Pour l'accueil que vous m'avez réservé durant mon stage et pour tout ce que vous m'avez appris,

A toute l'équipe du CRPV de Nancy,

Pour tous les bons moments passés parmi vous et pour m'avoir aidée,

A toutes mes amies, Caroline, Aurélie, Marthe, Aurélie, Aurélia, Hélène, Amélie et tous les autres,

Pour m'avoir soutenue et aidée pendant toutes les années que nous avons partagées,

Je dédie cette thèse.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Introduction	17
1^{ère} partie La coagulation	19
I. Historique	20
II. L'hémostase	23
2.1 L'hémostase primaire	24
2.2 La coagulation	25
2.2.1 Les facteurs de la coagulation	25
2.2.2 La cascade de la coagulation	27
2.2.3 Régulation de la coagulation	28
2.2.4 Les anticoagulants	29
2.3 La fibrinolyse	31
2ème partie Les Traitements.....	33
I. Les Héparines	34
1.1 Historique	34
1.2 Préparation.....	35
1.3 Structure	36
1.4 Propriétés pharmacologiques	37
1.5 Les héparines non fractionnées ou HNF	38
1.5.1 Spécialités commercialisées	38
1.5.2 Propriétés pharmacocinétiques	39
1.5.3 Indications et posologies	40
1.6 Les héparines de bas poids moléculaires ou HBPM.....	41
1.6.1 Spécialités commercialisées	41
1.6.2 Propriétés pharmacocinétiques	42
1.6.3 Indications et posologies	43
1.7 Héparines, grossesse et allaitement	45
1.8 Héparines et insuffisance rénale	46
1.9 Surveillance du traitement	47
1.10 Les effets indésirables	49
1.10.1 Les hémorragies.....	49
1.10.2 Les thrombopénies.....	51
1.10.3 Les thrombocytoses	56
1.10.4 Réactions cutanées.....	57

1.10.5 L'ostéoporose	58
1.11 Interactions médicamenteuses [59]	59
1.12 Contre-indications	60
II. Les antivitamines K (AVK)	62
2.1 Historique	62
2.2 Structure	63
2.3 Mécanisme d'action	64
2.4 Spécialités.....	66
2.5 Pharmacocinétique	66
2.5.1 Absorption	66
2.5.2 Biodisponibilité	66
2.5.3 Distribution.....	67
2.5.4 Métabolisme et élimination	67
2.5.5 Variabilité interindividuelle et résistance aux AVK.....	67
2.6 Surveillance du traitement.....	69
2.6.1 Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP).....	69
2.6.2 L'INR	70
2.7 Posologies.....	72
2.8 Conduite à tenir en cas de surdosage.....	73
2.9 Modalités du relais héparines-AVK	75
2.10 Chirurgie programmée et AVK.....	75
2.11 Grossesse et AVK	76
2.12 Effets indésirables	77
2.12.1 Hémorragies	77
2.12.2 Manifestations allergiques.....	79
2.12.3 Autres effets indésirables	81
2.13 Interactions médicamenteuses.....	81
2.13.1 Interactions pharmacodynamiques	81
2.13.2 Interactions pharmacocinétiques	82
2.13.3 Interactions liées au métabolisme des facteurs de la coagulation.....	83
2.13.4 Interaction entre le paracétamol et les AVK	83
2.13.5 Synthèse des interactions.....	84
2.14 Contre indications.....	86

III. Le fondaparinux (Arixtra®)	87
3.1 Historique	87
3.2 Structure	87
3.3 Spécialité	88
3.4 Propriétés pharmacologiques	88
3.5 Propriétés pharmacocinétiques	89
3.5.1 Absorption	89
3.5.2 Distribution	89
3.5.3 Métabolisme	89
3.5.4 Elimination	89
3.6 Indications	89
3.7 Posologies	90
3.8 Surveillance du traitement	91
3.9 Conduite en cas de surdosage	91
3.10 Grossesse et allaitement	91
3.11 Fondaparinux et insuffisance rénale	91
3.12 Effets indésirables	92
3.13 Interactions médicamenteuses	93
3.14 Contre indications	93
3.15 Un dérivé du fondaparinux : l'idraparinux	93
IV. Le danaparoïde sodique (Orgaran®)	94
4.1 Structure	94
4.2 Spécialité	95
4.3 Mécanisme d'action	95
4.4 Propriétés pharmacocinétiques	95
4.5 Indications et posologies	96
4.6 Précautions d'emploi	96
4.7 Conduite à tenir en cas de surdosage	97
4.8 Effets indésirables	97
4.9 Interactions médicamenteuses	97
4.10 Contre indications	97
V. Les inhibiteurs directs de la thrombine	98
5.1 Les inhibiteurs peptidiques : les dérivés de l'hirudine	98
5.1.1 Historique	98

5.1.2 Structure	98
5.1.3 Spécialités.....	99
5.1.4 Mécanisme d'action.....	100
5.1.5 Propriétés pharmacocinétiques.....	101
5.1.6 Indications et posologies	101
5.1.7 Surveillance du traitement.....	102
5.1.8 Grossesse et allaitement	102
5.1.9 Effets indésirables	102
5.1.10 Interactions médicamenteuses.....	102
5.1.11 Contre indications.....	102
5.2. Les inhibiteurs non peptidiques.....	103
5.2.1 Historique	103
5.2.2 Le dabigatran.....	103
5.2.3 Mécanisme d'action.....	104
5.2.4 Structure	105
5.2.5 Propriétés pharmacocinétiques.....	105
5.2.6 Indications et posologies	106
5.2.7 Surveillance du traitement.....	106
5.2.8 Grossesse et allaitement	106
5.2.9 Effets indésirables	107
5.2.10 Conduite à tenir en cas de surdosage.....	107
5.2.11 Interactions médicamenteuses.....	107
5.2.12 Contre-indications	108
VI. Inhibiteur direct du facteur Xa : le rivaroxaban	109
6.1 Spécialité	109
6.2 Structure	109
6.3 Mécanisme d'action	110
6.4 Propriétés pharmacocinétiques.....	110
6.5 Indication et posologies.....	110
6.6 Surveillance du traitement.....	111
6.7 Grossesse et allaitement	111
6.8 Insuffisance rénale.....	111
6.9 Effets indésirables	111
6.10 Interactions médicamenteuses.....	112

6.11 Contre indications.....	112
3^{ème} partie Discussion.....	113
I. Les héparines.....	114
II. AVK et iatrogénie.....	115
2.1 Etude EMIR 2007.....	115
2.2 Approche du coût des effets indésirables liés aux AVK	116
2.3 Les cliniques d'anticoagulants	117
2.5 Autosurveillance de l'INR.....	118
2.6 Le cas du PREVISCAN®	120
2.7 Conseils aux patients	120
Conclusion.....	122

Table des illustrations

Figures :

Figure n°1 : *Schéma général de l'hémostase*

Figure n°2 : *Formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc*

Figure n°3 : *Cascade de la coagulation*

Figure n°4 : *Les traitements anticoagulants : sites d'action sur la cascade de la coagulation*

Figure n°5 : *Processus de fibrinolyse*

Figure n°6 : *Structure chimique de l'héparine*

Figure n°7 : *Potentialisation de l'activité de l'AT III par l'héparine*

Figure n°8 : *Mécanisme d'action des héparines selon la taille des chaînes polysaccharidiques*

Figure n°9 : *Physiopathologie de la TIIH de type II*

Figure n°10 : *Modèle de l'iceberg de Warkentin*

Figure n°11 : *Structure des AVK*

Figure n°12 : *Structure de la vitamine K*

Figure n°13 : *Mécanisme d'action des AVK*

Figure n°14 : *Droite d'étalonnage de Thivolle*

Figure n°15 : *Conduite à tenir en cas de surdosage associé à une hémorragie grave*

Figure n°16 : *Structure chimique du fondaparinux*

Figure n°17 : *Mécanisme d'action du fondaparinux*

Figure n°18 : *Structure du danaparoïde sodique*

Figure n°19 : *Structure des hirudines et sites de liaison avec la thrombine*

Figure n°20 : *Action des hirudines sur la thrombine libre et liée à un thrombus*

Figure n°21 : *Mécanisme d'action des inhibiteurs directs de la thrombine*

Figure n°22 : *Structure chimique du dabigatran*

Figure n°23 : *Structure chimique du rivaroxaban*

Figure n°24 : *Carnet patient « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK »*

Figure n°25 : *Coaguchek®, système d'autosurveillance de l'INR*

Tableaux :

Tableau n°1 : *Les facteurs de la coagulation*

Tableau n°2 : *Les HNF*

Tableau n°3 : *Indications et posologies des HNF*

Tableau n°4 : *Les HBPM*

Tableau n°5 : *HBPM : différents poids moléculaires*

Tableau n°6 : *Indications et posologies des HBPM*

Tableau n°7 : *Insuffisance rénale et héparines : synthèse*

Tableau n°8 : *Les interactions médicamenteuses*

Tableau n°9 : *Les AVK*

Tableau n°10 : *Pharmacocinétique des AVK*

Tableau n°11 : *Indications et valeurs cibles de l'INR*

Tableau n°12 : *Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique*

Tableau n°13 : *Les interactions médicamenteuses : synthèse*

Tableau n°14 : *Présentations du fondaparinux*

Tableau n°15 : *Les effets indésirables : synthèse*

Tableau n°16 : *Présentation du danaparoïde*

Tableau n°17 : *Présentation des dérivés de l'hirudine*

Tableau n°18 : *Présentation du dabigatran*

Tableau n°19 : *Le rivaroxaban*

Introduction

Si de nos jours le processus physiologique de la coagulation est en grande partie élucidé, la pathologie thrombo-embolique est devenue une préoccupation majeure de par sa fréquence et sa gravité.

La possibilité de la prévenir et de la traiter grâce aux substances anticoagulantes motive depuis de nombreuses années la recherche de l'anticoagulant idéal.

Deux grandes classes dominent cette famille thérapeutique majeure : les héparines et les anti-vitamines K.

L'arsenal thérapeutique s'enrichit actuellement de nombreuses molécules qui restent cependant en cours d'évaluation.

Ce travail abordera, dans une première partie, l'état actuel des connaissances sur la coagulation.

La deuxième partie sera consacrée à une mise au point sur les traitements anticoagulants actuellement disponibles et leurs principaux effets indésirables.

La discussion abordera des notions socio-économiques et précisera la place du pharmacien dans la conduite et la surveillance d'un traitement anticoagulant.

1^{ère} partie

La

coagulation

I. Historique

Depuis la plus haute antiquité, le sang et son rapport à la vie ont attiré l'attention des hommes et des médecins [51].

L'histoire des hémorragies commencerait sur un mur de la grotte préhistorique d'Altamira. Très tôt, s'est posée à l'homme la question de l'arrêt des hémorragies. Platon et Aristote ont, en leur temps, affirmé la présence dans le sang de fibres rendues fluides par la chaleur du corps, qui se solidifiaient quand le sang sortait des veines. Vingt siècles plus tard, Hewson rapportait les premières observations qui contredisaient la théorie de Platon en expliquant que c'était l'exposition à l'air qui provoquait la coagulation. A la même époque, Petit, chirurgien français, confirmait que le phénomène de coagulation était responsable de l'arrêt des hémorragies et non la vasoconstriction seule [6].

- Découverte des plaquettes :

La mise au point des premières lentilles achromatiques permit la découverte des plaquettes à la fin du XIX^{ème} siècle. Donné, médecin à l'Hôtel Dieu à Paris, fut le premier à faire une description du « troisième élément du sang », après les globules rouges découverts au XVII^{ème} siècle et les globules blancs au XVIII^{ème} siècle. Il les appela « globulins » car ces éléments étaient plus petits que les globules.

Ce troisième élément du sang fut également décrit à cette époque par Addison, Gulliver, Hayem et Bizzozzero [6].

Hayem en fit une description précise mais fit l'erreur de croire que les plaquettes étaient les précurseurs des globules rouges et les appela « hémotoblastes ».

En 1882, Bizzozzero les nomma « piastrine » signifiant « petites plaques », à l'origine du nom actuel [23].

Hayem et Bizzozzero avaient établi l'existence de relations entre plaquettes et paroi vasculaire lors de l'altération d'un vaisseau. A cette époque, les mécanismes de la coagulation n'étaient que partiellement connus, puisque seuls la thrombine et le fibrinogène étaient identifiés.

- Histoire des facteurs de la coagulation :

La connaissance des facteurs impliqués dans la coagulation s'est faite très progressivement [6].

- Le fibrinogène ou facteur I a été isolé pour la première fois du plasma par Denis de Commercy en 1858.
- La thrombine a été décrite par Schmidt en 1892, tout d'abord sous le nom de « fibrin ferment », puis sous le nom définitif de thrombine.
- La prothrombine ou facteur II fut également décrite par Schmidt. Ayant remarqué que la thrombine ne pouvait exister dans le sang circulant sans induire sa coagulation, il fit l'hypothèse de l'existence d'un précurseur, qui fut nommé prothrombine.
- La thromboplastine tissulaire ou facteur III a vu son rôle de facteur tissulaire dans la coagulation affirmé par Schmidt en 1861, qui parlait de substances zymoplastiques. Le terme de thromboplastine est dû à Nolf en 1938.
- Le calcium ou facteur IV a été impliqué par Morawitz dans le premier temps de la coagulation, au moment de la transformation de la prothrombine en thrombine.
- La pro-accéléline ou facteur V a été décrit par Quick sous le nom de facteur labile puis Astrup lui donna le nom de pro-accéléline.
- Le facteur VI : forme active du facteur V décrit par Owren.
- La pro-convertine ou facteur VII : décrit par Alexander en 1951.
- Le facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII
- Le facteur anti-hémophilique B ou facteur IX
- Le facteur Stuart (facteur X)
- La thromboplastine plasmatique (facteur XI) : décrit par Rosenthal en 1957. Ce facteur porte à ce jour son nom.
- Le facteur Hageman (facteur XII) : décrit par Ratnoff en 1950.
- Le facteur stabilisant la fibrine (facteur XIII) : décrit par Laki et Lorand en 1948.

- Histoire de la cascade de la coagulation :

Trois questions fondamentales n'ont cessé, tout au long du XXème siècle, de préoccuper les chercheurs : pourquoi et comment saigne-t-on, quel est le mécanisme de la coagulation et comment expliquer la fluidité du sang ?

Morawitz [6] fut le premier à proposer une construction rationnelle en deux temps :

- transformation de la prothrombine en thrombine sous l'influence des thromboplastines tissulaires et des ions calcium.
- transformation du fibrinogène en fibrine sous l'influence de la thrombine.

A côté de cette voie dite « extrinsèque » décrite par Morawitz, il fut envisagé une voie dite « intrinsèque » de formation de cette même thrombine. Cette voie se présente comme une série de cascades enzymatiques, chaque événement enzymatique annonçant et préparant le suivant.

II. L'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui s'opposent aux saignements ou aux thromboses spontanées. Elle permet à la fois l'arrêt d'une hémorragie et la reperméabilisation des vaisseaux après une effraction vasculaire.

L'hémostase résulte de trois processus complémentaires :

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

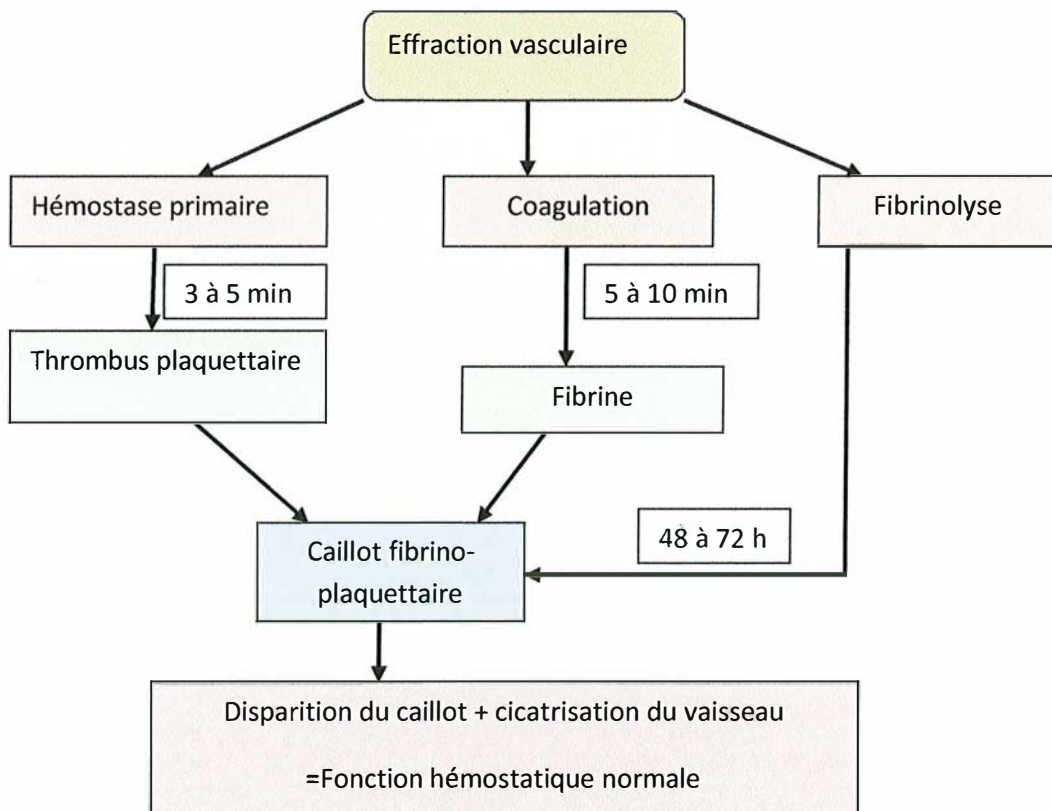


Figure n°1

Schéma général de l'hémostase

2.1 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est un processus physiologique essentiel au maintien de la fluidité du sang (homéostasie). Elle représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs de la coagulation. L'endothélium vasculaire est une surface non thrombogène à l'état physiologique, composé d'une monocouche de cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux.

Lors d'une brèche vasculaire, l'endothélium est endommagé et le sous-endothélium est soudainement exposé à la circulation. Les plaquettes vont adhérer à cette surface thrombogène composée de collagène et de protéines adhésives telles que la fibronectine, la thrombospondine et la laminine. Cette adhésion se fait grâce à l'interaction d'un complexe glycoprotéique de la membrane plaquettaire, le récepteur GP Ib, avec le facteur von Willebrand, présent à la surface du sous endothélium.

L'activation des plaquettes initiée par l'adhésion est renforcée par l'ADP, libéré par les tissus lésés et par le thromboxane A2, issu de l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Il s'ensuit une activation plaquettaire avec changement de conformation des récepteurs GP IIb-IIIa. Les plaquettes activées vont libérer le contenu de leurs granules provoquant le recrutement d'autres plaquettes. Les plaquettes s'agrègent grâce à la formation de ponts entre le fibrinogène circulant et les récepteurs GP IIb-IIIa. Ceci forme progressivement le « clou plaquettaire », appelé également thrombus blanc, qui permet l'obstruction de la brèche vasculaire.

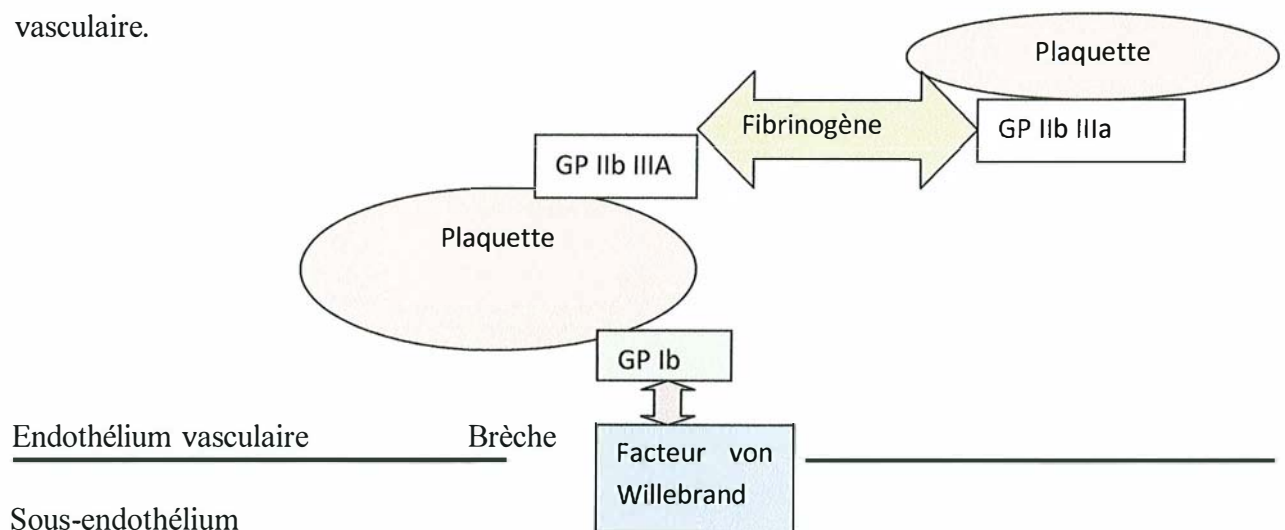


Figure n°2

Formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc

Les médicaments qui empêchent l'agrégation plaquettaire sont appelés anti-agrégants plaquettaires.

Leur classification, selon le mode d'action, est la suivante :

- L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la voie métabolique de l'acide arachidonique par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire. Ces molécules inhibent ainsi la synthèse des endoperoxydes cycliques dont le thromboxane A₂.
- La ticlopidine (TICLID®) et le clopidogrel (PLAVIX®) inhibent l'activation des plaquettes en empêchant la liaison de l'ADP à son récepteur membranaire.
- Les inhibiteurs du récepteur GP IIb-IIIa bloquent l'étape finale de l'agrégation plaquettaire: l'abciximab (REOPRO®), anticorps monoclonal chimérique, produit par génie génétique, l'éptifibatide (INTEGRILIN®) et le tirofiban (AGRASTAT®).
- Des molécules augmentent la concentration d'AMP cyclique membranaire par inhibition de la phosphodiésterase responsable de sa dégradation. Ce sont l'iloprost (ILOMEDINE®) et le dipyridamole (PERSANTINE®).

2.2 La coagulation

La coagulation est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il s'agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives.

2.2.1 Les facteurs de la coagulation

La plupart des facteurs de la coagulation sont des protéines synthétisées dans le foie sous forme monocaténaire, excepté le facteur XI qui est bicaténaire. Les facteurs II, VII, IX et X sont vitamines K dépendants ; ils subissent dans l'hépatocyte, une gamma-carboxylation sous l'action d'une carboxylase ayant la vitamine K pour cofacteur.

L'activation des facteurs de la coagulation se fait par clivage protéolytique et conduit à la formation de protéases bicaténaires, qui possèdent toutes une sérine dans leur site actif.

Tableau n°1

Les facteurs de la coagulation

Facteur	Synonyme	Lieu de synthèse	Demi-vie plasmatique	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	4-6 jours	Non
II	Prothrombine	Foie	3-4 jours	Oui
V	Pro-accéléline	Foie et système réticulo-endothélial	15-24 heures	Non
VII	Proconvertine	Foie	4-6 heures	Oui
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-14 heures	Non
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie	20-28 heures	Oui
X	Facteur Stuart	Foie	48-60 heures	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	48 heures	Non
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70 heures	Non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie	3-7 jours	Non

2.2.2 La cascade de la coagulation

- La voie exogène ou extrinsèque:

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire. Il est démasqué lors d'une lésion endothéliale ou tissulaire, mais il peut également être exprimé sous l'action des cytokines inflammatoires.

La fixation du facteur VII au facteur tissulaire induit son activation en facteur VIIa. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa est le principal initiateur de la coagulation. Ce processus est désigné sous le terme « système extrinsèque » ou « voie exogène » de la coagulation.

- La voie endogène ou intrinsèque:

Le facteur XIIa permet l'activation du facteur XI, puis le facteur XIa protéolyse le facteur IX en présence d'ions calcium. La vitesse d'activation du facteur X par le facteur IXa est accélérée par la formation d'un complexe enzymatique, le complexe « ténase » formé à la surface des plaquettes activées.

Un complexe similaire au complexe « ténase », le complexe « prothrombinase » formé par les facteurs Xa, Va associés à des ions calcium (Ca^{2+}) et des phospholipides (PL), est responsable de la génération de thrombine.

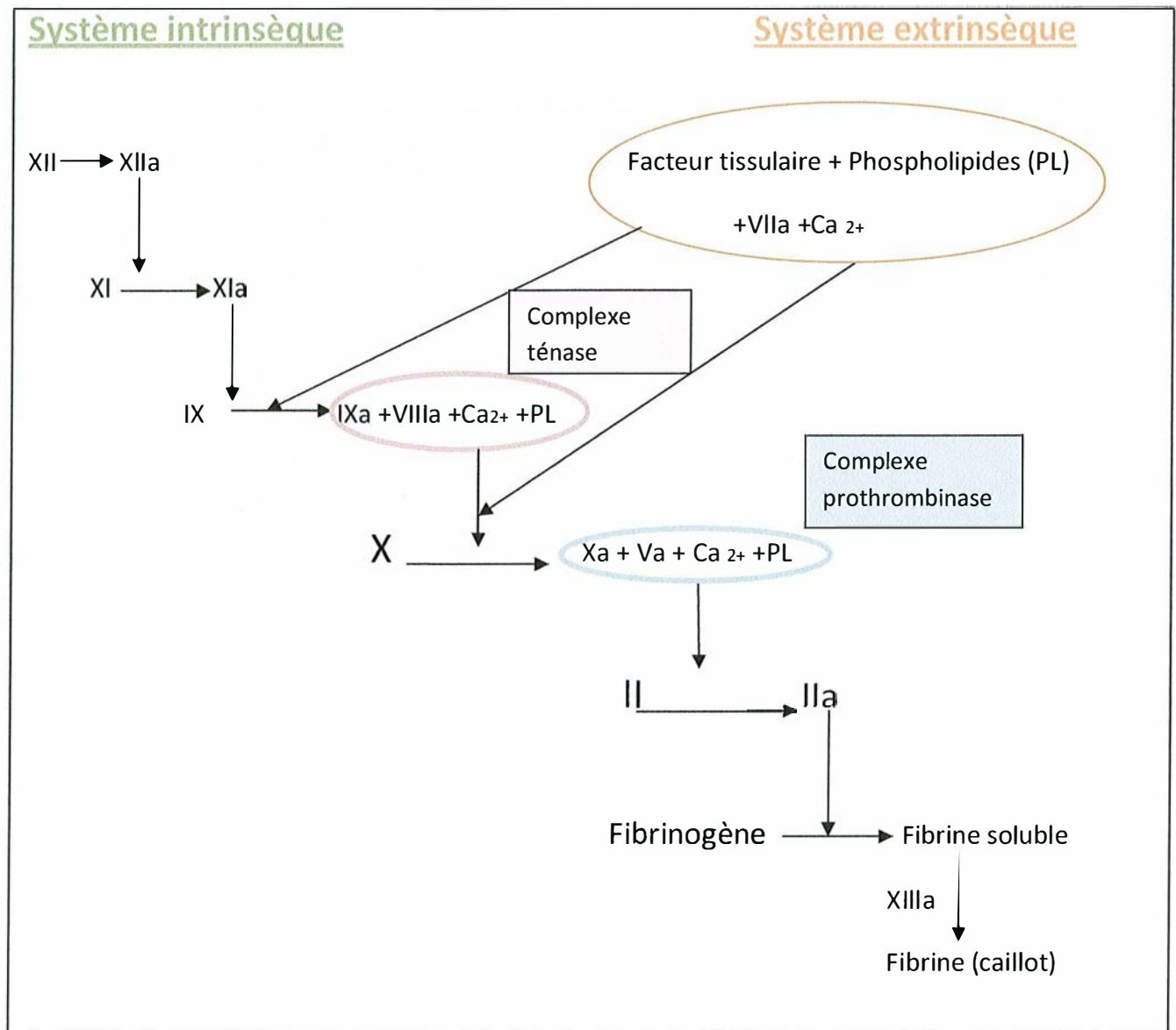


Figure n°3

Cascade de la coagulation

2.2.3 Régulation de la coagulation

La coagulation est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques, l'antithrombine III (AT III) et le système protéine C-protéine S. Ces inhibiteurs évitent l'extension anormale du thrombus et la survenue d'une thrombose.

L'AT III est un inhibiteur de sérine protéase. Elle inhibe majoritairement la thrombine (IIa) et dans une moindre mesure les facteurs Xa et IXa.

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante qui circule sous forme inactive. Elle est activée par la thrombine lorsque cette dernière est liée à une protéine de la surface endothéliale, la thrombomoduline. La protéine C activée dégrade par protéolyse les facteurs Va et VIIa avec l'aide de son cofacteur, la protéine S.

2.2.4 Les anticoagulants

Les médicaments intervenants au niveau de la cascade de la coagulation sont appelés « anticoagulants ». Ils agissent à différents niveaux mais empêchent tous la formation du caillot de fibrine.

- Les héparines agissent en potentialisant l'effet de l'AT III sur les facteurs IIa et Xa.
- Le fondaparinux potentialise l'action de l'AT III mais seulement sur le facteur Xa.
- Les antivitamines K interviennent en inhibant la formation des facteurs II, VII, IX et X, vitamines K dépendants.
- Les inhibiteurs directs de thrombine agissent à la fois sur la thrombine circulante et celle liée à un thrombus indépendamment de l'AT III. Ils sont représentés par les dérivés de l'hirudine (désirudine, bivalirudine et lépirudine) mais également par des dérivés synthétiques (mélagatran, ximélagatran, dabigatran...).
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa, nouvelle classe médicamenteuse, représentée par le rivaroxaban (XARELTO®).

Système intrinsèque

Système extrinsèque

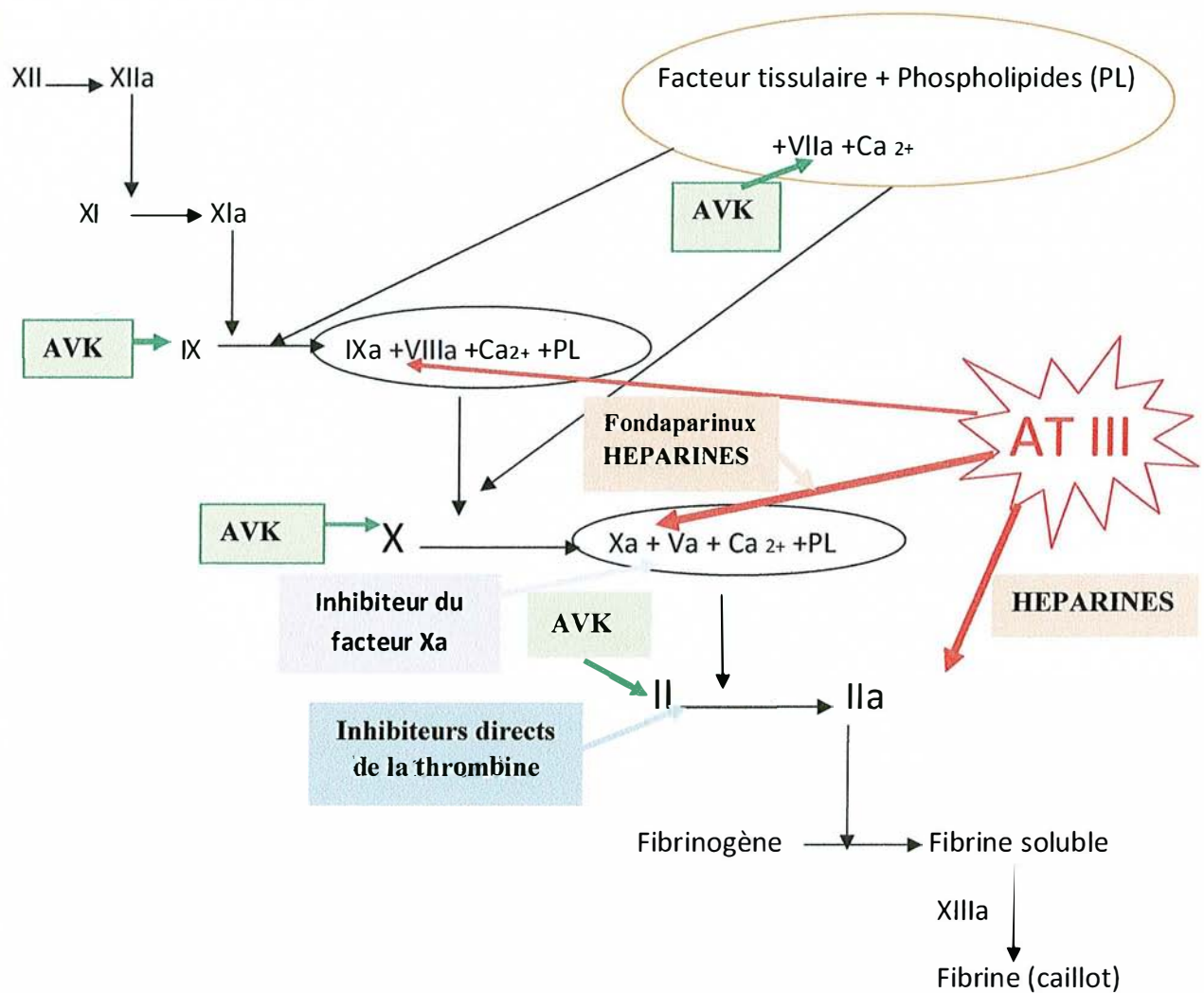


Figure n°4

Les traitements anticoagulants : sites d'action sur la cascade de la coagulation

2.3 La fibrinolyse

Le processus fibrinolytique permet la lyse spécifique du caillot de fibrine. Ce processus fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine provenant d'un précurseur inactif, le plasminogène. L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs physiologiques qui sont :

- Le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène, synthétisé et sécrété par les cellules endothéliales. Il active le plasminogène lié à la fibrine.
- L'urokinase (u-PA) permet l'amplification de la réaction induite par le t-PA.

Sous l'action de la plasmine, la fibrine est dégradée en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui seront ensuite transformés en D-dimères.

Le facteur XIIIa stabilise le réseau de fibrine en créant des liaisons covalentes entre acides aminés situés dans le domaine D (extrémités C-terminale) de la molécule de fibrine [10]. Chaque monomère de fibrine est constitué d'un domaine E, en son centre, et d'un domaine D, à ses extrémités.

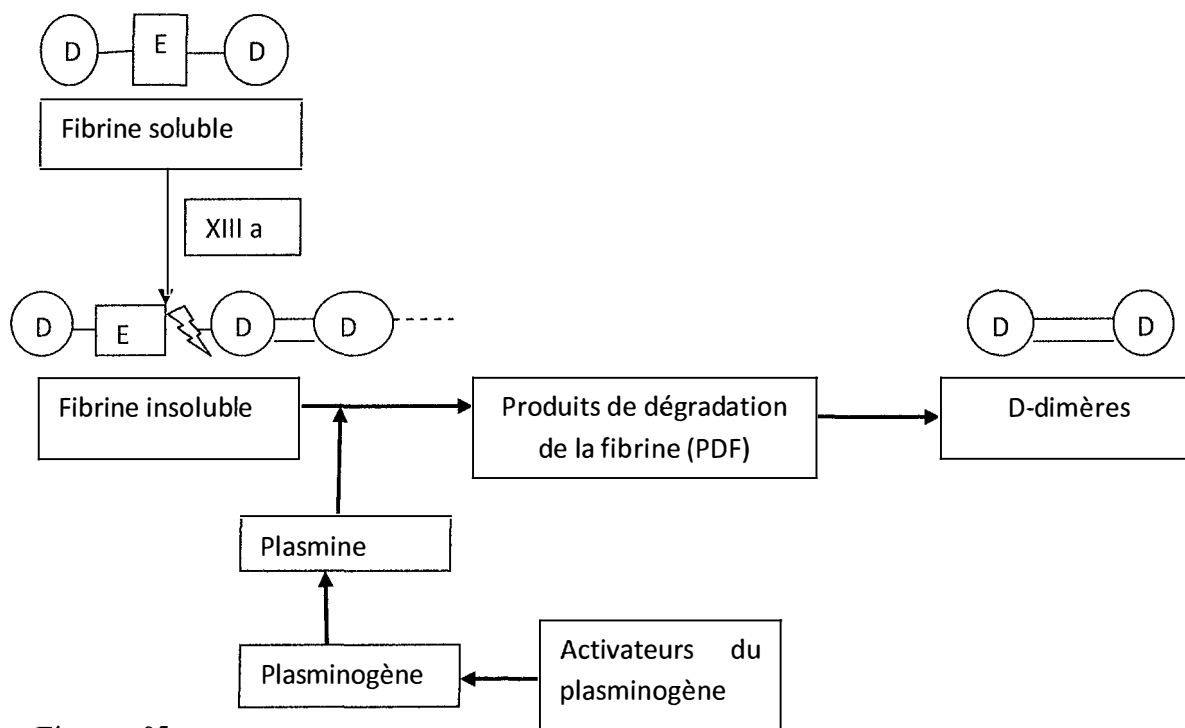


Figure n°5

Processus de fibrinolyse

Les médicaments qui agissent au niveau de la fibrinolyse sont des fibrinolytiques ou thrombolytiques. Ces médicaments sont utilisés dans le cadre d'une urgence cardiovasculaire lorsque la lyse rapide d'un thrombus est nécessaire.

La classification des thrombolytiques est la suivante :

- La streptokinase (STREPTASE®) et l'urokinase (UROKINASE®) agissent en formant un complexe avec le plasminogène. Le complexe formé comporte un site actif capable d'activer d'autres molécules de plasminogène.
- Le rt-PA ou altéplase (ACTILYSE®) est une glycoprotéine analogue au t-PA, elle est obtenue par génie génétique.
- Le r-PA ou rétéplase (RAPILYSIN®) est un dérivé du t-PA mais sa structure a été modifiée afin d'en augmenter la demi-vie.

2ème partie

Les

Traitements

L'histoire des anticoagulants débute dès la fin des années trente. C'est en 1935 que l'administration parentérale des héparines se développe suivie, peu après, par la découverte de la *dicoumarine*, premier anticoagulant par voie orale. Malgré de nombreuses recherches effectuées par l'industrie pharmaceutique, ces deux classes thérapeutiques (héparines et antivitamines K) sont restées pendant plus de soixante ans les seuls anticoagulants efficaces. D'autres antithrombotiques ont récemment été conçus mais, à ce jour, aucun ne s'est véritablement substitué à ces anticoagulants de référence [33].

I. Les Héparines

On distingue deux grands groupes d'héparines :

- Les héparines « non fractionnées », dites héparines standards.
- Les héparines « fractionnées », dites de bas poids moléculaires.

1.1 Historique

L'histoire des héparines commença en 1916 avec Mc Lean qui avait constaté une activité anticoagulante dans des extraits de foie. Mc Lean, alors étudiant, effectuait des recherches sur les substances thrombogènes de l'organisme. Il obtint à partir de tissu cérébral une substance qu'il appela « céphaline » puis des composés similaires dans les tissus cardiaques et hépatiques. Mc Lean constata alors qu'une substance de l'extrait hépatique empêchait le sang de coaguler. Il eut cependant beaucoup de mal à convaincre son directeur de thèse, Howell, des propriétés anticoagulantes de sa « céphaline hépatique » qu'il nomma « heparphosphatide » [34].

Le terme héparine, issu du grec *hêpar* qui signifie foie, fut ensuite proposé. Celui de céphaline reste actuellement utilisé pour désigner le test qui permet d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation, le temps de céphaline plus activateur ou TCA.

Dès la fin des années trente, des essais de prévention de la maladie thrombo-embolique en milieu orthopédique eurent lieu.

Cependant les premières préparations injectables d'héparine administrées provoquèrent des réactions toxiques sévères (fièvre, hémorragies, thrombopénies...) [33]. Les recherches se poursuivirent afin de trouver une solution d'héparine efficace qui provoquerait moins d'effets indésirables. Ce n'est qu'en 1935 que l'héparine purifiée fut mise au point par Jorpes à Stockholm [29].

A l'état natif, l'héparine est un protéoglycane constitué d'un cœur protéique sur lequel sont fixées plusieurs chaînes disaccharidiques dont la masse moléculaire peut atteindre 100 000 daltons. Par la suite, les cliniciens s'aperçurent que la posologie pouvait être diminuée tout en conservant une efficacité anti-thrombotique. Le laboratoire Choay mit au point vers 1940 une préparation à base de sel calcique injectable par voie sous cutanée.

En 1976 Andersson mit en évidence un lien entre la masse moléculaire et les propriétés anticoagulantes de l'héparine. En fractionnant l'héparine standard, il montra que l'activité anti-Xa était indépendante de la masse moléculaire alors que l'activité anti-IIa nécessitait une chaîne contenant au moins quinze unités saccharidiques. Dès lors, grâce aux travaux du laboratoire Choay, la recherche sur les héparines de bas poids moléculaires s'intensifia.

En 1980, ce même laboratoire découvrait l'existence d'un « site minimal » de l'héparine (site Choay) permettant son action anticoagulante. Il s'agissait d'un pentasaccharide dont il réalisa la synthèse chimique en 1983.

1.2 Préparation

L'héparine est essentiellement stockée dans les mastocytes, présents dans les organes richement vascularisés. Les héparines commerciales sont extraites à partir de la muqueuse intestinale de porc et de poumon de bœuf.

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'obtention de l'héparine:

1. Une extraction tissulaire par protéolyse en milieu basique.
2. Une purification par précipitation à l'aide d'un ammonium quaternaire.
L'héparine très acide fixe l'ammonium quaternaire ; les sels insolubles ainsi formés sont séparés.
3. Une dépyrogénéation suivie d'une décoloration puis d'une élimination des réactifs.

La succession de ces différents traitements livre un mélange de chaînes polysaccharidiques partiellement fragmentées, porteuses de résidus aminés sulfatés et acétylés en nombre variable.

C'est ce mélange qui constitue ce que l'on appelle communément l'« héparine standard » ou héparine non fractionnée (HNF) dont le poids moléculaire varie entre 5 000 et 30 000 daltons (15 000 daltons en moyenne).

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont préparées par dépolymérisation chimique ou enzymatique des héparines standards.

Leur poids moléculaire varie de 2 500 à 8 000 daltons (5 000 daltons en moyenne).

1.3 Structure

L'héparine est un glucosaminoglycane constitué de polymères dont le protomère est un acide uronique lié à une osamine par une liaison osidique. L'acide uronique est le plus souvent un acide L-iduronique et quelquefois un acide D-glucuronique.

Un certain nombre de fonctions alcool ou amine sont sulfatées.

Les polymères sont constitués de 1 à 50 unités disaccharidiques, faisant varier le poids moléculaire de 5 000 à 30 000 daltons.

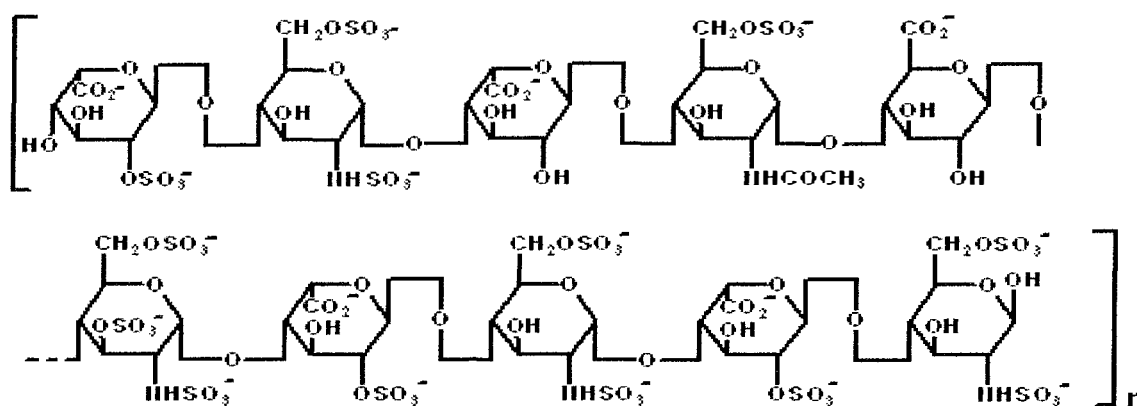


Figure n°6

Structure chimique de l'héparine d'après [65].

1.4 Propriétés pharmacologiques

L'héparine agit uniquement en présence de son cofacteur, l'AT III qui est un inhibiteur physiologique de différents facteurs de la coagulation, les facteurs IIa, IXa et Xa.

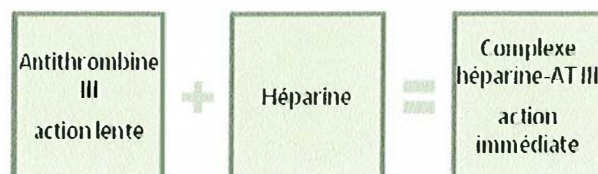


Figure n°7

Potentialisation de l'activité de l'AT III par l'héparine

En présence d'héparine, l'AT III modifie sa conformation et accélère la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation. Le site de liaison entre l'héparine et l'AT III est constitué par une séquence pentasaccharidique nécessaire et indispensable pour obtenir un effet anticoagulant.

L'action anticoagulante des héparines est dose dépendante.

Son mécanisme d'action repose sur:

- L'inhibition du facteur IIa, ou thrombine, qui entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine constituant le caillot : on parle d'action anticoagulante.
- L'inhibition du facteur Xa situé en amont de la cascade de la coagulation : on parle alors d'action anti thrombotique.

L'activité de l'héparine varie en fonction de la longueur de la chaîne polysaccharidique.

Les chaînes de moins de 18 saccharides ne peuvent fixer à la fois l'antithrombine et la thrombine et n'ont donc qu'une activité anti-Xa. Ainsi les HBPM ont principalement une activité anti-Xa et peu d'activité antithrombine, alors que les HNF inhibent les deux.

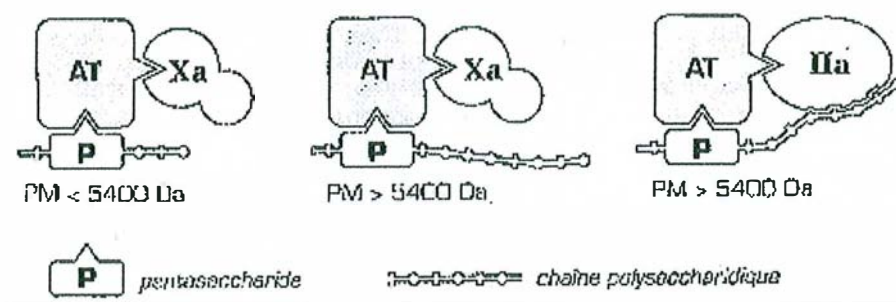


Figure n°8

Mécanisme d'action des héparines selon la taille des chaînes polysaccharidiques d'après [8]

1.5 Les héparines non fractionnées ou HNF

La longueur des chaînes des HNF varie de 3 500 à 40 000 daltons. Elles ont à la fois une activité anti IIa et anti Xa.

1.5.1 Spécialités commercialisées

Il existe deux types d'HNF : la forme sodique et la forme calcique.

Tableau n°2

Les HNF

Molécules	Spécialités	Concentration	Excipients	Voie Administration
Héparine sodique	HEPARINE CHOAY®	5 000UI/1ml 25 000UI/5ml	Alcool benzylique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré ou solution d'hydroxyde de sodium officinal eau ppi qsp isotonie.	Intraveineuse IV
Héparine calcique	CALCIPARINE®	5 000UI/0,2ml 7 500UI/0,3ml 12 500UI/0,5ml 20 000UI/0,8ml 25 000UI/1ml	Acide chlorhydrique concentré ou solution d'hydroxyde de calcium officinal eau ppi qsp pH 5,0 à 7,5.	Sous cutanée SC

1.5.2 Propriétés pharmacocinétiques

❖ Absorption

Les HNF ne sont pas résorbées par voie digestive, ce qui rend une administration orale impossible.

Elles sont administrées par voie parentérale, soit intraveineuse, soit sous-cutanée. L'utilisation par voie intraveineuse est réservée à l'héparine sodique tandis que l'héparine calcique est utilisée par voie sous cutanée.

❖ Biodisponibilité

Après une injection sous-cutanée d'héparine calcique, la solution diffuse lentement dans l'organisme. L'héparine calcique a un délai d'action d'environ une heure.

Quelque soit le mode d'administration, une partie des molécules d'héparine est neutralisée par de nombreux facteurs, dont le facteur 4 plaquettaire, le fibrinogène et le système réticulo-endothélial.

La biodisponibilité des HNF est de l'ordre de 30% mais elle est soumise à des variations interindividuelles et intra-individuelles.

❖ Distribution

La distribution des HNF dans l'organisme a lieu dans le compartiment plasmatique. Elles ne franchissent pas la barrière fœto-maternelle et ne passent pas dans le lait.

❖ Métabolisme et élimination

Les HNF sont inactivées par le système réticulo-endothélial du foie puis majoritairement éliminées par captation cellulaire ; une fraction minoritaire peut être excrétée par les reins sous forme inactivée. Lors d'une utilisation à posologie normale, les reins n'interviennent pas dans l'élimination des HNF. Il n'y a donc pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

La demi-vie plasmatique des HNF est dose dépendante. Elle est d'environ 90 minutes pour une administration intraveineuse. Elle varie entre 2 et 4 heures pour une administration sous cutanée.

1.5.3 Indications et posologies

Les HNF sont utilisées à la fois en prévention et en traitement curatif des événements thrombo-emboliques. Les posologies sont adaptées aux objectifs d'activité anticoagulante désirés.

La surveillance du traitement est décrite au chapitre 1-9.

Tableau n°3

Indications et posologies des HNF

	Indications	Posologies
Préventif	• Thromboses veineuses profondes • Circulation extracorporelle • Hémodialyse	IV : pas d'indication SC : CALCIPARINE® 150 UI/kg/j en 2 à 3 injections
Curatif	• Thromboses veineuses profondes • Embolie pulmonaire • Accident vasculaire cérébral d'origine embolique • Infarctus du myocarde en phase aiguë • Oblitérations artérielles des membres inférieurs • Coagulation intra-vasculaire disséminée	IV : 50 à 100 UI/kg en <i>bolus</i> puis 400 à 6 000 UI/kg/j SC : 250 UI/kg en dose de charge puis 500 UI/kg/j en 2 à 3 injections.

1.6 Les héparines de bas poids moléculaires ou HBPM

Il existe, à ce jour, plusieurs HBPM qui, bien qu'ayant beaucoup de propriétés communes, diffèrent par leurs caractéristiques chimiques, leur activité spécifique et leur demi-vie plasmatique. C'est pourquoi les schémas posologiques et les dosages varient d'une HBPM à l'autre.

1.6.1 Spécialités commercialisées

Tableau n°4

Les HBPM

Molécules DCI	Spécialités	Concentration (UI anti-Xa/ml)	Formes pharmaceutiques
Daltéparine	FRAGMINE®	2 500 UI/0,2ml 5 000 UI/0,2ml 7 500 UI/0,75ml 10 000 UI/1ml	Seringues
Enoxaparine	LOVENOX®	2 000 UI/0,2ml 4 000 UI/0,4ml 6 000 UI/0,6ml 8 000 UI/0,8ml 10 000 UI/1ml 30 000 UI/3ml	Seringues Flacon multi-doses
Nadroparine	FRAXIPARINE®	1 900 UI/0,2ml 2 850 UI/0,3ml 3 800 UI/0,4ml 5 700 UI/0,6ml 7 600 UI/0,8ml 9 500 UI/1ml	Seringues
	FRAXODI®	11 400 UI/0,6ml 15 200 UI/0,8ml 19 000 UI/1ml	Seringues
Tinzaparine	INNOHEP®	2 500 UI/0,25ml 3 500 UI/0,35ml 4 500 UI/0,45ml 10 000 UI/0,5ml 14 000 UI/0,7ml 18 000 UI/0,9ml 40 000 UI/2ml	Seringues Flacon multidoses

Tableau n°5

HBPM : différents poids moléculaires d'après [18].

Molécules	Poids moléculaires	Rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa
Daltéparine	4000-6000	2,5
Enoxaparine	3500-5500	3,5
Nadroparine	4500	3,2
Tinzaparine	4900	1,7

1.6.2 Propriétés pharmacocinétiques

❖ Absorption

Comme les HNF, les HBPM ne sont pas résorbées par voie orale. Leur administration se fait donc par voie parentérale.

La voie intraveineuse est utilisée seulement au cours de l'hémodialyse.

Pour toutes les autres indications, la voie sous-cutanée est préconisée.

❖ Biodisponibilité

Après une injection par voie sous-cutanée, la biodisponibilité des HBPM est proche de 100%.

L'activité plasmatique est maximale entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure.

Contrairement aux HNF, les variabilités intra et inter-individuelles sont faibles.

❖ Distribution

La distribution a lieu dans le compartiment plasmatique. Le volume de distribution est proche du volume sanguin ($V_d = 5L$).

❖ Métabolisme et élimination

Le métabolisme a lieu essentiellement au niveau hépatique. Les molécules d'héparine subissent une désulfatation et une dépolymérisation.

L'élimination des HBPM se fait majoritairement par voie rénale sous forme peu ou pas modifiée. Il existe donc un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Seule l'énoxaparine s'élimine partiellement par voie biliaire.

1.6.3 Indications et posologies

Tableau n°6

Indications et posologies des HBPM

Molécules	Posologies	Indications	Posologies
Daltéparine	Tous dosages	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Dose initiale 30-35 UI anti-Xa/kg puis entretien par perfusion 10 à 15 UI anti-Xa/kg/h
	2 500 UI et 3 500 UI anti-Xa	Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie	1 injection/jour • Risque thrombogène modéré : 2 500 UI anti-Xa/jour • Risque thrombogène élevé : 3 500 UI anti-Xa/jour
		Prévention en milieu médical	1 injection/jour 5 000 UI anti-Xa /jour
	7 500 UI et 10 000 UI anti-Xa	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes	2 injections/jour 100 UI anti-Xa/kg
		Traitement curatif de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q	2 injections/jour 120 UI anti-Xa/kg avec une dose maximale de 10 000 UI/injection

Molécules	Posologies	Indications	Posologies
Enoxaparine	2 000 UI et 4 000 UI anti-Xa	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Dose initiale de 100 UI anti-Xa/kg
		Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie	1 injection/jour • Risque thrombogène modéré : 2 000 UI anti-Xa/jour • Risque thrombogène élevé : 4 000 UI anti-Xa/jour
	4 000 UI anti-Xa	Prévention en milieu médical	1 injection/jour 4 000 UI anti-Xa/jour
	6 000 UI, 8 000 UI et 10 000 UI anti-Xa	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes avec ou sans embolie pulmonaire	2 injections/jour 100 UI anti-Xa/kg
		Traitement curatif de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q	2 injections/jour 100 UI anti-Xa/kg
		Traitement curatif de l'infarctus du myocarde en phase aigüe	<i>Bolus</i> IV initial 3 000 UI anti-Xa puis en sous cutané 100 UI anti-Xa/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures.
Nadroparine	1 900 UI, 2 850 UI, 3 800 UI, 5 700 UI, 7 600 UI et 9 500 UI anti-Xa	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Posologie initiale en début de séance 65 UI anti-Xa/kg
		Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie	1 injection/jour • Risque thrombogène modéré : 2 850 UI anti-Xa/j • Risque thrombogène élevé : 28 UI anti-Xa pendant 3 jours puis 57 UI anti-Xa/kg
		Traitement curatif des thromboses veineuses profondes	2 injections/jour 85 UI anti-Xa/kg
		Traitement curatif de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q	2 injections/jour 86 UI anti-Xa/kg
	11 400 UI, 15 200 UI et 19 000 UI anti-Xa	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes	1 injection/jour 171 UI anti-Xa/kg

Molécules	Posologies	Indications	Posologies
Tinzaparine	2 500 UI, 3 500UI et 4500 UI anti-Xa	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Posologie initiale de 4 500 UI anti-Xa
	2 500 UI, 3 500UI et 4500 UI anti-Xa	Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie	1 injection/jour • Risque thrombogène modéré : 2 500 UI anti-Xa/jour • Risque thrombogène élevé : 4 500 UI anti-Xa/jour
	10 000 UI, 14 000 UI et 18 000UI anti-Xa	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires non graves.	1 injection/jour 175 UI anti-Xa/kg

1.7 Héparines, grossesse et allaitement

Les héparines ne franchissent pas la barrière foetoplacentaire et ne passent pas dans le lait. L'utilisation des HNF est possible pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques, particulièrement au moment de l'accouchement. Le traitement est généralement interrompu 12 à 24 heures avant l'accouchement et repris 12 heures après.

Les HNF peuvent être administrées à tout moment de la grossesse car la tolérance maternelle et fœtale sont bonnes. Toutefois le risque d'apparition d'effets indésirables tels qu'une ostéoporose ou une thrombocytopénie sont plus importants lors d'une utilisation au long cours [37].

Bien que les HBPM soient souvent prescrites en raison de leur utilisation plus aisée, actuellement seule l'énoxaparine possède une AMM pour le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Cependant, plusieurs études tendent à montrer que l'utilisation des HBPM dès le premier trimestre de la grossesse est bien tolérée aussi bien sur le plan maternel que fœtal [15].

De façon générale, elles semblent associées à un moindre risque de thrombopénies et d'ostéoporose [53].

La résorption digestive des héparines chez le nouveau né étant improbable, l'allaitement n'est pas contre-indiqué lors d'un traitement par HNF ou HBPM.

1.8 Héparines et insuffisance rénale

Les HNF ne sont que très faiblement éliminées par le rein. Leur utilisation est donc possible chez les insuffisants rénaux.

En revanche, l'élimination des HBPM est majoritairement rénale, il y a donc un risque d'accumulation de substances actives en cas d'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale favorise la survenue de certains effets indésirables (hémorragie). Il est donc important d'estimer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault avant d'initier un traitement par HBPM. Ce risque explique que la mesure de l'activité anti Xa est recommandée en cas d'insuffisance rénale [58].

La difficulté d'adaptation posologique tient aux différences d'activité anti Xa des HBPM, qui est d'ailleurs un mauvais reflet du risque hémorragique. Il serait nécessaire de définir pour chaque héparine une fourchette thérapeutique [3].

Ces incertitudes ont conduit l'AFSSAPS en Septembre 2000 à contre-indiquer le recours aux HBPM à doses curatives chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, c'est à dire dont la clairance de la créatine est inférieure ou égale à 30 ml/min.

Cette mesure ne s'applique pas à la situation particulière de la dialyse, qui est une indication octroyée à certaines spécialités.

La prescription des HBPM reste déconseillée :

- en traitement curatif en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min).
- en traitement préventif en cas d'insuffisance rénale sévère.

Tableau n°7

Insuffisance rénale et héparines : synthèse

	Insuffisance rénale légère à modérée $30 < \text{Cl créat} < 60 \text{ ml/min}$	Insuffisance rénale sévère $\text{Cl créat} \leq 30 \text{ ml/min}$
Préventif	Précautions d'emploi	Déconseillé
Curatif	Déconseillé	Contre-indiqué

1.9 Surveillance du traitement

- Le temps de céphaline + activateur ou TCA:

Il s'agit du temps de coagulation d'un plasma citraté recalcifié en présence de phospholipides apportés par la céphaline comme substitut plaquettaire. L'activation peut se faire par de la silice micronisée ou par du kaolin (on parlera alors de TCK).

Cet examen d'hémostase permet d'évaluer l'efficacité du traitement par héparine en explorant la voie intrinsèque de la coagulation au travers les facteurs XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, Va, IIa et Ia. Il est utilisé pour la surveillance des HNF.

Le TCA s'exprime par rapport à un plasma témoin normal.

Dans les conditions physiologiques, le rapport TCA patient/TCA témoin doit être compris entre 0,8 et 1,2 soit :

$$0,8 < \text{TCA patient} / \text{TCA témoin} < 1,2$$

Lors d'un traitement par héparine, le TCA doit être compris entre 1.5 et 3 fois le temps du témoin soit :

$$1.5 < \text{TCA patient} / \text{TCA témoin} < 3$$

Lorsque le traitement par héparine se fait par voie intraveineuse, la mesure du TCA se réalise 4 à 6 heures après le *bolus* initial. Tandis que pour un traitement par voie sous-cutanée, la mesure se fait au milieu de deux injections.

- Mesure de l'activité anti-Xa ou héparinémie :

La mesure de l'activité anti Xa est surtout utilisée pour la surveillance des HBPM.

On mesure l'activité anti-Xa à l'aide d'un substrat chromogène du facteur Xa. Ainsi le complexe AT III-héparine, présent dans le plasma, provoque une inactivation du facteur Xa et par conséquent une diminution de l'hydrolyse de son substrat chromogène.

A l'équilibre de la réaction, la densité optique obtenue est inversement proportionnelle à la concentration en héparine.

Lors d'une utilisation des HBPM en traitement préventif mais également au cours de l'hémodialyse, la mesure de l'activité anti Xa n'est généralement pas nécessaire.

En revanche lors d'un traitement curatif par HBPM et dans certaines situations cliniques associées à un risque de surdosage (sujet âgé, insuffisance rénale légère à modérée, poids extrêmes et en présence d'une hémorragie inexpliquée), cette surveillance s'avère nécessaire, voire indispensable.

Selon la molécule d'HBPM et le schéma thérapeutique, l'activité anti Xa générée est différente. Il est déconseillé de dépasser une valeur de 1 UI anti-Xa/ml avec l'énoxaparine et 1,5 UI/ml avec la tinzaparine.

- La numération plaquettaire :

En raison du risque de thrombopénie qui sera décrit ci-après, la surveillance des plaquettes est indispensable.

Une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement est nécessaire pour une bonne interprétation des résultats.

Il faudra poursuivre la surveillance plaquettaire pendant le traitement à raison de deux numérations par semaine afin de détecter une éventuelle anomalie. On préconise généralement une numération à J5 et J10.

Si un traitement prolongé s'avère nécessaire (ex : grossesse), le rythme de contrôle sera de deux fois par semaine le premier mois de traitement puis il sera porté à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.

1.10 Les effets indésirables

1.10.1 Les hémorragies

L'hémorragie est une complication majeure d'un traitement par héparine. Elle concerne les HNF autant que les HBPM [36].

Les données de pharmacovigilance recueillies par l'AFSSAPS [9] ont montré que la plupart des complications hémorragiques étaient liées à :

- l'âge avancé des patients
- une insuffisance rénale
- la prolongation du traitement au-delà de dix jours
- le non respect des modalités thérapeutiques.

Les hémorragies peuvent être plus ou moins graves, allant de simples épistaxis ou gingivorragies à des manifestations de types hématomes, hémorragies digestives ou intracrâniennes, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital.

❖ Prise en charge de l'hémorragie :

L'antidote des HNF est le sulfate de protamine administré par voie intraveineuse lente en raison d'un risque d'hypotension artérielle.

On considère qu'1 ml de sulfate de protamine neutralise 1 000 unités d'héparine. La dose de sulfate de protamine à administrer est calculée en fonction du résultat de l'héparinémie et non à partir de la dose d'héparine injectée.

Pour les HBPM, le sulfate de protamine inhibe, unité par unité, l'activité anti-IIa, mais ne neutralise que partiellement (50 à 60%) l'activité anti-Xa. Aussi son utilisation reste limitée en cas de surdosage d'une HBPM.

❖ Exemple d'hémorragie : cas issu de la littérature

Grateau [26] en 1997 décrivait un cas d'hématome évoluant vers le décès au cours d'un traitement par nadroparine.

Un homme de 84 ans était hospitalisé pour des œdèmes des membres inférieurs, douloureux et d'aggravation progressive. Une asthénie modérée était notée à l'entrée. Il avait comme seul antécédent une tuberculose pulmonaire diagnostiquée dix ans auparavant.

L'examen clinique objectivait la présence d'adénopathies superficielles dans tous les territoires. Les examens biologiques révélaient une anémie régénérative (hémoglobine à 7,6 g/100 ml), une probable insuffisance rénale modérée (créatininémie à 158 $\mu\text{mol/l}$), une hyperuricémie ainsi qu'une augmentation des lactico-déshydrogénases (sans autre précision). L'échographie doppler des membres inférieurs révélait une thrombose veineuse profonde.

Le patient était alors traité par nadroparine sous cutanée à la posologie de 0,1 ml/10 kg soit 0,55 ml toutes les 12h. L'activité anti Xa était à 0,78 UI après 48h de traitement (*à cette posologie la valeur attendue est de 1,01 UI plus ou moins 0,18*).

Une biopsie ganglionnaire axillaire gauche était réalisée et l'histologie révélait un lymphome T de faible grade de malignité. En raison de l'âge avancé du patient, seule une corticothérapie était instituée (prednisolone à raison de 50 mg/j).

Il quittait l'hôpital après 23 jours d'hospitalisation. Il était réhospitalisé en urgence 3 jours plus tard pour déshydratation sévère avec hypotension associée à une somnolence.

L'examen clinique révélait alors un volumineux hématome de la paroi thoracique et du creux axillaire gauche. Le taux de plaquettes était à 162 G/l, l'activité anti-Xa mesurée 14 heures après la dernière injection de nadroparine était à 1,39 UI/ml et la créatininémie à 240 $\mu\text{mol/l}$. Le traitement par nadroparine était arrêté. Malgré la réhydratation intraveineuse, des transfusions sanguines ainsi qu'un traitement par insuline, le patient décédait en quelques heures. Le rôle de l'insuffisance rénale modérée était évoqué par les auteurs pour expliquer l'accumulation de l'HBPM chez ce patient âgé.

1.10.2 Les thrombopénies

Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : la TIH de type I et la TIH de type II.

❖ La TIH de type I

La TIH de type I est due à un effet agrégant direct de l'héparine sur les plaquettes ; elle est non immune et dose dépendante. Elle apparaît dès l'induction du traitement anticoagulant (délai inférieur à 5 jours) avec une diminution de moins de 20% de la numération plaquettaire.

Elle est peu grave et demeure asymptomatique. Elle ne nécessite pas l'arrêt de l'héparinothérapie car elle régresse malgré la poursuite du traitement. En revanche, elle donne lieu à une surveillance plus régulière de la numération plaquettaire.

❖ La TIH de type II

La thrombopénie induite par l'héparine de type II est une complication relativement fréquente d'un traitement par héparine. Son incidence est estimée aux environs de 1 à 3% au cours d'un traitement par HNF [47] mais serait moindre avec les HBPM [55].

La TIH de type II est une réaction immunologique indépendante de la dose d'héparine administrée.

Elle survient classiquement entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour du traitement ; elle est dite retardée. Elle peut apparaître avant le 5^{ème} jour en cas de sensibilisation préalable aux héparines, cette phase ayant pu passer inaperçue.

Elle est potentiellement grave et peut aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital.

❖ Physiopathologie :

Dans la circulation, l'héparine se lie spontanément au facteur 4 plaquettaire (PF4). Dans certaines conditions, cette liaison aboutit à la formation d'un néo-antigène contre lequel l'organisme synthétise des anticorps.

Les complexes antigène-anticorps ainsi formés vont se fixer sur le récepteur FcγRIIa présent à la surface de la membrane plaquettaire et ainsi provoquer une activation plaquettaire. D'autres cellules sont également activées (monocytes et cellules endothéliales).

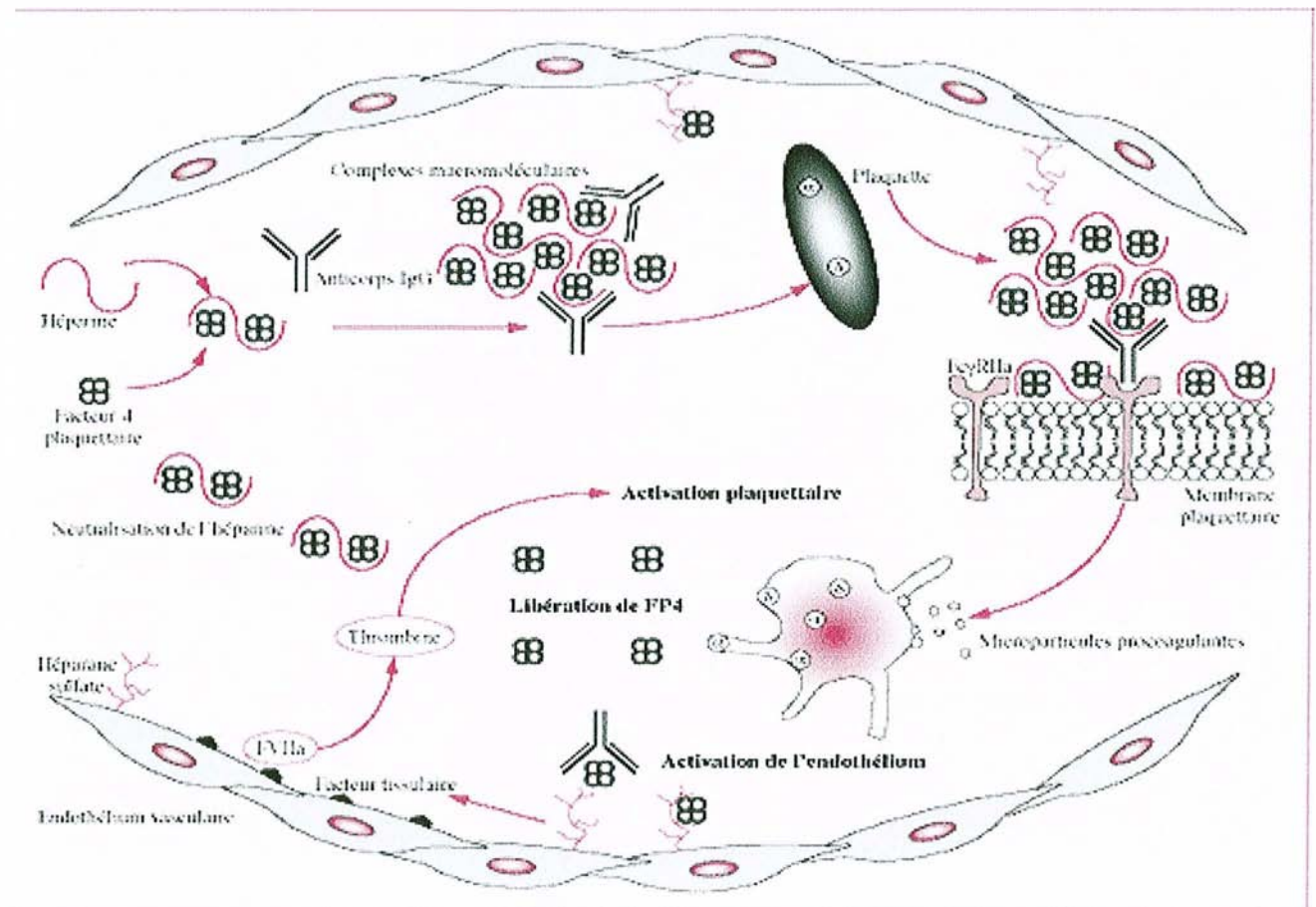
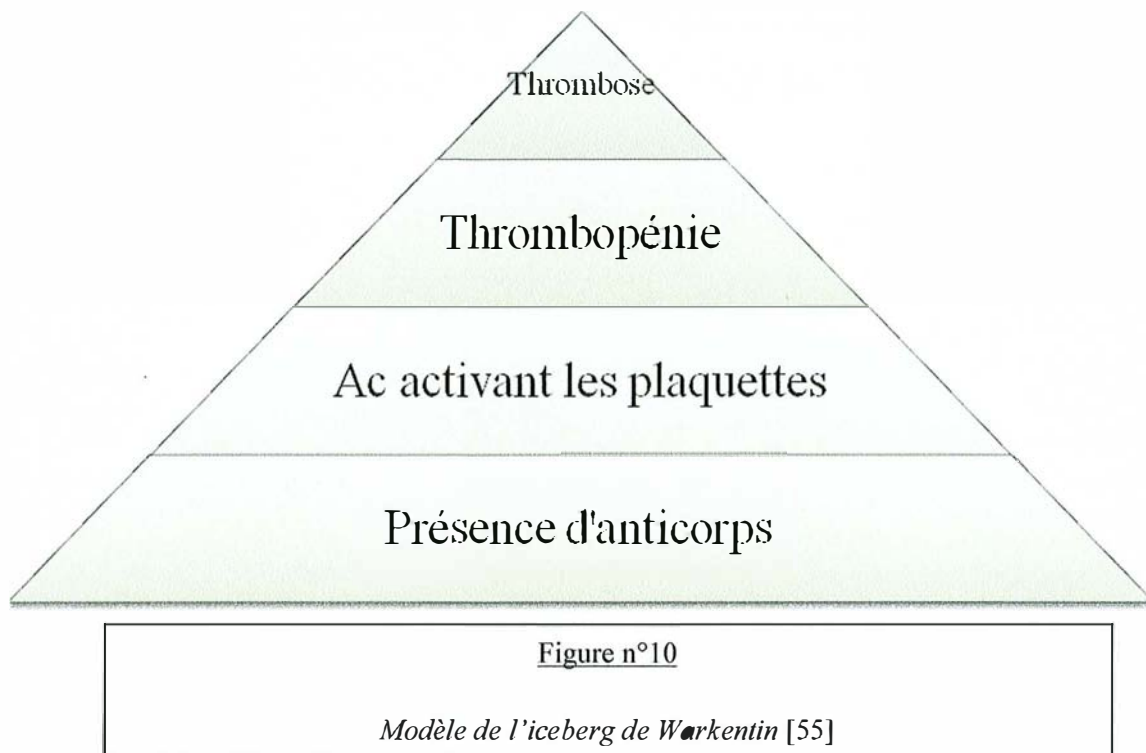


Figure n°9

Physiopathologie de la TIH de type II d'après [64]

Les plaquettes activées libèrent du PF4, entretenant le processus de TIH, ainsi que des microparticules procoagulantes qui vont former de la thrombine aboutissant ainsi au phénomène de thrombose.

Les plaquettes recouvertes d'anticorps sont phagocytées par les macrophages, entraînant une thrombopénie.



La présence d'anticorps peut être observée chez 8 à 50 % des patients traités par héparine. Cependant, une thrombopénie n'apparaîtra que chez 2 à 3 % de ces patients et une thrombose chez 0,4 à 2,2 % de ces derniers patients.

❖ Clinique :

La TIH de type II peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique.

Les complications hémorragiques sont décrites dans seulement 1 à 10% des cas [19] ; elles sont généralement bénignes, telles que des saignements aux points de ponction ou des ecchymoses, mais elles peuvent être plus étendues et plus profondes.

Les manifestations les plus fréquentes sont les complications thrombo-emboliques qui surviennent dans environ 50% des cas.

Une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est retrouvée dans plus de 20% des cas [2].

Des réactions anaphylactiques avec œdèmes de Quincke sont également rapportées [19].

❖ Diagnostic :

Bien que plusieurs tests diagnostiques soient à la disposition du biologiste, il n'existe, à ce jour, pas de diagnostic de certitude d'une TIH. Il s'agit d'un diagnostic de présomption.

Une diminution importante d'au moins 30 à 50% du nombre de plaquettes par rapport à la numération de référence avant traitement, ou l'observation d'une numération inférieure à 100 G/L, doit immédiatement faire évoquer une TIH. Cependant, la thrombopénie doit être confirmée par la réalisation d'un nouveau prélèvement sur tube citraté afin d'éliminer une pseudo-thrombopénie due à l'EDTA.

Deux types de tests biologiques peuvent être pratiqués :

- Le test d'agrégation plaquettaire : il s'agit d'un test fonctionnel qui consiste à incuber le sérum du patient en présence d'héparine et de plaquettes témoins sélectionnées [19]. Son accès est limité aux laboratoires spécialisés en raison de la nécessité de disposer de plaquettes témoins. Il a une bonne spécificité mais sa sensibilité est variable selon la qualité des plaquettes témoins.
- Les tests immuno-enzymatiques : il s'agit généralement de tests de type Elisa qui quantifient les anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF4. Ces tests sont d'exécution facile et sont accessibles à tous les laboratoires. Néanmoins, les résultats en terme de sensibilité et de spécificité sont jugés actuellement insuffisants pour les utiliser seuls dans un but diagnostic.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande actuellement la réalisation de 2 tests (un test immunoenzymatique et un test fonctionnel si possible) pour atteindre une sensibilité de 100% [62].

❖ Prise en charge :

Le traitement d'une TIH repose avant tout sur l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie. Il faut également penser à proscrire toute trace d'héparine apportée par certaines procédures telles que rinçage à l'héparine des cathéters.

Un traitement anticoagulant doit être mis en place en raison de la maladie initiale qui justifiait l'usage de l'héparine mais également en raison du risque de survenue d'une thrombose liée à la TIH.

Le danaparoïde sodique est une alternative de choix même s'il y a 5 à 10 % de risque de réaction croisée avec l'héparine ; il est donc conseillé de réaliser un test d'agrégation plaquettaire croisée avant toute administration.

La lépirudine, hirudine recombinante, est également indiquée lors de la survenue d'une TIH. Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine n'ayant aucune analogie structurale avec les molécules d'héparine et donc dénué de risque d'allergie croisée.

❖ Exemple de TIH : cas issu de la littérature

Lecompte [31] décrivait en 1991 un cas de TIH grave avec embolie pulmonaire et CIVD.

Une femme de 62 ans avait bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique. Elle était traitée à titre préventif par HNF par voie sous cutanée à la posologie de 5 000 UI, 3 fois par jour, pendant 7 jours.

Son taux de plaquette initial était de 291 G/l. Un relais par antivitamine K était réalisé et poursuivi jusqu'au retrait du plâtre un mois plus tard.

Deux jours après le retrait du plâtre, la patiente se plaignait de douleurs du mollet gauche motivant (sans autre précision) l'administration de daltéparine à la posologie de 2 500 UI, une fois par jour. Après 7 injections, la patiente était admise à l'hôpital pour une embolie pulmonaire bilatérale avec fièvre.

Les examens révélaient une thrombopénie grave (30 G/l) et des signes de coagulopathie de consommation (CIVD). Le traitement par HBPM était alors arrêté. Un filtre était mis en place au niveau de la veine cave et un traitement par antibiotique était instauré pour 9 jours.

La thrombopénie et la CIVD persistaient pendant 6 jours. L'évolution clinique était favorable et un traitement par antivitamine K était débuté au 7^{ème} jour. La numération plaquettaire se corrigeait progressivement : 49 G/l à J7 après arrêt de l'HBPM, 96 G/l à J8 et 131 G/l à J10.

1.10.3 Les thrombocytoses

Les thrombocytoses induites par l'héparine restent exceptionnellement décrites dans la littérature [12].

Il est établi que l'héparine (fractionnée ou non) stimule la mégacaryocytopoïèse indépendamment de son action anticoagulante [5].

L'héparine inhibe *in vitro* le facteur 4 plaquettaire en empêchant sa fixation sur son récepteur mégacaryocytaire. Elle inhibe également, mais dans une moindre mesure, l'action du « transforming growth factor β » (TGF β) qui est un facteur de régulation négative de la mégacaryocytopoïèse.

L'héparine potentialise la fixation de la thrombopoïétine sur son récepteur et augmente l'action de l'interleukine 6 (IL-6) qui stimule la sécrétion de thrombopoïétine.

La thrombocytose est maximale vers le douzième jour de traitement en moyenne et régresse toujours après l'arrêt du traitement.

❖ Exemple de thrombocytose : cas issu de la littérature

Rizzieri [39] a publié, en 1996, un cas de thrombocytose lors d'un traitement par énoxaparine.

Une femme de 67 ans était hospitalisée pour le traitement chimiothérapique d'une tumeur du foie. Durant le premier cycle de chimiothérapie associant cisplatine et étoposide, la patiente présentait une détresse respiratoire. Un scanner était réalisé et révélait une tumeur et une embolie pulmonaires. Un traitement par HBPM était instauré. La numération plaquettaire était alors de 242 G/l. Après quatre semaines de traitement par HBPM, le taux de plaquettes était à 1114 G/l. Le traitement par énoxaparine était interrompu et un relais par AVK débuté. Une semaine plus tard, la numération plaquettaire était à 297 G/l.

1.10.4 Réactions cutanées

Les réactions cutanées liées à un traitement par héparine sont rares mais variées, allant de l'érythème à la nécrose cutanée [22].

❖ Exemple d'hypersensibilité retardée : cas issu de la littérature

De nombreux cas de réactions cutanées au point d'injection ont été décrits dans la littérature. Figarella [21] a publié en 2001 un cas d'hypersensibilité retardée aux héparines impliquant une HBPM et une HNF.

Une femme de 49 ans était hospitalisée pour une insuffisance cardiaque globale due à une cardiomyopathie dilatée primitive. Ses antécédents comprenaient un diabète non insulino-dépendant, un syndrome dépressif et une surcharge pondérale.

Un traitement par nadroparine calcique (FRAXIPARINE®) était instauré. Au 2^{ème} jour du traitement, des plaques érythématopapuleuses et prurigineuses apparaissaient aux points d'injection. Le traitement par nadroparine était interrompu et remplacé par l'administration d'héparine sodique par voie intraveineuse.

Le lendemain, une éruption maculo-papuleuse généralisée apparaissait. Les biopsies réalisées au niveau des points d'injection, mais également à distance de ceux-ci, révélaient un infiltrat lymphocytaire.

Les lésions régresaient en trois semaines après l'arrêt de l'héparine et instauration d'un traitement par corticoïdes.

Les tests épicutanés réalisés 6 semaines après la toxidermie se révélaient positifs aux HNF, aux HBPM et au danaparoïde. Un traitement par lépirudine était proposé en cas de nécessité de recourir à une anticoagulation.

1.10.5 L'ostéoporose

L'ostéoporose est une complication moins connue des traitements par héparine [24]. Si cliniquement, elle est le plus souvent asymptomatique, elle peut être néanmoins à l'origine de douleurs et de fractures osseuses.

L'utilisation des HBPM semble être associée à un moindre risque [35].

Les conséquences cliniques ont surtout été étudiées lors de l'utilisation chez la femme enceinte, en raison du choix de l'héparine face aux risques fœtaux liés aux antivitamines K [4].

❖ Physiopathologie :

Le mécanisme n'est, à ce jour, pas clairement déterminé [27].

Avioli [3] suggérait plusieurs mécanismes :

- Potentialisation de l'activité ostéoclastique de l'hormone parathyroïdienne (PTH)
- Diminution de l'activité des ostéoblastes
- Augmentation de la résorption osseuse due à une activité collagénase de l'héparine
- Interférence avec le métabolisme de la vitamine D.

❖ Exemple d'ostéoporose induite par l'héparine : cas issu de la littérature

Gil [24] décrivait en 1998 un cas d'ostéoporose induite par l'héparine.

Un homme de 44 ans était suivi depuis sept ans pour une maladie de Buerger, cette pathologie associant un syndrome de Raynaud et des thrombophlébites superficielles et profondes. Les habitudes de vie de ce patient étaient marquées par un tabagisme, une sédentarité et une exogénose, non avouée initialement.

Un traitement par acénocoumarol était introduit mais le patient faisait preuve d'une mauvaise observance.

En raison de la survenue d'une phlébite surale droite et d'une phlébite fémorale gauche compliquées d'une embolie pulmonaire, une héparinothérapie par voie sous cutanée était introduite à la posologie moyenne de 30 000 UI/j associée à une corticothérapie d'épreuve à doses dégressives pendant 6 mois. Pour des raisons de non observance, le relais par antivitamine K n'était pas possible.

Deux ans plus tard, le patient était hospitalisé pour des douleurs dorsolombaires évoluant depuis trois mois. A l'admission, il présentait des fractures spontanées de 4 côtes.

Les examens biologiques mettaient en évidence un bilan phosphocalcique normal (calcémie, phosphorémie, PTH, ostéocalcine). Seul le dosage de la 25-hydroxy vitamine D3 était subnormal : 8 ng/ml (N= 8-40ng/ml).

Les radiographies osseuses révélaient une déminéralisation hétérogène diffuse associée à des images lacunaires au niveau des épiphyses fémorales, tibiales gauches et humérales. L'analyse histomorphométrique montrait un profil d'ostéoporose par insuffisance de formation. L'hypothèse d'une ostéoporose induite par l'héparine était retenue, l'effet ostéopéniant de la corticothérapie initiale et le rôle de l'exogénose ayant été évoqués.

Le patient était alors traité par ergocalciférol (vitamine D), une ampoule de calcium *per os* (1g/jour) et calcitonine par voie sous cutanée (100 UI/jour). Le patient était ensuite perdu de vue.

1.11 Interactions médicamenteuses [59]

❖ Traitement préventif :

Chez le sujet non âgé, l'association de l'héparine en traitement préventif à des anticoagulants oraux, des anti-agrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique, des AINS ou des thrombolytiques, doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et le cas échéant biologique.

❖ Traitement curatif et/ou chez le sujet âgé :

Tableau n°8

Les interactions médicamenteuses

	Héparines standards	Héparines de bas poids moléculaires
Associations déconseillées	- AINS - Acide acétylsalicylique en tant qu'analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse digestive). - Dextran® 40 (inhibition de la fonction plaquettaire).	
Associations nécessitant des précautions d'emploi	- Glucocorticoïdes, sauf l'hydrocortisone, à fortes doses ou lors de traitement prolongé (supérieur à dix jours). - Thrombolytiques (augmentation du risque hémorragique). - Anticoagulants oraux - Anti-agrégants plaquettaires (aspirine, salicylés, clopidogrel, ticlopidine).	

1.12 Contre-indications

❖ Contre indications absolues :

Pour un traitement préventif ou curatif et pour toutes les héparines :

- Hypersensibilité à l'héparine
- Antécédents de thrombopénie (TIH) de type II
- Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Lésion organique susceptible de saigner
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase
- Hémorragie intracérébrale
- Enfants de moins de trois ans

Pour un traitement curatif, pour les HBPM :

- Insuffisance rénale sévère
- Anesthésie péridurale ou rachi-anesthésie

❖ Contre indications relatives :

Pour un traitement préventif, pour les HBPM :

- Insuffisance rénale sévère
- Hémorragie cérébrale, les 24 premières heures

Pour un traitement curatif, pour toutes les héparines :

- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aigüe
- Endocardite infectieuse aigüe
- Hypertension artérielle non contrôlée

Pour un traitement curatif, pour les HBPM :

- Insuffisance rénale légère à modérée

II. Les antivitamines K (AVK)

2.1 Historique

Dans les années vingt, des fermiers canadiens de la province de l'Alberta constatèrent qu'une étrange maladie atteignait leur bétail. Les vaches devenaient apathiques et présentaient des tuméfactions sous cutanées au niveau des hanches, des mamelles et du cou. De plus, les fermiers notèrent la présence de sang dans les selles, les urines et le lait.

En 1921, Schofield, vétérinaire dans la même province, montra qu'il s'agissait d'une maladie hémorragique du bétail et établit que cette maladie était liée à la consommation de fourrage avarié contenant du trèfle rouge et du mélilot. La suppression du fourrage, ou la transfusion de sang frais provenant du bétail sain, étaient les seuls moyens d'enrayer cette maladie hémorragique.

Le mélilot moisi est reconnaissable par son odeur, qui est identique à celle d'un composé extrait de la fève tonka. Cette fève, appelée « coumarou » ou « coumarouna » au Brésil, est nommée *Coumarouna odorata* par les naturalistes, d'où le nom de « coumarine » donné au produit extrait de la fève tonka.

Dans le mélilot, la coumarine normalement présente est peu toxique. D'ailleurs l'acide coumarique est aussi appelé acide mélilotique. Par contre à partir du mélilot moisi, Wisconsin a extrait en 1939 le dicoumarol, également appelé 4-hydroxy-coumarine.

En 1945, Link décida d'utiliser le dicoumarol comme raticide. Un peu plus tard, en 1948, il synthétisa un dérivé qu'il nomma « warfarin », acronyme lié à la « Wisconsin Alumni Research Foundation » qui subventionnait sa recherche.

Ce n'est qu'en 1953 que la warfarine fut testée sur des volontaires pour être commercialisée en 1954. A la même époque Dam et Daisy démontrèrent qu'une carence en vitamine K provoquait des hémorragies.

La warfarine deviendra la première molécule d'une grande classe thérapeutique, les antivitamines K, dignes héritiers de la « mort-aux-rats » [33].

2.2 Structure

Les antivitamines K(AVK) ont une structure chimique proche de celle de la vitamine K.

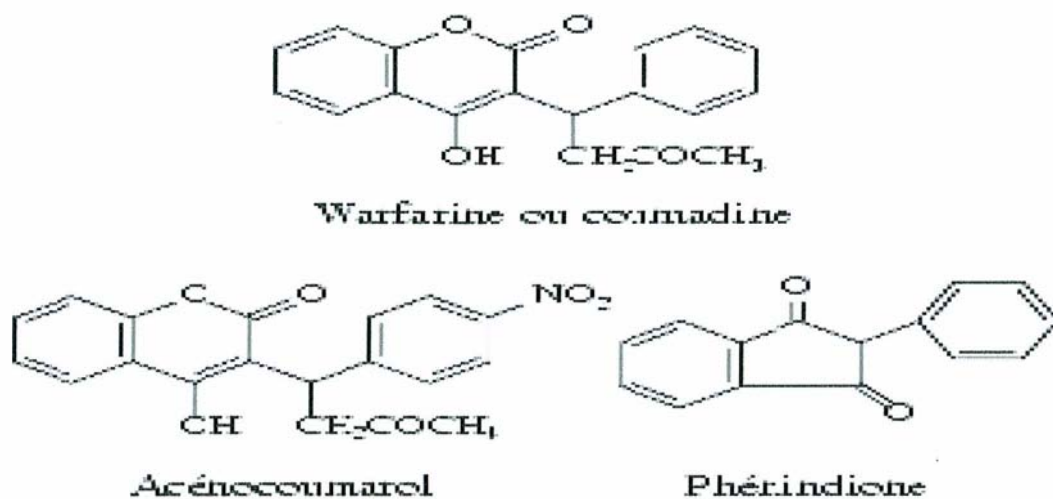


Figure n°11

Structure des AVK d'après [64]

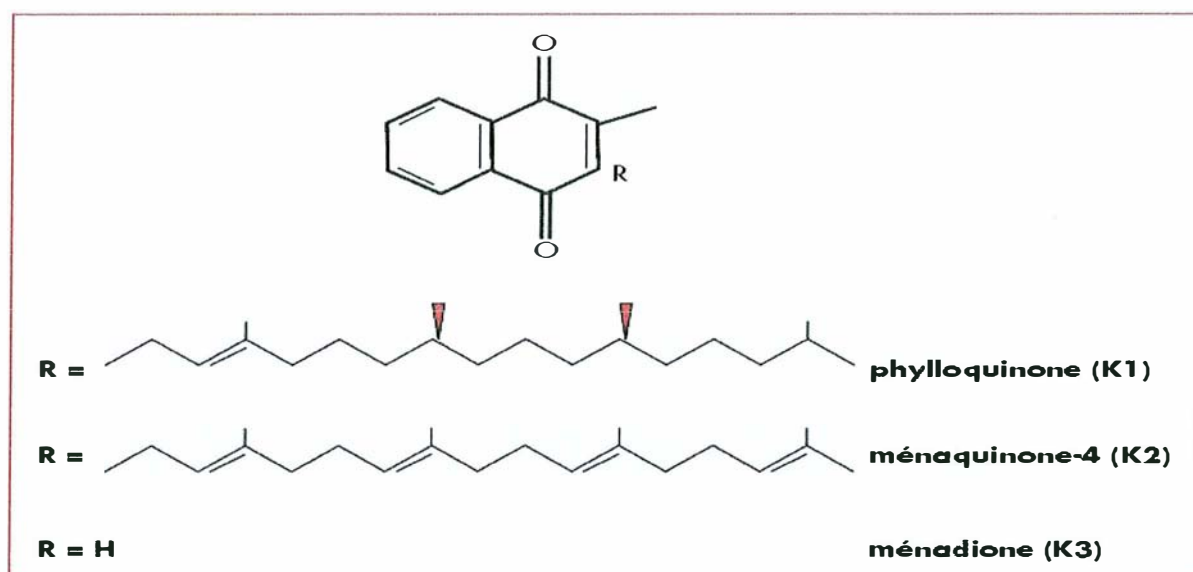


Figure n°12

Structure de la vitamine K d'après [65]

2.3 Mécanisme d'action

Rappel sur le mécanisme d'action de la vitamine K :

La vitamine K, couplée à une glutamyl-carboxylase, intervient au niveau hépatique dans la carboxylation post ribosomale de certaines protéines de la coagulation pour les transformer en protéines actives (gamma-carboxyglutamates), capables de fixer un ion Ca^{2+} et d'interagir avec les phospholipides.

Les protéines concernées sont les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (anti-hémophilique B) et X (facteur Stuart) mais également les protéines C et S qui interviennent dans la régulation de la coagulation.

Au cours de cette réaction, la vitamine K réduite (KH_2 ou forme hydroquinone) est transformée en forme époxyde. Ensuite, 2 réductases, la vitamine K-époxyde réductase (VKORC1), puis la vitamine K-réductase, régénèrent la vitamine K sous forme d'hydroquinone.

De par leur analogie structurale avec la vitamine K, les AVK inhibent par compétition l'action de la VKORC1 et bloquent ainsi la gamma carboxylation des facteurs procoagulants II, VII, IX et X et des protéines anticoagulantes C et S.

Les facteurs procoagulants ayant une activité quantitativement plus importante que les protéines anticoagulantes, il en résulte un effet anticoagulant des AVK.

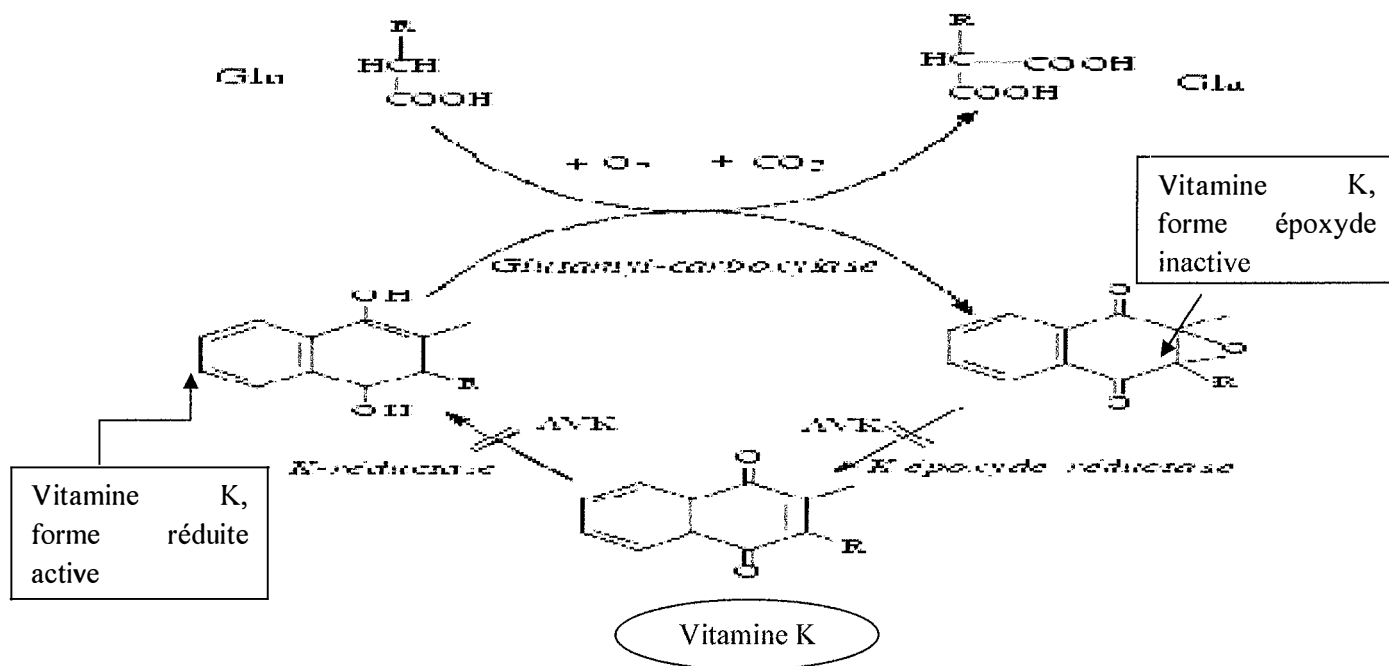


Figure n°13

Mécanisme d'action des AVK d'après [64]

L'action anticoagulante n'est pas immédiate car les AVK n'agissent qu'au niveau de la formation des facteurs vitamines K-dépendants. En effet ils n'ont aucune action sur les facteurs déjà présents. L'action anticoagulante apparaîtra seulement lorsque tous les facteurs vitamines K-dépendants seront consommés, événement lié à leur demi vie d'élimination (6h pour le facteur VII et 2 à 3 jours pour les facteurs II et X). Lors d'un relais héparine-AVK, le traitement par AVK est introduit alors que l'héparine est poursuivie. Celle-ci ne sera interrompue que lorsque le traitement AVK aura atteint l'objectif ciblé. Le délai est généralement de 2 à 4 jours.

2.4 Spécialités

Il existe deux groupes d'AVK : les coumariniques et les dérivés de l'indane-dione. Ces derniers sont peu utilisés hors de France.

Tableau n°9

Les AVK

Groupes	Molécules	Spécialités	Dosages
Dérivés coumariniques	acénocoumarol	SINTROM®	4 mg
		MINI-SITROM®*	1 mg
	warfarine	COUMADINE®	2 et 5 mg
Dérivé de l'indane-dione	fluindione	PREVISCAN®	20 mg

2.5 Pharmacocinétique

2.5.1 Absorption

L'absorption gastro-intestinale des AVK est soumise à de fortes variations inter-individuelles [32].

2.5.2 Biodisponibilité

Dans la circulation, les AVK se fixent fortement aux protéines (98%), principalement à l'albumine. Seule la fraction libre est active et métabolisée. Le pourcentage de fraction libre peut être accru en cas d'absorption concomitante de composés se liant également aux protéines plasmatiques.

La famille des indane-diones a une affinité plus forte pour les protéines plasmatiques que celle des coumariniques [27].

2.5.3 Distribution

Le volume de distribution des AVK est faible (environ 0,5 litres/kg) et indique que la distribution est limitée à la circulation sanguine. Les AVK traversent le placenta. La warfarine ne passe pas dans le lait maternel [18].

En revanche, si le passage de la fluindione dans le lait n'est pas documenté, la phénindione qui appartient également à la famille des indane-diones, passe dans le lait maternel.

2.5.4 Métabolisme et élimination

Les AVK ont un métabolisme hépatique impliquant majoritairement le cytochrome P450 2C9. Les interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP2C9 devront être prises en compte (cf chapitre interactions médicamenteuses des AVK).

L'élimination des métabolites et d'une partie de la molécule non dégradée se fait par voie urinaire. Une faible partie est éliminée par voie biliaire [18].

Tableau n°10

Pharmacocinétique des AVK

Molécules	Demi-vie	Durée d'action
acénocoumarol	8 h	48-96 h
warfarine	35-45 h	96-120 h
fluindione	30 h	48 h

2.5.5 Variabilité interindividuelle et résistance aux AVK

Au cours des traitements par AVK, de grandes variations interindividuelles sont observées. Il peut s'agir de réactions hémorragiques exagérées ou au contraire de la nécessité de recourir à des posologies élevées d'AVK pour atteindre l'objectif thérapeutique ciblé [44].

Les causes de variabilité interindividuelle peuvent être nombreuses. Il faut s'assurer en premier lieu :

- De la réelle observance du traitement
- De l'absence d'interaction avec un médicament inducteur ou inhibiteur enzymatique du CYP2C9 ou susceptible de modifier la flore intestinale
- D'un régime alimentaire équilibré avec notamment absence d'excès de consommation d'aliments riches en vitamine K
- De l'absence d'une résection intestinale étendue, qui diminuerait l'absorption des AVK.

Lorsque toutes ces étiologies ont été éliminées, un dosage sanguin de la warfarine devrait être envisagé avant d'évoquer des mécanismes génétiques. Les études avec la warfarine laissent envisager deux possibilités :

- Polymorphisme génétique du CYP2C9, plutôt impliqué dans la survenue d'hémorragies

Les dérivés coumariniques commercialisés sont un mélange racémique de deux énantiomères : S et R. L'énantiomère S est cinq fois plus actif que l'énantiomère R et il est métabolisé par le cytochrome P450 CYP 2C9 en métabolites inactifs. L'énantiomère R est, quant à lui, métabolisé par les cytochromes P450 CYP 1A1, 1A2 et 3A4.

Les mutations les plus fréquentes dans les populations caucasiennes sont les allèles CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Les sujets porteurs de l'allèle 2C9*2 et/ou 2C9*3 sont dit « métaboliseurs lents » et ont un risque hémorragique supérieur aux sujets porteurs uniquement de l'allèle sauvage 2C9*1 [43]. L'influence du polymorphisme du CYP2C9 reste à démontrer dans le phénomène de résistance aux AVK.

- Polymorphisme génétique de la vitamine K époxyde réductase (VKOR)

La cible moléculaire de la warfarine est la vitamine K époxyde réductase ou VKOR. La résistance pharmacodynamique est due à un polymorphisme du gène VKORC1, deux haplotypes (A et B) ayant été identifiés [38].

Les sujets A/A ont une posologie de warfarine à l'équilibre significativement plus faible que les sujets A/B et B/B. Dans la population caucasienne, on estime à 35% la proportion d'haplotype A et 64 % la proportion d'haplotype B. Cette fréquence varie selon les groupes ethniques entraînant une diminution de la sensibilité des VKOR à la warfarine.

La résistance aux AVK est un phénomène rare, défini par l'impossibilité d'obtenir un INR>2 malgré une forte augmentation de la posologie initiale (3 à 5 comprimés en 2 à 4 semaines), quelque soit l'AVK [54]. Chez certains patients présentant une résistance aux AVK, des mutations faux-sens du gène VKORC1 ont été identifiées [7].

2.6 Surveillance du traitement

La surveillance biologique du traitement est indispensable en raison de la possibilité de variations pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques interindividuelles et de leurs conséquences. Cette surveillance doit permettre de déterminer la posologie optimale pour chaque patient afin d'obtenir une efficacité anticoagulante avec un risque hémorragique ou thrombotique minimal.

2.6.1 Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

Le temps de Quick est le temps de coagulation du plasma du patient mis en présence de facteur tissulaire et de phospholipides apportés par un réactif, la thromboplastine. Ce temps s'exprime en secondes, par rapport au temps obtenu pour un plasma témoin.

Le temps de Quick permet d'explorer la voie extrinsèque (facteur VII) ainsi que la voie commune (facteurs II, V et X).

L'expression en pourcentage du temps de Quick est appelée taux de prothrombine ou TP. Ce pourcentage est obtenu en reportant le temps de coagulation obtenu pour le plasma du patient sur une droite d'étalonnage, en testant des dilutions successives d'un plasma témoin normal. Cette droite d'étalonnage est appelée droite de Thivolle.

Le temps de Quick et le taux de prothrombine varient suivant les caractéristiques de la thromboplastine utilisée.

Depuis 1984, ils doivent être remplacés par le calcul de l'International Normalized Ratio (INR) dans le cadre de la surveillance d'un traitement par AVK [40].

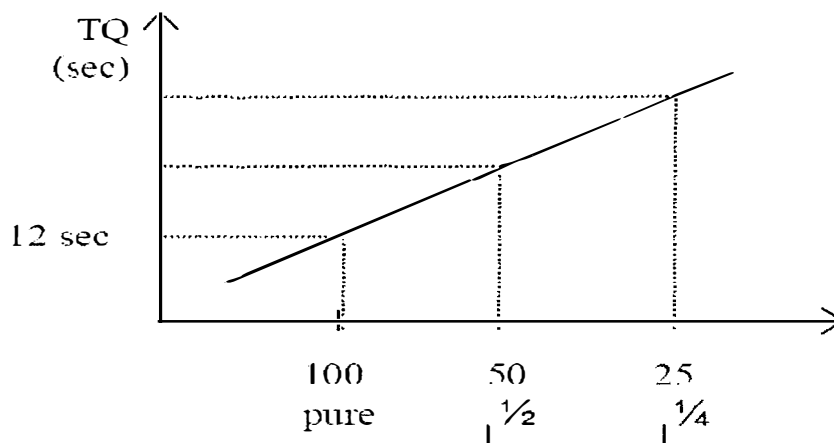


Figure n°14

Droite d'étalonnage de Thivolle d'après [49]

2.6.2 L'INR

- Pourquoi l'INR ?

De nombreux facteurs peuvent influencer le TQ, et en particulier les caractéristiques du réactif utilisé, la thromboplastine. C'est pourquoi un index de sensibilité appelé International Sensitivity Index (ISI) a été défini pour chaque thromboplastine.

L'expression de l'INR tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée et permet de limiter les différences observées entre laboratoires. Il s'agit d'un rapport entre deux temps de coagulation (celui à tester et le témoin) élevé à la puissance ISI, il est donc sans unité.

$$INR = \left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{témoin}} \right)^{ISI}$$

- Rythme de la surveillance :

Le contrôle de l'INR doit être effectué :

- Tous les jours à partir du 3^{ème} ou 4^{ème} jour de l'instauration du traitement jusqu'à obtention de l'équilibre
- Puis 2 à 3 fois par semaine pendant les 2 premières semaines
- Puis, au minimum, une fois par mois.

Tout changement de posologie, toute nouvelle prise et tout arrêt de médicament associé aux AVK nécessitent un contrôle supplémentaire à brève échéance (3 à 4 jours). De même, tout problème médical (infection, vomissements, diarrhées) doit amener à un contrôle de l'INR.

- Valeurs cibles de l'INR :

Tableau n°11

Indications et valeurs cibles de l'INR d'après [58].

Indications	Valeurs cibles de l'INR	Durée du traitement recommandée
• Fibrillation auriculaire (FA) selon les conditions suivantes ○ Age : - < 65 ans avec facteurs de risques (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral) ○ 65 à 75 ans ○ > 75 ans (après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque)	2 à 3 (cible : 2,5)	A vie ou tant que persiste la FA
• Valvulopathies mitrales si facteur(s) favorisant(s) (dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontanée décelée en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme)	3 à 4,5 (cible : 3,7)	A vie
• Prothèses valvulaires : ○ Prothèses mécaniques en position mitrale	3 à 4,5 (cible : 3,7)	A vie

○ Prothèses mécaniques aortiques ▪ De deuxième génération ou sans autre facteur de risque ▪ Avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thrombo-embolique, FA...) ou de première génération ○ Prothèses mécaniques en position tricuspidiennne ○ Prothèses biologiques	2 à 3 (cible : 2,5) 3 à 4,5 (cible : 3,7)	A vie A vie
• Infarctus du myocarde (IDM) ○ Prévention des complications thrombo-emboliques des IDM compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ○ Prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine	2 à 3 (cible : 2,5) 2 à 3 (cible : 2,5)	1 à 3 mois A vie
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	2 à 3 (cible : 2,5)	3 à 6 mois traitement prolongé si persistance du risque thrombo-embolique.
- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	2 à 3 (cible : 2,5)	En fonction du risque thrombo-embolique

2.7 Posologies

La posologie conseillée dépend du type de médicament utilisé et de la sensibilité du patient. Cette dernière étant difficilement prévisible, la posologie est étroitement ajustée en fonction des résultats d'INR.

Pour COUMADINE® et PREVISCAN®, il est recommandé d'administrer 1 comprimé par jour (au début) le soir de préférence et de faire le premier contrôle d'INR au matin du 4^{ème} jour. En fonction du résultat de l'INR, la posologie pourra être maintenue, augmentée ou diminuée le soir même du contrôle biologique.

Pour SINTROM® qui a une demi-vie plus courte, il est recommandé d'administrer 1 comprimé le premier soir et d'effectuer le premier contrôle de l'INR au matin du 3^{ème} jour.

2.8 Conduite à tenir en cas de surdosage

- Surdosage asymptomatique :

Les mesures correctrices recommandées sont fonctions de l'INR mesuré et de l'INR cible.

Tableau n°12

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique d'après les recommandations de la HAS [62].

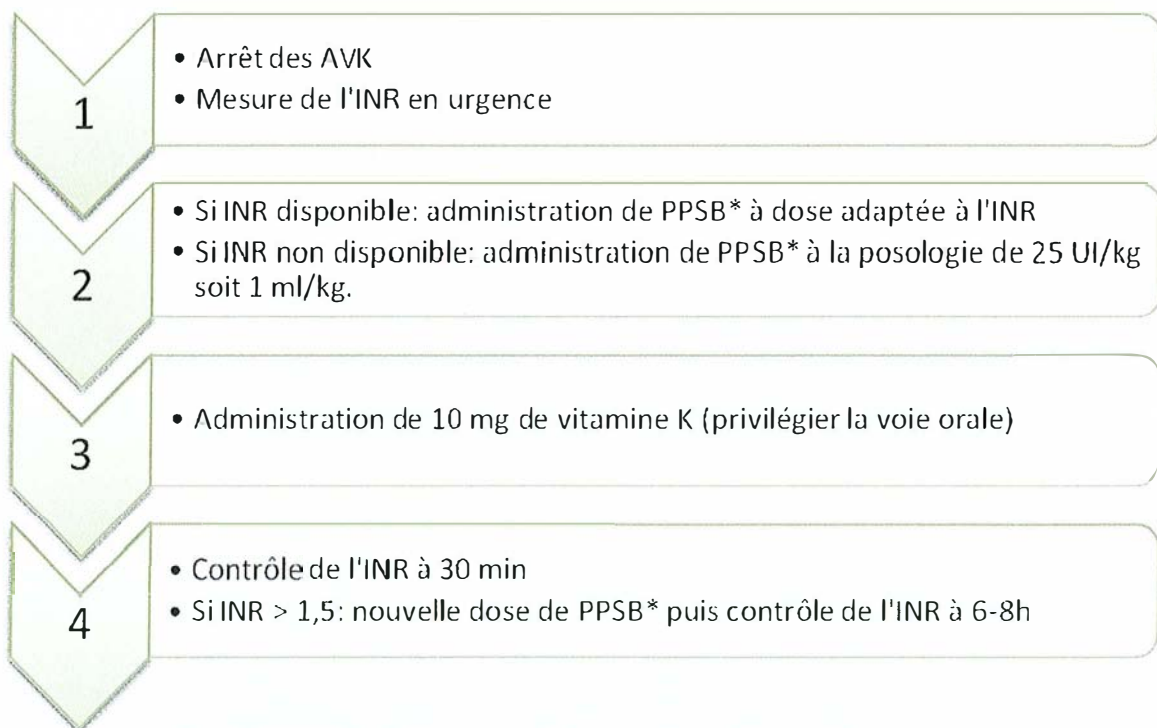
INR mesuré	INR cible 2,5 (entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3
INR < 4	- Pas de saut de prise - Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	- Saut d'une prise - Pas d'apport de vitamine K	- Pas de saut de prise - Pas d'apport en vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	- Arrêt du traitement - Administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	- Saut d'une prise - Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	- Arrêt du traitement - Administrer 5 mg de vitamine K par voie orale	- Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Un contrôle de l'INR doit être effectué le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures proposées restent valables et doivent être reconduites.

- Surdosage en présence d'une hémorragie grave :

Les critères de gravité d'une hémorragie sont les suivants :

- Abondance du saignement (retentissement hémodynamique)
- Localisation pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- Absence de contrôle par des moyens usuels
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier



* PPSB : Il s'agit des facteurs II (Prothrombine), VII (Proconvertine), IX (anti-hémophilique B) et X (Stuart) contenus dans une spécialité, Kaskadil®.

Figure n°15

Conduite à tenir en cas de surdosage associé à une hémorragie grave

2.9 Modalités du relais héparines-AVK

Le délai d'action des AVK étant long, les héparines sont souvent prescrites en première intention afin d'obtenir une activité antithrombotique rapide. Le traitement par AVK est alors débuté le plus tôt possible (en même temps que l'héparine). L'héparine est maintenue à posologie identique jusqu'à l'obtention d'un INR supérieur ou égal à 2, lors de deux contrôles successifs à au moins 24h d'intervalle.

La surveillance biologique durant le relais associe le TCA et l'INR lorsqu'il s'agit d'HNF. Tandis que pour les HBPM, elle se résume à l'INR. De plus la surveillance de la numération plaquettaire doit se faire deux fois par semaine, tant que le patient est traité par héparine.

En pratique les deux traitements vont être associés pendant les quelques jours nécessaires à l'obtention d'une activité anticoagulante stable.

2.10 Chirurgie programmée et AVK

La complication majeure du traitement par AVK est l'hémorragie. De ce fait, devant une intervention chirurgicale se pose le problème de la conduite à tenir vis à vis de ce traitement. Le choix de la stratégie dépend du risque hémorragique et du risque thrombo-embolique qui doivent être évalués pour chaque patient afin d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque [62].

- Actes responsables de saignements de faible intensité :
 - Chirurgie cutanée
 - Chirurgie de la cataracte
 - Actes de rhumatologie à faible risque hémorragique
 - Certains actes de chirurgie buccodentaire
 - Certains actes d'endoscopie digestive.

Tous ces actes peuvent être réalisés sans interrompre le traitement anticoagulant. Le médecin doit s'assurer, à l'aide d'un bilan biologique réalisé 24h avant l'intervention, que l'INR est compris entre 2 et 3.

- Actes programmés nécessitant l'arrêt des AVK :

L'INR doit être contrôlé 24 h avant l'intervention et devra être inférieur à 1,5 et à 1,2 en cas de neurochirurgie.

- En cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) sans antécédent embolique ou d'une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) à risque modéré : les AVK doivent être interrompus 24 h avant l'intervention, sans relais pré-opératoire par l'héparine. La reprise des AVK après l'intervention doit se faire dans les 24-48 h et, si ce n'est pas possible, un traitement héparinique à visée curative devra être instauré.
- En cas d'ACFA avec antécédent embolique, MTEV à haut risque ou en présence de valves mécaniques : les AVK sont interrompus et un relais pré-opératoire par héparine à visée curative est instauré. La reprise des AVK se fera également, si possible, 24-48 h après l'intervention.

- Actes non programmés :

L'INR est mesuré à l'admission du patient et une administration de 5 mg de vitamine K est réalisée. Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (INR inférieur à 1,5), on administre du PPSB (KASKADIL®) avant l'intervention.

2.11 Grossesse et AVK

Les AVK sont absolument contre-indiqués lors du 1^{er} trimestre et leur utilisation au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse reste réservée aux rares cas où l'héparine ne peut être utilisée.

Les AVK peuvent être responsables de fausses-couches et les conséquences d'une exposition en cours de grossesse dépendent du terme où ils sont administrés.

- Aucun risque malformatif n'est retrouvé avant 6 semaines d'aménorrhée.

- Par contre, il existe un risque malformatif propre aux AVK appelé « embryopathie aux AVK » lorsque l'exposition a lieu entre la 6^{ème} et la 9^{ème} semaine d'aménorrhée. La fréquence se situe entre 4 et 7 % des grossesses exposées durant cette période. Le tableau malformatif associe une hypotrophie, des malformations des os du nez, un hypertélorisme, des ponctuations épiphysaires. Moins fréquemment sont décrites une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds et des anomalies de courbure du rachis avec possibilité de troubles neurologiques progressifs post-nataux.
- Après 9 semaines d'aménorrhée, les AVK sont responsables d'anomalies du système nerveux central dans 1 à 2% des cas, en particulier si l'administration est poursuivie au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.
- Enfin, les AVK traversent le placenta et peuvent induire des hémorragies fœtales et/ou néonatales [63].

L'allaitement est contre-indiqué avec la fluindione. Il est possible avec les dérivés coumariniques en s'assurant que l'enfant reçoit la supplémentation recommandée en vitamine K.

2.12 Effets indésirables

Les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux [58].

2.12.1 Hémorragies

Les accidents hémorragiques représentent la complication la plus fréquente d'un traitement par AVK. Ils se rencontrent dans deux circonstances :

- Existence d'une lésion hémorragique méconnue (ulcère gastro-duodéal, fibrome utérin, anévrisme cérébral) avec un traitement par AVK équilibré.
- Surdosage en AVK (mauvaise observance, interactions médicamenteuses, prédisposition génétique...).

En France entre 400 000 et 580 000 patients sont traités chaque année par AVK, soit environ 1% de la population française. 17 000 hospitalisations sont dues, chaque année, aux complications hémorragiques de ces traitements [46].

❖ Exemple d'hémorragie : cas issu de la littérature

Desprez [16] a publié en 1992 un cas d'hémorragie digestive favorisée par une interaction médicamenteuse entre piroxicam et AVK.

Un homme de 48 ans était hospitalisé pour hématomèse et mélaena survenus 3 jours après l'instauration d'un traitement par FELDENE® (piroxicam). Il prenait, depuis trois ans, de l'acétyldigitoxine (ACYLANIDE®) et de l'acénocoumarol (SINTROM®), à la posologie de 4 mg/j, pour une fibrillation auriculaire compliquant une maladie mitrale.

Son dernier INR, un mois auparavant, était à 2,2. L'examen clinique révélait une hypotension artérielle (90/60 mm Hg) et une tachy-arythmie à 136 pulsations/min. Un toucher rectal était réalisé et confirmait la présence d'un mélaena. Les examens biologiques révélaient une hémoglobininémie à 7,3 g/100 ml ainsi qu'un INR à 6,5. Une endoscopie mitrale mettait en évidence une hernie hiatale et une ulcération intra-herniaire recouverte d'un caillot frais.

Les traitements par acénocoumarol et piroxicam étaient interrompus et une administration de PPSB ainsi qu'une transfusion sanguine étaient réalisées. Un traitement par ranitidine était instauré à la posologie de 200 mg/j. L'évolution était favorable, sans récurrence d'hémorragie.

Plus tard, une ré-introduction d'acénocoumarol à la même posologie (4 mg/j) était réalisée. L'INR du patient était alors à 2,4.

Une hypocoagulation excessive et une interaction médicamenteuse entre l'AVK et l'AINS ont été retenus par l'auteur pour expliquer la survenue de cet effet indésirable.

2.12.2 Manifestations allergiques

❖ Dérivés de l'indanedione :

Ces effets non dose-dépendants sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques mais restent une des complications majeures de cette famille d'AVK.

Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique
- Augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée
- Vascularite cutanée
- Eczéma, éruption maculopapuleuse
- Fièvre, hyperéosinophilies isolées.

❖ Dérivés coumariniques :

- Eruptions cutanées de type urticaire, prurit
- Vascularite
- Atteinte hépatique

❖ Exemple d'hypersensibilité à la fluindione : cas issu de la littérature

Sparsa [46] décrivait en 2001 un cas d'hypersensibilité médicamenteuse au cours d'un traitement par fluindione.

Un homme de 83 ans avait comme antécédents un carcinome épidermoïde de l'oreille droite, une néoplasie prostatique et une nécrose myocardique.

Il était hospitalisé pour une éruption généralisée fébrile évoluant depuis deux jours. Un traitement par fluindione avait été instauré quatre semaines auparavant, à la suite d'une phlébite ilio-fémorale gauche.

Des prélèvements bactériologiques et virologiques écartaient une origine infectieuse. L'examen biologique révélait un syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie (650 éosinophiles/mm³) et une insuffisance rénale modérée (créatininémie à 148 µmol/l).

La fluindione était interrompue et un traitement par corticoïdes était instauré. La guérison était obtenue 3 semaines plus tard. Des tests épicutanés, réalisés à distance, se révélaient positifs pour la fluindione.

❖ Exemple de thrombocytopénie et de néphropathie tubulo-interstitielle associées : cas issu de la littérature

Gilson [25] a publié en 1991 un cas de thrombocytopénie associée à une néphrite tubulo-interstitielle à la suite d'un traitement par fluindione.

Un homme de 74 ans était hospitalisé pour phlébite surale et fémorale gauche avec embolie pulmonaire. Il prenait depuis plusieurs années de la trinitrine (transdermique) et de la proscillaridine (TALUSIN®). Le bilan biologique rénal était normal (créatininémie à 63 µmol/l). Un traitement par héparinate de calcium était alors instauré, relayé 8 jours plus tard par de la fluindione.

Après cinq mois de traitement par fluindione, un bilan biologique de contrôle révélait une insuffisance rénale (créatininémie à 362 µmol/l, urée sanguine à 11,3 mmol/l) et une thrombocytopénie isolée (plaquettes à 78 G/l). Le myélogramme était normal.

Le traitement par fluindione était interrompu et une corticothérapie instaurée à la posologie initiale de 1 mg/kg/j permettait une normalisation de la numération plaquettaire en 15 jours.

2.12.3 Autres effets indésirables

- Diarrhées associées ou non à une stéatorrhée
- Arthralgies isolées
- Alopécie
- Nécrose cutanée localisée, en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur, la protéine S.

2.13 Interactions médicamenteuses

Les AVK sont habituellement prescrits pour un traitement au long cours. Pendant cette période, d'autres traitements sont susceptibles d'être prescrits et peuvent venir déséquilibrer le traitement anticoagulant. Il est donc important d'avoir une bonne connaissance de l'influence des médicaments et de l'alimentation sur l'effet anticoagulant des AVK.

2.13.1 Interactions pharmacodynamiques

- Apport en vitamine K:

Une alimentation équilibrée et une stabilité de la flore intestinale suffisent normalement aux besoins en vitamine K. Toute perturbation de ces deux composantes peut aboutir à un déséquilibre du traitement anticoagulant.

- Une consommation importante de certains aliments (choux, épinards...) augmente l'apport en vitamine K et diminue l'effet des AVK. Il sera également nécessaire de prendre des précautions en cas d'alimentation parentérale sans apport en vitamine K.
- La destruction de la flore intestinale par des antibiotiques à large spectre administrés par voie orale (tétracyclines, néomycine, chloramphénicol...) perturbe la synthèse de la vitamine K et potentialise ainsi l'effet des AVK.
- Les huiles minérales (paraffine), non résorbées par le tractus intestinal, et les laxatifs diminuent la résorption de la vitamine K.

- Les anti-agrégants plaquettaires :

Tout médicament anti-agrégant (salicylates, phénylbutazone, indométacine, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole...) augmente le risque hémorragique.

2.13.2 Interactions pharmacocinétiques

- Au niveau de la résorption :

La cholestyramine diminue l'absorption des AVK et diminue ainsi l'effet anticoagulant.

Les AVK sont des acides faibles. Les anti-acides ou substances alcalinisantes diminuent la biodisponibilité des AVK.

- Au niveau de la liaison à l'albumine :

Les médicaments fortement fixés à l'albumine, possédant un site de fixation proche de celui des AVK, déplaceront les molécules d'AVK et potentialiseront l'effet anticoagulant. Ce sont principalement la phénylbutazone, les salicylés, les sulfamides hypoglycémiants, les sulfamides antibactériens, le clofibrate, l'acide nalidixique et la phénytoïne.

- Au niveau du catabolisme hépatique :

Des enzymes du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques régulent le métabolisme des AVK et d'un grand nombre de médicaments. Ce système enzymatique peut être inhibé par des inhibiteurs enzymatiques (cimétidine...); la demi-vie des AVK est ainsi allongée et leur effet anticoagulant renforcé.

Inversement, d'autres médicaments inducteurs enzymatiques (barbituriques...) accélèrent le métabolisme hépatique des AVK. Il y aura alors un risque thrombotique.

2.13.3 Interactions liées au métabolisme des facteurs de la coagulation

Les oestroprogestatifs et les corticoïdes (à forte posologie) augmentent la synthèse hépatique des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) et inhibent partiellement l'effet des anticoagulants.

La synthèse des facteurs de la coagulation est diminuée par les stéroïdes anabolisants, les salicylés et le paracétamol.

2.13.4 Interaction entre le paracétamol et les AVK

Dès 1998, Hylek [28] a mis en évidence une relation dose dépendante entre la quantité de paracétamol administrée et un risque de surdosage en AVK. Les dernières études publiées favorisent l'hypothèse d'une interaction pharmacodynamique entre les AVK et le paracétamol [56]. En effet le paracétamol, ou un de ses métabolites, induit une diminution de l'activité des facteurs vitamines K dépendants. Une étude *in vitro* [48] démontre que c'est le métabolite toxique du paracétamol, la N-Acétyl-Parabenz-Quinone-Imine (NAPQI) qui inhibe l'activité la gamma carboxylase vitamine K dépendante.

Une surveillance renforcée de l'INR est recommandée en cas de prise concomitante de paracétamol à une posologie supérieure à 2g/j, pendant plus de 4 jours.

2.13.5 Synthèse des interactions

Tableau n°13

Les interactions médicamenteuses : synthèse.

Action sur les AVK	Mécanisme	Médicaments en cause	Importance de l'interaction
Diminution de l'effet anticoagulant Risque thrombotique	Diminution de la résorption digestive	- cholestyramine - sucralfate	PE PE
	Apport en vitamine K	- aliments riches en vitamine K (choux, épinards...)	PE
	Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation	- glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone)	PE
	Induction enzymatique	- millepertuis	CI
		- aprépitant, azathioprine, barbituriques, bosentan, carbamazépine, efavirenz, griséofulvine, mercaptopurine, névirapine, primidone, rifabutine, rifampicine, ritonavir - alcoolisme chronique	PE
Augmentation de l'effet anticoagulant	Déplacement protéique	- AINS pyrazolés, aspirine et salicylés à fortes posologies (anti-inflammatoires)	CI
		- AINS et salicylés à faibles posologies (antalgiques, anti-aggrégants)	DC

Augmentation de l'effet anticoagulant Risque hémorragique	Déplacement protéique	- fibrates	PE
	Inhibition enzymatique	- miconazole	CI
		- allopurinol, androgènes, chloramphénicol, cimétidine, cisapride, disulfirame, nitro-imidazolées, propafénone, tamoxifène	PE
	Carence induite en vitamine K	- Laxatifs à base de paraffine	PE
	Variation de la flore bactérienne intestinale produisant de la vitamine K	- Céphalosporines, cotrimoxazole, cyclines, fluoroquinolones, macrolides	
Risque hémorragique	Autres	- HBPM	PE
		- Hormones thyroïdiennes (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombinique)	PE
		- Orlistat	
		- Paracétamol (posologie maximale 4g/j et pendant au moins 4 jours).	PE
			PE

PE : précautions d'emploi DC : association déconseillée CI : association contre-indiquée

2.14 Contre indications

❖ Contre indications absolues :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance hépatique sévère, quelque soit l'AVK
- Allaitement, pour la fluindione
- Hypersensibilité ou intolérance au gluten pour la fluindione (excipient)
- 1^{er} trimestre de la grossesse, quelque soit l'AVK

❖ Contre-indications relatives :

- Risques hémorragiques tels que :
 - lésions organiques susceptibles de saigner
 - intervention chirurgicale neurologique ou ophtalmologique récente
 - ulcère gastroduodénal récent ou en évolution
 - varices oesophagiennes
 - hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mmHg)
 - accident vasculaire cérébral
- Insuffisance rénale sévère
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse

III. Le fondaparinux (Arixtra®)

3.1 Historique

A la recherche d'un dénominateur commun à l'action pharmacologique des héparines, les laboratoires Choay ont montré qu'il existait une seule et unique structure responsable du pouvoir anticoagulant de toute héparine. Cette structure est un pentasaccharide spécifique dont la synthèse chimique fut réalisée en 1983. Le fondaparinux est un analogue synthétique du pentasaccharide.

3.2 Structure

Le pentasaccharide est une séquence de 5 sucres, présente dans les chaînes d'héparine (HNF et HBPM), qui constitue le site de liaison de l'antithrombine III.

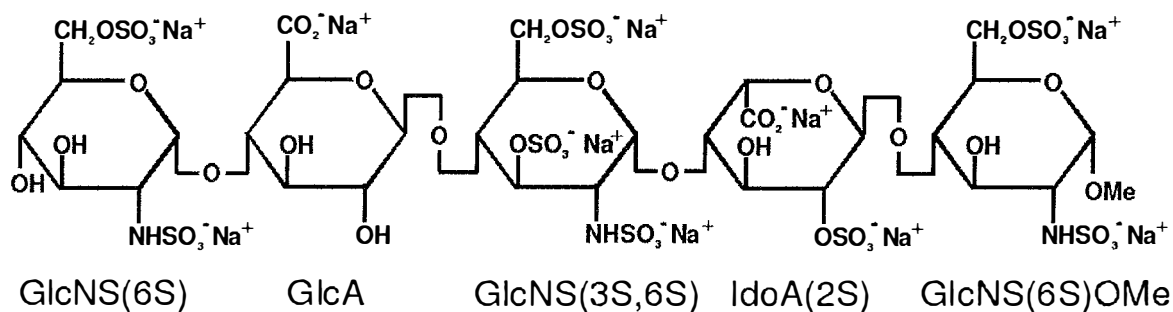


Figure n°16

Structure chimique du fondaparinux d'après [66]

3.3 Spécialité

Tableau n°14

Présentations du fondaparinux

Molécule	Spécialité	Concentration	Excipients	Voie d'administration
fondaparinux	ARIXTRA®	1,5 mg/0,3 ml* 2,5 mg/0,5 ml 5 mg/0,4 ml 7,5 mg/0,6 ml 10 mg/0,8 ml	Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.	Sous cutanée

*Le dosage à 1,5 mg n'est, à ce jour, pas disponible en France.

3.4 Propriétés pharmacologiques

Le pentasaccharide potentialise (environ 300 fois) l'activité inhibitrice de l'AT III sur le facteur Xa. En revanche, il ne modifie pas l'inhibition du facteur IIa (thrombine). C'est un inhibiteur sélectif du facteur Xa. Contrairement à l'héparine, il est également capable d'inhiber le facteur Xa lié aux plaquettes [11].

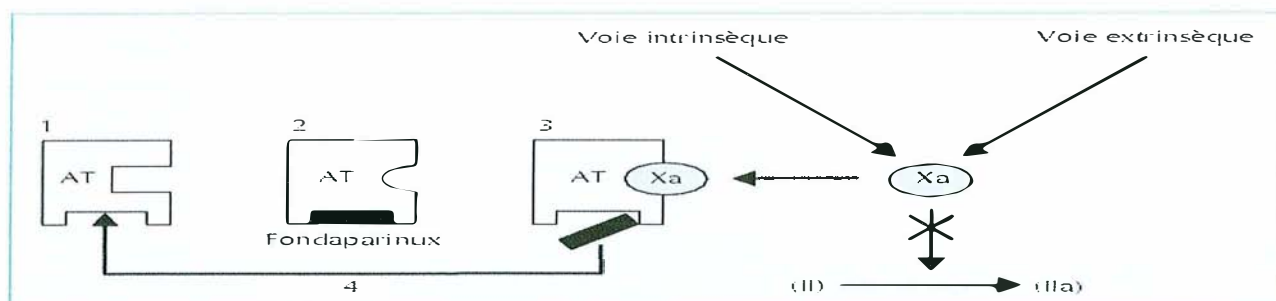


Figure n°17

Mécanisme d'action du fondaparinux d'après [61]

3.5 Propriétés pharmacocinétiques

3.5.1 Absorption

Après administration sous cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé.

3.5.2 Distribution

Le volume de distribution est faible ($V_d = 7$ à 11 litres). Le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'AT III. Il ne se lie pas aux autres protéines plasmatiques. Aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

3.5.3 Métabolisme

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux. Ainsi, aucune interaction avec d'autres médicaments liée aux cytochromes n'est attendue.

3.5.4 Elimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures mais elle peut être de 21 heures chez les sujets âgés. L'excrétion, d'environ 75% de la molécule, se fait par les reins sous forme inchangée. Il y a donc un risque hémorragique lié à l'accumulation de la molécule en cas d'insuffisance rénale.

Le fondaparinux est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère et doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale modérée.

3.6 Indications

Comme les héparines, le fondaparinux est prescrit soit à titre préventif soit à titre curatif d'un évènement thrombo-embolique.

Il représente une alternative à un traitement par héparine. Toutefois, il n'a pas l'AMM pour être prescrit en cas de TIH.

- Solution injectable à 1,5 mg/0,3 ml et à 2,5 mg/0,5 ml :

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur telle que fracture de hanche ou chirurgie du genou.
- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques (cancer).
- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

- Solution injectable à 2,5 mg/0,5 ml :

- Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez les patients pour lesquels une prise en charge pour une stratégie invasive en urgence n'est pas indiqué.
- Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

- Solutions injectables à 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml, et 10 mg/0,8 ml :

- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires aiguës mais à condition que les patients soient hémodynamiquement stables.

3.7 Posologies

Le schéma posologique est d'une injection par jour, administrée par voie sous cutanée, quelque soit l'indication. Lors d'un traitement curatif, la posologie recommandée peut varier. Elle est de 7,5 mg, pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg, une fois par jour. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg/jour. Tandis que pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10mg/jour.

3.8 Surveillance du traitement

L'élimination d'ARIXTRA® étant essentiellement rénale, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement. Par précaution, une surveillance de la numération plaquettaire a été proposée lors de sa mise sur le marché [30]. Elle s'est avérée nécessaire dans les suites de sa commercialisation.

Par contre, contrairement aux héparines, aucune surveillance biologique de l'activité anti-Xa n'est préconisée lors d'un traitement par fondaparinux [45].

3.9 Conduite en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu, à ce jour, au fondaparinux. Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié, tel que transfusion de sang ou de plasma frais, doit être envisagé.

3.10 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est, à ce jour, disponible. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue. Il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel mais par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement.

3.11 Fondaparinux et insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère, le fondaparinux est contre indiqué en traitement curatif et préventif.

En cas d'insuffisance rénale modérée, le traitement par fondaparinux peut être envisagé mais avec précautions.

3.12 Effets indésirables

Le risque hémorragique lié à l'administration de fondaparinux fait l'objet d'une surveillance attentive [57]. L'âge est un facteur de risque de survenue de ces complications hémorragiques et doit être pris en compte lors du choix du traitement anticoagulant.

Le risque de thrombopénie lors d'un traitement par fondaparinux reste faible mais non négligeable. Plusieurs cas de thrombopénies liées à l'apparition d'anticorps anti-F4P ont été récemment décrits [1].

Tableau n°15

Les effets indésirables : synthèse

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	- Saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, purpura...)
	Peu fréquent	- Anémie - Thrombocytopénie
	Rare	- Autres saignements (intracérébral, hépatique) - thrombocytémie
Affections du système immunitaire	Rare	- Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	- Augmentation de l'azote non protéique
Affections du système nerveux	Peu fréquent	- Céphalées
	Rare	- Vertige
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	- Nausées, vomissements

Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	- Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau	Rare	- Eruption érythémateuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	- Douleur, oedème
	Rare	- Réactions au point d'injection

3.13 Interactions médicamenteuses

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique (désirudine, fibrinolytiques, héparines et antagonistes du récepteur GP IIb IIIa) augmente le risque de survenue d'hémorragies. Ces traitements ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux.

Les médicaments anti-agrégants plaquettaires et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

3.14 Contre indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)

3.15 Un dérivé du fondaparinux : l'idraparinux

L'idraparinux sodique est un dérivé du fondaparinux, obtenu par hyperméthylation. Cette modification augmente sensiblement l'affinité de la molécule pour l'antithrombine et sa demi-vie. En effet, sa durée d'action permet une injection sous-cutanée hebdomadaire. Il existe un dérivé de l'idraparinux biotinylé qui possède la même activité anticoagulante mais qui présente l'avantage de posséder un antidote.

IV. Le danaparoïde sodique (Orgaran®)

4.1 Structure

Le danaparoïde sodique est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire (poids moléculaire moyen de 6 000 daltons). Il est extrait de la muqueuse intestinale de porc et il renferme du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une faible quantité de sulfate de chondroïtine.

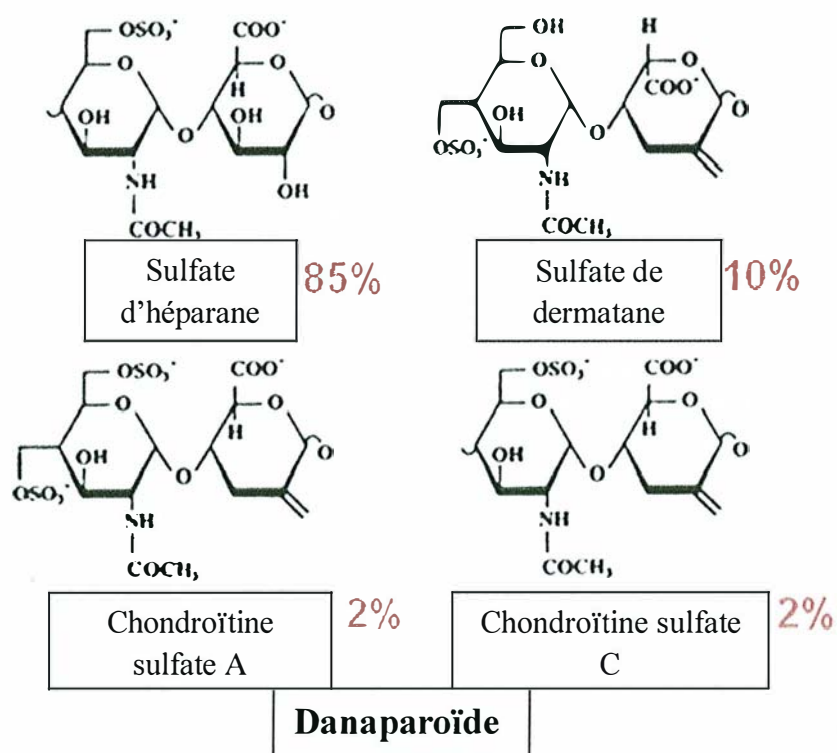


Figure n°18

Structure du danaparoïde sodique d'après [65]

4.2 Spécialité

Le danaparoïde sodique est un médicament de liste I soumis à prescription hospitalière.

Tableau n°16

Présentation du danaparoïde

Molécule	Spécialité	Concentration	Excipients	Voie d'administration
Danaparoïde sodique	ORGARAN®	750 UI anti-Xa/0,6 ml	Sulfite de sodium anhydre, chlorure de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau ppi qsp pH 7,0.	Sous cutanée

4.3 Mécanisme d'action

Proche des héparines, le danaparoïde sodique est un mélange de glycosaminoglycanes. Les molécules qui le composent ont une très haute affinité pour l'AT III. Le rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa est supérieur à 20. C'est donc la mesure de l'activité anti-Xa qui sera le test de choix dans la surveillance du traitement.

4.4 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration sous cutanée, la biodisponibilité du danaparoïde est de 100%. Au niveau plasmatique, le maximum d'activité anti-Xa est obtenu en 4 à 5 heures.

Le danaparoïde sodique est principalement éliminé par voie rénale et le foie n'intervient pas dans son métabolisme. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'activité anti-Xa est prolongée.

4.5 Indications et posologies

Le danaparoïde est indiqué en prophylaxie de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique.

Il est également indiqué en prophylaxie et en traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients :

- Atteints de TIH de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques
- Ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique.

En cas de traitement prophylactique, il est administré par voie sous cutanée à la posologie de 750 UI anti-Xa, 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

Lors d'un traitement préventif des manifestations thrombo-emboliques, chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH, ou lors d'un traitement curatif, la posologie dépend du poids.

Dans le cadre de procédures interventionnelles (cathétérisme cardiaque, embolectomie, pontage...), la posologie recommandée dépend du type d'intervention.

4.6 Précautions d'emploi

Le risque de réactivité croisée *in vitro* entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une TIH existe. Afin de limiter ce risque, un test d'agrégation plaquettaire est recommandé avant l'instauration du traitement. Le traitement pourra cependant être débuté sans attendre le résultat de ce test.

Comme pour les héparines, une surveillance quotidienne de la numération plaquettaire devra être réalisée.

4.7 Conduite à tenir en cas de surdosage

En cas d'hémorragie grave, le traitement par le danaparoïde devra être interrompu. Il faudra déterminer s'il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine ou de recourir à l'administration de plasma frais ou de plaquettes.

Bien que le sulfate de protamine neutralise l'activité anticoagulante du danaparoïde, son usage n'est pas recommandé.

4.8 Effets indésirables

- Ecchymoses, hématomes douleurs aux points d'injection
- Majoration des saignements
- Manifestations cutanées, réactions d'hypersensibilité locale ou générale
- De rares cas de thrombopénie ont été décrits chez des patients déjà sensibilisés aux héparines.

4.9 Interactions médicamenteuses

Le danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquettaire ou aux médicaments à potentialité ulcérogène. Toutefois une grande prudence s'impose en raison de l'augmentation du risque hémorragique.

4.10 Contre indications

Elles sont similaires à celles des héparines.

Le danaparoïde est contre indiqué en cas d'affection hémorragique grave, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune autre alternative.

V. Les inhibiteurs directs de la thrombine

5.1 Les inhibiteurs peptidiques : les dérivés de l'hirudine

5.1.1 Historique

La première molécule de cette nouvelle classe est l'hirudine, découverte par Haycraft en 1884 dans la salive de la sangsue [33]. La sangsue médicinale, ou *Hirudo medicinalis* est un ver aquatique. Elle se nourrit en aspirant du sang et simultanément expulse le contenu de ses glandes salivaires, dont l'hirudine, substance anticoagulante.

La connaissance et l'utilisation médicale de la sangsue remontent à la plus haute antiquité. Mais c'est au début du XIXème siècle que l'emploi de la sangsue connaît son apogée. Toutefois son utilisation abusive conduisant à de nombreux cas d'hémorragie, sera à l'origine de son déclin dès le milieu du XIXème siècle.

5.1.2 Structure

L'hirudine naturelle est un polypeptide de 65 acides aminés isolé de la salive de sangsue. Actuellement, trois molécules recombinantes, obtenues par génie génétique, sont disponibles. Il s'agit de la lépirudine, la bivalirudine et la désirudine.

La lépirudine est un polypeptide de 65 acides aminés, identiques à l'hirudine à l'exception de deux acides aminés. Elle est obtenue par génie génétique à partir de la levure *Saccharomyces cerevisiae*

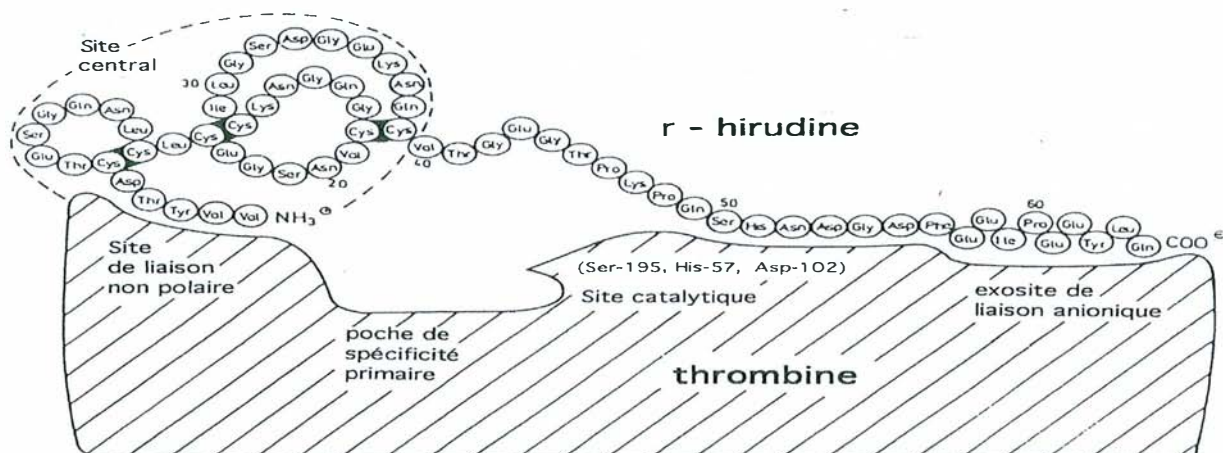


Figure n°19

Structure des hirudines et sites de liaison avec la thrombine d'après [42]

5.1.3 Spécialités

Tableau n°17

Présentation des dérivés de l'hirudine

Molécules	Spécialités	Concentrations	Excipients	Voie d'administration
bivalirudine	ANGIOX®	250 mg/flacon	Mannitol, solution d'hydroxyde de sodium à 2%.	Intraveineuse IV
désirudine	REVASC®	15 mg/0,5 ml	Mannitol ; chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau ppi	Sous-cutanée SC
lépirudine	REFLUDAN®	50 mg/ml	Mannitol, hydroxyde de sodium qsp pH 7,0	IV

5.1.4 Mécanisme d'action

Les dérivés de l'hirudine sont des inhibiteurs directs spécifiques de la thrombine. On parle d'inhibition « directe » car elle est indépendante de l'AT III. Les hirudines inhibent la thrombine libre mais également la thrombine au sein d'un thrombus constitué, contrairement aux héparines qui n'agissent que sur la thrombine libre.

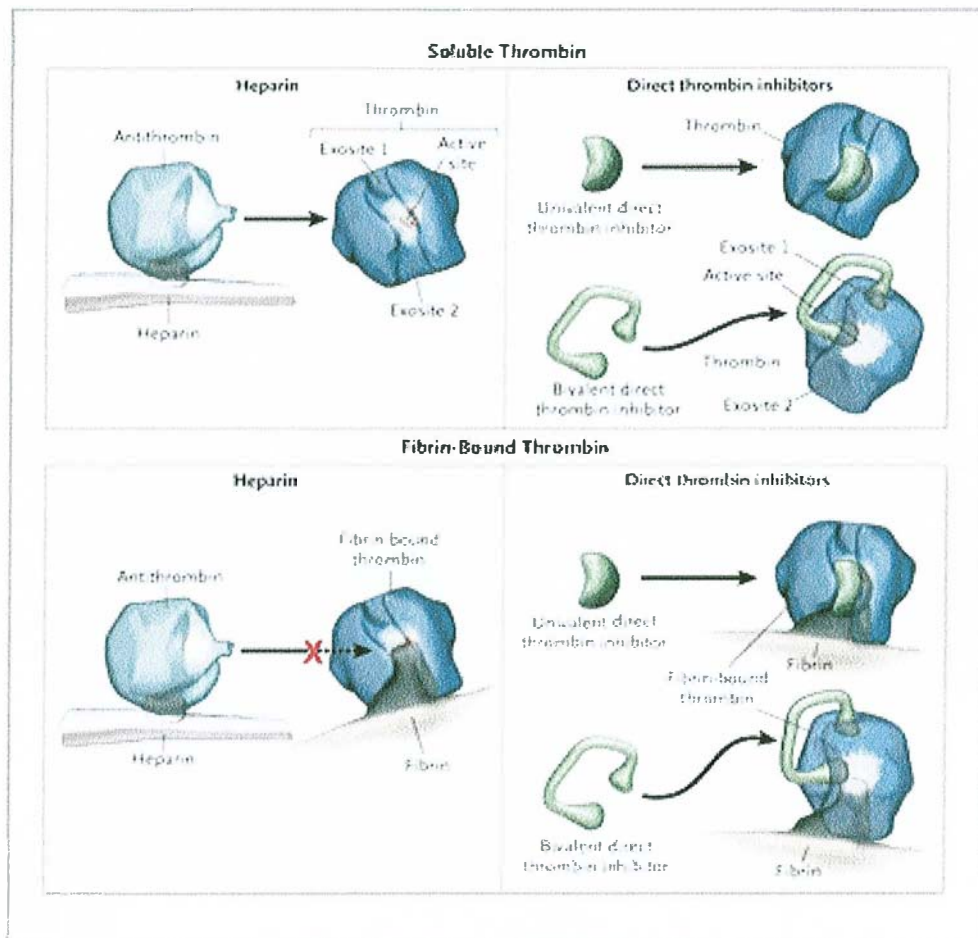


Figure n°20

Action des hirudines sur la thrombine libre et liée à un thrombus d'après [17]

(Cette figure, bien qu'en anglais, a été conservée pour son intérêt didactique).

5.1.5 Propriétés pharmacocinétiques

Les molécules, injectées par voie intraveineuse, telles que la bivalirudine et la lépirudine, ont une biodisponibilité complète et immédiate.

Par contre, avec la désirudine administrée par voie sous cutanée, les concentrations maximales sont observées environ 4 heures après l'injection.

La distribution se fait pour toutes les molécules dans le plasma et le liquide extracellulaire.

Les dérivés de l'hirudine sont catabolisés en acides aminés avec recyclage dans le pool de l'organisme.

Une partie des molécules sont, cependant, excrétées dans les urines sous forme inchangée.

5.1.6 Indications et posologies

Chaque molécule a obtenu l'AMM pour une indication différente.

- La bivalirudine est utilisé comme anticoagulant chez les patients qui subissent une intervention coronaire percutanée. La posologie recommandée est un *bolus* intraveineux de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion à raison de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention coronaire. La perfusion pourra être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'intervention. En cas d'insuffisance rénale, la posologie et le débit de la perfusion devront être ajusté.
- La désirudine est indiquée en prévention des thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique programmée. La posologie recommandée est de 15 mg de désirudine 2 fois par jour en sous-cutané. La première injection est effectuée 15 minutes avant l'intervention. Le traitement sera ensuite poursuivi en postopératoire à raison de 2 injections par jour pendant 9 à 12 jours.
- La lépirudine inhibe la coagulation chez les patients atteints d'une TIH de type II nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. La posologie initiale est de 0,4 mg/kg en *bolus* intraveineux, suivi de 0,15 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours. La posologie et le débit de perfusion devront être réduits en fonction de la clairance à la créatinine.

5.1.7 Surveillance du traitement

La première détermination du TCA doit être réalisée 4 heures après l'instauration du traitement. Puis il devra être contrôlé au moins 1 fois par jour afin d'adapter au mieux la posologie. Cependant toute valeur du TCA en dehors de la fourchette thérapeutique devra être confirmée avant d'envisager une modification posologique.

5.1.8 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation des dérivés de l'hirudine chez la femme enceinte [62]. Par principe de précaution, ces molécules ne doivent pas être administrées à la femme enceinte ou allaitante.

5.1.9 Effets indésirables

La majorité des effets indésirables constatés sont liés à un saignement: épistaxis, hématurie, hématomes pouvant aller jusqu'à l'hémorragie intra-crânienne ou un hémopéricarde.

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ainsi que des réactions anaphylactiques sont également rapportées.

5.1.10 Interactions médicamenteuses

Du fait de leur mécanisme d'action, l'utilisation combinée de médicaments anticoagulants, d'anti-agrégants plaquettaires ou de thrombolytiques, majore le risque de saignement. En cas d'association avec l'un de ces traitements, les paramètres biologiques et cliniques de l'hémostase doivent être régulièrement surveillés.

5.1.11 Contre indications

Elles sont identiques à celles des héparines.

5.2. Les inhibiteurs non peptidiques

5.2.1 Historique

Le premier représentant de cette nouvelle classe d'antithrombotique est le mélagatran.

La formule du mélagatran a été mise au point en observant l'action de la thrombine sur la molécule de fibrinogène. Sa structure est voisine de la partie du fibrinogène reconnue par la thrombine. Le mélagatran est donc un leurre qui détourne la thrombine de son objectif naturel. Initialement inactif par voie orale, le mélagatran a été modifié en ximélagatran, prodrogue active par voie orale. Les premières études conduites chez des volontaires sains puis chez des patients opérés pour prothèse totale de hanche ou du genou avaient donné des résultats encourageants [41].

Une AMM avait été octroyée en décembre 2003 pour les spécialités pharmaceutiques MELAGATRAN® (solution injectable 3 mg/0,3 ml) et EXANTA® (ximélagatran en comprimés pelliculés). Cependant, une toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques a été mise en évidence lors d'une étude clinique.

Aussi, le 14 Février 2006, le laboratoire a pris la décision de retirer du marché ces deux spécialités.

Un autre inhibiteur de la thrombine est disponible mais non commercialisé en France. Il s'agit de l'argatroban, analogue de l'arginine, obtenu par synthèse chimique, administrée par voie intraveineuse dans le traitement des TIH et dans l'angioplastie coronaire. Cette molécule a une demi-vie très courte et son métabolisme hépatique en fait un agent de choix en cas d'insuffisance rénale.

5.2.2 Le dabigatran

Le dabigatran est le seul inhibiteur direct de la thrombine administré par voie orale, actuellement disponible.

Tableau n°18

Présentation du dabigatran

Molécule	Spécialité	Dosages	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Dabigatran étexilate	PRADAXA®	75 mg 110 mg	gélules	Voie orale

5.2.3 Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate est une prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse, catalysée par une estérase présente dans le plasma et dans le foie.

Le dabigatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine.

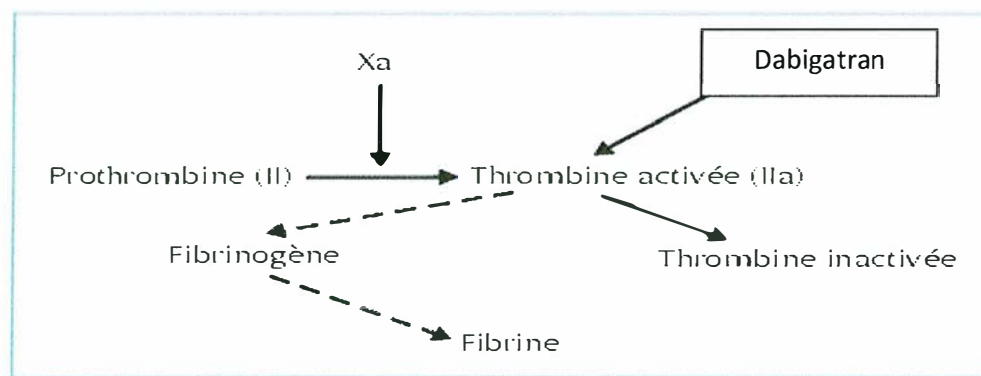


Figure n°21

Mécanisme d'action des inhibiteurs directs de la thrombine d'après [64]

5.2.4 Structure

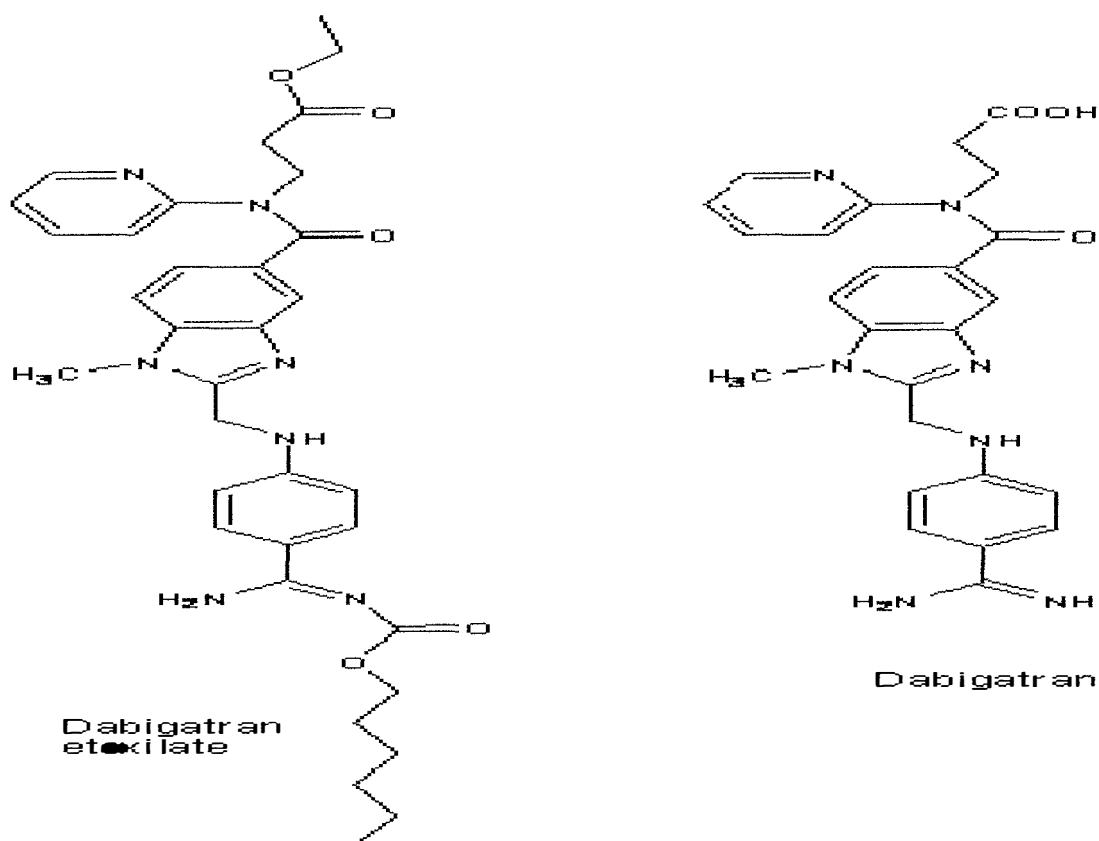


Figure n°22

Structure chimique du dabigatran d'après [64]

5.2.5 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption du dabigatran étexilate est lente, les concentrations plasmatiques sont maximales au bout de 6h. Par contre, après quelques jours de traitement, l'absorption est plus rapide avec des concentrations plasmatiques maximales observées 2 h après la prise.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (environ 35 %) et indépendante de la concentration. La distribution est essentiellement plasmatique (Vd entre 60 et 70 l)

Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O et 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale du dabigatran dans le plasma.

Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée.

5.2.6 Indications et posologies

Le dabigatran est indiqué en prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou.

La posologie recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. L'instauration du traitement doit être effectuée 1 à 4 h après l'intervention.

La durée du traitement recommandée varie de 10 jours (prothèses du genou) à 28 à 35 jours (prothèse de hanche).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans, la posologie recommandée est de 150 mg/j, soit 2 gélules de 75 mg en une prise.

5.2.7 Surveillance du traitement

Une surveillance clinique étroite est recommandée pendant toute la durée du traitement mais aucune surveillance biologique n'est conseillée.

5.2.8 Grossesse et allaitement

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Cependant, le risque potentiel chez la femme enceinte n'est pas connu. Le dabigatran ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue chez la femme enceinte. De plus, le traitement doit être interrompu pendant l'allaitement.

5.2.9 Effets indésirables

PRADAXA® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen visant à surveiller principalement les risques hémorragique et d'atteinte hépatique.

- Risque hémorragique : l'incidence des hémorragies, toutes sévérités confondues, est de 13,8% des patients traités par PRADAXA®. Elle est dépendante de la dose administrée et de l'état de la fonction rénale. Une surveillance clinique étroite doit donc être mise en place chez les patients à risque hémorragique accru (insuffisance rénale modérée, patients âgés ou pesant moins de 50 kg).
- Risque d'atteinte hépatique : actuellement, les résultats des essais cliniques semblent indiquer que la molécule possède un faible potentiel hépatotoxique. L'hépatotoxicité reste étroitement surveillée en raison des résultats observés avec le ximélagatran. Un bilan hépatique devra donc être réalisé avant l'instauration du traitement.
- D'autres effets indésirables sont décrits : insomnies, œdèmes, thromboses veineuses profondes, sécrétions des cicatrices opératoires, atteintes du système gastro-intestinal (nausées, vomissements, constipation).

5.2.10 Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'existe, à ce jour, aucun antidote au dabigatran. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue.

5.2.11 Interactions médicamenteuses

- Le dabigatran est un substrat de la P-Glycoprotéine (P-gp), transporteur d'efflux. Des interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-glycoprotéine sont donc attendues et surveillées.
- L'association avec les anticoagulants et les anti-agrégants plaquettaires n'est pas recommandée. Seules les HNF peuvent être administrées à des posologies nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux.

- En raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée en cas de prescription concomitante avec des AINS.

5.2.12 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion organique susceptible de saigner
- Troubles de l'hémostase
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Association avec la quinidine

VI. Inhibiteur direct du facteur Xa : le rivaroxaban

6.1 Spécialité

A ce jour une seule spécialité a obtenu l'AMM en Septembre 2008. Elle est commercialisée depuis le mois de Mai 2009.

Tableau n°19

Le rivaroxaban

Molécule	Spécialité	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
rivaroxaban	XARELTO®	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

6.2 Structure

Le rivaroxaban a été développé par les laboratoires Bayer® sous le nom de Bay-59-7939.

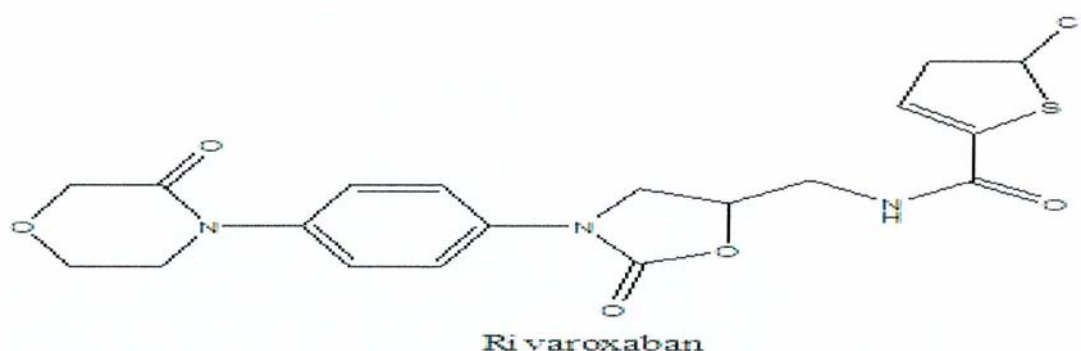


Figure n°23

Structure chimique du rivaroxaban d'après [64]

6.3 Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct (sans l'intermédiaire de l'AT III), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa.

6.4 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du rivaroxaban est élevée (80 à 100%). Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après la prise.

La liaison aux protéines plasmatiques est importante, majoritairement avec l'albumine.

Le métabolisme du rivaroxaban implique le CYP3A4 et des mécanismes indépendants des cytochromes.

Le rivaroxaban est également un substrat de la P-gp.

L'élimination se fait par voie rénale et par voie fécale.

6.5 Indication et posologies

Le rivaroxaban est indiqué en prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

La posologie recommandée est de 10 mg/j en une prise orale. La dose initiale doit être prise entre 6 et 10 h après l'intervention chirurgicale.

La durée du traitement dépend du risque thrombo-embolique veineux de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale. En effet pour les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale de la hanche, une durée de 5 semaines est recommandée. Par contre pour les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale du genou, la durée recommandée est de 2 semaines.

6.6 Surveillance du traitement

Aucune surveillance des paramètres de la coagulation n'est recommandée pendant le traitement [62].

6.7 Grossesse et allaitement

Par manque de données et par principe de précaution, XARELTO® est contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'allaitement.

6.8 Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation du rivaroxaban doit être faite avec précautions. Par contre, chez les patients dont la clairance à la créatinine est inférieure à 15 ml/min, l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée.

6.9 Effets indésirables

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans le cadre de trois études de phase III sur un total d'environ 4570 patients. Des saignements ont été notés chez 3,3% des patients et une anémie chez 1% des patients. Les autres effets indésirables fréquents sont les nausées, une élévation de la gamma glutamyl transférase et des transaminases.

En cas de complications hémorragiques, aucun antidote n'est, à ce jour, disponible. De plus la molécule se liant fortement aux protéines plasmatiques, une dialyse ne serait pas efficace.

6.10 Interactions médicamenteuses

- Des interactions médicamenteuses sont attendues avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp.
- Une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement anticoagulant concomitant.
- Une augmentation du risque de saignement est attendue en cas d'administration concomitante avec des AINS ou des anti-agrégants plaquettaires.

6.11 Contre indications

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance à la créatinine inférieure à 15 ml/min.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

3^{ème} partie

Discussion

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie à haut risque, du fait de ses conséquences potentielles, mais aussi des complications liées à son traitement.

Les héparines sont généralement bien tolérées et sont prescrites pour de courtes durées. Cependant, leur origine animale et la survenue d'une TIH sont les principales sources de préoccupation.

Un traitement par AVK requiert une plus grande implication du patient car il est susceptible de retentir sur sa qualité de vie.

Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique occupe une place essentielle dans la prise en charge des patients atteints de maladie thrombo-embolique, afin de réduire les complications hémorragiques et/ou thrombotiques tout en préservant sa qualité de vie.

Elle vise à rendre le patient « acteur », par un partage des connaissances et des compétences pour qu'il intègre la maladie et son traitement dans sa vie quotidienne.

Les moyens d'y parvenir sont nombreux et reposent sur une équipe multidisciplinaire comprenant, entre autres, le médecin, le pharmacien et l'infirmier.

I. Les héparines

Les traitements par héparine ont comme principal inconvénient de nécessiter des injections quotidiennes, voire pluriquotidiennes. De plus, la survenue d'une TIH doit rester à l'esprit de tout professionnel de santé impliqué dans le suivi d'un patient traité par héparine.

L'origine animale des héparines représente également un frein à leur utilisation. Leur large prescription, notamment à titre préventif, a contribué ces derniers temps à des périodes d'approvisionnement difficile par manque de matières premières (poumon de bœuf, intestin de porc).

Par ailleurs, une récente affaire d'adultération par de la chondroïtine persulfatée d'origine porcine est venue entacher cette classe thérapeutique en générant une augmentation de la fréquence et de la gravité des réactions d'hypersensibilité. Cet événement a conduit, en Mars 2008, au retrait de deux lots d'héparine sodique et, en mai 2008, au retrait de onze lots d'énoxaprine [20]. A cette époque, l'AFSSAPS a également recommandé de restreindre l'utilisation des HBPM à la voie sous cutanée.

Le recours aux pentasaccharides obtenus par synthèse chimique, ainsi que l'arrivée récente des inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa, constituent une alternative très intéressante dans ce contexte.

Ces médicaments doivent cependant bénéficier d'une surveillance rapprochée en raison du faible recul sur leur profil d'effets indésirables.

II. AVK et iatrogénie

2.1 Etude EMIR 2007

Les résultats de l'étude EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) permettent de disposer de données actualisées sur l'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux [58].

❖ Méthode

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique, financée par l'AFSSAPS, menée pendant 14 jours consécutifs par le réseau des 31 CRPV, sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales tirés au sort parmi l'ensemble des CHU et CH de France métropolitaine.

Les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'un diagnostic soit posé. Le diagnostic d'effet indésirable était discuté entre les médecins cliniciens et l'équipe de chaque CRPV.

Tous les cas d'effets indésirables étaient revus et analysés de façon centralisée par un comité d'évaluation, comprenant des pharmacologues et des cliniciens.

❖ Résultats

63 établissements hospitaliers ont participé à cette étude, 2 692 patients ont été inclus, 97 effets indésirables ont été identifiés pour 167 médicaments.

Les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment incriminés (26 %), suivis par les médicaments à visée cardiovasculaire, comprenant les AVK (21,6 %), puis les antinéoplasiques et les immunomodulateurs (16,8 % respectivement).

Ces résultats ont permis d'obtenir une estimation globale du nombre d'hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux.

Ainsi, le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux en France a été estimé, en 2007, à 143 915 hospitalisations, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60 %.

❖ Le cas des AVK

Si l'on considère la classe des anticoagulants dans les médicaments imputés, les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3 % des hospitalisations).

Les accidents hémorragiques liés aux AVK arrivaient au premier rang des accidents iatrogéniques médicamenteux.

Le rôle des AVK dans la iatrogénie médicamenteuse, a conduit l'AFSSAPS à relancer, en 2008, une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK en impliquant l'ensemble des professionnels de santé concernés ainsi que les patients. L'objectif est de renforcer la coordination des soins au même titre que l'information et l'éducation thérapeutique du patient.

2.2 Approche du coût des effets indésirables liés aux AVK

Un récent travail entre le service de neurochirurgie du CHU de Nancy et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine a été mené dans le but d'étudier rétrospectivement les facteurs pronostiques des hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par AVK. Cette étude recensait, sur une période de 82 mois (mars 2000 à décembre 2006), 186 cas d'hémorragies intracrâniennes survenues au cours d'un traitement par AVK [13].

L'analyse des données a permis, dans un deuxième temps, d'évaluer le coût direct de cet effet indésirable en additionnant le coût des journées d'hospitalisation, celui d'une consultation spécialisée de contrôle six semaines après la sortie d'hospitalisation et la réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale. Avec une durée moyenne d'hospitalisation de 26 jours, l'évaluation du coût moyen direct par patient s'élevait à 38 644 €. Considérant que les hémorragies intracrâniennes représentaient entre 8 et 10 % des hémorragies graves sous AVK, le coût de la prise en charge des hémorragies intracrâniennes lors d'un traitement par AVK pouvait être estimé, en France, à environ 61,5 millions d'euros par an [14].

2.3 Les cliniques d'anticoagulants

La première clinique d'anticoagulants (CAC) a été créée en 1949 aux Pays Bas. Depuis de nombreuses autres structures identiques ont vu le jour dans plusieurs pays européens.

En France, c'est le plus souvent un médecin spécialiste qui initie le traitement anticoagulant et le médecin traitant qui prend en charge le suivi. Des CAC commencent à se mettre en place, la première ayant ouvert en 1998 au CHU de Rangueil à Toulouse.

L'AFSSAPS a contribué à une étude (« COMPARE ») dont l'objectif était de comparer les résultats cliniques obtenus chez des patients traités par AVK en fonction du mode de surveillance : réseau spécialisé (CAC) ou réseau conventionnel (médecins généralistes).

Contrairement à ce qui est observé dans d'autres pays, il ne semble pas que le risque d'événements thrombotiques et hémorragiques majeurs soit réduit lorsque les patients sont pris en charge par un réseau de soins spécialisés. Une nouvelle étude, coordonnée par le « Centre de Référence et d'Education des AntiThrombotiques » d'Ile de France est prévue [58].

2.4 Le carnet patient « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK »

Ce document a été élaboré en 2004. Il permet au patient de noter régulièrement les résultats de son INR mais également de signaler son traitement à tous les professionnels de santé. Il permet également au patient de trouver des réponses à des questions pratiques concernant la prise de ce médicament et les risques qu'il implique.

Dans la majorité des cas c'est le médecin prescripteur qui délivre le carnet à son patient.

Mais afin d'étendre sa diffusion, les carnets sont distribués par l'intermédiaire de la Fédération française de Cardiologie et le Cespharm (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française auprès des pharmaciens d'officine et des laboratoires).



Figure n°24

Carnet patient « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK »

2.5 Autosurveillance de l'INR

Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Cette goutte de sang est ensuite appliquée sur une bandelette puis insérée dans le lecteur. L'utilisation des dispositifs permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR.

Dans le cadre d'une surveillance en automesure, le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé.

Dans le cadre d'une surveillance en autocontrôle, le patient ajuste en plus la posologie de son traitement en fonction du résultat du test.

L'autosurveillance concerne à la fois l'automesure et l'autocontrôle.

La Haute Autorité de Santé a évalué l'intérêt, dans le système de santé français, de rembourser ou non des dispositifs d'automesure chez les patients recevant un traitement anticoagulant par AVK. Suite à cette évaluation, elle recommande ce remboursement chez les enfants. En revanche elle ne le recommande pas chez les adultes dans les conditions actuelles, considérant que la priorité se situe aujourd'hui dans l'éducation thérapeutique des patients adultes et des professionnels concernés.

Le Coaguchek® XS est l'un des deux dispositifs d'automesure de l'INR pris en charge pour les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours. Ce dispositif et ses bandelettes et lancettes associées, distribués en Europe depuis 2006, sont disponibles en France en pharmacie depuis le Juillet 2008.

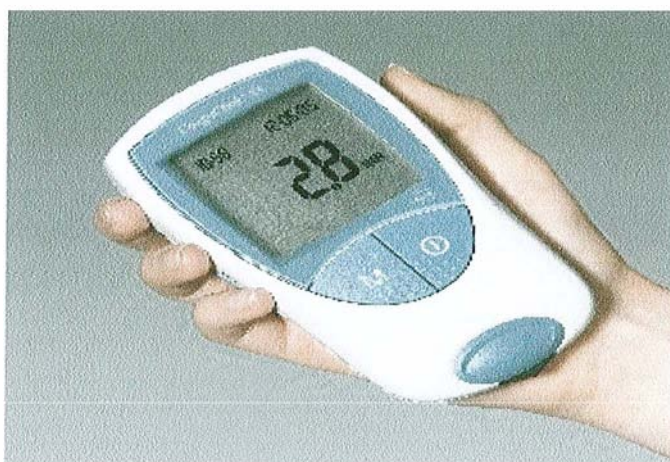


Figure n°25

Coaguchek®, système d'autosurveillance de l'INR

2.6 Le cas du PREVISCAN®

Le PREVISCAN® reste l'AVK le plus utilisé en France alors que des millions de patients de par le monde sont traités par des dérivés coumariniques. Son métabolisme met en jeu des cytochromes P450 mais n'a fait l'objet d'aucune étude publiée. Il est donc difficile d'appréhender aujourd'hui la variabilité inter-individuelle des patients traités par PREVISCAN® [44].

Actuellement, une enquête de satisfaction est en cours dans les officines dans le cadre de la commercialisation d'une nouvelle forme galénique de PREVISCAN® dont la sécabilité est améliorée. Celle-ci devrait permettre un meilleur respect des posologies comprenant des fractions de comprimés ($\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$...).

2.7 Conseils aux patients

Le pharmacien d'officine intervient après l'annonce du diagnostic et la prescription de l'AVK par le médecin. Il joue un rôle important d'accompagnement et d'éducation thérapeutique auprès des patients.

Les règles d'or à respecter sont les suivantes. Le rôle du pharmacien est de les transmettre et de les expliquer aux patients.

- La prise du médicament doit être régulière. Une bonne observance est nécessaire à l'efficacité du traitement mais également afin d'éviter les effets indésirables. Pour cela, la prise doit se faire toujours à la même heure, le soir de préférence et en respectant la dose prescrite.
- Le patient doit remplir son carnet de suivi en notant ses prises et les résultats des INR.
- Encas d'oubli de prise inférieur à 8 h, expliquer au patient qu'il peut prendre son traitement. Par contre, si l'oubli est supérieur à 8 h, il vaut mieux attendre le lendemain et prendre la posologie habituelle. Dans les deux cas, il faut conseiller au patient de noter son oubli dans son carnet et d'en informer son médecin.

- Un contrôle de l'INR doit être réalisé au moins une fois par mois.
- Les signes pouvant évoquer un surdosage doivent être surveillés : saignement des gencives, du nez, hémorragie conjonctivale, présence de sang dans les urines, hématomes, présence de sang dans les selles...mais également fatigue inhabituelle, pâleur ou malaise pouvant évoquer un saignement interne non visible. Dans toutes ces situations il faut orienter le patient vers un médecin.
- Un grand nombre de médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des AVK. Ainsi, toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un médicament) doit inciter à pratiquer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après.
- Le patient doit être mis en garde vis-à-vis de l'automédication. Cette surveillance peut être effectuée par l'utilisation du dossier pharmaceutique.
- Le patient doit informer les autres professionnels de santé de la prise d'un traitement anticoagulant (dentistes, infirmiers, kinésithérapeutes...).
- Tout épisode susceptible de modifier l'équilibre entre AVK et vitamine K (diarrhée) doit être signalé au médecin.
- L'effet anticoagulant des AVK varie en fonction de la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Certains aliments particulièrement riches en vitamine K (laitue, épinards, chou, brocoli, chou-fleur, abats) sont à consommer avec modération. Les apports en vitamine K doivent être stables dans le temps. Une alimentation équilibrée est recommandée.
- Eviter les sports violents, se protéger lors du bricolage et du jardinage.

Conclusion

La meilleure connaissance de la physiologie de la coagulation et des facteurs de variation inter-individuelle a amélioré la prise en charge de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants.

L'avènement des HBPM dans les années 1980, a permis de mieux définir les règles d'utilisation des héparines et de préciser les mécanismes de nombreux effets indésirables.

La synthèse du pentasaccharide, puis l'arrivée d'inhibiteurs synthétiques directs de la thrombine et du facteur Xa, constituent vraisemblablement une alternative de choix dans plusieurs situations (TIH, adultération...).

La mise au point des « héparines par voie orale » serait une avancée majeure dans ce domaine.

Enfin, la prise de conscience de la iatrogénicité liée aux AVK permettra de mieux cerner les cofacteurs de risque liés à la survenue d'effets indésirables.

Il demeure néanmoins que l'amélioration réelle de la balance bénéfice/risque des anticoagulants nécessite le rôle actif du pharmacien.

Situé à l'interface entre le prescripteur et le patient, le pharmacien, peut et doit s'assurer de la compréhension et de l'observance du patient vis-à-vis de son traitement, éléments indispensables à l'efficacité de tout médicament et particulièrement des anticoagulants.

Il est également l'interlocuteur privilégié dans le domaine de la surveillance et de la tolérance, composantes nécessaires à la gestion du risque des anticoagulants.

Références Bibliographiques

1. Alsaleh KA, Al-Naser SM, Bates SM, Patel A, Warkentin TE, Arnold TM.
Delayed-onset HIT caused by low-molecular-weight heparin manifesting during fondaparinux prophylaxis.
Am J Hematol 2008; 83: 876-8.
2. Aouizerate P, Guizard M.
Prise en charge des thrombocytopénies induites par l'héparine.
Thérapie 2002 ; 57 : 577-88.
3. Avioli LV.
Heparin induced osteoporosis: an appraisal.
Adv Exp Med Biol 1975; 52: 375-87.
4. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, Loverde ME, Heddleston LN, Lear JL
A prospective study of heparin induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry.
Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 862-9.
5. Bellucci S, Han ZC, Caen J.
Effets de l'héparine sur la mégacaryocytopoïèse.
Ann Med Interne 1997 ; 148 : 150-3.
6. Bernard J, Bessis M, Binet JL.
Histoire illustrée de l'hématologie de l'Antiquité à nos jours.
Roger Dacosta edit. Paris. 1992 : 279 pages.

7. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, Jaillon P, Beaune P, Laurent-Puig P, Becquemont L, Lorient MA.

Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acénocoumarol sensitivity.

Blood 2005; 106: 135-40.

8. Boneu B, Casenave JP.

Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation.

Boehringer Ingelheim edit. 2^{ème} édition révisée.1997 : 281 pages.

9. Bonnet F, Moralt P, De Witte S, Beranrd N, Lacoste D, Beylot J.

Accidents hémorragiques des HBPM : 15 observations.

Rev Med Interne 2001 ; 22 : 761-3.

10. Bordenave L.

Aspect biologique : la place des D-dimères dans le diagnostic et le suivi de la maladie thrombo-embolique.

Médecine Nucléaire –Imagerie fonctionnelle et métabolique 2001 ; 25 : 475-9.

11. Bounameaux H, Vogel J.

Les nouveaux anticoagulants.

Schweiz Med Forum 2005 ; 5 : 1143-6.

12. Camou F, Viallard JF, Caubet O, Pellegrin JL.

La thrombocytose: un effet secondaire méconnu de l'héparinothérapie.

Presse Med 2006 ; 35 : 58-60.

13. Colnat-Coulbois S, Cosserat F, Klein O, Audibert G, Virion JM, Trechot P, Pinelli C, Civit T, Auque J.

Hémorragies intracrâniennes et anticoagulants oraux : étude des facteurs pronostiques à partir d'une série de 186 cas.

Neurochirurgie 2008 ; 54 : 680.

14. Cosserat F, Colnat-Coulbois S, Klein O, Audibert G, Petitpain N, Tréchet P, Auque J.

Approche du coût des hémorragies intracrâniennes survenant chez des patients traités par antivitamine K : pertinence ou impertinence ?

Rev Med Interne-Epub-2009.

15. Denervaud-Vampouille M, Subtil D, Hachulla E, Valat AS, Trillot N, Hatron PY, Ducloy AS, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Lambert M, Jude B, Devulder B, Puech F.

Tolérance des HBPM au 1^{er} trimestre de la grossesse : expérience monocentrique.

Rev Med Interne 2002; 23: 523s.

16. Desprez D, Blanc P, Larrey D, Michel H.

Hémorragie digestive favorisée par une hypocoagulation excessive due à une interaction médicamenteuse piroxicam-antagoniste de la vitamine K.

Gastroenterol Clin Biol 1992 ; 16 : 906-7.

17. Di Nisio M, Middeldor S, Büller HR.

Direct thrombin inhibitors.

N Engl J Med 2005; 353: 1028-38.

18. Dollery C.

Therapeutic Drugs.

Churchill Livingstone edit. 2nd edition. Edinburgh. 1999.

19. Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J Helft G.
Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine.
Rev Mal Respir 1999 ; 16 : 961-74.
20. Etude EMIR 2007.
Les matinées avec la presse.
AFSSAPS 25 septembre 2008.
21. Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL.
Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes.
Ann Dermatol Venerol 2001 ; 128 : 25-30.
22. Gallais V, Bredoux H, Rancourt MF, Dallot A, Salama J, Laroche L.
Toxidermie à l'héparine.
Presse Med 1996 ;25 :1040.
23. Gazzaniga V, Ottini L.
The discovery of platelets and their function.
Vesalius 2001; 7: 22-6.
24. Gil H, Fest T, De Waizières B, Desmurs H, Dupond JL.
Ostéoporose induite par l'héparine : à propos d'un cas.
Rev Med Interne 1998; 19: 520-2.
25. Gilson B, Aymard JP, Trechot P, Bindi P, Netter P, Gay G.
Thrombocytopenie et néphropathie tubulo-interstitielle associées à la prise de fluindione.
Therapie 1991 ; 46 :390-1.

26. Grateau G, Chauvenet L, Oudard S, Bachmeyer C, Capron L, Horellou MH, Samama MM.

Accidents hémorragiques graves lors d'un traitement par héparine de bas poids moléculaires.
A propos de deux observations.

Rev Med Interne 1997 ; 18 : 411-5.

27. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L.

Heparin : mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety.

Chest 1992; 102: 337-51.

28. Hylek EM, Heiman H, Skates S.

Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation.

J Am Med Assoc 1998; 279: 657-62.

29. Jorpes E.

The chemistry of heparin.

Biochem 1935; 29: 1817-30.

30. Leclerc-Foucras S, Mertes PM, N'Guyen P.

Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques, médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance ?

Ann Fr Anesth Rea 2005 ; 24 : 862-70.

31. Lecompte T, Boiteau R, Richard X, Luo SK, Lecrubier C, Burdin M, Samama M.

Thrombopénie grave sous tedelparine avec embolie pulmonaire et coagulopathie de consommation.

Presse Med 1991 ; 20 : 563.

32. Lefrère JJ, Guyon F, Horellou MH, Conard J, Samama M.

La résistance aux AVK. Six observations.

Ann Med Interne 1986 ; 137 : 384-90.

33. Levesque H.

L'histoire des traitements anticoagulants.

Rev Med Interne 2004; 25: 315-7.

34. Mc Lean J.

The discovery of heparin.

Circulation 1959; 19: 75-8.

35. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Rio L, Vedia C.

Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (FRAGMIN®) in patients with venous thrombo-embolism and contra-indications to coumarin.

Thromb Haemost 1992; 68: 652-6.

36. Pachter HL, Riles TS.

Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. A prospective randomized study.

Ann Surg 1977; 186: 669-74.

37. Pieper PG, Balci A, Van Dijk AP.

Pregnancy in women with prosthetic heart valves.

Netherlands Heart Journal 2008; 16: 406-11.

38. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE.

Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose.

N Engl J Med 2005; 22: 2285-93.

39. Rizzieri DA, Wong WM, Gockerman JP.

Thrombocytosis associated with low-molecular-weight heparin.

Ann Intern Med 1996; 125:157.

40. Samama M.

Les 20 ans de l'INR.

Biotribune Magazine 2004 ; 11 : 37-8.

41. Samama M, Gerotziafas G.

Les nouveaux anticoagulants.

Ann Pharm Fr 2007 ; 65 : 85-94.

42. Schorderet M.

Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Frison-Roche edit. 3^{ème} édition. Paris. 1998.

43. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R.

Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance.

Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 702-10.

44. Siguret V.

Hypersensibilité et résistance aux antivitamines K.

Revue Francophone des Laboratoires 2008; suppl 399: 15-8.

45. Siguret V.

Surveillance biologique des patients âgés sous traitement anticoagulant.
Spectra Biol 2007 ; 160 :40-4.

46. Sollier C, Cambus JP, Mahé T, Drouet L.

Conduite pratique d'un traitement par AVK.

Le Concours Médical 2005 ; 127 : 1702-7.

47. Tardy-Poncet B, Reynaud J, Tardy B, Mahul P, Mismetti P, Beraud AM, Rebaud MA, Bayon M, Guyotat D.

Thrombopénie induite par l'héparine: traitement par l'Org 10172.

Presse Med 1996 ; 25 : 751-5.

48. Thijssen HH, Soute BA, Vervoot LM.

Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NADPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in vitamin K cycle.

Thromb Haemost 2004; 92: 797-802.

49. Thivolle L.

The determination of prothrombin.

Ann Biol Clin 1952; 10: 13-21.

50. Thompson Roby C.

Heparin osteoporosis. An experimental model using the rats.

J Bone Joint Surg 1973; 55: 606-12.

51. Triadou P.

Quelques éléments d'histoire de l'hématologie clinique.

Ann Biol Clin 2000; 58: 19-28.

52. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA.

A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement.

N Engl J Med 2001; 344: 619-25.

53. Velut JG, Boubli L, Lheureux G, D'Ercole C, Harlé JR, Bagnères D, Frances Y.

Héparines de bas poids moléculaires chez la femme enceinte : étude rétrospective de 119 observations.

Presse Med 2001 ; 30 : 635.

54. Velut JG, Paganelli F, Conard J, Gelisse R, Ricard P, Samama M, Bagnères D, Lévy S, Frances Y.

Résistance héréditaire aux AVK.

Ann Med Interne 1999 ; 20 (suppl 6): 517s.

55. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Robert RS, Gent M, Kelton JG.

Heparin induced thrombocytopenia in patients with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.

N Eng J Med 1995; 332: 1330-5.

56. Wilouin F, Baune B, Lidove O, Papo T, Farinott R.

Interaction entre le paracétamol et la fluindione : à propos d'un cas.

Thérapie 2006 ; 61 : 75-7.

57. Compte rendu de la commission nationale du 25 Novembre 2008

www.afssaps.fr

Consulté le 19 Mai 2009.

58. www.afssaps.fr.

Consulté le 4 Mai 2009.

59. Thesaurus des interactions médicamenteuses.

www.afssaps.fr

Consulté le 06 Avril 2009.

60. www.answers.com.

Consulté le 7 Mai 2009.

61. www.jle.com.

Consulté le 14 Mai 2009.

62. www.has-sante.fr.

Consulté le 4 Mai 2009.

63. www.lecrat.org.

Consulté le 25 Avril 2009.

64. www.pharmacorama.com

Consulté le 19 Mai 2009.

65. www.usherbrooke.ca/medecine_interne.com.

Consulté le 19 Mai 2009.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 juillet 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Amandine PLAZIAT-DECOURCELLE

Sujet :

Les anticoagulants : mise au point en 2009

Jury :

Président : Mr Gérard CATAU

Juges : Mr Philippe TRECHOT
Mme Nadine PETITPAIN,

Vu,

Nancy, le 25/05/2009

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

Mr Gérard CATAU

Mr Philippe TRECHOT

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE
CHU NANCY
Case Officielle n° 34
54035 NANCY CEDEX
Tél : 83.85.27.60
Fax : 83.32.33.44

Vu et approuvé,

Nancy, le 29 Mai 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.

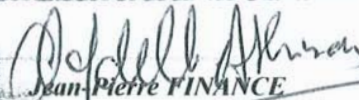

Chantal FINANCE
UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1
FACULTE de PHARMACIE

Vu,

Nancy, le 4.06.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,


Jean-Pierre FINANCE
C. CAPEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3306

TITRE

Les anticoagulants : mise au point en 2009.

Thèse soutenue le 2 juillet 2009

Par Amandine PLAZIAT-DECOURCELLE

RESUME :

Depuis la plus haute antiquité, le sang et son rapport à la vie ont attiré l'attention des hommes et des médecins.

Si de nos jours le processus physiologique de la coagulation est en grande partie élucidé, la pathologie thrombo-embolique est devenue une préoccupation majeure de par sa fréquence et sa gravité.

La possibilité de la prévenir et de la traiter grâce aux substances anticoagulantes motive depuis de nombreuses années la recherche de l'anticoagulant idéal.

L'amélioration réelle de la balance bénéfice/risque des anticoagulants nécessite le rôle actif du pharmacien.

MOTS CLES :

Anticoagulants Héparines Antivitamines K Histoire Coagulation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Philippe TRECHOT, Docteur en pharmacie Praticien hospitalier CHU Nancy	Pharmacologie	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle